

# РЕФЕРАТ

## Сахарный диабет и сердце

Распространенность ишемической болезни сердца среди больных сахарным диабетом в 2-4 раза превышает заболеваемость этой патологией в остальной популяции. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных СД-ом.

Факторы риска ССЗ при диабете включают:

- гипергликемию;
- артериальную гипертензию;
- гиперинсулинемию;
- дислипидемию;
- нарушения коагуляции, а также дисфункцию тромбоцитов и эндотелия.

При сахарном диабете отмечаются сосудистые осложнения двух основных типов:

- макроангиопатия/атеросклеротическое поражение крупных сосудов/
- микроангиопатия/проявляющаяся в ретинопатии, диабетической нефропатии, нейропатии и, возможно, поражении мелких сосудов сердца/.

Макроангиопатия у больных диабетом развивается в более молодом возрасте и выражена в большей степени. Это поражение чаще развивается у женщин. У больных диабетом без анамнестических признаков ИБС риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений такой же, как и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Патология крупных сосудов - одна из главных причин смертности при диабете 2 типа. Высокой частоте этой патологии при диабете способствуют многие факторы. Один из них - **артериальная гипертензия**. Повышенное артериальное давление почти в два раза чаще встречается у людей с диабетом, чем без него. В недавнем исследовании Группы по проспективному изучению диабета в Великобритании подчеркивается большое значение артериальной гипертензии и хорошего контроля артериального давления у людей с диабетом 2 типа. **Информация, полученная из свидетельств о смерти**

**показывает, что в 4,4% смертей, основной причиной которых врачи считали диабет, в качестве сопутствующего заболевания указывалась также гипертоническая болезнь. В то же время, в 10% случаев с основной причиной смерти гипертонической болезни был отмечен также диабет. До 75% связанных с диабетом сердечно-сосудистых осложнений можно отнести за счет артериальной гипертензии. Эти наблюдения послужили основанием для рекомендаций более активного снижения артериального давления (а именно, до < 130/85 мм рт. ст.) при сочетании диабета с повышенным давлением. В самом деле, активный контроль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом 2 типа позволяет достичь клинически значимого снижения риска смертей, обусловленных диабетом и осложнениями, связанными с диабетом, уменьшить также риск прогрессирования диабетической ретинопатии, затормозить ухудшение остроты зрения.**

**Значительный предрасполагающий фактор, который вносит большой вклад в рост распространенности диабета в индустриально развитых странах -это ожирение, особенно мужеподобное (андроидное), или висцеральное. Висцеральная жировая ткань, располагающаяся вокруг сальника и брыжейки, относительно резистентна к антилиполитическому действию инсулина. Повышенная липолитическая активность в этой жировой массе приводит к тому, что в систему воротной вены поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК).**

**Увеличивающееся в результате количество жирных кислот в кровообращении, в свою очередь, способствуют резистентности к инсулину скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза - жирные кислоты.**

**Повышенное содержание СЖК подавляет очищение крови от инсулина печенью и стимулирует гликонеогенез в этом органе. Кроме того, повышенное воздействие СЖК на печень стимулирует синтез ее и высвобождение богатых триглицеридом липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Из-за периферической резистентности к инсулину понижается активность связанной с эндотелием липопротеинлипазы скелетных мышц и клеток жировой ткани. Липопротеинлипаза**

**отвечает за нормальный метаболизм богатых триглицеридом ЛОНП хиломикронных частиц. Таким образом, уровни триглицеридов повышаются в результате усиленного образования их в печени в сочетании с уменьшенным периферическим метаболизмом, при этом уровни липопротеидов высокой плотности уменьшаются вследствие понижения активности периферического метаболизма ЛОНП (таблица 1). Если суммировать вышесказанное, внутрибрюшное ожирение связано с повышением содержания СЖК в крови системы воротной вены, что предрасполагает к снижению очищения крови от инсулина в печени, к увеличению синтеза липопротеидов, что ведет к развитию резистентности к инсулину, т. е. к диабету 2 типа и к атеросклерозу сосудов. Висцеральное ожирение, резистентность к инсулину и 2 тип диабета связаны с повышением доли мелких, компактных частиц липопротеидов низкой плотности, обладающих повышенной атерогенностью и вносящих дополнительный вклад в развитие атеросклероза.**

#### Роль гиперинсулинемии в развитии ССЗ при диабете

Эндогенная гиперинсулинемия, которая часто имеет место на протяжении всей жизни у некоторых людей с диабетом 2 типа, потенциально может вносить вклад в риск атеросклероза сосудов. В этой связи представляется важным отметить, что не существует данных об усугублении атеросклероза за счет терапии инсулином, осуществляемой для контроля уровня глюкозы. Повышенное содержание липидов в скелетных мышцах способствует резистентности к инсулину и связанной с ней гиперинсулинемии, что сходно с процессами, происходящими при висцеральном ожирении.

**Таблица 1. Связь патологических изменений коагуляции, фибринолиза и состава липидов при диабете с повышенным риском сердечнососудистых заболеваний**

- 1. Повышенные уровни в плазме липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и липопротеида(а).**
- 2. Снижение холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме.**
- 3. Повышенное окисление липопротеидов.**
- 4. Повышенное гликозилирование липопротеидов.**
- 5. Повышенное количество мелких компактных частиц липопротеидов низкой плотности.**
- 6. Снижение активности липопротеинлипазы.**
- 7. Повышенные уровни в плазме факторов VII и VIII.**
- 8. Повышенные уровни фибриногена и ингибитора 1 активатора плазминогена.**

9. Увеличение числа комплексов тромбин-антитромбин.  
10. Пониженные концентрации антитромбина III, протеинов С и S.  
11. Пониженные концентрация активаторов плазминогена и фибринолитическая активность

**Эндогенная гиперинсулинемия может способствовать атеросклерозу посредством ряда механизмов. Высокие уровни инсулина стимулируют реакции, запускающие митоз, и повышают синтез ДНК в эндотелиоцитах и в гладких мышечных клетках сосудов. Инсулин стимулирует синтез как эндотелина, так и ингибитора активатора плазминогена, оба из которых являются факторами развития атеросклероза. Представляется, что значительная часть влияния инсулина на процессы роста и перестройки (ремоделирования) в сердечно-сосудистой системе происходит посредством следующих механизмов: 1) действие на рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в эндотелиоцитах/гладких мышечных клетках сосудов (ГМКС); 2) стимуляция синтеза ИФР-1 в ГМКС или в сердце (опосредованный механизм). Инсулин и ИФР-1 структурно сходны, к ним имеются общие рецепторы, которые запускают сходные цепи реакций. В отличие от инсулина, который не образуется в ткани сердечно-сосудистой системы и поэтому должен пройти сквозь эндотелий прежде, чем подействовать на ГМКС или на кардиомиоциты, ИФР-1 синтезируется самими этими клетками, и он поэтому с большей вероятностью действует посредством аутокринного/паракринного механизма. Накапливается все больше данных о том, что усиленные экспрессия и синтез ИФР-1 играют важную роль в гиперплазии мезангия и в гипертрофии левого желудочка - оба этих признака характерны для диабета. Таким образом, представляется вероятным, что многие атеросклеротические и пролиферативные изменения, объясняемые гиперинсулинемией, происходят посредством воздействия на рецепторы к ИФР-1: либо непосредственно самим ИФР-1, либо опосредованно высокими концентрациями инсулина.**

Нарушения коагуляции при диабете

У больных диабетом часто наблюдается повышенная предрасположенность к коагуляции (таблица 1). Имеет место увеличение концентраций факторов коагуляции - таких, как ингибитора 1 активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда (von Wiliebrand), фибриногена, фактора VII и комплексов тромбин-антитромбин, особенно в связи с патологией крупных и мелких сосудов и с плохим контролем гликемии. Уровни этих факторов, особенно фибриногена, фактора VII и комплексов тромбин-антитромбин имеют ключевое значение для сохранения первоначального матрикса сгустка после превращения фибриногена в фибрин в месте повреждения эндотелия. У людей с диабетом в плазме повышен уровень липопротеидов, особенно при плохом контроле гликемии. Ингибируя фибринолиз, повышенные уровни липопротеида(а) способны задержать тромболизис и способствовать прогрессированию бляшки. При диабете наблюдается также нарушение процесса ослабления образования сгустка, а также ослабление фибринолиза. Например, концентрации антитромбина III и протеина С у больных с диабетом снижаются, особенно при плохом контроле гликемии, причем эти концентрации возрастают при нормализации уровня глюкозы и других метаболических показателей.

#### **Патология тромбоцитов**

Агрегация и адгезия тромбоцитов обычно усилены у больных диабетом как 1, так и 2 типа (таблица 2). Эти функциональные нарушения, как представляется, связаны со значительным повышением мобилизации внутриклеточного кальция в тромбоцитах, усилением оборота фосфоинозиотида и фосфорилиции легких цепей миозина. При диабете мембраны тромбоцитов обладают повышенной текучестью, что, как считается, связано с соотношением холестерина и фосфолипидов в мембранах.

**Таблица 2. Патология функции тромбоцитов при диабете.**

- 1. Усиление адгезии тромбоцитов.**
- 2. Усиление агрегации тромбоцитов.**
- 3. Уменьшение выживаемости тромбоцитов.**
- 4. Усиление образования в тромбоцитах простаноидов-вазоконстрикторов.**
- 5. Уменьшение образования в тромбоцитах простациклина и других расширяющих сосуды простаноидов.**
- 6. Нарушение гомеостаза дивалентных катионов в тромбоцитах (а именно, снижение [Mg<sup>2+</sup>] и повышение [Ca<sup>2+</sup>]).**

7. Повышенное неферментативное гликозилирование белков в тромбоцитах.
8. Пониженное содержание в тромбоцитах полифосфоинозиотида (polyphosphoinositide).
9. Пониженное содержание в тромбоцитах образования окиси азота.
10. Повышенная фосфорилиция легких цепей миозина в тромбоцитах.

**Другой процесс, который, вероятно, ведет к повышению агрегации тромбоцитов, - это усиление гликозилирования белков в их мембранах. Кроме того, дислипидемия, сопровождающая диабет, способствует агрегации этих клеток - как прямым, так и опосредованным образом.**

#### Окислительный стресс (гликооксидация)

Образование в макрофагах интимы сердечно-сосудистой системы, в ГМКС и в кардиомиоцитах реактивных веществ с кислородом/свободных радикалов способствует окислительной модификации липидов и протеинов сердца и сосудов. Окисление, которое при диабете усилено, изменяет не только содержание фосфолипидов в липопротеидах низкой плотности (ЛНП), но также нарушает аминокислотные боковые цепи аполипопротеида В, что аналогично модификации, образующейся при ацетилировании (таблица 3). Вследствие этого окисленные ЛНП (окси-ЛНП) распознаются не классическими рецепторами к ЛНП, а, так называемыми, рецепторами-мусорщиками на макрофагах [53]. Захват ЛНП пенистыми клетками посредством механизма "сбора мусора" усиливается за счет окисления ЛНП. После захвата пенистыми клетками нарушается распад окси-ЛНП, что ведет к дальнейшему накоплению этих веществ в клетках. Окси-ЛНП токсичны по отношению к эндотелиоцитам, они отрицательно влияют как на их структуру, так и на их функцию. Окси-ЛНП усиливают адгезию циркулирующих моноцитов к поврежденному эндотелию и миграцию этих клеток в интиму сосудов. Окси-ЛНП также стимулируют образование хемоаттрактантов, которые повышают интенсивность такой миграции.

Гликозилирование (неферментативное присоединение глюкозы к белкам) изменяет структуру аполипопротеида В, который служит медиатором захвата ЛНП рецепторами. Поэтому гликозилирование аполипопротеида В делает частицу ЛНП более атерогенной (таблица 3). Гликооксидированные ЛНП усиливают образование пенистых клеток, агрегацию тромбоцитов и адгезию молекул к эндотелию.

Гликооксидированные ЛНП также обладают иммуногенными свойствами, приводя к формированию комплексов антител и липопротеидов, которые в сравнении с обычными ЛНП в большей степени стимулируют образование пенистых клеток и усиливают агрегацию тромбоцитов.

**Таблица 3. Изменения метаболизма за счет гликооксидации липопротеидов низкой плотности при диабете, значение этих изменений для сосудов.**

- 1. Гликозилирование аполипопротеина В (апоВ) при диабете усиливается.**
- 2. Гликозилирование апоВ уменьшает способность к распознаванию ЛНП классическими рецепторами.**
- 3. Повышенный захват и ослабление распада в макрофагах, что способствует образованию пенистых клеток.**
- 4. Повышенное накопление/ковалентное связывание в стенках сосудов.**
- 5. Стимуляция образования иммунных комплексов.**
- 6. Повышенная цитотоксичность по отношению к клеткам стенок сосудов.**
- 7. Повышенная подверженность окислительному повреждению**

**Таблица 4. Патология эндотелия сосудов, связанная с диабетом.**

- 1. Повышение в плазме уровня фактора фон Виллебранда.**
- 2. Повышенные экспрессия, синтез и концентрации в плазме эндотелина- 1.**
- 3. Пониженное высвобождение простациклина.**
- 4. Пониженное высвобождение эндотелием фактора релаксации и уменьшенная реактивность по отношению к NO.**
- 5. Нарушенная фибринолитическая активность.**
- 6. Повышенная прокоагулянтная активность эндотелиоцитов.**
- 7. Повышенное содержание тромбомодулина на поверхности эндотелиоцитов.**
- 8. Нарушение расщепления плазминогеном гликозилированного**

**фибрина.**

**9. Повышенные уровни конечных продуктов выраженного гликозилирования.**

**10. Повышенное образование аниона супероксида.**

**11. Повышенная проницаемость сосудов.**

**12. Нарушенная реактивность сосудов.**

**Гликооксидированные ЛНП, накопленные в интиме, имеют большую способность к соединению с белками окружающего матрикса посредством поперечных связей с участием глюкозы. После образования таких связей частицы ЛНП могут подвергаться еще более значительному гликозилированию и окислению.**

#### Дисфункция эндотелия

**Функциональная и анатомическая патология эндотелия обычно связана с диабетом (НО) в эндотелиоцитах, возможно, путем активации протеинкиназы С в (таблица 4). Как гипергликемия, так и дислипидемия способствуют дисфункции эндотелия. Гипергликемия приводит к уменьшению образования окиси азота ЭТИХ клетках. Такие изменения приводят к повышению выработки простагландинов-вазоконстрикторов, гликозилированных белков, молекул адгезии эндотелия и факторов роста тромбоцитов и сосудов, что в сумме повышает тонус сосудов и усиливает их проницаемость, а также пролиферацию и перестройку их структуры. Дисфункция эндотелия также включает ускоренное суживание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через эндотелий . Кроме того, гипергликемия усиливает образование матрикса в эндотелиоцитах, что может приводить к утолщению базальной мембраны. Она также вызывает повышение выработки ферментов, участвующих в синтезе коллагена, в частности, стимулирует синтез в эндотелиальных клетках коллагена IV и фибронектина. Кроме того, гипергликемия задерживает**

**репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток, отчасти путем усиления окислительных процессов и гликозилирования (гликооксидации).**

#### Диабет и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у женщин

Диабет устраняет типичные, связанные с полом различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и в частоте терминальной стадии почечной патологии. В популяции Framingham, включавшей людей в возрасте 50-59 лет, диабет оказался большим фактором риска у женщин, чем у мужчин. После ожирение у женщин, риск тяжелых проявлений ишемической болезни сердца при поправке на связанные с диабетом артериальную гипертензию, дислипидемию и диабете оказался в 2 раза выше, чем при отсутствии диабета. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Калифорнии, у женщин смертность выше при сочетании ССЗ и диабета, чем при отсутствии диабета. После поправок на другие факторы риска ССЗ, коэффициент риска составил при диабете 2,4 для мужчин и 3,5 для женщин. Кроме того, женщины с диабетом имеют большую вероятность умереть от инфаркта миокарда, чем мужчины с диабетом или женщины без диабета. Таким образом, как представляется, диабет сводит на нет ту защиту против ССЗ, которая имеется у женщин до менопаузы. Не вполне понятен тот механизм, посредством которого диабет нейтрализует защитное действие женских половых гормонов против ССЗ. Один из недавно описанных механизмов заключается во взаимодействии между гипергликемией и эстрадиолом в отношении регуляции выработки NO в эндотелиальных клетках. Гипергликемия уменьшает образование NO в эндотелиоцитах сосудов, медиатором которого выступает эстрадиол, что может способствовать ускорению развития атеросклероза у женщин с диабетом.

#### Диабетическое сердце

У многих людей с диабетом наблюдается диабетическая кардиомиопатия. Эта патология характеризуется диастолической дисфункцией с удлинением диастолической релаксации и цитозольным удалением кальция. Для диабетического сердца характерен фиброз миокарда, который может быть связан с нарушенным внутриклеточным метаболизмом NO и Ca<sup>2+</sup>, а также с пролиферативными процессами, обусловленными действием

**инсулина и/или инсулиноподобного фактора роста. Другие факторы, которые часто сопровождают диабет, - это артериальная гипертензия и дислипидемия; как представляется, они ускоряют развитие диабетической кардиомиопатии. Наличие ишемической болезни сердца также, вероятно, утяжеляют эту форму кардиомиопатии. Кроме того, гипергликемия играет основную роль в прогнозе ишемической болезни при диабете. В этой связи, при кислородном голодании миокард переключается от аэробного метаболизма жирных кислот к анаэробному метаболизму глюкозы. Высокий уровень гормонов стресса повышает уровни свободных жирных кислот (СЖК), которые мешают проникновению глюкозы в миоциты, что еще более усиливает ишемию. Эти явления могут объяснить повышенную смертность диабетиков от инфаркта миокарда.**

#### Аналогия между диабетическим гломерулосклерозом и атеросклерозом

Много сходства наблюдается между функцией, а также структурой почечного клубочка и элементов сосудистого русла. Эндотелиоциты выстилают и клубочек, и сосуды, а мезангиальные клетки - это модифицированные ГМКС, они образуются от тех же клеток-предшественников. Эндотелиоциты и мезангиальные клетки составляют до 85% клубочковых клеток, оба эти вида клеток вырабатывают цитокины и факторы роста, которые действуют аутокринным/паракринным путем, как и в сосудах. При диабете нарушена функция эндотелиоцитов и мезангиальных клеток, что, в частности, выражается в снижении выработки и высвобождения NO, а также простагландинов-вазодилататоров. И NO, и простагландины-вазодилататоры ослабляют рост/перестройку, обусловленные воздействием разнообразных факторов роста - таких, как ИФР-1, ангиотензин П, фактор роста из тромбоцитов, вазопрессин и эндотелин. Поэтому действие этих факторов роста при диабетическом гломерулосклерозе чрезмерно выражено.

Патофизиологические изменения при гломерулосклерозе и атеросклерозе аналогичны, и включают: пролиферацию/гипертрофию мезангия, накопление пенистых клеток, изменения внеклеточного матрикса, отложение аморфного осадка и прогрессирующий склероз. Патология мезангиальных клеток, в том числе, их разрастание - это отличительный признак этого процесса. Разрастание

мезангиальных клеток характеризуется гипертрофией/гиперплазией и чрезмерным образованием матрикса. Разрастание мезангиальных клеток, которое приводит к диффузному межкапиллярному склерозу, обычно развивается через 5-15 лет клинического течения диабета 1 типа. Нодулярный межкапиллярный склероз наблюдается у -25% людей с диабетическим гломерулосклерозом.

Базальная мембрана - это специализированный слой из внеклеточного матрикса, который состоит из протеингликанов, коллагена IV типа, ламинена (laminen) и энтактина/нитогена (entactin/nitogen), которые в совокупности составляют ячеистую структуру. Она в целом действует как сито, избирательно пропуская определенные вещества. Эта функция неуклонно угасает при диабете, что приводит к прогрессирующей протеинурии. Неферментативное гликозилирование коллагена IV и ламинена базальной мембраны и образование поперечных связей между ними вызывает изменение ее ультраструктуры и потерю ею избирательности в пропускной способности. Накапливаются конечные продукты неферментативного гликозилирования, которые связываются с мезангиальными клетками, что ведет к повышению образования фибронектина и других структурных белков. Таким образом, гипергликемия, способствуя неферментативному гликозилированию, приводит к развитию диабетического гломерулосклероза.

### Клинические данные

Стенокардия и ИМ у больных диабетом часто протекают атипично. Нередко встречаются безболевые инфаркты, это вызывает трудности в диагностике. Для пациентов с сахарным диабетом характерна высокая смертность от инфаркта миокарда. Инфаркты часто возникают повторно, отдаленные результаты лечения неудовлетворительные, сердечная недостаточность и разрывы желудочка встречаются чаще. Риск СН у мужчин, б-ых сахарным диабетом, повышен в 2.4 раза. У женщин - 5.1 раза по сравнению с пациентками, не болеющими СД. Диабетическая кардиомиопатия возникает даже если нет поражений основных венечных сосудов, что позволяет некоторым авторам выдвигать предположение о главенствующей роли микроангиопатии в патогенезе диабетического поражения сердца, которая проявляется сначала фиксированной тахикардией, а затем/если поражается и блуждающий нерв/ замедлением ЧЧС. Полная автономная блокада сердца не изменяется в зависимости от предъявляемых нагрузок.

Эхокардиографическое исследование выявляет нарушения систолической и диастолической функций миокарда. Нарушение диастолического заполнения левого желудочка является одним из самых ранних проявлений диабетической кардиомиопатии. В нескольких исс-ях

было показано, что у больных СД замедлено раскрытие митрального клапана, удлинен период предизгнания и укорочена систола. Все это способствует и нарушению заполнения и сократимости миокарда. В других работах было выявлено увеличение сократимости на ранних стадиях диабета. Причины левожелудочковой дисфункции, вероятно всего, множественны. Они являются последствиями как гипертонического, так и атеросклеротического поражений сердца.

#### Особые направления лечения ССЗ и почечной патологии при диабете

Показано, что несколько новых оральных гипогликемических препаратов влияют на ткани сердечнососудистой системы таким образом, что могут смягчать проявления диабетических ССЗ. Тиазолидиндионы (Thiazolidinediones), как продемонстрировано в ряде исследований, **уменьшают пролиферацию ГМКС и сократимость стенок сосудов. Метформин (Metformin) способствует захвату глюкозы ГМКС в сочетании с аутофосфорилированием рецепторов к инсулину и ИФР-1. Эти эффекты могут вести к преодолению резистентности сосудов к действию инсулина и ИФР-1, которая наблюдается при диабете 2 типа. Один из тиазолидиндионов - троглитазон (troglitazone) устраняет задержку диастолического расслабления в модели диабетической кардиомиооптии. Однако для того, чтобы доказать, что эти препараты влияют на смертность от ССЗ при диабете, необходимо провести проспективные контролируемые исследования заболеваемости и смертности при их использовании.**

Получена интригующая предварительная информация о том, что терапия ингибиторами ангионензин-превращающего фермента (АПФ) при ССЗ и патологии почек у больных диабетом, возможно, способна привести к положительным результатам. Полиморфизм гена АПФ связывают с **ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и диабетической нефропатией. Показано, что ингибиторы АПФ обладают рядом защитных эффектов против пролиферации и перестройки (ремоделирования) в сердечно-сосудистой системе. Однако необходимы клинические исследования по влиянию ингибиторов АПФ на смертность от ССЗ, чтобы определить, реализуется ли при этом их теоретическое защитное влияние на**

**сосуды в снижении частоты ССЗ при диабете. Ангиотензин II - это мощный стимулятор гипертрофии мезангиальных клеток, поэтому неудивительно, что ингибиторы АПФ подавляют этот процесс, как и прогрессирование диабетического гломерулосклероза. 5-летнее клиническое испытание терапии ингибиторами АПФ при диабете 2 типа на ранних стадиях диабетической нефропатии выявило долгосрочную стабилизацию функции почек и уровня протеинурии, причем этот эффект не зависел от степени снижения артериального давления. Учитывая то, что у людей с диабетом в целом более атерогенные частицы ЛНП, более низкие уровни липоротейдов высокой плотности и повышенные концентрации триглицеридов, рекомендуется, чтобы они получали терапию по схеме вторичной профилактики для снижения уровней ЛНП до <100 мг/дл. В терапии могут сыграть определенную роль и антиоксиданты, способные противостоять выраженному окислительному стрессу, присущему диабету. Например, пробукол (probucol), один из антиоксидантных препаратов, уменьшает окисление ЛНП при диабете 2 типа. Применение в схеме лечения в течение 4 месяцев витамина С у пожилых больных с диабетом 2 типа привело к повышению уровня глутатиона и уменьшению концентрации ЛНП. Инфузия витамина С в вены предплечья при диабете 2 типа приводит к улучшению вазодилататорной функции, связанной с эндотелием, что, вероятно, обусловлено немедленным очищением от свободных радикалов витамином С. У больных с диабетом 2 типа дополнительный прием витамина Е вызывает уменьшение агрегации тромбоцитов и снижение чувствительности ЛНП к окислению с участием меди. Эти чрезвычайно интересные данные говорят о необходимости проведения долгосрочных исследований по применению антиоксидантов при ССЗ. Наконец, у больных диабетом с диагностированными сопутствующими ССЗ представляется целесообразным лечение аспирином и, в особенности, отказ от курения. В самом деле, курение - это независимый фактор риска смерти при диабете, особенно у женщин, у которых риск смерти**

**от ССЗ в два раза выше.**