



obliteration with ethibloc. *Z. Gastroenterol.* 1994; 32: 45—46.  
13. Saba P., Galeone F., Salvadonna F. et al. Therapeutische Wirkung von Silimarin bei duroh Psychopharmaka verursachten chornischen Hepalopatien *Gazz med. Ital.* 1976 135(4), 236-251.  
14. Campos R., Garrido A., Giuerra R., Valenruela A. Sylibinin

dihemisuccinate protects against depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Medica*, 1989, 55, 417-419.

15. Ferenci P., Dracosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silimarin treatment in patients with currhosis of the liver. *J. Hepatol*, 1989, 9, 105-113.

**Відомості про авторів:** Коваленко С.М. д.х.н., завідувач кафедри управління якістю НФаУ;  
Коваленко Св.М. к.ф.н., доцент кафедри управління якістю НФаУ; Губін Ю.І. к.ф.н., доцент кафедри управління якістю НФаУ; Прохватило О.І. к.ф.н., доцент кафедри ЗТЛ НФаУ.  
Адреса для листування: м. Харків, вул. Блюхера, 4 НФаУ т. 8(057) 67-88-52

УДК: 616.379-008.64-092:616.154:577.175.722

**В.Д. Сыволап, В.Г. Каджарян, Д.А. Лашкул, С.М. Киселев**

## **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

*Запорожский государственный медицинский университет*

*Продолжение (начало в предыдущем номере)*

**Диуретики.** Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, могут оказывать и негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего ХС и ТГ. Петлевые диуретики также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы. В Российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием больных с МС и АГ индапамид-ретард проявил себя как препарат способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида-ретард при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известными из литературных источников выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена [7].

**β-блокаторы.** В последние годы были созданы высокоселективные β<sub>1</sub>-блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Особое место среди препаратов с β-блокирующим действием занимает карведилол, эффекты комбинированной бета- и альфа-блокады проявляются в снижении общего и периферического сосудистого сопротивления. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для бета-блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью β<sub>1</sub>-блокады.

**Блокаторы кальциевых каналов.** Исследования NORDIL, HOT продемонстрировали положительное влияние АК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев сахарного диабета при

терапии АК. Безопасность применения АК на метаболическом уровне продемонстрирована в крупных исследованиях [36].

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).** Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом ИАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ. Кроме того, некоторые представители этого класса, например периндоприл, благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей способны снижать инсулинорезистентность. Это было продемонстрировано результатами исследований, в которых терапия периндоприлом наряду с хорошим антигипертензивным эффектом, приводила к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению показателей углеводного и липидного обмена у больных АГ с МС и СД типа 2 [12].

Некоторые липофильные антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агониста к PPAR-γ рецепторам. К таким препаратам относятся телмисартан, ирбесартан [8]. В исследованиях LIFE, VALUE, SCHARM и других назначение АРА достоверно уменьшало риск развития СД типа 2.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов.** Из группы препаратов центрального действия в настоящее время широко применяются недавно созданные агонисты I2-имидазолиновых рецепторов, которые не вызывают синдрома отмены и других многочисленных побочных эффектов своих предшественников, таких как клофелин, метилдопа. Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен [28].

**α-адреноблокаторы.** Обладают способностью снижать



ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение альфа-адреноблокаторов может вызывать постуральную гипотензию.

**Фибраты.** Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание общего холестерина на 20-25%, ТГ на 40-50% и повышает ХС ЛПВП на 10-15%, что значительно снижает риск инфарктов, инсультов и смерти, связанной с ИБС [30]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ИБС было показано, что применение безафибрата на 30% снижало риск развития СД [55]. Несмотря на то, что липидмодифицирующие свойства фибратов используют около 40 лет, только недавно было установлено, что эти свойства определяются их способностью активировать PPAR $\alpha$ . Фенофибрат, помимо гиполипидемических свойств, обладает способностью повышать уровень адипонектина плазмы на 15% и чувствительность к инсулину [42].

В связи с неоднозначным отношением к назначению тиазидиндионов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а сахарный диабет считается состоянием высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и отнесен Американской кардиологической ассоциацией к СС3, следует обратить внимание на уже известные и рекомендованные группы препаратов – **статины**. На сегодняшний день они стали самыми популярными препаратами в мире. Первым показанием к назначению статинов была гиперхолестеринемия, сейчас область применения статинов гораздо шире и возможности применения статинов не ограничиваются одним только нарушением липидного обмена. Одновременно расширился спектр заболеваний, при которых показана терапия статинами. В последнее время активно обсуждаются вопросы применения статинов в управлении СД 2 типа [38]. Кроме того, сахарный диабет часто сочетается с другими состояниями высокого риска осложнений СС3, такими как АГ и гиперхолестеринемия, что делает необходимым назначение препаратов, способных снизить этот риск.

Результаты UKPDS показали, что интенсивный контроль гликемии достоверно снижает риск микрососудистых осложнений диабета, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность [53]. Эффективность статинов в плане снижения риска осложнений СС3 у больных СД 2 подтверждена рядом исследований. В Scandinavian Simvastatin Survival Study было получено первое указание на то, что снижение общего холестерина и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС. По результатам этого исследования, снижение ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий как у больных СД, так и у лиц без диабета, однако, польза снижения липопротеинов у диабетиков оказалась выше, чем у лиц без

диабета (снижение риска коронарной смерти и инфаркта миокарда на 55% и 32% соответственно) [49]. Следующее крупное исследование Heart Protection Study убедительно доказало эффективность применения статинов у пациентов с СД 2 без клинических признаков ишемической болезни сердца. Применение симвастатина по сравнению с плацебо статистически значимо снижало коронарную смертность на 20%, а частоту развития первого нефатального ИМ – на 37% [37].

Результат снижения уровня ХС ЛПНП с помощью аторвастатина у больных СД был продемонстрирован в исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study), включавшем 1 600 пациентов, из которых у 20% установлен СД 2-го типа. Все участники были разделены на две группы: обычного лечения и регулярно получавших аторвастатин. В группе регулярного лечения аторвастатином риск первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация) снизился на 51% против группы сравнения. В подгруппе СД этот показатель был еще более выраженным по сравнению с контролем – на 58% [16].

В этих исследованиях пациенты с СД составляли лишь часть всех включенных пациентов, и вывод об эффективности статинов при СД был сделан на основании анализа подгрупп, но результаты этих рандомизированных плацебо-контролируемых исследований соответствуют всем требованиям доказательной медицины.

Ключевыми исследованиями статинов при СД, включавшими только пациентов с этим заболеванием, являются CARDS и ASPEN. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study стало первым крупным испытанием эффективности применения статинов для первичной профилактики ИБС, включавшем только больных СД 2. В результате исследования основной комбинированный показатель частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода: острого коронарного заболевания, инсульта или выполнения реваскуляризации миокарда в группе аторвастатина оказался на 37% ниже, чем в группе плацебо [25]. Однако исходный пороговый уровень ХС ЛПНП, при котором применение статинов у больных СД 2 типа можно считать обязательным, не определен. Исследователи CARDS полагают, что «один уровень ХС ЛПНП не может определять назначение или неназначение статинов пациентам с диабетом 2 типа, и после завершения этого исследования основной клинический вопрос заключается уже не в выяснении целесообразности применения статинов у всех больных СД 2 типа, а в том, существуют ли среди них лица с настолько низким риском развития СС3, чтобы можно было отказаться от использования статинов» [47]. Важным является также то, что в исследованиях CARDS и HPS эффективность лечения статинами оказалась независимой от исходного уровня холестерина крови. Считается, что положительные эффекты статинов определяются не только непосредственным влиянием на синтез ХС, но и не менее важными плейотропными эффектами: улуч-



шением функции эндотелия, антиоксидантным эффектом, стабилизацией атеросклеротической бляшки, противовоспалительным действием, подавлением тромбообразования. Считается, что эти эффекты статинов проявляются раньше, чем гиполипидемическое действие, которое достигает максимума после 3 мес. лечения.

Исследование ASPEN (AtorvaStatin as Prevention of CHD Endpoints in patients with Non-insulin dependent diabetes mellitus) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнение аторвастатина в дозе 10 мг в сутки и плацебо у пациентов с СД и относительно низкими (как и в исследовании CARDS) уровнями липидов: у больных, перенесших инфаркт миокарда или интервенционную процедуру, ХС ЛПНП – не выше 3,6 ммоль/л, у больных без признаков ИБС – не выше 4,1 ммоль/л. Но исследование ASPEN не продемонстрировало значимого снижения первичной комбинированной точки и вторичных точек при сравнении эффектов аторвастатина и плацебо. Не установлено достоверного влияния аторвастатина и при отдельном анализе групп первичной и вторичной профилактики. Тем не менее, как отмечают исследователи ASPEN, это исследование указывает, что множественность факторов риска сердечных заболеваний при СД нуждается в индивидуализированном подходе к лечению [43].

С целью сравнения эффективности липидснижающей терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа португальскими учеными был выполнен мета-анализ опубликованных рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Липидснижающая терапия, назначенная с целью первичной профилактики, была одинаково эффективна как у пациентов с СД 2, так и без него. Снижение риска первого неблагоприятного клинического исхода, связанного с поражением коронарных артерий, составило 21% у больных СД 2 и 23% у лиц без СД на фоне терапии статинами. При анализе РКИ по вторичной профилактике осложнений ССЗ среднее снижение риска коронарных событий было сходным, однако абсолютное снижение риска оказалось в 3 раза больше в группах вторичной профилактики, чем в группах первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Кроме того, выявлен ряд различий в группах вторичной профилактики между диабетиками и лицами без СД. Снижение риска нефатального инфаркта миокарда на фоне терапии статинами составило 39% у больных СД 2 и 29% у лиц без СД, снижение риска смерти от коронарных событий – 30% у пациентов с СД 2 и 21% у лиц без диабета, снижение риска инсульта – 36% и 22%, снижение реваскуляризации миокарда – 30 и 23% соответственно. Таким образом, польза вмешательства оказалась выше у пациентов с СД, особенно при вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий [27].

Помимо многократно доказанной липидснижающей эффективности, статины обладают рядом дополнительных полезных свойств. Статины способны воздействовать

на стабильность атеросклеротической бляшки, чему в настоящее время придается решающее значение в предотвращении сердечно-сосудистых событий. Механизм этого воздействия заключается в непрямо́й активации PPAR-рецепторов. Известно, что в результате подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы под влиянием статинов уменьшается количество мевалоновой кислоты, промежуточного продукта синтеза холестерина. Мевалоновая кислота в нормальных условиях стимулирует продукцию специфических белков, которые снижают чувствительность PPAR-рецепторов. Таким образом, снижение синтеза мевалоновой кислоты способствует активации PPAR-рецепторов под влиянием физиологических стимулов, к которым относятся в первую очередь СЖК. Уровень СЖК при СД 2 резко повышен, что увеличивает значимость этого механизма действия статинов при сахарном диабете. Активация PPAR-рецепторов, расположенных в моноцитах и макрофагах, ведет к снижению продукции факторов тканевого воспаления, а активация PPAR-рецепторов эндотелиальных клеток приводит к снижению продукции эндотелина-1 и повышению выработки оксида азота, что в совокупности стабилизирует атерому и уменьшает опасность разрыва атеросклеротической бляшки [1].

Плейотропные эффекты аторвастатина представлены в исследовании, где оценивали влияние комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином у больных СД 2-го типа на биомаркеры воспаления [23]. Пациентам с СД 2-го типа и гиперлипидемией (n = 30) назначали розиглитазон в дозе 4 мг/сут в течение 3 месяцев, в последующие 3 месяца – аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Изучали уровни воспалительных биомаркеров: высокочувствительного СРБ, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), растворимого лиганда CD40, адипонектина и липидный профиль. Все показатели определяли до начала исследования, после монотерапии розиглитазоном и после комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином. После монотерапии розиглитазоном уровень СРБ снизился на 26%, уровень адипонектина увеличился на 192%, уровни ММП-9, растворимого лиганда CD40 не изменились. После комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином уровень С-реактивного белка (СРБ) снизился дополнительно на 23%, уровень адипонектина увеличился на 124%, а уровни ММП-9, CD40, ХС, ХС ЛПНП снизились достоверно. Таким образом, комбинированная терапия аторвастатином и розиглитазоном не только улучшила липидный профиль, но и привела к достоверному снижению уровней воспалительных маркеров.

К другим эффектам статинов, способным повлиять на сердечно-сосудистый риск, относятся противовоспалительный, антиагрегантный и антиоксидантный. Перечисленные эффекты не зависят от гиполипидемического действия статинов, и значение их возрастает по мере получения все больших доказательств в пользу воспалительной теории атерогенеза [9]. В качестве подтверждения возможной роли плейотропных эффектов статинов в сни-



жении риска сердечно–сосудистых событий многие рассматривают раннее проявление благоприятного клинического эффекта статинов: через 6 месяцев после начала лечения в исследовании WOSCOPS, и через 7 месяцев – в LIPID. Считается, что само по себе снижение уровней липидов сказалось бы на клиническом течении заболевания значительно позже [19]. Кроме того, значимостьплейотропных эффектов статинов в снижении риска сердечно–сосудистых осложнений подтверждается в ретроспективном анализе исследования PROVE–IT TIMI 22, где было показано, что наибольшую пользу от лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут. получили те пациенты, у которых одновременно с уменьшением концентрации ХС ЛПНП крови произошло снижение уровня СРБ [51]. Помимо влияния на риск осложнений ССЗ, плейотропные эффекты статинов могут оказывать воздействие на развитие микрососудистых осложнений при сахарном диабете. Статины снижают содержание в плазме С–реактивного белка, подавляют синтез провоспалительных цитокинов: ФНО–а, ИЛ–1, ИЛ–6 и ИЛ–8, а также способствуют улучшению регионарного кровотока посредством воздействия на выработку оксида азота [9]. Кроме того, статины обладают способностью улучшать функцию эндотелия. За три месяца лечения в российском исследовании ФАРВАТЕР произошло достоверное улучшение эндотелий–зависимой вазодилатации на 52%, увеличение растяжимости на 45% и уменьшение жесткости сосудистой стенки на 25%, при этом достоверной разницы между группами пациентов, получавших разные дозы аторвастатина, не выявлено [10]. Таким образом, в исследовании ФАРВАТЕР был продемонстрирован положительный эффект терапии аторвастатином на эндотелиальную функцию сосудов.

Эндотелиальная дисфункция при СД проходит три стадии, последняя из которых характеризуется истощением эндотелия и гибелью клеток. Однако даже на этой стадии при адекватном лечении (коррекция гипергликемии, дислипидемии и АГ) возможно начало репаративных процессов в эндотелии. Следует отметить, что это свойство статинов проявляется даже при использовании малых доз и для этого не требуется продолжительного лечения. Таким образом, положительные эффекты применения статинов в управлении СД 2 заключаются не только в коррекции дислипидемии и снижении риска осложнений ССЗ, но и в улучшении функции эндотелия, антиагрегантном и антиоксидантном действии. Хорошо известно, что к моменту установления диагноза СД 2 типа у большинства больных уже имеются микрососудистые осложнения, а также те или иные атеросклеротические нарушения. В настоящее время обсуждаются вопросы начала терапии на стадии предиабета с целью профилактики этого заболевания и предотвращения развития осложнений. Возможны следующие стратегии коррекции предиабета: помимо изменения образа жизни, эффективность в профилактике диабета доказана для метформина, росиглитазона и акарбозы. В опубликованных результатах показано,

что интенсивная коррекция гипергликемии на стадии нарушения толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак способствовала снижению частоты развития СД, однако не снижала риск сердечно–сосудистых осложнений. Препараты, действие которых направлено на коррекцию углеводного обмена, могут в небольшой степени повлиять на профилактику сердечно–сосудистых событий только посредством замедления развития сахарного диабета и, конечно, не способны соперничать в эффективности со статинами. Таким образом, создаются предпосылки для начала терапии статинами на стадии предиабета с целью коррекции атеросклеротических нарушений. К тому же теоретически это позволит замедлить развитие СД 2, так как нарушение липидного обмена – основная точка приложения действия статинов – представляет собой одно из ключевых звеньев в патогенезе СД 2.

В настоящее время лишь небольшое число больных СД 2 получают гиполипидемическую терапию статинами даже при наличии ССЗ [44]. По данным эпидемиологического исследования ОСКАР, в клинической практике только 5,3% больных из пациентов, имеющих факторы риска развития осложнений ССЗ, получают гиполипидемическую терапию статинами, причем только 4,3% достигают целевых уровней липидов [13].

«Инфаркт миокарда можно рассматривать как эквивалент фактора риска предиабета», делают вывод американские ученые, которые оценивали частоту развития сахарного диабета у пациентов, в предшествующие 3 месяца перенесших инфаркт миокарда и исходно не страдавших СД. За среднее время наблюдения 3,2 года у 12% участников развился СД. Среди пациентов без исходной гипергликемии натощак у 33% развились либо СД, либо гипергликемия натощак. Этот показатель возрастал до 62% при снижении порога гипергликемии натощак до 5,6 ммоль/л. По данным мультивариационного анализа, независимыми клиническими факторами риска СД или гипергликемии натощак были возраст, гипертония, прием бета–блокаторов. Прием липидснижающих средств обладал протективным эффектом, снижая риск СД на 22% ( $p=0.001$ ). Кроме того, у лиц, неспособных выполнить пробы с физической нагрузкой, также был выше риск развития СД или гипергликемии натощак. Отказ от курения, контроль веса, средиземноморская диета могут снизить этот риск и поэтому особенно важны у лиц, перенесших инфаркт миокарда [39].

В настоящее время есть убедительные научные доказательства и клинические данные, подтверждающие необходимость широкого использования статинов для активной первичной и вторичной профилактики атеросклероза у больных не только с уже манифестированным СД 2, но и при проявлениях ИР. Результаты исследований свидетельствуют о том, что гиполипидемическая терапия показана больным СД 2, даже если у них нет клинических признаков ИБС или высокого уровня ХС. Кроме того, терапия статинами может быть эффективна для предотвра-



щения развития СД 2 и его микрососудистых осложнений. Это открывает новые грани плейотропных свойств статинов и акцентирует важность назначения данной группы у пациентов с проявлениями ИР. В лечении больных СД терапия статинами должна занимать, по меньшей мере, такое же место, как контроль уровня глюкозы крови и контроль артериального давления.

Статины имеют широкий спектр показаний к назначению. Целью приведенного обзора, является привлечь внимание врачей разных специальностей на проблему назначения статинов нашим пациентам. Ведь, все еще остается на достаточно низком уровне процент назначения данной группы препаратов даже пациентам с манифестной ИБС, дислипидемией, тогда как уже имеются данные о высокой эффективности первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа.

#### Перспективные направления

ИР представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на инсулин. Поскольку действие инсулина не ограничивается регуляцией обмена глюкозы в организме, а подразумевает участие в обмене других веществ (белков, жиров), функционировании клеток эндотелия, процессах роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, экспрессии генов, последствия ИР – гораздо глубже и многограннее, чем нарушения метаболизма углеводов. ИР участвует в патогенезе различных кардиоваскулярных заболеваний и связана с развитием ГИ, дислипидемии, АГ, атерогенезом, эндотелиальной дисфункцией. ИР препятствует реализации нормальных адаптационных реакций и способствует усугублению повреждения миокарда при каких-либо неблагоприятных воздействиях, стимулируя глюкозотоксичность, липотоксичность, избыточную активацию симпатической нервной системы, воспаление, оксидативный стресс, процессы фиброза тканей [17, 21, 60]. Важным представляется изучение этих вопросов в контексте проблемы кардиомиопатий. В экспериментах на животных показана возможность развития инсулинрезистентной кардиомиопатии [59].

Сочетание нескольких экзогенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний требует подбора комплексных схем лечения, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, модифицирующих дислипидемию. Изначально коррекция метаболических нарушений осуществляется с помощью немедикаментозного подхода — изменение стереотипа питания с ограничением калорийности пищи, увеличение физической активности. Если изменение образа жизни у пациентов с высоким риском атеросклероза или атерогенных дислипидемий не приводит к желаемым результатам, то в этом случае необходимо медикаментозное лечение. С целью коррекции абдоминального ожирения и постпрандиальной липемии возможно использование орлистата, сибутрамина, при наличии гипергликемии, гиперинсулинемии целесообразно назначение бигуанидов, акарбозы. Артериальная гипертензия предусматривает разные комбинации препаратов улучшающих чувствительность периферичес-

ких тканей к инсулину – ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, индапамид, высокоселективные  $\beta$ -блокаторы (карведилол), антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты имидазолиновых рецепторов. Кроме того, ИР сопутствует дислипидемия, что требует назначения гиполипидемических препаратов из группы статинов и фибратов.

Проблема ИР далеко не однозначна. Однако уже сегодня доказано, что ИР – важный феномен, лежащий в основе развития как СД 2 типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний, и ее коррекция является эффективным методом их профилактики и лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александров А.А. Статины и сахарный диабет: стабилизация «распадающихся» бляшек? // *Consilium medicum*. – 2003. – том 5. – №9.
2. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология / / *Эфферентная терапия*. – 2000. – № 2. – С. 3-15.
3. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
4. Громнацкий Н. И., Медведев И. Н., Кондратова И. В. Изменение внутрисосудистой активности тромбоцитов больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и его коррекция ловастатином (МедостагиномR) // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 5. – С. 258-262.
5. Грунди С.М. Медикаментозная терапия метаболического синдрома: минимизация развивающегося кризиса полипрагмазии // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2007. – №11. – с. 2-25
6. Мамедов М. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // *Кардиология*. – 2000. – № 2. – С. 83-89
7. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина - программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома // *Consilium medicum*. – 2006. – 8(5). – С. 46-50.
8. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом // *Consilium medicum*. – 2006. – №8. – С. 25-30.
9. Сусеков А.В. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // *Справочник поликлинического врача*. – 2005. – том 5. – №6.
10. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: часть 2. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. – 6(3). – С. 68–75.
11. Хоффман К. Патогенез инсулинорезистентности и инсулиннезависимого сахарного диабета // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2007. – №12. – с. 17-27
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М., Сергиенко В.Б. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика // *Consilium medicum*. – 2003. – №5(2). – С. 61-64.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – №5(5). – С. 58–63.
14. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International;



National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1132–1133.

15. *Abassi F, Chu J.W, McLaughlin T. Et al.* Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53, №2. – P. 159–164

16. *Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al.* Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220–228

17. *Banerjee S., Peterson L.R.* Myocardial metabolism and cardiac performance in obesity and insulin resistance // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2007. – Vol. 9 (2). – P. 143–149.

18. *Bartnik M., Ryden L, Ferrari R., et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across // *Europe. Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1880–1890.

19. *Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al.* for the POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 946–955.

20. *Carmina E.* Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome // *Minerva Gynecol.* – 2006. – Vol. 58(2). – P. 109–114.

21. *Cersosimo E., DeFronzo R.A.* Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 22 (6). – P. 423–436.

22. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al,* for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 486–494.

23. *Chu C.S., Lee K.T., Lee M.Y. et al.* Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – № 5. – P. 646–650.

24. *Coleman RL, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR.* A cardiovascular risk calculator for type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54 suppl.1. – P. 172.

25. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.* on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.

26. *Corona G., Mannucci E., Schulman C., Petrone L., Mansani R., Cilotti A., balercia G., Chiarini V., Forti G., Maggi M.,* Psychobiologic Correlates of the Metabolic Syndrome and Associated Sexual Dysfunction // *Eur. Urol.* – 2006. – Mar.

27. *Costa J., Borges M., David C., Vaz Carneiro A.* Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 1115–1124.

28. *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al,* for the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.

29. *Despres J.* Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 8 (Suppl B). – P. B4–B12.

30. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators.* Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study;

a randomized study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 905–910.

31. *Diamant M., Heine R.J.* Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence // *Drugs.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1373 – 1405.

32. *Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.

33. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Luc F Van Gaal, Aila M Rissanen, Andre J Scheen, Olivier Ziegler, Stephan Rossner,* for the RIO-Europe Study Group // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1389–1397.

34. *Ford E.S., Giles W.H.* A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 75–81.

35. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2008 – Vol. 28(1). – P. 88–136.

36. *Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342(13). – P. 905–912.

37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 2005–2016.

38. *Henry N.* Ginsberg REVIEW: Efficacy and Mechanisms of Action of Statins in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2006. – Vol. 91. – P. 383–392.

39. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Dr Dariush Mozaffarian MD, RosaMaria Marfisi MS, Giacomo Levantesi MD, Maria G Sillelta MS, Luigi Tavazzi MD, Gianni Tognoni MD, Franco Valagussa MD and Roberto Marchioli MD* // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 667–675.

40. *Kahn S. E.* The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, №1. – P. 3–19.

41. *Kendall D.M., Rubin C.J., Mohideen P.* Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual ( $\alpha/\gamma$ ) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 1016–1023

42. *Koh K.K., Han S.H., Quon M.J. et al.* Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1419–1424.

43. *Knopp R.H.* Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN): Response to Gazi and Mikhailidis // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, № 11. – P. 2561–2562.

44. *Leiter L.A., Betteridge D.J.* The AUDIT Study: a worldwide survey of physicians attitudes about diabetic dyslipidaemia // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53 (suppl 2):A28.

45. *McFarlane S., Banerij M., Sowers J.* Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 713–718.

46. *Nissen SE, Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – p. 2457 - 2471.



47. *O'Riordan M.* CARDS published: Atorvastatin reduces the risk of first CVD event by 37% in type 2 diabetics // Aug 19, 2004. Available at: [www.theheart.org](http://www.theheart.org)
48. *Peterson L.R.* Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8 (6). – P. 451-456.
49. *Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al.* Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease: A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 614–620.
50. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition // *Annual Review of Medicine.* – 1993. – Vol. 44. – P. 121–131.
51. *Ridker RM, Morrow DA, Rose LM, et al* Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/l and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE IT-TIMI 22 trial // *JACC.* – 2005. – Vol. 45(10). – P. 1644–1648.
52. *Rosen CJ.* The rosiglitazone story – lessons from an FDA advisory committee meeting // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 844-846.
53. *Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I., Stratton IM.* The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56) // *Clin. Sci. (Lond).* – 2001. – Vol. 101. – P. 671–679.
54. *Swinburn BA, Carey D, Hills AP.* Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab.* May 2005;7(3):254-62
55. *Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2197-2202.
56. *Thiazolidinediones and Heart Failure. A teleo-analysis.* *Sonal Singh, MD, Yoon K. Loke, MBBS, MD and Curt D. Furberg, MD, PHD* // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2148-2153.
57. *Van Gaal, L. F. et al.* Effects of cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1389-1397.
58. *Wilcox R. et al.* Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROactive (PROactive 10) // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 712-717.
59. *Witteles R.M., Fowler M.B.* Insulin-resistant cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment options // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51 (2). – P. 93-102.
60. *Wong C., Marwick T.H.* Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2007. – Vol. 4 (8). P. 436-443.
61. *Yusuf S., Hawken S., et al.* INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366(9497). – P. 1640-1649

**Сведения об авторах:**

Сыволоп Виктор Денисович, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ЗГМУ; тел. 233-61-75,  
Каджарян Виталий Георгиевич, к.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ;  
Лашкул Дмитрий Андреевич, к.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ;  
Киселев Сергей Михайлович, к.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ЗГМУ.