

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

© Ф. Е. Шадричев¹, Н. Н. Григорьева¹, А. Г. Залевская², Е. Б. Шкляр¹

¹ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр,

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

✧ В настоящее время основными способами предотвращения слепоты больных сахарным диабетом являются лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия. Однако эти методы лечения обладают серьезными побочными эффектами. Поэтому на протяжении многих лет ведутся поиски средств профилактики и лечения диабетической ретинопатии, которые не были бы столь травматичными. С учетом того, что нарушения липидного обмена являются одним из факторов риска развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета 2 типа, одним из приоритетных направлений может быть коррекция дислипидемии. Полученные в результате крупномасштабных исследований данные позволяют предположить, что применение фенофибрата может замедлять прогрессирование диабетической ретинопатии и уменьшать необходимость в лазерном лечении.

✧ **Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; дислипидемия; диабетическая ретинопатия; статины; фибраты.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) на протяжении многих лет остается социальнозначимым заболеванием, приводящим к инвалидизации и смертности больных вследствие сопровождающих его микро- и макрососудистых осложнений. Прогноз в отношении распространенности СД является далеко не утешительным, что, бесспорно, отразится и на частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из проявлений генерализованной микроангиопатии. Основными способами предотвращения ее появления и прогрессирования являются нормализация уровня гликемии и артериального давления. Однако в ряде исследований было показано, что, несмотря на стабильную компенсацию СД, у части пациентов состояние сетчатки продолжает ухудшаться [56, 57]. Коррекция дислипидемии может оказать дополнительное положительное влияние в плане предотвращения возникновения и прогрессирования ДР.

В настоящее время такие заболевания, как ожирение, СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стали рассматривать в качестве проявлений метаболического синдрома (МС), изучению которого с недавних пор уделяется особое внимание. Распространенность МС растет с каждым годом и, по некоторым оценкам, среди взрослого населения развитых стран она составляет до 20 % [6]. Понятие МС включает в себя комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, и, по мнению многих исследователей, имеет общую патогене-

нетическую основу — инсулинорезистентность, что означает ухудшение биологического эффекта инсулина. В последние годы предложены различные диагностические критерии МС, отличающиеся по количеству факторов и их пороговым значениям, однако имеется ряд компонентов, которые учитываются в любом определении МС: абдоминальное ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность/ гиперинсулинемия.

В 1999 г. рабочая группа Всемирной Организации Здравоохранения впервые предложила рассматривать ряд клинических критериев для формализации определения МС, выделив в качестве ведущего компонента инсулинорезистентность. Опубликованный документ носил название «Определение, диагностика и классификация сахарного диабета и его осложнений». Основной целью явилась новая редакция классификации и диагностических критериев СД 2 типа. Наряду с лабораторными признаками нарушений углеводного обмена в состав компонентов МС были включены следующие факторы риска ССЗ: висцеральное (абдоминальное) ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, микроальбуминурия. Согласно этим критериям, диагноз МС устанавливается на фоне одного из 4 вариантов нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность и/или гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа) и при наличии хотя бы двух из ниже перечисленных компонентов:

- артериальная гипертензия — систолическое артериальное давление (АД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.;
- гипертриглицеридемия — уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 0,9$ ммоль/л для мужчин, $< 1,0$ ммоль/л для женщин;
- абдоминальное ожирение — соотношение объем талии/объем бедер $> 0,9$ для мужчин, $> 0,85$ для женщин и/или индекс массы тела > 30 кг/м²;
- микроальбуминурия — уровень экскреции альбумина ≥ 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г [6].

В 2007 г. Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) на основании отечественных и зарубежных исследований были приняты критерии диагностики МС и определены приоритетные направления медикаментозного воздействия. Согласно этим рекомендациям, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертонии. Основанием для постановки диагноза МС являются наличие основного критерия, к которому относят центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух дополнительных критериев:

- артериальная гипертензия — систолическое АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.;
- гипертриглицеридемия — уровень ТГ плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л;
- снижение уровня ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин, $< 1,2$ ммоль/л для женщин;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л) [2].

Одним из ключевых факторов развития СД 2 типа и его осложнений является нарушение метаболизма липидов [33]. Если говорить об офтальмологических осложнениях СД, таких как пролиферативная ДР и макулярный отек, то также можно проследить связь между ними и нарушениями липидного обмена.

Так, уже в 1960–1970-х гг. W. F. van Eck (1959), A. H. Kissebah и соавт. (1975) предположили, что повышенный уровень липидов крови влияет на разви-

тие и течение ДР. В Питтсбургском исследовании по изучению эпидемиологии осложнений сахарного диабета отмечено, что высокий уровень ТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в течение 2 лет сопровождается прогрессированием ДР [44]. В исследовании ETDRS¹ было показано, что повышение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ было ассоциировано с развитием «твердых» ретинальных экссудатов. По мнению M. D. Davis (1998), «снижение повышенного уровня липидов... замедлит прогрессирование ДР». Kim C. H. с соавт. (1998) и Guerci V. с соавт. (1999) при обследовании небольшой группы пациентов с диабетической макулопатией предположили, что возможно липопротеин (а) является фактором риска развития макулопатии, хотя ранее в исследовании WESDR² этот факт не был обнаружен [31]. В работах T. A. Chowdhury с соавт. (2002) также отмечена связь между нарушениями липидного обмена и развитием макулопатии. Существует большое количество работ о течении ДР и нарушении метаболизма липидов, но все эти исследования выполнены на небольших выборках [21, 40, 41, 42].

Несмотря на то что патогенез ДР остается до конца неизученным, установлены факторы риска ее развития, к которым относится неадекватный гликемический контроль, гипертензия, длительность диабета. В настоящее время к ним можно отнести и атерогенную дислипидемию. Изучение патогенеза ДР является важным для понимания механизма развития заболевания и разработки новых возможностей лечения и предотвращения его прогрессирования. В частности, появление новых способов эффективной коррекции липидного обмена, возможно, позволит уменьшить риск возникновения и СД, и его осложнений.

Для полноценного понимания проблемы микро- и макрососудистых осложнений необходимо вспомнить основные пути метаболизма липидов и его нарушения при СД.

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Условно выделяют два пути метаболизма липидов в зависимости от их поступления в кровь. Экзогенный путь — поступление липидов с пищей, через кишечник, с последующим изменением их в энтероцитах и циркуляцией в плазме. Эндогенный путь — синтез липидов в печени и выход в плазму. Таким образом, проникновение липидов через эндотелий (экзогенный путь — капилляры кишечника, эндогенный путь — капилляры печени) и циркуляция липидов в плазме являются единым звеном обоих путей, после

¹ ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) — исследование по изучению [эффективности] раннего лечения диабетической ретинопатии

² WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) — Висконсинское эпидемиологическое исследование по изучению ДР

Таблица 1

Характеристика липопротеинов сыворотки крови (Климов А. Н., 1999)

		ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Плотность, г/мл		0,95	0,96–1,006	1,007–1,019	1,02–1,063	1,064–1,21
Диаметр (нм)		100–1000	27–75	22–24	19–23	6–12
Электрофоретическая подвижность		Остаются на старте	Пре-β	β	β	α
Место образования		Энтероциты	Гепатоциты	Катаболизм ЛПОНП	Катаболизм ЛПОНП	Гепатоциты, энтероциты
Основная функция		Транспорт экзогенных ТГ	Транспорт эндогенных ТГ	Предшественник ЛПНП	Транспорт холестерина	Обратный транспорт холестерина
Состав	Триглицериды, %	90	65	20	5	5
	Холестерин, %	5	15	25	50	20
	Фосфолипиды, %	4	10	25	25	25
	Аполипопротеины, %	1	10	20	20	55
	Аполипопротеины	А, В48, С, Е	В100, С, Е	В100, Е	В100	А, С, Е

которого происходит либо захват липидов гепатоцитами, либо их расщепление в периферических тканях (преимущественно в печени, мышечной и жировой ткани), либо депонирование (жировая ткань).

К липидам крови относятся ХС, ТГ и фосфолипиды. Около 700–1000 мг ХС образуется в организме и примерно 300–500 мг поступает с пищей. Холестерин синтезируется в клетках почти всех органов (в печени — 80 %, в стенке тонкой кишки — 10 %, в коже — 5 %) и выполняет следующие функции: является обязательным структурным компонентом любых клеточных мембран, обеспечивающим их стабильность, является источником образования желчных кислот, стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), а также половых гормонов (эстрогенов и андрогенов) [3, 6, 40].

Главным источником эндогенного ХС является печень. На первом этапе из трех молекул ацетата и коэнзима А синтезируется 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА). Далее в результате воздействия фермента ГМГ-КоА-редуктазы образуется мевалоновая кислота, которая примерно через 20 последующих этапов превращается в ХС. Несмотря на всю сложность и многоэтапность этих процессов ключевым ферментом, определяющим синтез ХС, является ГМГ-КоА-редуктаза. Именно этот фермент является «точкой приложения» при использовании статинов [3].

Относительно небольшое количество синтезируемого ХС поступает в кровь, а основная часть трансформируется в желчные кислоты и попадает с желчью в просвет тонкого кишечника. В нижних отделах кишечника около 97 % желчных кислот абсорбируется и возвращается в печень. Абсорбция желчных кислот в просвете кишечника является основным механизмом действия секвестрантов

желчных кислот — коlestирамина и коlestипола. Потребность печени в ХС удовлетворяется не только за счет его синтеза гепатоцитами, но и за счет поступления из крови. В условиях «холестеринового голода», в частности, вызванного приемом статинов, гепатоциты стимулируют синтез специфических рецепторов (рецепторы к апопротеинам В и Е), расположенных на их клеточной мембране, которые осуществляют распознавание и захват ЛПНП, являющихся основным холестеринсодержащим классом липопротеинов. Активация именно этих рецепторов является основным условием понижения уровня ХС плазмы крови [3, 6].

Триглицериды представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот и являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. По своей энергетической ценности ТГ вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды. Функция ТГ (и жирных кислот) заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо.

Холестерин и ТГ являются гидрофобными соединениями и потому могут переноситься с током крови только в составе белково-липидных комплексов — липопротеинов (ЛП), которые отличаются друг от друга по нескольким параметрам: гидратированной плотности, размеру частиц и электрофоретической подвижности. Все эти параметры зависят от состава «ядра» частицы (соотношение эфиров ХС и ТГ) и от состава мембраны (соотношение фосфолипидов с аполипопротеинами). Выделяют несколько групп липопротеинов: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП, ЛПВП. По мере уменьшения ТГ в составе ЛП и увеличения содержания белков увеличивается плотность частиц и уменьшается их размер (табл. 1).

Метаболизм ЛП зависит от того, какие аполипопротеины находятся на его мембране. Аполипопротеины связываются с рецепторами тканей, поглощающих липиды, одновременно являясь ко-фактором ферментов, ответственных за их расщепление. Таким образом, аполипопротеины и рецепторы к ним, присутствующие на мембранах клеток различных тканей, контролируют скорость поглощения и деградации липопротеиновых частиц, т. е. уровень липидов плазмы, и косвенно — скорость синтеза ХС в печени. В кровотоке между различными ЛП происходит постоянный обмен аполипопротеинами [33].

Хиломикроны — самые крупные и самые «рыхлые» липопротеиновые частицы, ядро которых на 90 % состоит из ТГ и ХС, фосфолипидная мембрана содержит апопротеин В48 (Апо-В48) и свободный холестерин [6]. Хиломикроны транспортируют экзогенные жиры и ХС из кишечника в печень и периферические ткани. Они образуются в эндоплазматическом ретикулуме клеток кишечника, секретируются в лимфу и затем через грудной лимфатический проток попадают в кровь. Период полужизни составляет 5–20 мин. Плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, практически не содержит хиломикронов. Насцентные («первородные» — появляющиеся через 3–4 часа после еды) ХМ реагируют с эндотелиальной липопротеинлипазой, в результате чего происходит гидролиз ТГ до глицерина и свободных жирных кислот, поступающих в клетки для обеспечения их энергией. В позднем постпрандиальном периоде (через 6–8 часов после еды) ХМ присоединяют аполипопротеины от ЛПВП и ЛПОНП (Апо-А, Апо-В, Апо-С, Апо-Е) и называются ремнантами — «остатками» ХМ. Благодаря наличию Апо-В и Апо-Е ремнанты ХМ поглощаются гепатоцитами за счет связывания с ЛПНП-рецепторами и белком, родственником ЛПНП-рецептору [3, 6, 33].

Липопротеины очень низкой плотности образуются в гепатоцитах из эфиров ХС, Апо-В100 и на 50–70 % из ТГ. В кровотоке от ЛПВП к ним присоединяются Апо-Е и Апо-С. Основная функция ЛПОНП заключается в хранении эндогенных ТГ и ХС. Обогащенные Апо-Е и Апо-С ЛПОНП взаимодействуют с липопротеинлипазой, которая расщепляет ТГ до свободных жирных кислот и глицерина, что приводит к образованию ремнантов ЛПОНП [43]. Примерно половина секретированных ЛПОНП снова захватывается печенью, другая половина ЛПОНП после гидролиза ТГ под действием липопротеинлипазы преобразуется в ЛППП, которые, так же как и частицы ЛПОНП, имеют два пути метаболизма. Одна их часть удаляется из кровотока с помощью рецепторов к ЛПНП, другая же часть плохо метаболизируется ферментными системами и превращается в ЛПНП [6].

Липопротеины низкой плотности являются основным переносчиком эндогенного ХС в крови (около 70 % общего ХС плазмы). Ядро ЛПНП состоит на 50 % из эфиров ХС и на 6 % из ТГ. Основными аполипопротеинами ЛПНП являются Апо-В и Апо-Е. При этом 90 % всего Апо-В в организме связано с ЛПНП, поэтому диагностическая ценность определения Апо В более значима, чем определение уровня общего холестерина. Липопротеины низкой плотности, циркулируя в крови, обмениваясь с ЛПВП, теряют ТГ и обогащаются эфирами ХС. В зависимости от количества ТГ, входящих в ядро ЛПНП, и доли аполипопротеинов в составе оболочки ЛПНП разделяют на 4 подкласса, отличающихся по плотности и размеру:

- ЛПНП-1 и ЛПНП-2 являются легкими и большими по размеру, они преобладают у 75 % людей (так называемый «фенотип А»);
- ЛПНП-3 и ЛПНП-4 — более плотные и мелкие, соответствуют «фенотипу В» или, иначе, «атерогенному фенотипу липопротеинов».

Недавно была обнаружена прямая взаимосвязь «фенотипа В» с инсулинорезистентностью [6]. Около $\frac{3}{4}$ ЛПНП удаляется печенью, остальная часть — внепеченочными тканями. Метаболизируются ЛПНП двумя основными путями. Первый путь — связывание с Апо В/Е рецепторами клеток печени, надпочечников и периферических клеток. В норме рецептор-опосредованным путем из циркуляции удаляется 75 % ЛПНП. После проникновения в клетку частицы ЛПНП подвергаются деградации с высвобождением свободного ХС, который выполняет регуляторную роль в метаболизме ХС. При избытке внутриклеточного ХС синтез рецепторов к ЛПНП подавляется, и, наоборот, при низком уровне внутриклеточного ХС синтез рецепторов к ЛПНП возрастает [5].

Другой альтернативный путь выведения ЛПНП из кровотока — захват макрофагами. Этот неконтролируемый процесс реализуется с участием особых скавенджер-рецепторов макрофагов. Избыточно накапливая ЛПНП, макрофаги постепенно превращаются в пенистые клетки. Нативные ЛПНП плохо поглощаются макрофагами, для этого необходима модификация этих частиц. Основными процессами модификации являются окисление и неферментативное гликозилирование. Наиболее подвержены окислению как раз маленькие и плотные ЛПНП. Вероятно, это связано с тем, что они легче, чем другие ЛП, проникают через эндотелий, где и происходит окисление. Таким образом, ЛПНП захватываются макрофагами с последующим образованием пенистых клеток, проникают в субэндотелиальное пространство, инициируя воспаление, и провоцируют

образование антител [6]. Все эти процессы вызывают повреждение эндотелия, и таким образом ЛПНП проявляют себя как атерогенные частицы.

Липопротеины высокой плотности — самые мелкие липопротеиновые частицы. На их долю приходится 20–30 % общего ХС крови, но из всех липопротеинов именно они содержат наибольшее количество фосфолипидов и белка (аполипопротеины — 40 %, ХС — 22 %, ТГ — 5 %). Липопротеины высокой плотности образуются в печени и кишечнике в виде незрелых дисковидных частиц, состоящих из фосфолипидов, апопротеинов А и ХС. Еще один источник образования ЛПВП — это преобразование липопротеинов и апопротеинов в процессе метаболизма и ремоделирование богатых ТГ частиц — ХМ и ЛПОНП.

Основной функцией ЛПВП считается обратный транспорт ХС — от периферических тканей к печени. Незрелые частицы ЛПВП захватывают свободный ХС, который на их поверхности эстерифицируется и превращается в эфиры ХС, которые затем перемещаются в гидрофобное ядро, освобождая таким образом дополнительную поверхность для свободного ХС. По мере накопления в ядре эфиров ХС дисковидные частицы ЛПВП преобразуются в сферические, богатые ХС ЛПВП. Эфиры ХС из ЛПВП и липопротеинов, содержащих апо-В, захватываются гепатоцитами через рецептор-опосредованный эндоцитоз или с помощью скавенджер-рецепторов.

Помимо описанных пяти классов ЛП выделяют ЛП (а). В структурном отношении они идентичны ЛПНП, но содержат дополнительный апопротеин (а). Показано, что ЛП (а) является независимым фактором риска ИБС. Атерогенные окисленные формы ЛП (а) образуются значительно легче, чем окисленные формы ЛПНП [6, 31, 36].

Таким образом, участие ЛП в атерогенезе различно и частично зависит от размера частиц. Самые мелкие ЛП, такие как ЛПВП, легко проникают в стенку сосуда, но так же легко ее покидают. Богатые ТГ частицы — ХМ и крупные ЛПОНП, как полагают, не атерогенны, но их избыток может вызвать острый панкреатит. Ремнанты ХМ и ЛППП, мелкие ЛПОНП, ЛППП и особенно ЛПНП являются атерогенными.

У больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом нарушения липидного профиля идентичные и встречаются в 69–88 %. Компонентами «диабетической» (метаболической) дислипидемии, развивающейся под влиянием инсулинорезистентности, являются увеличение в крови содержания ТГ, уменьшение уровня ЛПВП и гиперпродукция малых плот-

ных частиц ЛПНП. В то же время гипергликемия оказывает специфическое влияние на структуру ЛП. При СД отмечается усиление оксидативного стресса, свободнорадикального окисления, дисфункция эндотелия сосудов. Происходит неферментное гликирование аполипидов, приводящее к изменению метаболизма ЛП: повышается время циркуляции ЛПНП и ЛПНОП, уменьшается метаболизм ЛПНП через рецепторный путь и увеличивается через альтернативный нереперторный путь (захват макрофагами). Под действием свободных радикалов изменяется структура и функция апопротеина-В, и образующиеся при этом окисленные формы ЛПНП повреждают эндотелий сосудов как свободнорадикальные соединения. Изменения синтеза ЛПВП в печени способствуют уменьшению их антиоксидантных свойств и способности транспорта ХС из сосудов в печень. Под влиянием свободных радикалов у ЛП появляются антигенные детерминанты, на которые могут вырабатываться соответствующие антитела. Образующиеся при этом комплексы иммуноглобулинов могут также иметь повреждающий эффект [6].

В 2003 г. экспертами European Diabetes Policy Group³ были пересмотрены и определены оптимальные значения липидных параметров плазмы у больных СД 2 типа:

- общий ХС, ммоль/л — < 5,0 (< 4,5⁴);
- ХС ЛПНП, ммоль/л — < 3,0 (< 2,5⁴);
- ХС ЛПВП, ммоль/л — > 1,0 (муж); > 1,2 (жен);
- ТГ, ммоль/л — < 1,77;
- ОХС — ХС ЛПВП / ХС ЛПНП — 4 [2].

На сегодня можно выделить 6 групп гиполипидемических препаратов: фибраты, ингибиторы синтеза холестерина (статины), секвестранты желчных кислот (колестипол, колестирамин), ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике («Эзетрол», действующее вещество — эзетимиб), ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты («Омакор», действующее вещество — ω-3-кислоты + токоферол), никотиновая кислота («Ниацин», «Эндурацин») (табл. 2).

Целью гиполипидемической терапии для больных СД и атеросклерозом является снижение ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, поддержание ТГ < 1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП > 1,15 ммоль/л. Лекарственная гиполипидемическая терапия не рекомендуется женщинам до периода менопаузы и мужчинам моложе 35 лет при уровне ХС ЛПНП, не превышающем 5,7 ммоль/л.

В настоящее время большинство пациентов для лечения дислипидемии при СД получают статины и фи-

³ European Diabetes Policy Group — Европейская группа [экспертов по выработке] политики [ведения больных] сахарным диабетом

⁴ Оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД 2 типа

Таблица 2

Влияние гиполипидемических препаратов на уровень липидов

Препараты	ХС	ТГ	ХС ЛПВП
Секвестранты желчных кислот	↓↓	↑	↑
Статины	↓↓↓	↓	↑
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	↑↑
Фибраты	↓	↓↓↓	↑
ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты	↓	↓↓	—
Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике	↓	±	—

браты, они также наиболее изучены в плане влияния на течение ДР.

СТАТИНЫ

В 1976 году был открыт новый класс антибиотиков — монокалины, которые специфически подавляют активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего раннюю реакцию биосинтеза ХС. Статины объединяют полусинтетические (производные грибов — ловастатин, правастатин, симва-статин) и синтетические соединения (флувастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин) (табл. 3). Механизм их действия — угнетение синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты в результате обратимого ингибирования ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Вследствие этого увеличивается экспрессия рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, стимулируется захват ими частиц ЛПНП и ЛПОНП из плазмы крови путем эндоцитоза. Статины также снижают печеночный синтез и секрецию апопротеинов В-100 и липопротеинов с высоким содержанием ТГ [4].

Лечение статинами ведет к значительному ста- бильному снижению уровня общего ХС на 22—

42 % и ХС ЛПНП на 27–60 % в зависимости от суточной дозы, причем каждое удвоение дозы сни- жает дополнительно уровень ХС ЛПНП на 6–7 %. Гипохолестеринемический эффект появляется уже через 3 дня от начала терапии, максимальный эф- фект достигается через 4–6 недель. Общий ХС плазмы крови возвращается к исходному уровню уже через 1 месяц после отмены максимальных доз препарата, терапевтический эффект стабилен, яв- лений тахифилаксии при длительном лечении не на- блюдается.

Статины обладают также множеством других терапевтических эффектов, называемых плейо- тропными и не зависящими от основного меха- низма действия. Плейотропные эффекты статинов проявляются в первые 3–4 месяца лечения: они обеспечивают положительное влияние на функцию эндотелия, увеличивают синтез оксида азота, ока- зывают антиишемический, антитромботический, антиаритмический, антиатерогенный, иммуноде- прессивный и другие эффекты. Благодаря этому спектр показаний к назначению статинов при лече- нии ССЗ расширяется [32].

Однако, согласно схеме ингибирования статина- ми синтеза ХС, также возможно и снижение био- синтеза убихинона (коэнзима Q10) — основного клеточного антиоксиданта, защищающего фосфо- липидный слой клеточной мембраны от перекисного окисления под воздействием свободных радикалов. Снижение синтеза убихинона является одним из не- желательных эффектов статинов [7]. Из серьезных побочных эффектов при приеме церивастатина (Ли- побай) были зарегистрированы случаи миопатии и смертельные исходы от рабдомиолиза, в связи с чем данный препарат в 2001 г. был снят с производства. К другим менее серьезным побочным эффектам от- носятся диспепсические расстройства, гепатоток-

Таблица 3

Наименования и дозировки статинов

Международное наименование (патентованное)	Действующее вещество	Дозировка
Аторвастатин (Аторис, Липримар, Липтонорм, Торвакард, Тулип)	Аторвастатин	10 мг/сутки (возможно увеличение до 80 мг)
Флувастатин (Лескол, Лескол ЭЛ)	Флувастатин	20–80 мг/сутки
Ловастатин (Медостатин, Мевакор, Холетар, Кардиостатин)	Ловастатин	10–20 мг/сутки (максимальная доза 80 мг в 2 приема)
Розувастатин (Крестор)	Розувастатин	10 мг/сутки (максимальная доза 40 мг/сутки)
Симвастатин (Вазилип, Зоватин, Симвагексал, Зокор, Зокор форте, Симвастол, Симло, Симвакард, Симвакол)	Симвастатин	10 мг/сутки (максимальная доза 80 мг/сутки)
Правастатин (Липостат, Холестат)	Правастатин	10–20 мг/сутки

Таблица 4

Наименования и дозировки фибратов

Международное наименование (патентованное)	Действующее вещество	Дозировка
Клофибрат (Атромид, Мисклерон)	Клофибриновая кислота	4 раза по 500 мг
Безафибрат (Безалип, Безамидин, Безифал)	Безафибриновая кислота	2–3 раза по 200 мг
Гемфибозил (Лопид, Гевилон, Инногем, Иполипид)	Гемфибозил	0,9–1,5 г в сутки
Ципрофибрат (Липанор)	Ципрофибриковая кислота	1–2 раза по 100 мг
Этофибрат (Липо-мерц)	Этофибровая кислота	500 мг 1 раз в сутки
Фенофибрат (Липантил, Липидил, Липофен, Трайкор)	Фенофибровая кислота	145, 200 мг 1 раз в сутки

сичность, бессонница, экзематозное поражение кожи.

Влияние статинов в профилактике макрососудистых осложнений СД 2 типа представлено в достаточно большом количестве разных исследований, среди которых наиболее крупными являются:

- исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study — Скандинавское исследование [влияния] симвастатина на выживаемость [пациентов], 1994) [52];
- CARE (Cholesterol and Recurrent Events — [Исследование] холестерина и рецидивирующих состояний, 1998) [27];
- HPS (Heart Protection Study — Исследование профилактики [заболеваний] сердца, 2002) [32];
- CARDS (Collaborative Atorvastatine Diabetes Study — Совместное исследование аторвастатина при диабете, 2004) [13];
- ASPEN (Atorvastatine Study for Prevention of Coronary Heart Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus — Исследование аторвастатина в профилактике коронарной болезни сердца при инсулиннезависимом сахарном диабете) [38].

В среднем снижение риска возникновения ИБС и смертности от ССЗ на фоне приема статинов составило 23 % (12–51 %).

Исследований по влиянию статинов на течение ДР выполнено немного. В этих исследованиях был показан положительный эффект статинов, однако данные из-за небольших выборок являются недостоверными [11, 28, 30, 51]. В исследовании CARDS, в котором участвовало 2838 пациентов с СД, был оценен эффект аторвастатина в сравнении с плацебо. Снижение потребности в лазерном лечении в группе получавших аторвастатин в течение среднего периода наблюдения продолжительностью 3,9 года, было ниже, но статистически недостоверно (17,9 % в основной группе, 20,5 % в группе плацебо) [13]. В настоящее время проводится исследование (ACCORD-EYE — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), которое оценивает эффективность влияния комбинированной терапии статинов и фибратов на течение ДР.

ФИБРАТЫ

Фибраты, или производные фибровой кислоты, используются при лечении нарушений липидного обмена с конца 50-х годов XX века. Родоначальником этого класса препаратов был клофибрат, вошедший в клиническую практику в 1962 году. Препарат обладал мощной гиполипидемической активностью, но также и серьезными побочными эффектами, такими как миозит и образование желчных камней. В настоящее время существует несколько фибратов, превосходящих клофибрат по эффективности и безопасности (табл. 4).

В процессе поиска фибрата, который был бы лишен побочных эффектов, было создано 3-е поколение фибратов, и его представителем стал фенофибрат (в настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» (Solvay Pharma, Франция) — производное фенофибровой кислоты, который превосходит другие фибраты по снижению уровня ЛПНП. Уникальной особенностью фенофибрата является способность снижать уровень мочевой кислоты, а также уменьшать долю мелких плотных ЛПНП в пользу более крупных и плавучих. Метаанализ 53 рандомизированных исследований подтвердил благоприятное влияние фибратов практически на все показатели липидного спектра, но особо значимыми являются снижение уровня ТГ и повышение уровня ЛПВП [10].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФИБРАТОВ

Фибраты являются экзогенными стимуляторами альфа-рецепторов клеточного ядра (PPAR-альфа). Аббревиатура PPAR — Peroxisome Proliferator Activate Receptor (пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы) — отражает историю изучения фенофибрата. В 1990 г. при первом научном изучении фенофибрата на грызунах было отмечено увеличение содержания пероксисом. Пероксисомы — внутриклеточные органеллы, ферменты которых участвуют в различных окислительно-восстановительных реакциях — окисление жирных кислот с длинной цепью, синтез желчных кислот, холестерина, а также эфирсодержащих липидов, участвующих в построении

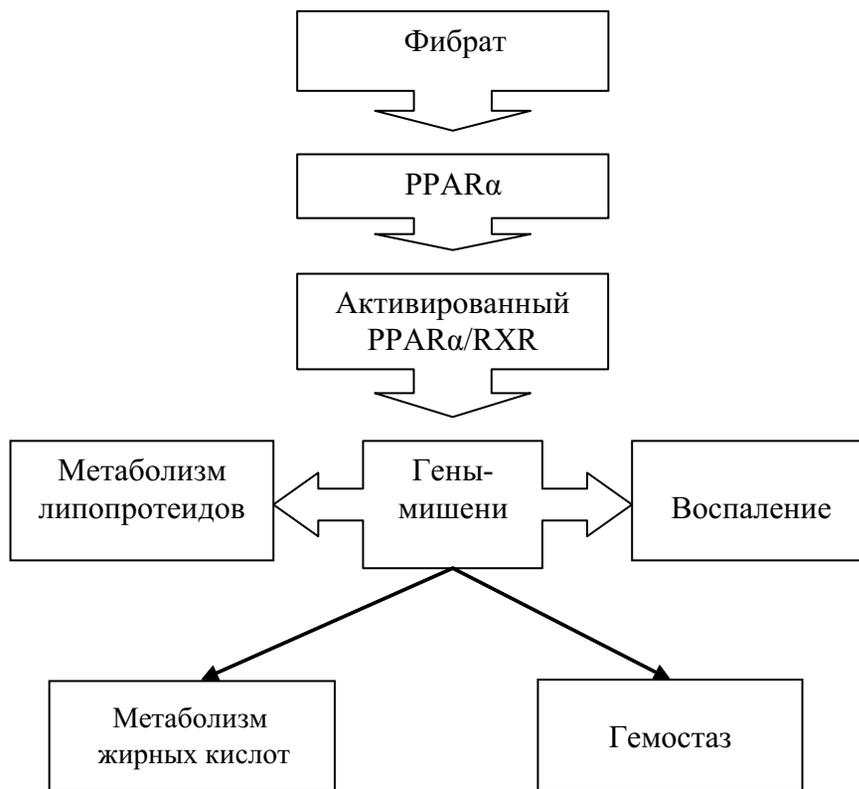


Рис. 1. Механизм действия фенофибратов

миелиновой оболочки нервных волокон, метаболизме фетановой кислоты и т. д. Подобно митохондриям пероксисомы являются одним из главных центров утилизации кислорода в клетке. Позже в ядре клетки были обнаружены рецепторы, которые активирует пролифератор пероксисом (т. е. фибрат) и через которые происходит регуляция многих биохимических процессов [5]. Рецепторы PPAR — это компактные белковые молекулы, имеющие в своем составе около 500 аминокислотных остатков и расположенные вблизи ДНК внутри ядер клеток [19]. Существует 3 вида PPAR: α -, γ - и β/δ . Каждый из них управляет активностью определенного ансамбля генов. Первоначальный механизм действия фибратов обобщен на рисунке 1.

Связываясь с соответствующими активаторами — лигандами, PPAR активируются, и, объединившись с другим внутриядерным белком — ретиноид-Х-рецептором (RXR), присоединяются к специфическим участкам ДНК — пероксисом пролифератор-реагирующим элементам (ППРЭ). Они непосредственно связаны с промоторами генов, транскрипцией которых управляют. Действуя подобно диспетчеру, ППРЭ инициируют или ускоряют транскрипцию одних генов и тормозят транскрипцию других [20]. Влияние фибратов на липидный обмен осуществляется за счет активации липопротеинлипазы через потенцирование гена фермента липопротеинлипазы и снижение синтеза ингиби-

тора липопротеинлипазы — Апо-С III. Тем самым PPAR-альфа-рецепторы стимулируют окисление жирных кислот и улучшают метаболизм липопротеинов. PPAR-альфа-рецепторы также оказывают плеiotропные противовоспалительные и антипролиферативные эффекты и предотвращают проатерогенное влияние накопления ХС в макрофагах путем стимуляции оттока ХС. Кроме того, в исследовании G. K. Balendiran (2005) было обнаружено, что несколько разновидностей молекул фибратов эффективно блокируют альдозоредуктазу — фермент, превращающий глюкозу в сорбитол и играющий важную роль в патогенезе микрососудистых осложнений СД [8]. Все это объясняет снижение смертности от ССЗ и микрососудистых осложнений СД.

Эффективность фибратов на макрососудистом уровне показана во многих многоцентровых рандомизированных исследованиях, наиболее крупные представлены в таблице 5.

В первых двух исследованиях была получена недостаточно высокая эффективность клофибрата, при этом наблюдались серьезные побочные эффекты, в связи с чем клофибрат был выведен из клинической практики. В исследовании HHS и VA-NIT при применении гемфиброзила было получено достоверное и достаточно значительное снижение риска развития ССЗ. Однако в последних двух исследованиях (VIP и FIELD) такого же эффективного и достоверного действия фибратов отмечено не было, но необходимо

Таблица 5

Данные исследований по эффективности фибратов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Исследование	Количество исследуемых	Конечная точка	Абс. частота (%)		Снижение риска (%)	P
			Контр. группа	фибраты		
WHO ¹ [14]	7194 без ССЗ с высоким уровнем ХС	Смерть от ССЗ, ИМ без ЛИ	5,8 4,8	4,7 3,7	20 25	<0,05 <0,05
CDP ² [15]	3892 с ССЗ	ЛИ	20,9	20,0	4	0,55
HNS ³ [25, 54]	4081 без ССЗ и ЛПВП до 200 мг/дл	ИМ и ЛИ от ССЗ	4,1 (-)	2,7 (-)	34 (78)*	<0,02 (0,002)
VA-HIT ⁴ [46, 47]	2531 с ССЗ и ЛПВП <40 мг/дл	ИМ и ЛИ от ССЗ	26,0 (36,1)	20,4 (24,5)	24 (32)	<0,001 (<0,001)
BIP ⁵ [9, 55]	3090 с перенесенным ИМ или стенокардией	ИМ и ЛИ от ССЗ	15,0 (19,7)	13,6 (12)	7,3 (39,5)	0,24 (0,02)
FIELD ⁶ [34, 53]	9795 с СД 2 типа	ИМ и ЛИ от ССЗ	5,9	5,2	11,0	0,16
	(↓ ур ЛПВП, ТГ >200 мг/дл)	Любые сердечно-сосудистые события	13,9 (17,8)	12,5 (13,5)	11,0 (26)	0,035 (0,01)

(*) — значения после проведения post-hoc анализа у пациентов с СД или МС

ИМ — инфаркт миокарда, ЛИ — летальный исход

¹ WHO — Всемирная Организация Здравоохранения

² CDP — Coronary Drug Project — Исследование [влияния] медикаментозной терапии на коронарные события

³ HNS — Helsinki Heart Study — Хельсинское исследование сердца [по первичной профилактике коронарных событий]

⁴ VA-HIT — Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial — Исследование воздействия на холестерин липопротеинов высокой плотности, проводимое департаментом по делам ветеранов

⁵ BIP — Bezafibrate Infarction Prevention — Исследование безафибрата в профилактике инфаркта миокарда

⁶ FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes — Исследование влияния фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета

подчеркнуть, что после проведения post-hoc анализа у пациентов с атерогенной дислипидемией, СД и/или метаболическим синдромом, риск развития ССЗ был достоверно ниже.

Исследования по влиянию фибратов на течение диабетической ретинопатии начались еще в 60–70-х годах XX века. J. F. Cullen с соавт. (1964) и L. J. Duncan с соавт. (1968) было отмечено, что у пациентов СД, принимавших клофибрат, наблюдался регресс «твердых» экссудатов и незначительное увеличение остроты зрения [16, 22]. В пилотном исследовании H. Freyburger с соавт. (1994) у пациентов СД 2 типа, принимавших этофибрат, также был отмечен четкий регресс экссудации в течение 6 месяцев [24].

Впечатляющие возможности применения фенофибрата с целью профилактики и лечения ДР представлены в исследовании FIELD [34]. Исследование FIELD — это многонациональное рандомизированное исследование с участием 9795 пациентов с СД 2 типа в возрасте 50–75 лет. Срок наблюдения за пациентами составил 5 лет. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы на группы с терапией фенофибратом 200 мг в сутки (n = 4895) или назначением аналогичного плацебо в капсулах (n = 4900). Целью исследования явилась оценка риска микро- и макрососудистых осложнений СД.

При оценке риска развития и прогрессирования ДР и потребности в лазерной коагуляции сетчатки в исследовании FIELD осуществлялись два разных исследовательских подхода: субанализ и субисследование. Основой для субанализа стали данные по проведению лазерной коагуляции сетчатки, которые регистрировались в обязательном порядке у всех участников исследования на каждом визите. Полученные данные показали, что фенофибрат уменьшает потребность в первичном курсе лазерной коагуляции сетчатки в связи с макулопатией на 31 % (p = 0,002), в связи с пролиферативной ретинопатией на 30 % (p = 0,015). Также отмечалось и уменьшение общего числа лазерных вмешательств.

В субисследование было включено около 10 % пациентов (n = 1012), принимавших участие в исследовании FIELD, которым была выполнена серия фотографий глазного дна: на исходном этапе, через 2 года и через 5 лет. Полностью завершили офтальмологическое обследование 850 человек (421 в группе плацебо и 429 в группе фенофибрата). Приблизительно 80 % пациентов на исходном этапе не имели четких признаков ретинопатии. Субисследование показало, что фенофибрат снизил на 34 % риск развития клинически значимого диабетического поражения сетчатки (прогрессирование ретинопатии на 2 шага по шкале ETDRS, развитие макулярного отека либо проведение лазерной терапии,

$p = 0,022$); снизил на 37 % потребность в лазерной терапии по поводу ДР ($p = 0,0004$); снизил на 79 % частоту прогрессирования имеющейся ДР ($p = 0,004$).

При этом нужно подчеркнуть, что благоприятные эффекты фенофибрата наблюдались независимо от степени гликемического контроля, уровня липидов крови и артериального давления. На данный момент нельзя точно указать механизмы, посредством которых фенофибрат оказывает превентивное действие в отношении микрососудистых осложнений диабета. Имеется предположение, что одним из механизмов прогрессирования ДР может быть воспаление. И возможно, что эти эффекты обусловлены влиянием фенофибрата на уровни воспалительных медиаторов в тканях глаза, а также снижением перфузионного давления крови [18, 48]. Кроме того, отмечено, что фенофибрат может тормозить миграцию эндотелиальных клеток сосудов [26, 45], а также подавлять активность окислительного стресса через снижение уровня малоальдегида [39]. Не исключено также, что фенофибрат может ингибировать ретинальный ангиогенез [45, 49, 50].

Полученные данные в исследовании FIELD позволяют рассматривать данный препарат как важный компонент лечения пациентов СД 2 типа как с впервые выявленным заболеванием, так и тех, которые уже получают стандартное лечение. Необходимы дальнейшие исследования для установления точных механизмов действия фенофибрата, лежащих в основе профилактики и замедления прогрессирования ДР.

Как отмечалось выше, в ближайшее время ожидаются данные субисследования ACCORD-EYE, в котором оценивается риск развития и прогрессирования ДР в зависимости от эффективности гликемического контроля, артериального давления и комбинированной терапии фенофибрата с симвастатином.

Современная офтальмология располагает высокоэффективными (при своевременном выполнении) способами стабилизации зрительных функций у больных сахарным диабетом, такими как лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия, однако эти методы лечения обладают рядом серьезных побочных эффектов. Активно внедряемые в современную офтальмологическую практику методики интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и кристаллических кортикостероидов в настоящее время не могут рассматриваться как изолированный вариант терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека, поскольку обладают временным действием.

Нормальное длительное функционирование органа зрения у пациентов, страдающих сахарным диабетом, невозможно без максимально стабильной его компенсации, которая должна включать в себя:

- нормализацию уровня гликемии;
- нормализацию артериального давления;
- коррекцию дислипидемии.

Использование фенофибрата в комплексном лечении больных с поражениями сетчатки диабетического генеза — это еще один шаг в решении задачи, поставленной Сент-Винсентской декларацией, — «снижение на одну треть и более числа новых случаев слепоты вследствие сахарного диабета».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Климов А. Н., Никуличева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб., 1999. — 505 с.
2. Комитет экспертов ВНОК. Первые Российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). — М., 2008. — 7 с.
3. Кузин А. И., Васильев А. А., Чередникова М. А. и соавт. Диагностика и лечение дислипидемии у больных метаболическим синдромом: Учебное пособие — Челябинск, 2003. — 48 с.
4. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — СПб.: Невский диалект, 2002. — 926 с.
5. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Пероксисом-пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких // Украинский терапевтический журнал. — 2006. — № 2. — С. 100–108.
6. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 223 с.
7. Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? // Фарматека. — 2009. — № 6. — 10 с.
8. Balendiran G. K., Rajkumar B. Fibrates inhibit aldose reductase activity in the forward and reverse reactions // Biochem Pharmacol. — 2005. — Vol. 70, N 11. — P. 1653–1663.
9. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 21–27.
10. Birjohum R. S., Hutten D. A., Kastelein J. J. et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials // J Am Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 45, N 2. — P. 185–197.
11. Chowdhury T. A., Hopkins D., Dodson P. M. et al. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? // Eye. — 2002. — Vol. 16. — P. 689–693.
12. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1267–1278.
13. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N. et al. 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, N 9435. — P. 685–696.

14. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the prevention of ischemic heart disease using clofibrate // *Br Heart J.* — 1978. — Vol. 40. — P. 1069–1118.
15. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease // *JAMA.* — 1975. — Vol. 231. — P. 360–381.
16. Cullen J. F., Ireland J. T., Oliver M. F. A controlled trial of Atromid therapy in exudative diabetic retinopathy // *Trans Ophthalmol Soc UK.* — 1964. — Vol. 84. — P. 281–295.
17. Davis M. D., Fisher M. R., Gangnon R. E. et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18 // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1998. — Vol. 39. — P. 233–252.
18. Demicran N., Safran B. G., Soylu M. et al. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy // *Eye.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1366–1369.
19. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 649–688.
20. Dodson P. M. Management of diabetic retinopathy: could lipid-lowering be a worthwhile treatment modality? // *Eye.* — 2009. — Vol. 23, N5. — P. 997–1003
21. Dornan T. L., Carter R. D., Bron A. J. et al. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy // *Diabetologia.* — 1982. — Vol. 22. — P. 167–170.
22. Duncan L. J., Cullen J. F., Ireland J. T. et al. A three year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy // *Diabetes.* — 1968. — Vol. 17. — P. 458–467.
23. van Eck W. F. The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its significance in diabetic retinopathy // *Am J Med.* — 1959. — Vol. 27. — P. 196–211.
24. Freybarger H., Schifferdecker E., Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipaemic agent // *Med Klin.* — 1994. — Vol. 89. — P. 594–597.
25. Frick M. H., Elo O., Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N Engl J Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1237–1245.
26. Goetze S., Eilers F., Bungenstock A. et al. PPAR activator inhibit endothelial cell migration by targeting Akt // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2002. — Vol. 293. — P. 1431–1437.
27. Goldberg R. B., Mellies M. J., Sacks F. M. et al. for the CARE Investigators: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2513–2519.
28. Gordon B., Chang S., Kavanagh M. et al. The effect of lipid lowering on diabetic retinopathy // *Am J Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 112. — P. 385–391.
29. Guerci B., Meyer L., Sommer S. et al. Severity of diabetic retinopathy is linked to lipoprotein (a) in type 1 diabetes // *Diabetes Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 412–418.
30. Gupta A., Gupta V., Thapar S., Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema // *Am J Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 137, N4. — P. 675–682.
31. Haffner S. M., Klein B. E., Moss S. E., Klein R. Lp(a) is not related to retinopathy in diabetic subjects // *Eur J Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 119–123.
32. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 7–22.
33. Jenkins A. J., Roeley K. G., Lyons T. J. et al. Lipoproteins and diabetic microvascular complication // *Curr Pharm Des.* — 2004. — Vol. 10. — P. 3395–3418.
34. Keech A., Simes R. J., Barter P. et al. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
35. Keech A. C., Mitchel P., Summanen P. A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
36. Kim C. H., Park H. J., Park J. Y. et al. High serum lipoprotein (a) levels in Korean type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 2149–2151.
37. Kissebah A. H., Siddiq Y. K., Kohner E. M. et al. Plasma lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy // *Lancet.* — 1975. — Vol. 1, N7916. — P. 1104–1108.
38. Knopp R. H., d'Emden M., Smilde J. G. et al. 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 End-points in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, N7. — P. 1478–1485.
39. Losada M., Alio J. L. Malondialdehyde serum concentration in type 1 diabetic with and without retinopathy // *Doc Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 93. — P. 223–229.
40. Lyons T. J., Jenkin A. J., Zheng D. et al. Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort // *Invest Ophthalmol Visual Sci.* — 2004. — Vol. 45, N3. — P. 910–918.
41. Miccoli R., Odello G., Giampietro O. et al. Circulating lipid levels and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus // *Ophthalmic Res.* — 1987. — Vol. 19. — P. 52–56.
42. Mohan R., Mohan V., Susheela L. et al. Increased LDL cholesterol in non-insulin dependent diabetics with maculopathy // *Acta Diabetol Lat.* — 1984. — Vol. 21. — P. 85–89.
43. Olivercrona T., Bengtsson-Olivercrona G. Lipoprotein lipase and hepatic lipase // *Curr Opin Lipidol.* — 1990. — Vol. 1. — P. 220–230.
44. Orchard T. J., Dorman J. S., Maser R. E. et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. // *Diabetes Care.* — 1990. — Vol. 13. — P. 741–747.
45. Pozzi A., Ibanez M. R., Gatica A. E. et al. Peroxisomal Proliferator-activated Receptor- α -dependent Inhibition of Endothelial Cell Prolif-

- eration and Tumorigenesis // J of Biological Chemistry. — 2007. — Vol. 282, N 24. — P. 17685–17695.
46. Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // N Engl J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 410–418.
 47. Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // Arch Intern Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2597–2604.
 48. Ryan E. K., McCance D. R., Powell L. et al. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 194. — P. 123–130.
 49. Sassa Y., Hata Y., Aiello L. P. et al. Bifunctional properties of peroxisome proliferators-activated receptor γ 1 in KDR gene regulation mediated via interaction with both Sp1 and Sp3 // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1222–1229.
 50. Sato M. Peroxisome proliferator activated receptor ligands and angiogenesis // Nippon Rinsho. — 2005. — Vol. 63, N 4. — P. 603–608.
 51. Sen K., Misra A., Kumar A. et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia // Diabetes Res Clin Pract. — 2002. — Vol. 56. — P. 1–11.
 52. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study // Lancet. — 1994. — Vol. 344, N 8934. — P. 1383–1389.
 53. Scott R., d'Emden M., Best J. et al. On behalf of the FIELD Investigators. Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate // Circulation. — 2007. — Vol. 116 (II). — P. 838. Abstract 3691
 54. Tenkanen L., Mantari M., Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the Helsinki Heart Study // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 1779–1785.
 55. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E. Z. et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 1154–1160.
 56. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 // Lancet. — 1998. — V. 352. — P. 837–853.
 57. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // Br Med J. — 1998. — V. 317. — P. 703–713.

DYSLIPIDEMIA AND DIABETIC RETINOPATHY

Shadrichev F. E., Grigorieva N. N., Zalevskaya A. G., Shkliarov E. B.

✧ **Summary.** At the present day, main methods to prevent blindness in patients with diabetes mellitus are retinal photocoagulation and vitrectomy. But these treatment methods have serious side effects. Therefore, during many years, there is a search for means to prevent and treat diabetic retinopathy, which would have been less traumatic. Taking into account that lipid storage diseases are one of the risk factors of diabetes type 2 late complications development, it is possible that the correction of dyslipidemia may be one of the priorities. Data received as the result of high scale studies allow to assume, that fenofibrate use may slow down diabetic retinopathy progression and decrease the necessity in laser treatment.

✧ **Key words:** diabetes type 2; dyslipidemia; diabetic retinopathy; statins; fibrates.

Сведения об авторах:

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Григорьева Нюргуяна Николаевна — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Залевская Алсу Гафуровна — к. м. н., заведующая курсом эндокринологии. Кафедра факультетской терапии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корпус 11. E-mail: alsu-zalevskaya@mail.ru.

Шкляров Евгений Борисович — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

Zalevskaya Alsu Gafurovna — candidate of medical science, head of the endocrinology course. Therapy Department of the I.P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6-8, building 16. E-mail: alsu-zalevskaya@mail.ru.

Shkliarov Evgeniy Borisovich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.