

Отрицательное влияние динамической физической нагрузки высокой интенсивности на метаболические факторы атерогенеза у больных сахарным диабетом типа 2 и коронарной болезнью сердца

М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (дир. — акад. РАМН Р.Г. Оганов) МЗ и СР РФ, Москва

Сопряженность СД типа 2 с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений дала основание Американской кардиологической ассоциации причислить это заболевание к эквивалентам коронарной болезни сердца (КБС) [3].

Атеросклероз при СД типа 2 характеризуется ранним развитием, распространенным характером поражения сосудов и более тяжелым течением. Ускоренному формированию атером при СД типа 2 способствуют атерогенная дислипидемия, гипергликемия и гиперинсулинемия [12, 13, 17, 31].

Течение атеросклероза при диабете часто осложняется развитием нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [10]. Из-за наличия достаточно большого количества нестабильных атеросклеротических бляшек и внутрикоронарных тромбов у больных СД типа 2 острый коронарный синдром клинически протекает более тяжело, чем у больных без диабета [30]. Смертность в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда (FINMONICA) среди больных СД типа 2 выше, чем среди больных без диабета, как у мужчин (42% против 32,6%, соответственно), так и у женщин (36,9% против 20,2%) [21].

В связи с этим при диабете большое внимание следует уделять мерам, направленным на профилактику сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь КБС, а также вопросам реабилитации после перенесенных острых коронарных инцидентов.

Физические нагрузки (ФН) должны стать неотъемлемой составляющей профилактических и реабилитационных программ при СД типа 2. Систематические ФН благоприятно влияют на многие факторы риска КБС, улучшают клиническое течение этого заболевания и уменьшают прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях [13, 14, 21]. Низкий уровень физической активности является предиктором развития не только КБС, но и СД типа 2 [25, 28].

На протяжении нескольких десятилетий дискутируется вопрос о «полезном» и «вредном» уровнях тренирующих ФН, применяемых в программах профи-

лактики сердечно-сосудистых заболеваний и кардиологической реабилитации. Согласно результатам одних работ защитным эффектом в отношении КБС обладают именно интенсивные ФН [22, 23]. Однако высокая частота развития КБС, возрастание риска внезапной смерти и инфаркта миокарда у лиц с высоким уровнем профессиональных ФН противоречит гипотезе о превентивной роли интенсивных ФН в развитии коронарного атеросклероза [18, 20, 26, 28].

В наших предыдущих работах было показано, что высокоинтенсивная кратковременная динамическая ФН (ДФН) и у здоровых лиц, и у больных КБС I функционального класса (ФК) провоцировала развитие атерогенной гиперлипидемии [2]. Атерогенные показатели ДФН высокой интенсивности усугублялись, если данная нагрузка выполнялась в условиях пищевой липемии, т.е. через 3 ч после приема с пищей насыщенных жиров [1].

Целью настоящего исследования было выяснить влияние однократной ДФН высокой интенсивности на основные показатели системы транспорта липидов, гемостаза, углеводного обмена и гормонов крови, регулирующих углеводный обмен (инсулин и кортизол), у больных СД типа 2 в сочетании с КБС. В рамках исследования предполагалось сравнить характер ответной реакции изучаемых метаболических показателей на ДФН высокой интенсивности у больных с сочетанием СД типа 2 и КБС и у больных КБС без диабета.

Объем и методы исследования

Обследованы 24 мужчины в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст 48 ± 2 года). На основании клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, включающих ЭКГ в покое, нагрузочную пробу на велоэргометре, селективную ангиографию коронарных артерий с контрастной вентрикулографией по методике М.Р. Judkins (1964), выделены две группы: 1-я — больные КБС ($n=12$; средний возраст 49 ± 5 лет) со стабильной стенокардией напряжения I функционального класса (ФК) и 2-я — больные КБС ($n=12$; средний возраст 47 ± 3 лет) со стабильной

стенокардией напряжения I ФК. Все больные 2-й группы имели компенсированный СД типа 2 легкого течения; больные не принимали сахароснижающие препараты и на момент включения в исследование лечились диетой. Средняя длительность течения СД типа 2 составляла $8,0 \pm 0,3$ лет.

Включенные в исследование больные выполняли непрерывную ступенеобразно возрастающую нагрузочную пробу на велоэргометре фирмы «Siemens-Elema» в положении сидя до достижения частоты сердечных сокращений 95% и выше максимальной для их возраста частоты (по K.L. Andersen, 1971). Начальная мощность нагрузки была 300 кгм/мин с последующим увеличением на эту же величину и длительностью каждой ступени 3 мин под контролем ЭКГ и артериального давления (АД).

Больные обеих групп исходно не различались по основным показателям физической работоспособности (табл. 1).

Точки забора и исследования образцов крови: перед ДФН, в течение первых 5 мин после ДФН и через 3 ч после ее прекращения; в течение этого периода времени обследуемые не принимали пищу, их двигательная активность была ограничена.

Сыворотку венозной крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрация общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определялась на автоанализаторе «Airon-200» ферментативными наборами фирмы «Human» (Германия), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — на том же автоанализаторе после осаждения липопротеидов (ЛП), содержащих аполипопротеин (апо) В, фосфотурбидиметрическим методом на автоанализаторе «Centrifichem-600» (Великобритания). Динамика показателей углеводного обмена изучалась только у больных СД типа 2.

Концентрацию апо АI и В определяли методом иммунонефелометрии с применением антисывороток фирмы «Behring» (Германия).

Концентрацию инсулина и кортизола в крови определяли радиоиммунным методом, концентрацию глюкозы — глюкозооксидазным методом на автоанализаторе «Centrifichem-600» (Великобритания). Динамика показателей углеводного обмена изучалась только у больных СД типа 2.

Для регистрации показателей гемостаза кровь брали в отдельные пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1 (S Ratky, 1977). Плазму крови отделяли центрифугированием в течение 15 мин при 3000 об/мин и температуре 4°C.

Определение концентрации фибриногена проводилось методом А. Clauss (1957); активности VII фактора — с помощью реактивов фирмы «Sigma». Фибринолитическая активность крови определялась путем измерения времени спонтанного лизиса сгустка.

Таблица 1

Показатели физической работоспособности больных КБС при отсутствии сочетаний с СД типа 2		
Показатель	КБС (n=12)	КБС + СД типа 2 (n=12)
Мощность ДФН, кгм/мин	942±31	852±62
Время выполнения нагрузки, мин	8,7±1,2	8,2±1,4
Объем выполненной работы, кгм	5260±26	4800±43
Двойное произведение, усл. ед.	301±15	312±13

Примечание: различия между группами недостоверны.

Для оценки достоверности изменений использованы непарный t-критерий Стьюдента и парный критерий Вилкоксона. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm m$; различия, при которых $p < 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Влияние ДФН высокой интенсивности на липиды и аполипопротеины крови

Больные КБС с СД типа 2 и без диабета исходно не различались по липидным и аполипопротеиновым показателям крови (табл. 2). В ответ на высокоинтенсивную ДФН у больных без диабета наблюдалось умеренное повышение концентраций общего ХС (на 8,2%), ХС ЛПНП (на 6,2%) и апо В (на 15,0%) с возвращением этих показателей к исходному значению в последующие 3 ч после ФН. У больных КБС при наличии СД типа 2 ДФН той же интенсивности вызывала подобный гиперхолестеринемический эффект. При диабете выявлялись более выраженные нарушения в системе атерогенных ЛП, на что указывало стойкое (в течение 3 ч после ФН) повышение уровней общего ХС, ХС ЛПНП и апо В.

В ответ на однократную ДФН высокой интенсивности у больных без диабета отмечалось повышение кон-

Таблица 2

Показатели физической работоспособности больных КБС при отсутствии сочетаний с СД типа 2			
Показатель		КБС (n=12)	КБС + СД типа 2
Общий ХС, мг/дл	1	222±20	251±7
	2	240±22**	261±8*
	3	222±17*	263±7*
ТГ, мг/дл	1	222±26	242±40
	2	274±33**	252±41*
	3	283±33**	267±40**
ХС ЛПНП, мг/дл	1	146±10	163±6
	2	155±10*	173±7*
	3	137±9*	172±7*
ХС ЛПВП, мг/дл	1	39±1	40±2
	2	38±2	41±2
	3	36±1	36±2*
Апо АI, мг/дл	1	129±4	130±6
	2	137±4**	131±4
	3	130±5*	125±3**
Апо В, мг/дл	1	151±11	175±9
	2	175±11**	183±10*
	3	156±8*	184±9*
Апо В/Апо АI, усл. ед.	1	1,17±0,15	1,35±0,02
	2	1,27±0,12*	1,40±0,02*
	3	1,20±0,11*	1,47±0,03***

Примечание: 1 — перед ДФН, 2 — после ДФН (различия между группами недостоверны); 3 — через 3 ч после ДФН ($p < 0,05$);

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — сравнение с предыдущим значением;

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — сравнение между 1 и 3.

центрации ТГ (на 29%), сохранявшееся в постнагрузочном периоде. Уровни апо В и ХС ЛПНП повышались сразу после ФН, а затем снижались. Снижение у этих больных в период, следующий за ФН, уровня апо В и нормализация ХС ЛПНП наряду с повышенной концентрацией ТГ дают основание считать, что постнагрузочная гипертриглицеридемия, скорее, связана не с увеличением синтеза эндогенных транспортеров ТГ-ЛПОНП, а с нарушением процесса трансформации этих частиц в кровотоке, возможно, из-за снижения активности липопротеидлипазы (ЛПЛ).

У больных СД типа 2 в ответ на высокоинтенсивную ДФН рост ТГ наблюдался не только сразу после нагрузки, но продолжался и в последующие часы после ее окончания (был в среднем на 27,5% выше исходного значения), что, по-видимому, являлось результатом более низкой активности периферической ЛПЛ при диабете. Нарастание в последующие 3 ч после ДФН уровня ТГ, ЛПОНП и ХС ЛПНП на фоне повышения концентрации белкового компонента этих ЛП — апо В позволяет предположить, что физический стресс у больных диабетом нарушает не только процессы катаболизма и утилизации атерогенных ЛП, но и вызывает их повышенный синтез в постнагрузочный период. Поддержанию такой атерогенной постнагрузочной гиперлипидемии при диабете, очевидно, может способствовать гликозилирование лизиновых остатков апо В и нарушение его лигандных свойств к апо В,Е-рецепторам печени вследствие гликозилирования апо Е, что снижает рецепторопосредованный захват атерогенных апо В,Е-содержащих ЛП печенью [33]. Нарушение процессов липолиза, замедление катаболизма и элиминации атерогенных гликозилированных ЛП потенцирует их накопление в кровотоке. Известно, что такие ЛП могут активно поглощаться макрофагами и стимулировать атерогенез.

В организме человека, как и других млекопитающих, нет ферментов, осуществляющих деградацию ХС в периферических тканях [34]. Поэтому жизненно необходимой является система обратного транспорта ХС, опосредованная ЛПВП. ЛПВП переносят ХС от периферических клеток в печень, где ХС или реутилизуются для построения липопротеидных частиц, или превращаются в желчные кислоты. В акцепции свободного ХС с клеточных мембран участвует апо АІ. В отличие от больных без диабета, у которых сразу после ФН выявлялось некоторое кратковременное повышение уровня апо АІ, у больных СД типа 2, напротив, отмечалось неблагоприятное снижение постнагрузочной концентрации ХС ЛПВП и его транспортного белка — апо АІ.

Такие изменения в липидтранспортной системе после ДФН высокой интенсивности расценивались как сопряженные с атерогенными. Немаловажную роль в их развитии играла функциональная несостоятельность системы обратного транспорта ХС, выявляемая в период после интенсивной ФН у больных СД типа 2.

Уменьшение содержания в сыворотке крови двух компонентов ЛПВП — ХС и апо АІ, вероятно, свидетельствовало об уменьшении числа частиц ЛПВП под влиянием физического стресса у больных КБС с СД типа 2. Причиной этого может быть пониженный липопротеидлиполиз, и/или усиленный захват эфиров ХС из частиц ЛПВП посредством белка, переносящего эфиры ХС (БПЭХ), и/или перенос их в атерогенные апо В-содержащие ЛП в обмен на ТГ. Установлено, что при СД типа 2 из-за гликозилирования ЛП активность БПЭХ заметно повышена [7]. Уменьшение количества частиц ЛПВП в кровотоке после физического стресса может быть также следствием повышенной экспрессии (активности) «скэвенджер»-рецептора ВІ (SRBІ) печени, участвующего в селективном захвате эфиров ХС или свободного ХС из ЛПВП. Вероятен и повышенный катаболизм входящего в состав ЛПВП апо АІ из-за гликозилирования этого протеина. Нельзя исключить, что в условиях постнагрузочной гипертриглицеридемии ЛПВП могут обогащаться ТГ и становиться субстратом для печеночной липазы. В этом случае после действия печеночной липазы, обладающей и фосфолипазной активностью, частицы ЛПВП не осуществляют своей основной функции — транспорта ХС в печеночные клетки, а отщепляются от них в кровоток с сохраненным количеством ХС (они не могут осуществлять больше акцепцию ХС из клеток, их функция дефектна).

На преобладание процессов притока ХС в периферические ткани в период после прекращения ДФН высокой интенсивности у больных СД типа 2 указывало стойкое повышение аполипотеинового индекса атерогенности сыворотки крови — отношения апо В/апо АІ (на 8,9%). У больных без диабета величина отношения апо В/апо АІ увеличивалась (на 8,5%) только сразу после ДФН и к 3-му часу после нагрузки возвращалась к исходному значению.

Результаты исследования позволяют заключить, что у больных КБС как без диабета, так и с СД типа 2 ДФН высокой интенсивности вызывает развитие экзогенной (постнагрузочной) гипер- и дислипидемии, которая, однако, более выражена при сочетании КБС с диабетом.

В чем причина негативного влияния ДФН высокой интенсивности на липидный спектр крови? Развитие гиперлипидемии в ответ на ДФН высокой интенсивности, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на энергообеспечение и поддержание структуры миоцитов скелетной мускулатуры, работающей в режиме максимального напряжения [11]. Физический стресс сопровождается усиленной мобилизацией жира из жировых депо, что связано с адренергической реакцией, а именно, с высвобождением катехоламинов в окончаниях симпатических нервов в жировой ткани и увеличением концентрации глюкокортикоидов. Это запускает «липидный каскад» активации гормоночувствительной липазы и способствует липолизу жира в жировых де-

по и высвобождению большого количества неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые и подвергаются β -окислению в скелетных мышцах.

НЭЖК окисляются в мышце эффективно только при достаточном количестве кислорода, т.е. в аэробных условиях: для окисления 1 г жиров требуется 2019,3 мл кислорода против 828,6 мл кислорода для окисления 1 г углеводов [32]. При ФН высокой интенсивности окисление жирных кислот низкое, так как такая ФН относительно быстро приводит к образованию кислородного долга и переходу к анаэробному пути энергообразования (анаэробному гликолизу) с развитием метаболического ацидоза (за счет накопления лактата).

Одним из механизмов быстрого увеличения концентрации лактата в крови при выполнении высокоинтенсивной ДФН, видимо, является вовлечение в физическую работу преимущественно мышечных волокон с быстрым типом сокращения — типа II («белых» мышц) [6].

«Белые» мышцы в отличие от «красных» лишены миоглобина, имеют меньшее количество митохондрий и менее плотную капиллярную сеть. Так как на поверхности эндотелия капилляров локализуется периферическая ЛПЛ, то степень их разветвленности сопряжена с активностью ЛПЛ, участвующей в катаболизме ЛП, богатых ТГ. В условиях метаболического ацидоза активность ЛПЛ снижается [19]. Повышенная гликолитическая (анаэробная) активность «белых» мышц обусловлена высокой активностью в них фосфофорилазы, расщепляющей гликоген, при относительно низкой активности ферментов цикла Кребса (сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы) и дыхательной цепи (цитохром оксидаз).

Жирные кислоты накапливаются в циркулирующей крови до тех пор, пока организм вновь не перейдет на аэробный путь энергообразования и не завершится удаление липидов рецепторами печени. В конечном итоге эти биохимические процессы могут приводить к развитию атерогенной гиперлипидемии в ответ на ДФН высокой интенсивности.

В наших предыдущих работах изучалась ответная реакция на однократную ДФН высокой интенсивности

ности у здоровых мужчин с нормолипидемией [2]. Как видно из табл. 3, реакция у больных КБС и КБС с СД типа 2 отличалась от таковой у здоровых лиц. Реакция липидных параметров на высокоинтенсивную ДФН у здоровых лиц рассматривалась как «физиологическая» и она характеризовалась умеренным, но кратковременным (только сразу после ДФН) повышением уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ на фоне адекватного выброса в кровоток частиц ЛПВП, что обеспечивало стабильность уровня ХС ЛПВП, и компенсаторного увеличения концентрации апо AI при отсутствии изменения аполипопротеинового индекса атерогенности.

Влияние ДФН высокой интенсивности на показатели углеводного обмена и уровень гормонов

Очевидно, СД типа 2 усугубляет атерогенный липемический эффект ДФН высокой интенсивности. Немаловажную роль в нарушении метаболизма ЛП после интенсивной ДФН при СД типа 2, по-видимому, играют механизмы, лежащие в основе развития диабета: гипергликемия, гиперинсулинемия и сниженная чувствительность периферических тканей (в частности, мышечной ткани) к инсулину — инсулинорезистентность (ИР). У больных СД типа 2 после интенсивной ДФН отмечалось достоверное повышение концентраций глюкозы (с 135 ± 8 до 149 ± 8 мг/дл, $p < 0,01$) и инсулина (с $15,4 \pm 2,1$ до $23,3 \pm 5,4$ мкЕд/мл, $p < 0,01$), которое сохранялось и в последующие 3 ч после окончания нагрузки.

Активный выброс инсулина в ответ на ДФН высокой интенсивности при ИР скелетных мышц, очевидно, направлен на активацию липопротеидлиполиза и утилизацию глюкозы работающими мышцами. Инсулин, стимулируя активность транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4), расположенных на мембранах мышечных клеток, обеспечивает включение глюкозы в протекающие в мышце гликолитические процессы [29]. Увеличение постнагрузочной концентрации глюкозы в крови можно объяснить усилением процессов гликогенолиза под влиянием адреналина в период ФН [4, 29]. Из-за инсулинорезистентности скелетных мышц при диабете имеется несоответствие между количеством глюкозы, поступающей из печени и поглощаемой работающими мышцами.

В норме в ответ на физический стресс скелетные мышцы для обеспечения энергетических затрат активно поглощают глюкозу из циркулирующей крови [14]. При этом количество поступающей из печени глюкозы соответствует количеству глюкозы, поглощенной мышцами, что поддерживает уровень глюкозы в пределах нормальных величин. Данный механизм регуляции обеспечивается изменением гормонального статуса: повышением в крови контринсулярных гормонов (адреналина, глюкагона, кортизола) и снижением уровня инсулина. При этом в ответ на интенсивную ФН у здоровых лиц чувствительность тканей перифе-

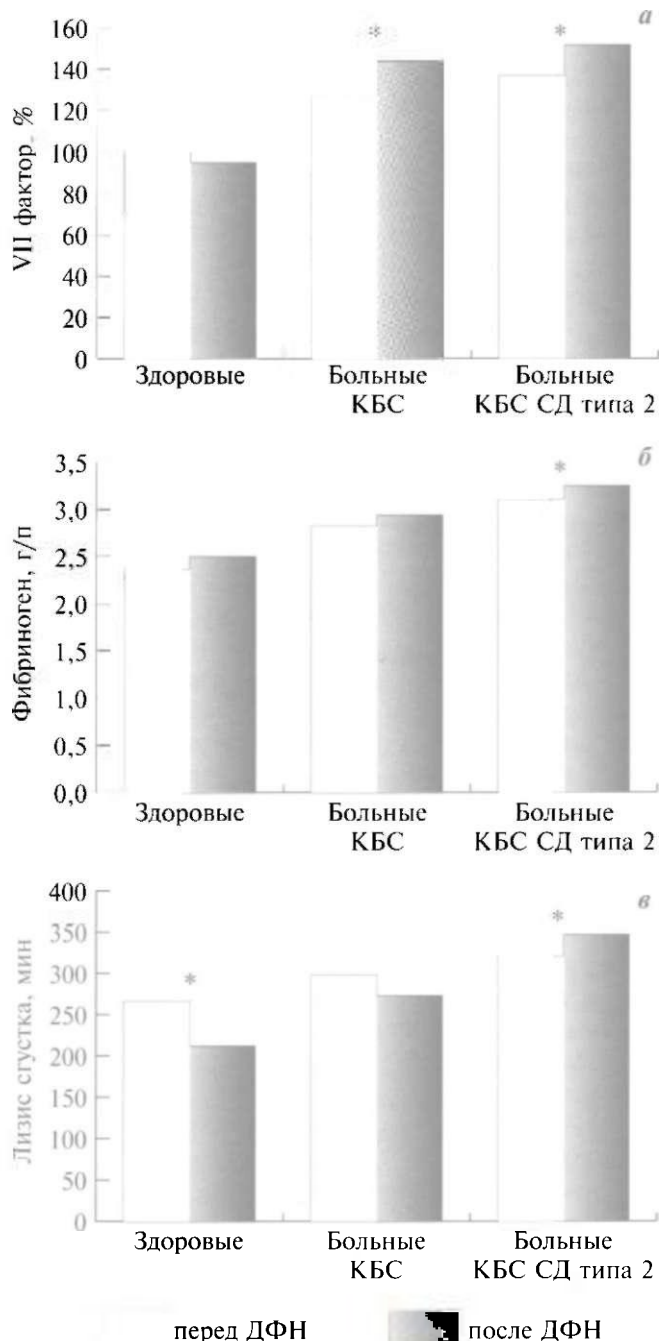
Таблица 3

Показатели липидного обмена у здоровых лиц, больных КБС и КБС + СД типа 2			
Показатель	Здоровые	КБС	КБС + СД типа 2
Общий ХС	=	=	↑
ТГ	↑	↑	↑
ХС ЛПНП	=	=	↑
ХС ЛПВП	=	=	↓
Апо AI	↑	=	↓
Апо B	=	=	↑
Апо B/Апо AI	=	=	↑
VII фактор	=	↑	↑
Фибриноген	=	=	↑
ФАК	↑	=	↓

Примечание: достоверное ($p < 0,05$) «↓» снижение, или «↑» повышение, или «=» отсутствие изменения ($p > 0,05$) показателя через 3 ч после ДФН.

рии (скелетных мышц) к инсулину повышается, чего не наблюдается у больных СД типа 2.

Для характеристики ИР мы использовали показатель отношения концентраций глюкозы к инсулину (Гл/Инс), значение которого ниже 6 усл.ед. свидетельствует об ИР [9]. По данным J.F. Саго, предложившего этот показатель, он хорошо коррелирует с данными по определению ИР клэмп-методом.



Влияние ДФН высокой интенсивности на активность фактора VII (а), концентрацию фибриногена (б) и лизис спонтанного сгустка крови (в).

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей до и после ДФН.

После ДФН высокой интенсивности у больных диабетом наблюдалось снижение отношения Гл/Инс (на 30,1%, $p < 0,01$). Если перед ДФН отношение Гл/Инс < 6 усл.ед. имело 20,8% больных, то после интенсивной ДФН оно определялось у 96,8% больных; иными словами, у больных СД типа 2 в условиях физического стресса манифестировались проявления ИР.

Концентрация кортизола в ответ на ДФН высокой интенсивности у больных диабетом сразу после прекращения нагрузки не изменялась (до нагрузки 541 ± 44 нмоль/л и после нагрузки 578 ± 42 нмоль/л), а в последующие 3 ч снижалась (до 470 ± 74 нмоль/л, $p < 0,05$). Возможное угнетение активности коры надпочечников при физическом стрессе у больных СД типа 2 на фоне стойко выраженной гиперлипидемии может расцениваться как неблагоприятный фактор.

Влияние ДФН высокой интенсивности на некоторые показатели гемостаза

В ответ на ДФН высокой интенсивности у больных КБС как без диабета, так и с СД типа 2 отмечалось достоверное повышение активности VII фактора коагуляции (см. рисунок). Концентрация фибриногена после ДФН увеличивалась только у больных СД типа 2. У здоровых лиц выполнение ДФН высокой интенсивности (мощностью 1032 ± 50 кгм/мин и продолжительностью $9,4 \pm 1,4$ мин) не сопровождалось усилением коагулирующих свойств крови, а сочеталось с активацией фибринолиза (с благоприятным уменьшением времени лизиса сгустка). У больных КБС без диабета время лизиса кровяного сгустка не изменялось, а у больных СД типа 2, напротив, достоверно неблагоприятно удлинялось.

Таким образом, у больных СД типа 2 в ответ на ДФН высокой интенсивности развивался и/или усугублялся «порочный круг» взаимоотношающихся метаболических нарушений (экзогенноиндуцированная (постнагрузочная) дислипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность), сочетающихся с гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала крови.

Выводы

1. Однократная ДФН высокой интенсивности у больных КБС как с СД типа 2, так и без диабета провоцировала развитие атерогенной гиперлипидемии; нарушения в системе ЛП крови после ДФН были более выраженными у больных СД типа 2: отмечалось стойкое (в течение 3 ч после ФН) повышение уровней атерогенных ЛП (общего ХС, ХС ЛПНП и апо В) и заметное снижение показателей системы обратного транспорта ХС (ХС ЛПВП и апо А1).

2. В ответ на однократную ДФН высокой интен-

сивности у больных СД типа 2 развивались компенсаторная гиперинсулинемия и гипергликемия.

3. Однократная ДФН высокой интенсивности у больных КБС с СД типа 2 и без диабета в отличие

от здоровых лиц вызывала активацию факторов коагуляции (повышение активности VII и концентрации фибриногена) и снижение фибринолитической активности крови.

Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В., Олферьев А.М. и др. Влияние максимальной и субмаксимальной физических нагрузок на алиментарную дислипидемию. Тер. архив 1993; № 3: 57-62.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзозенную дислипидемию. Кардиология, 2003, № 3: 43-49.
3. Рекомендации группы экспертов Национальной образовательной программы США (III доклад по диагностике, оценке и лечению высокого холестерина крови у взрослых, 2001), JAMA, 2001, 285: 2486-2497.
4. Филлинг Ф., Бакстер Дж.В., Бродус А.Е. Эндокринология и метаболизм. Пер. с англ. — М. Медицина, 1985; Т 1, 520с; Т 2, 416с.
5. Assman J., Schreuer H., Schwitz J., Hagele E.O. Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid $MgCl_2$. Clin.Chem., 1983; 29: 2026-2030.
6. Belardinelli R., Barstow T.J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. Med.Sci.Sports Exerc., 1995; 27: 512-519.
7. Berthezene F. Non-insulin-dependent diabetes and reverse cholesterol transport. Atherosclerosis, 1996; 124: Suppl.S39-S42.
8. Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin.Chem., 1973; 19: 476-482.
9. Caro J.F. Clinical review 26. Insulin resistance in obese and nonobese man. JCE & M, 1991; 73: 691-695.
10. Fara S., Azzopardi J., Agius-Muscat H. Outcomes of unstable angina in patients with diabetes mellitus. Diab. Med. 1997; 14: 209-213.
11. Frayn K.N. Metabolic regulation. A human perspective. Blackwell Publishing Company 2nd edition. 2003.
12. Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective study. Diabetologia 1989; 32: 300-304.
13. Fontbonne A., Charles M.A., Thibault N. et al. Hyperinsulinemia as predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow up. Diabetologia 1991; 34: 356-361.
14. Gustafson A.B., Farrell P.A., Kalkhoff R.K. Impaired plasma catecholaminic response to submaximal treadmill exercise in obese women. Metabolism, 1990; 39: 410-417.
15. Hardman A.E. Exercise in prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive disease: review. J.Sports Sci., 1996; 14: 201-218.
16. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease. The Stanford coronary risk intervention project. Circulation, 1994; 89: 975-990.
17. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Circulation, 1996; 93: 1809-1817.
18. Kala P., Romo M., Stiltanen P., Halonen P.I. Physical activity and sudden cardiac death. Adv.Cardiac., 1978; 25: 27-34.
19. Kiens B., Lithell H. Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. J.Clin.Invest., 1989; 83:558.
20. Leon A.S., Connett J., Jacobs D.K., Raurama R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The multiple risk factor intervention trial. JAMA, 1987; 258: 2388-2395.
21. Miettinen H., Lehto S., Salomaa V., et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care. 1998; 21: 69-75.
22. Morris J.W., Everitt M.G., et al. Vigorous exercise in leisure-time protection against coronary heart disease. Lancet, 1980; 1207-1211.
23. Morris J.N., Clayton D.G., Everitt M.G., et al. Exercise in leisure-time: coronary attack and death rates. Br.Heart J., 1990; 63: 325-334.
24. Niebauer J., Hambrecht R., Schlierf G., et al. 5 years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. J.Cardiopulmonary Rehabil., 1995; 15: 47-64.
25. Perry I.J., Wannamethee S.G., Walker M.R. et al. A prospective study of risk factor for non-insulin-dependent diabetes in middle-aged British men. Br. Med. J., 1995; 310: 560-564.
26. Punsar S., Karvonen M.J. Physical activity and coronary heart disease in population from east and west Finland. Adv.Cardiac., 1976; 18: 196-207.
27. Roeschlau P., Bernt E., Gruber W. Enzymatische bestimmung des gesamten cholesterins in serum. Z.Klin.Chem.klin.Biochem, 1974; 12: 226-229.
28. Shaper A.G., Wannamethee S.G. Physical activity and ischemic heart disease in middle-aged British men. Br. Heart J., 1991; 66: 384-394.
29. Shepherd P.R., Kahn B.B. Glucose transporter and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341: 248-257.
30. Silva J., Escobar A. et al. Unstable angina: a comparison of angiographic findings between diabetic and nondiabetic patients. Circulation 1995; 92: 1731-1736.
31. Stamler J., Vaccaro O., Neaton D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-ys cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444.
32. Stegeman J. Exercise Physiology Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1981.
33. Syvanne M., Rosseneu M., Labeur C. et al. Enrichment with apolipoprotein E characterizes postprandial TG-rich lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease: a preliminary report. Atherosclerosis, 1994; 105: 25-34.
34. Tall A.R. An overview of reverse cholesterol transport. Eur.Heart.J., 1998; 19, Suppl.A: A31-A35.