

Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова , <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

К.М. Белова, <https://orcid.org/0000-0002-9603-5886>, belovakarina896@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа представляет глобальную медико-социальную проблему, которая по охвату населения во всем мире приобретает масштабы пандемии. Основной причиной преждевременной смерти у пациентов с СД2 являются заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы. Наличие СД связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца в 2–4 раза, а каждый шестой пациент имеет признаки перенесенного инфаркта миокарда в прошлом. Опасность развития АССЗ у пациентов с СД2 заключается в раннем начале, быстром прогрессировании и бессимптомном течении. Известно, что у пациентов с СД2 АССЗ развиваются на 8–10 лет раньше по сравнению с людьми той же возрастной группы, но не обремененными диабетом. Наряду с хронической гипергликемией, независимым фактором риска СС-осложнений у пациентов с СД2 является дислипидемия, которая встречается у 30–40% больных. Инсулинорезистентность, состояние хронической гипергликемии, дислипидемия играют ключевую роль в развитии метаболического синдрома и атеросклероза. Индекс TyG и параметр не-ЛВП-ХС убедительно зарекомендовали себя в качестве предикторов развития ССЗ, а также маркеров, отражающих признаки наличия независимых факторов метаболического синдрома, повышающих риск ССЗ. Проведенные клинические исследования подтвердили прогностическую ценность данных параметров в отношении ССЗ. Настоящий обзор посвящен патогенезу, механизмам развития и методам коррекции липидных нарушений, лежащих в основе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД2.

Ключевые слова: гипергликемия, высокий сердечно-сосудистый риск, макрососудистые осложнения сахарного диабета, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, триглицеридно-глюкозный индекс, дислипидемия

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(9):47–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova , <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Karina M. Belova, <https://orcid.org/0000-0002-9603-5886>, belovakarina896@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a global medical and social problem, which, in terms of population coverage around the world, is becoming a pandemic. The main cause of premature death in patients with type 2 diabetes is diseases of the cardiovascular system. The presence of diabetes is associated with an increase in the risk of developing coronary heart disease by two-four times, and every sixth patient has signs of myocardial infarction in the past. The risk of developing ASCVD in patients with type 2 diabetes is early onset, rapid progression, and asymptomatic course. It is known that patients with type 2 diabetes develop ASCVD 8–10 years earlier than people of the same age group who do not have diabetes. Along with chronic hyperglycemia, an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes is dyslipidemia, which occurs in 30–40% of patients. Insulin resistance, the state of chronic hyperglycemia, dyslipidemia play a key role in the development of the metabolic syndrome and atherosclerosis. The TyG index and the parameter of non-HDL-C have convincingly established themselves

as predictors of the development of CVD, as well as markers reflecting signs of the presence of independent factors of the metabolic syndrome that increase the risk of CVD. Conducted clinical studies have confirmed the predictive value of these parameters in relation to CVD. This review focuses on the pathogenesis, development mechanisms, and methods for correcting lipid disorders that underlie the development of CV complications in patients with type 2 diabetes.

Keywords: hyperglycemia, high cardiovascular risk, macrovascular complications of diabetes mellitus, cardiovascular disease, atherosclerosis, triglyceride-glucose index, dyslipidemia

For citation: Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Belova K.M. The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):47–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа представляет глобальную медико-социальную проблему, которая по охвату населения во всем мире приобретает масштабы пандемии и относится к приоритетным хроническим неинфекционным заболеваниям, выделенным Всемирной организацией здравоохранения [1]. Согласно последним данным, за последние несколько десятилетий число пациентов с СД увеличилось более чем в два раза и к концу 2021 г. превысило 537 млн человек, а, по прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), уже к 2030 г. эта цифра составит 643 млн, а к 2045 г. – 784 млн [2]. Социальная значимость СД определена тем, что он характеризуется высокими показателями заболеваемости, ранней инвалидизации и смертностью в связи с развивающимися осложнениями, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире и одним из основных факторов глобального бремени болезней [3]. Результаты многочисленных крупных исследований позволили выделить основные модифицируемые ФР развития ССЗ, к которым относится СД, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение и курение [4]. Было показано, что наличие СД связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза, а по достижении возраста 40 лет в 40–50% случаев развивается по крайней мере одно заболевание со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [2]. Каждый шестой пациент с впервые диагностированным СД2 имеет признаки перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), связанного с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50) и фатального ИМ (ОР 1,49, 95% ДИ 1,15–1,94) [5]. Кроме того, эти пациенты отличаются высокой вероятностью рестеноза в месте имплантации стента, а риск смерти по причине развития острого коронарного синдрома (ОКС) выше в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией, не страдающей СД [6]. В ряде проводимых крупных многоцентровых исследований (UKPDS, STENO-2, Eurodiab, DECODE) была убедительно доказана связь между хронической гипергликемией у пациентов с СД2 и развитием макро- и микрососудистых осложнений [7–10]. Так, в исследовании DECODE было

выявлено, что уровень гликемии, превышающий 8 ммоль/л, в два раза увеличивал риск развития ССЗ, а уровень постпрандиальной гликемии выше 11,1 ммоль/л ассоциировался с высоким риском смертности от СС-событий, в то время как снижение этого показателя до 9,1 ммоль/л на 20–30% уменьшало риск летальных исходов [10]. Хроническая гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку за счет включения биохимических механизмов: активации полиолового пути, образования конечных продуктов гликирования, накопления сорбитола и повышения образования свободно-радикальных соединений, способствующих развитию каскаду патологических процессов, приводящих к развитию диабет-ассоциированных осложнений [11, 12].

Наряду с хронической гипергликемией, независимым фактором риска СС-осложнений у пациентов с СД2 является дислипидемия, наблюдаемая в 30–40% случаев у данной когорты больных. По данным исследований, было показано, что у пациентов с СД2 наблюдаются качественные, количественные и кинетические нарушения липопротеидов (ЛП), которые способствуют сдвигу липидного профиля в сторону атерогенеза [13–15]. Так, количественными изменениями ЛП являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [16]. А качественные изменения включают: увеличение количества субфракций холестерина липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП), предрасположенность ХС-ЛНП к окислению, запуск гликирования аполипопротеидов (апо-ЛП) и повышенное содержание ТГ в составе ХС-ЛНП и ХС-ЛВП [17]. Нарушение липидного спектра с повышением уровней ТГ и ХС-ЛНП на фоне низких значений ХС ЛВП в литературе получило название «диабетическая или метаболическая триада» [18]. В упомянутом выше исследовании UKPDS было выявлено, что повышение ХС-ЛНП вместе со снижением ХС-ЛВП являлось независимым предиктором развития ИБС у пациентов с СД2. А в некоторых клинических исследованиях (REDUCE-IT, ACCORD-Lipid) была выявлена связь между высоким уровнем ТГ и наличием СС-риска [19, 20]. Таким образом, учитывая существенное клиническое и экономическое бремя ССЗ у пациентов с СД2, все руководящие алгоритмы уделяют особое внимание многофакторному подходу ведения пациентов с СД2, который помимо гликемического

включает контроль показателей липидного обмена, массы тела и АД.

Настоящий обзор посвящен патогенезу, механизмам развития и методам коррекции липидных нарушений, лежащих в основе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД2 по данным результатов последних клинических исследований и метаанализов.

ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫЕ С МОДИФИКАЦИЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

СД2 является независимым фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Атеросклеротическое поражение сосудов – это хроническое воспалительное повреждение стенки артериол, приводящее к ее органическим изменениям, а также сопровождающееся избыточным откладыванием в интима сосудов атерогенных фракций ЛП с дальнейшей эволюцией патологического процесса и формированием атеросклеротической бляшки. Опасность развития атеросклеротического поражения у пациентов с СД обусловлена бессимптомным течением и быстрым развитием фатальных осложнений. С одной стороны, увеличенная в размере атеросклеротическая бляшка способна уменьшать просвет кровеносного сосуда, способствуя развитию метаболических изменений и ишемии в кровоснабжаемой ткани или органе. С другой – нестабильная бляшка сопровождается дестабилизацией, истощением атеросклеротической покрышки, развитием эрозивного процесса, завершающегося разрывом фиброзной оболочки. Таким образом, описанная последовательность патологических процессов индуцирует тромбообразование с дальнейшим формированием тромбоза и развитием осложнений, ассоциированных с высокой смертностью.

Как известно, механизм развития атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СД не имеет отличий от общей популяции, однако его наличие ассоциировано с быстрым прогрессированием и диффузным поражением сосудов. По имеющимся данным известно, что у пациентов с СД2 АССЗ развиваются на 8–10 лет раньше по сравнению с людьми той же возрастной группы, но не страдающими диабетом. Раннее развитие атеросклероза главным образом обусловлено наличием ассоциированных с диабетом метаболических нарушений: хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью (ИР), эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией и низкоинтенсивным воспалением. Наличие ИР приводит к повышению в кровотоке факторов, замедляющих работу тканевого активатора плазминогена, способствует развитию атерогенной гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Одним из пусковых механизмов является изменение метаболизма ЛП, которые запускают воспалительный процесс в стенке сосудов, включающий цепь патологических событий, сопровождающихся окислительным стрессом и повреждением клеток эндотелия, развитием их локальной дисфункции.

Среди множества механизмов развития и прогрессирования атеросклероза выделяют две гипотезы: «ответ

на повреждение» и липидно-инfiltrационную [21]. В основе патогенеза первой теории лежит нарушение целостности эндотелия вследствие действия факторов, среди которых: поступающий в кровь оксид углерода при пассивном или активном курении, АГ, гиперхолестеринемия, действие атерогенных модификаций ХС-ЛНП (окисленных фракций), на фоне которых изменяются свойства гладкомышечных клеток (ГМК) [22]. Сократительная функция ГМК замещается на секреторную с дальнейшей активацией молекул адгезии и высвобождением провоспалительных цитокинов. Также на месте нарушения сосудистой стенки эндотелиоциты начинают экспрессировать молекулы хемотаксиса, которые способствуют закреплению в зоне патологического процесса циркулирующих в кровеносном русле моноцитов, тромбоцитов и атерогенных ЛП. Далее происходит миграция моноцитов в субэндотелиальное пространство с дальнейшей дифференцировкой в мононуклеарные макрофаги (МФ) [22–23]. Параллельно с эволюцией МФ атерогенные фракции ХС-ЛНП и ТГ также проникают в субэндотелиальное пространство, подвергаются окислению и захвату тканевых фагоцитов с образованием «пенных клеток», скапливающихся в ранней атероме. Происходит утолщение интимы с развитием гипоксии внутри формирующейся атеромы, которая служит причиной возникновения некроза в ядре бляшки и усиления васкуляризации в зоне патологического процесса. Пролиферация сосудистых клеток ГМК приводит к развитию микрогеморрагий и усилению активности тромбоцитов, а ослабление мышечно-эластического каркаса способствует ремоделированию сосудов и дилатации. Происходящие изменения структуры сосудистой стенки не изменяют качество кровотока до тех пор, пока компенсаторные возможности медиального слоя артерии способны противостоять прогрессирующему увеличению атеросклеротической бляшки. Как раз на этом этапе происходит дестабилизация бляшки, которая служит одной из причин развития осложнений атеросклеротического генеза. Кроме того, компенсаторный гиперинсулинизм на фоне ИР способствует усилению липолиза в жировой ткани и печени, снижает клиренс ХС ЛНП и ХС ЛОНП – фракций ЛП, обладающих атерогенным свойством. Также активность липопротеинлипазы повышается и параллельно становится резистентной к действию инсулина, а избыточное высвобождение СЖК сопровождается их этерификацией с образованием ТГ и фосфолипидов, увеличением уровня ХС ЛОНП – переносчиков ТГ [22, 23].

В свою очередь, липидная теория атеросклероза подразумевает инфильтрацию ЛП внутрь интимы и субэндотелиального пространства, их окисление и фагоцитоз [24]. Увеличение сердцевин атеросклеротической бляшки сопровождается лизирующим действием энзимов – эластазы и металлопротеиназы, разрушающих покрышку. Под влиянием определенных факторов, например повышенного АД, фиброзная стенка бляшки разрывается с высвобождением содержимого. В ответ на это запускается каскад защитных реакций: происходит активация системы коагуляции крови, агрегация тромбоцитов и образование

тромба, закупоривающего просвет сосуда, с развитием фатальных или нефатальных ССЗ.

Таким образом, механизмы развития ССЗ атеросклеротического генеза сложны и базируются на одновременном запуске нескольких звеньев патогенеза. Характерные для СД состояния: гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР ускоряют развитие выраженных нарушений липидного спектра и играют ключевую роль в формировании и прогрессии системного атерогенеза и связанных с ним осложнений. Опасность АССЗ при СД2 заключается в их раннем развитии и быстром прогрессировании патологического процесса, бессимптомном течении и множественной локализации. Роли формирующейся гормональной дисрегуляции, потери рецепторной чувствительности к эффектам инсулина на фоне значимых метаболических нарушений уделяется большое внимание у пациентов с СД2. Многочисленные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и коррекции этих состояний.

ВОЗМОЖНОСТИ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ

Современный подход к ведению пациентов с СД2 основан на раннем выявлении и профилактике диабет-ассоциированных состояний. Сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, ассоциированных с риском развития атеросклероза, определяется как метаболический синдром, или синдром X. Еще в 1988 г. на основании данных многочисленных исследований М. Reaven был сделан вывод, что в основе МС лежит сниженная чувствительность тканей к инсулину, которая вместе с компенсаторной гиперинсулинемией является независимыми предикторами СД2, АГ и кардиоваскулярной патологии [25]. В 1989 г. N. Kaplan выделил висцеральное ожирение как дополнительный фактор формирования ИР и ввел понятие «смертельный квартет», включающий в себя ИР и ассоциированные с ним состояния: СД2, АГ и гипертриглицеридемию, существенно повышающие риск развития СС-катастроф [26]. Таким образом, выявление ранних высокочувствительных маркеров ИР и кардиометаболического риска, доступных для определения в рутинной клинической практике, может стать краеугольным камнем в своевременной профилактике тяжелых СС-исходов.

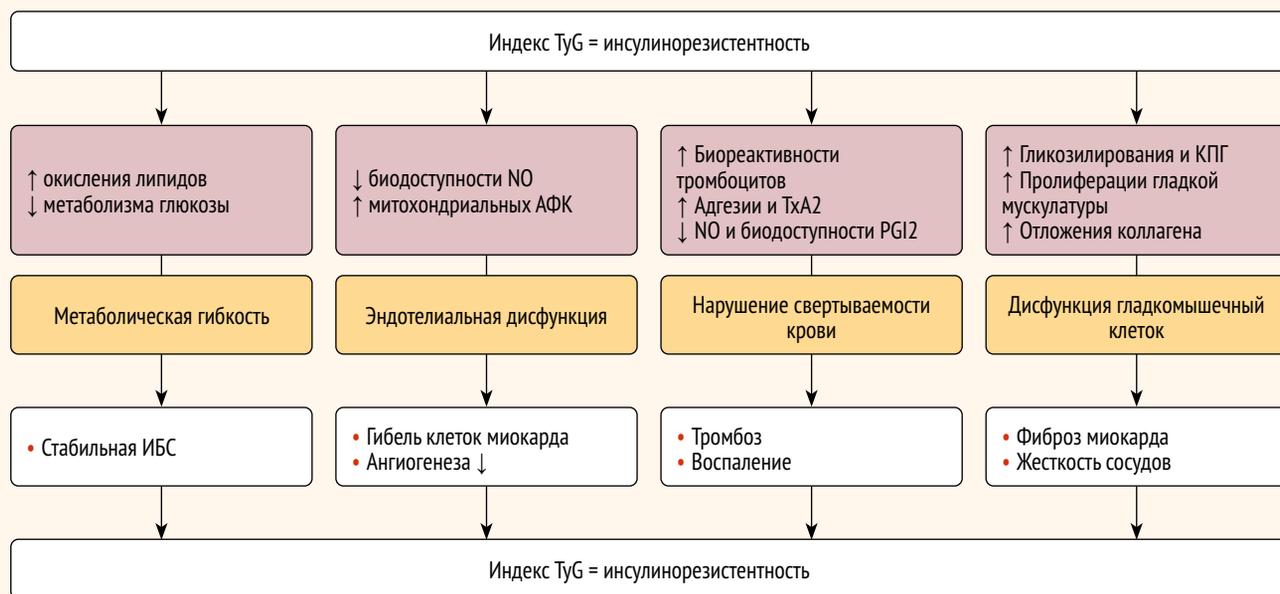
На сегодняшний день к наиболее достоверным методам количественной оценки действия инсулина относят эугликемический гиперинсулинемический тест (клемп-тест) и структурные математические модели. Клемп-тест является «золотым стандартом» диагностики ИР, однако из-за трудоемкости выполнения и высокой стоимости данный метод не нашел своего применения в широкой клинической практике, его применение более релевантно в клинических исследованиях и для разработок новых способов оценки ИР [27]. В связи с этим за последние десятилетия были разработаны различные тесты/индексы для определения чувствительности тканей к инсулину на основании показателей концентрации инсулина,

глюкозы, триглицеридов и других значений, полученных натощак или в ходе нагрузочного теста с 75 г глюкозы. К данным методам расчета относят такие индексы, как Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) и Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function (HOMA-B), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), McAuley, Matsuda, Belfiore и др. [28–30]. Однако, несмотря на разнообразие способов оценки ИР, применение в диагностических целях математических моделей, основанных на определении уровня инсулина и глюкозы плазмы, имеет ряд ограничений в связи с высокой вариабельностью этих параметров на фоне определенных клинических ситуаций (например, экзогенное введение инсулина). Это стало поводом дальнейшего изучения маркеров ИР, и в 2008 г. мексиканские ученые впервые предложили простой и суррогатный способ оценки чувствительности тканей к инсулину, основанный на соотношении глюкозы плазмы и триглицеридов, – triglyceride glucose index (TyG), который рассчитывается следующим образом:

индекс TyG = \ln [уровень ТГ натощак (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл)] / 2 [31].

Согласно исследованию E. Salazar пороговое значение ИР соответствует значению индекса TyG, равному 4,49, с чувствительностью 82,6% и специфичностью 82,1% (AUC = 0,889, 95% ДИ: 0,854–0,924). Диагностическая роль данного индекса в оценке ИР изучалась в различных когортах пациентов, в частности у здоровых лиц, у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, МС, также оценивалось прогностическое значение в отношении развития ССЗ и СД2. Следует подчеркнуть, что в исследованиях индекс TyG показал высокую корреляцию с клемп-методом и преимущество по сравнению с HOMA-IR. Так, в работе F. Guerrero-Romero пороговое значение индекса TyG выше 4,68, чувствительность составила 96,5% и специфичность 85,0% в отношении диагностики ИР у пациентов в независимости от массы тела и нарушения углеводного обмена [32]. А в исследовании, проведенном S. Lee (n = 5 354), было продемонстрировано, что у лиц без нарушения углеводного обмена индекс TyG обладал высоким прогностическим потенциалом в отношении развития диабета (ОР 4,09; 95%, ДИ: 2,70–6,20) и имеет более высокую диагностическую ценность в оценке ИР по сравнению с HOMA-IR [33]. Кроме того, была доказана прогностическая роль данного индекса в отношении развития не только СД, но и ССЗ (рис. 1). Так, в работе профессора P. Lopez-Jaramillo со средним периодом наблюдения 13 лет (n = 141 243, общая популяция) пациенты с самым высоким показателем индекса TyG были связаны с наибольшим риском развития ИМ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,12–1,38), инсульта (ОР 1,16; ДИ 1,05–1,28) и СД2 (ОР 1,99; 95 ДИ 1,82–2,16) по сравнению с пациентами с минимальными значениями TyG [34]. Аналогичным образом в крупном метаанализе, который включал 12 исследований (n = 6 354 990 человек), была продемонстрирована высокая корреляция индекса TyG с риском развития ССЗ в общей популяции. Самый высокий уровень индекса TyG ассоциировался

- **Рисунок 1.** Роль индекса триглицериды-глюкоза (TyG) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний
- **Figure 1.** The role of triglyceride-glucose (TyG) index in development of cardiovascular diseases



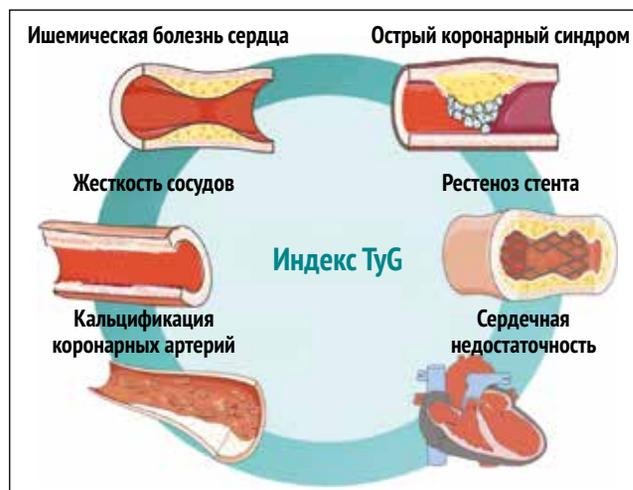
TyG – триглицериды-глюкоза; ИР – резистентность к инсулину; NO – оксид азота; АФК – реактивный окислительный стресс; TxA2 – тромбоксан А2; PGI2 – простагландин I2; КПГ – конечные продукты гликирования; ИБС – ишемическая болезнь сердца [13]

с двукратным увеличением риска ИБС (ОР: 2,01; 95% ДИ 1,68–2,40), на одну единицу повышения индекса TyG отмечалось увеличение риска ИБС и всех ССЗ на 35 и 23% соответственно [4]. Вместе с тем в работе S. Hong et al. с периодом наблюдения 8,2 года (n = 5 593 134) индекс TyG статистически достоверно ассоциировался с высоким риском развития инсульта (ОР 1,25; 95% ДИ 1,233–1,286) и ИМ (ОР = 1,31; 95% ДИ 1,28–1,346), независимо от других традиционных сердечно-сосудистых ФР в общей популяции больных [35]. В свою очередь, Y. Zhang et al. в своей работе продемонстрировали высокую корреляцию индекса TyG с ССЗ у пациентов с СД2 (n = 1 932 участника). Так, высокое значение индекса TyG достоверно ассоциировалось со смертностью от ССЗ [ОР 2,71 (1,92–3,83), p < 0,001], несмертельным ИМ [2,02 (1,32–3,11), p = 0,001], повторной госпитализацией по поводу СН [ОР 2,42 (1,81–3,24), p < 0,001] и точкой MACE [2,32 (1,92–2,80), p < 0,001]. Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что индекс TyG не только может быть использован в количественной оценке действия инсулина, но и служит независимым маркером сердечно-сосудистых катастроф у пациентов как с нарушением углеводного обмена, так и без (рис. 2).

В последнее время, помимо индекса TyG, большой интерес представляют результаты популяционных исследований, которые привлекли большое внимание к дополнительному параметру – не-ЛПВП-ХС как к лучшему предиктору развития осложнений со стороны ССС по сравнению с использованием только ХС ЛПНП [16]. Не-ЛПВП-ХС рассчитывается как разница между общим холестерином (ОХ) и ХС ЛПВП и представляет собой объединение ЛП, характеризующихся атерогенным потенциалом, среди которых ХС-ЛНП, ХС-ЛОНП, ХС-ЛСП, липопротеин (а), хиломикроны, а также их остатки, содержащие

триглицериды (ТГ). Согласно Европейской ассоциации кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Российским рекомендациям по диагностике и лечению нарушений липидного обмена в качестве вторичной цели следует проводить коррекцию показателя не-ЛПВП-ХС пациентам с метаболическими нарушениями: СД, ожирением и гипертриглицеридемией (ГТГ) [36]. Так, по данным крупного метаанализа (n = 60 000) было показано, что пациенты, не достигшие целевого уровня не-ЛПВП-ХС, имели риск развития ССЗ на 32% выше по сравнению с группой значений не-ЛПВП-ХС вне целевого диапазона, несмотря на оптимальные уровни ХС ЛНП на фоне терапии статинами. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению атеросклероза (International

- **Рисунок 2.** Прогностическое значение индекса триглицериды-глюкоза (TyG)
- **Figure 2.** Prognostic value of triglycerides-glucose (TyG) index



Atherosclerosis Society, IAS) и Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) расчет не-ЛВП-ХС может быть использован в качестве первичной терапевтической цели у пациентов с высоким СС-риском. Вместе с тем Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) использование показателя не-ЛВП-ХС рекомендуется в качестве дополнительной терапевтической мишени при условии достижения целевого уровня ХС ЛНП в аналогичной с предыдущей когорте пациентов.

Таким образом, суммируя результаты описанных выше исследований, индекс TuG и параметр не-ЛВП-ХС, рассчитываемые на основании рутинных клинико-лабораторных данных, убедительно зарекомендовали себя в качестве предикторов развития кардиоваскулярных катастроф, сопряженных с высокой заболеваемостью и смертностью. Кроме того, накопленные данные за последние десятилетия показали, что индекс TuG не только является прогностическим маркером ССЗ и СД2, но и обладает высокой точностью, практически сопоставимой с КЛЭМП-тестом для оценки ИР, лежащей в основе МС.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА СКВОЗЬ ПРИЗМУ НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЗ РФ

С целью профилактики развития АССЗ Национальной образовательной программой по диабету (National Diabetes Education Program, NDEP) была предложена концепция «ABC», состоящая из «А» – HbA1c, «В» – blood pressure, «С» – cholesterol и включающая контроль уровня гликемии, АД и липопротеидов крови [37, 38]. В российских руководствах, посвященных лечению дислипидемии у пациентов с СД2, в качестве основной мишени коррекции липидного обмена были определены целевые уровни ХС ЛНП с целью максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода от ССЗ. В зависимости от принадлежности

пациента к группе сердечно-сосудистого риска в персонализированном порядке были установлены следующие целевые значения различных показателей липидного профиля: ХС ЛНП, ХС ЛВП, не-ЛВП-ХС и ТГ, которые отображены в *таблице*.

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена в основе принципов немедикаментозного лечения дислипидемии у всех пациентов лежит модификация образа жизни с контролем наиболее значимых ФР, среди которых курение, избыточная масса тела и ожирение, хроническая гипергликемия и АГ.

В течение длительного времени центральные позиции в области гиполипидемической терапии принадлежали статинам, а достижение эффекта достигалось путем титрации дозы препарата. Однако благодаря достижениям в области молекулярной биологии, биохимии и генетики удалось более детально изучить механизм работы сигнальных молекул, обнаружить новые мишени для точек приложения гиполипидемических препаратов. Таким образом, суммируя теоретические знания и положительный эффект в ряде проводимых клинических исследований с применением нестатиновых гиполипидемических средств, фокус внимания сместился с «высокоинтенсивной терапии статинами» в сторону «высокоинтенсивной гиполипидемической терапии», включающей комбинацию препаратов из разных классов. Кроме того, при выборе гиполипидемической терапии на основе оценки исследования липидного спектра важно обращать внимание на качественный состав и количественное распределение ЛП. Поэтому тактика ведения пациента с диабетической дислипидемией должна быть осуществлена за счет снижения ХС ЛНП и/или устранения гипертриглицеридемии под контролем ХС ЛВП.

Согласно последним Российским клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена определены два основных направления, включающих медикаментозные стратегии достижения целевых значений показателей липопротеидного спектра и триглицеридов. На сегодняшний день выделяют липид-модифицирующие препараты с преимущественным влиянием

- **Таблица.** Целевые значения параметров липидного обмена у пациентов с СД2 в зависимости от сердечно-сосудистого риска
- **Table.** Target values of lipid metabolism parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on cardiovascular risk

Сердечно-сосудистый риск	Категория пациентов	ХС ЛНП ммоль/л	ХС ЛВП ммоль/л	не-ЛВП-ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Наличие в анамнезе АССЗ; СД2 + поражение органов-мишеней: протеинурия, рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, ГЛЖ или ретинопатия; СД2 + ≥3 СС ФР: возраст дебюта СД2 ≥ 50 лет, АГ, ДД, ожирение, курение 	<1,4	Мужчины >1,0 Женщины >1,2	<2,2	<1,7
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Стаж СД ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней; Наличие СД без поражения органов-мишеней + 1–2 основных СС ФР; Любые другие пациенты, не соответствующие группе очень высокого и среднего риска 	<1,8		<2,6	
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Дебют СД2 в возрасте < 50 лет + длительность СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и без СС ФР 	<2,6			

Примечание. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СС ФР – сердечно-сосудистые факторы риска; АГ – артериальная гипертензия; ДД – диабетическая дислипидемия; ХС ЛНП – липопротеины низкой плотности; ХС ЛВП – липопротеины высокой плотности; не-ЛВП-ХС – холестерол, не связанный с липопротеидами высокой плотности (не-ЛВП-ХС = общий ХС – ХС ЛВП), ТГ – триглицериды.

на ЛПНП либо на уровень ТГ. Так, к гипополипидемическим средствам, осуществляющим преимущественную коррекцию атерогенных фракций холестерина, относят: статины, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), а фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3-ПНЖК) рассматривают как наиболее эффективные в отношении нормализации гипертриглицеридемии.

ВВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМИ УРОВНЯМИ АТЕРОГЕННЫХ ФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИДОВ

Тактика ведения пациентов с повышенным значением ЛНП

Хорошо известно, что препараты статинового ряда (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются базовой терапией для коррекции липопротеидных нарушений, поскольку снижают скорость синтеза холестерина и ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Снижение внутриклеточного холестерина приводит к активации рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, способствуя снижению концентрации ХС ЛНП. Данный класс препаратов показал положительные результаты в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ во всех возрастных группах независимо от гендерной принадлежности. Согласно результатам метаанализа ($n = 56\ 934$) снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ассоциировалось со снижением общего ХС на 12%; ИМ и СС-смертности – на 23%, частоты коронарной реваскуляризации – на 24%, риска нефатального инсульта – на 17% [39]. На сегодняшний день в России для достижения целевых значений ХС ЛНП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано использование следующих препаратов: розувастатина, аторвастатина, питавастатина и симвастатина. Представленные ЛС различаются по фармакокинетике, фармакодинамике, биодоступности, скорости всасывания, способности связываться с белками-переносчиками и способу выведения. Последующий метаболизм статинов происходит в гепатоцитах с участием изоферментов цитохрома Р450, за исключением права-статина, розувастатина и питавастатина, что необходимо учитывать при выборе конкретного ЛС и оценке соотношения риска и пользы.

При недостижении целевых значений ХС ЛПН на фоне использования статинов, рекомендовано добавить ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб, действие которого может усиливать эффективность липидснижающей терапии, однако его влияние на уровень ТГ незначительно. Так, в клинических исследованиях применение эзетимиба в качестве монотерапии специфически снижало уровень ХС ЛНП на 15–22%, а комбинация, состоящая из эзетимиба и статина, дополнительно снижала уровень ХС ЛНП на 12–22%. Таким образом, эзетимиб должен быть назначен в комбинации со статином при недостижении целевых значений ХС ЛНП на фоне монотерапии ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в максимальных дозах или при непереносимости/наличии противопоказаний к приему статинов.

В свою очередь, при неэффективности указанной выше комбинированной терапии пациентам рекомендовано переходить на тройную комбинацию, включающую ингибиторы PCSK9. Так, PCSK9 экспрессируется гепатоцитами и, кратковременно циркулируя в плазме крови, связывается с рецепторами ХС ЛНП, экспрессию которых регулирует пропротеиновая конвертаза, рецепторопосредованно участвует в гомеостазе холестерина и эндоцитозе ХС ЛНП. PCSK9 обладает способностью отклонять комплекс рецептор-лиганд от его нормального пути рециркуляции в сторону лизосомной деградациии, не позволяя клеткам печени удалять частицы ХС ЛНП из крови, что способствует повышению уровня ХС ЛНП. Таким образом, блокировка PCSK9 является важной терапевтической опцией, способствующей снижению уровня ХС ЛНП. Препараты этого класса в комбинации со статинами могут снижать уровень ХС ЛНП на 60% и на 15% уменьшать риск развития ССЗ атеросклеротического генеза и способствовать регрессу и реверсии атерогенных бляшек в коронарных артериях. Так, в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) изучали эффективность и безопасность добавления эволокумаба в комбинации со статином 27 564 пациентам с атеросклеротическим поражением сосудов. Среди участников исследования у 81% в анамнезе перенесенный ИМ, у 19% – ишемический инсульт и у 13% наблюдалось наличие периферического атеросклероза. Спустя 2,2 года активного наблюдения группа, получавшая эволокумаб подкожно в дозе 140 мг один раз в две недели, достоверно отличалась благоприятными сердечно-сосудистыми исходами. События, оцениваемые по первичной точке: ИМ, инсульт, госпитализации по поводу нестабильной ишемии, реваскуляризации коронарных артерий и СС-смертность, снизились на 15% (ОР = 0,85, 95% ДИ = 0,79–0,92, $p < 0,001$). Частота ИМ, инсульта и смерти от СС-событий, оцениваемая по вторичной точке, снизилась на 20% (ОР = 0,80, 95% ДИ = 0,73–0,88, $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо [40]. Аналогичным образом в другом исследовании Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) изучалась эффективность и безопасность препарата алирокумаба среди 18 924 пациентов с перенесенным в течение 1–12 мес. накануне госпитализации острым коронарным синдромом. В результате исследования было установлено снижение относительного СС-риска и смерти от всех причин на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,78–0,93; $p < 0,001$). У пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП (до 2,6 ммоль/л) применение алирокумаба сопровождалось снижением риска развития СС-событий на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,65–0,87), а риск смерти от всех причин снизился на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,90) по сравнению с группой плацебо [41]. Таким образом, показанием к назначению ингибиторов пропротеиновой конвертазы является наличие у пациентов высокого риска развития АССЗ и нецелевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами и/или эзетимибом.

Среди инновационных таргетных гиполипидемических средств следует выделить недавно зарегистрированный препарат инклисиран, стремительно вошедший в международные и национальные клинические рекомендации. Инклисиран – это двухцепочная модифицированная РНК, связанная с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина, который экспрессируется гепатоцитами. В основе его механизма действия лежит таргетное влияние на матричную РНК PCSK9, обеспечивающее ее систематическую деградацию и снижение белка PCSK9, увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата, которое обеспечивает снижение ХС ЛПН. Так, в проводимом клиническом исследовании A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION) применение препарата оказалось эффективным в отношении пациентов с АССЗ, СД2 и наличием 10-летнего риска ССО > 20% по Фрамингемской шкале, получавших статины. Эффективность инклисирана среди перечисленных групп пациентов подтверждалась снижением уровня ХС ЛНП на 50–58%, а профиль безопасности оказался сопоставим с группой плацебо [42]. Также в метаанализе, оценивающем результаты трех рандомизированных исследований, наблюдалось снижение на 24% частоты неблагоприятных СС-событий (ОР = 0,76; 95% ДИ, 0,61–0,92) в группе приема инклисирана [43]. Терапия данным препаратом может быть рассмотрена в комбинации с эзетимибом при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов либо при невозможности их назначения. Пациентам в группе экстремального или очень высокого риска при значительном повышении уровня ХС ЛНП (выше 5,0 ммоль/л) следует на раннем этапе рассмотреть комбинированную терапию статина в максимально переносимой дозе + эзетимиб с ингибитором PCSK9 или инклисираном [44].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что первой линией липидмодифицирующей терапии по-прежнему остаются статины в индивидуально подобранных дозировках, позволяющие в первую очередь достигать целевых уровней ХС ЛНП при неэффективном использовании максимальных доз. Однако у пациентов экстремального, очень высокого и высокого СС-риска может оставаться значительный резидуальный риск, особенно при сохраняющейся гипертриглицеридемии. При неэффективном использовании максимальных доз для вторичной профилактики ССЗ к комбинированному препарату рекомендуется добавление инклисирана или препарата из группы PCSK9 (лирокумаб/эволюкумаб).

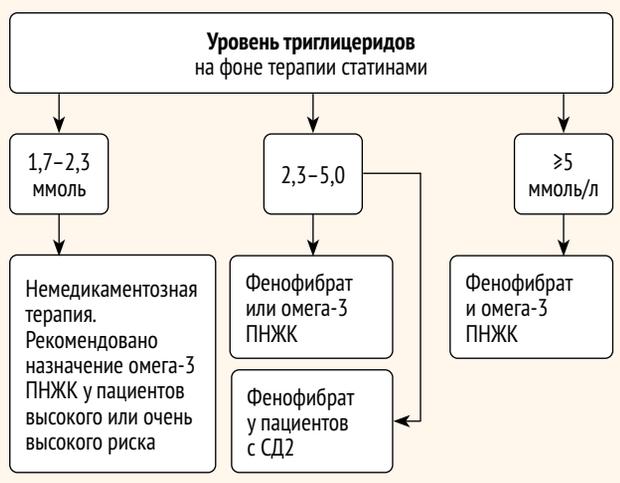
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

Коррекция уровней ТГ у пациентов с СД2 может иметь отдельное клиническое значение в связи с тем, что эта когорта больных отличается наличием ИР, которая

патогенетически связана с гипертриглицеридемией. Так, по данным эпидемиологических исследований, у 10% пациентов имеются уровни ТГ > 400 мг/дл (>4,5 ммоль/л), а у 30–40% > 200 мг/дл (>2,2 ммоль/л). Всем пациентам независимо от категории СС-риска рекомендуется поддерживать уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л. Согласно результатам исследования Framingham Study уровень ТГ ниже 1,7 ммоль/л свидетельствует о более низком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в то время как сочетание ГТГ и низких значений ХС ЛВП синергично увеличивает СС-риск несмотря на достижение целей в отношении ЛП низкой плотности. На сегодняшний день терапевтические возможности, влияющие на уровни ТГ, включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 ПНЖК. Так, по данным крупного метаанализа, 10 исследований с участием пациентов на различной терапии, направленной на коррекцию снижения ТГ (фибраты, ниацин и n-3 ПНЖК), продемонстрировали снижение нежелательных кардиоваскулярных исходов на 12% [45]. Итак, в соответствии с алгоритмами лечения нарушений липидного обмена у всех пациентов независимо от категории СС-риска целевой показатель ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л. При уровне ТГ в пределах 1,7–2,3 ммоль/л на фоне лечения препаратами статинового ряда у пациентов высокого или очень высокого риска рекомендовано усилить терапию препаратами полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3 (Ω-3 ПНЖК) в дозе до 2 г два раза в день. А при более высоких значениях ТГ (>2,3 ммоль/л) на фоне статинов необходимо добавить к терапии фенофибрат или Ω-3 ПНЖК. Стоит подчеркнуть, что эксперты рекомендуют для пациентов с СД2 на фоне терапии статинами с уровнем ТГ более 2,3 ммоль/л в качестве второй линии фенофибрат. В случае тяжелой гипертриглицеридемии с уровнем ТГ выше 5 ммоль/л показана комбинированная терапия фенофибратом и Ω-3 ПНЖК. Также согласно рекомендациям Европейской ассоциации по лечению дислипидемии с целью первичной профилактики ССЗ может быть назначена терапия фенофибратом пациентам, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ > 2,3 ммоль/л. Алгоритм медикаментозной терапии ГТГ представлен на рис. 3.

Класс фибратов представляет группу, модулирующую активность α-рецепторов, расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце и почках, за счет активации ядерных α-рецепторов пероксисом (PPARα). PPARα-рецепторы участвуют в регуляции обмена липидов, воспалительного процесса, влияют на функцию эндотелия. Так, активированные рецепторы экспрессируют структурные компоненты ХС ЛВП и ЛП, содержащих ТГ, повышают регуляцию апополипротеинов в составе ХС ЛВП, повышают окисление жирных кислот и снижают образование ЛП очень низкой плотности. Известно, что фенофибрат способствует снижению концентрации ХС ЛНП на 50%, на 10–30% увеличивает уровень ХС ЛВП, ускоряет образование ремнантов из хиломикрон, а также способствует снижению ХС ЛНП на 25% и уменьшает синтез ТГ до 50%. В исследовании L. Zhu (n = 5 518 участников) с периодом наблюдения 5 лет

● **Рисунок 3.** Алгоритм ведения гипертриглицеридемии
 ● **Figure 3.** Algorithm for management of hypertriglyceridemia



было продемонстрировано, что комбинированная терапия фенофибратом и статином у пациентов с СД2 ассоциировалась со снижением общей и СС-смертностью, кроме того, отмечалось достоверное снижение количества больших ССО на 34–36% [46]. Таким образом, использование фибратов должно быть рассмотрено у пациентов с ГТГ (>2,3 ммоль/л) в качестве дополнительной терапии к статинам с целью первичной профилактики и снижения риска ССО.

Другой препарат, рекомендованный для коррекции ГТГ, – ω -3 ПНЖК представляет класс, включающий 11 полиненасыщенных жирных кислот, три из которых являются незаменимыми: α -линолевая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Дополнительное назначение незаменимых ЖК незначительно снижает уровень ТГ. За счет подавления белковых генов, связывающих регуляторные элементы стеролов, и ингибирования липогенеза происходит увеличение окисления жирных кислот и ускорение катаболизма ТГ. В 2018 г. в многонациональном исследовании, изучающем влияние эйкозапентаеновой кислоты на частоту СС-событий, зафиксировано 25%-ное снижение относительного риска первичной конечной точки АССЗ. По данным некоторых исследований было показано, что очищенная эйкозапентаеновая кислота может обладать плейотропным эффектом в отношении снижения риска АССЗ [47]. Итак, текущие руководства по лечению дислипидемии рекомендуют для коррекции высоких показателей ТГ на фоне статинов использование ω -3-ПНЖК с суточной дозой до 4 г/сут. Для пациентов с уровнем ТГ выше 5,0 ммоль/л рекомендовано назначение комбинации, состоящей из фенофибрата и ω -3-ПНЖК, в дозе до 4 г/сут.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Пациентам с СД2 и дислипидемией согласно современным концепциям МЗ РФ рекомендовано использование инновационных сахароснижающих препаратов с целью не только улучшения контроля гликемии,

но и снижения риска развития осложнений со стороны как ССС, так и почек. На сегодняшний день благодаря наличию антилипидического эффекта и уникальной способности к органопротекции можно в индивидуальном порядке подобрать универсальной ССП, направленный на оптимизацию показателей МС и профилактику развития кардиоренальных осложнений. Итак, принимая во внимание Российские руководства по лечению СД 2021 г. и Российские рекомендации по лечению диабетической дислипидемии 2023 г., пациентам с СД2, имеющим атеросклеротические ССЗ, следует назначить препарат из группы ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2) или аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1). Согласно результатам клинического исследования EMPA-REG Outcome с применением препарата эмпаглифлозин было выявлено снижение частоты развития первичной конечной точки (СС-смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 14% ($p = 0,038$), а также общей смертности на 32% ($p < 0,001$) и смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний на 38% ($p < 0,0001$) [48]. Аналогично другой препарат из данной группы канаглифлозин в исследовании CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР) показал снижение комбинированной первичной конечной точки MACE на 14% и частоты госпитализации по поводу СН на 13% [49]. В свою очередь, в опубликованных в 2016 г. результатах многоцентрового исследования LEADER, изучающего эффективность и безопасность применения препарата лираглутид, также отмечено снижение сердечно-сосудистой смерти на фоне применения лираглутида (4,7%) по сравнению с группой плацебо (6,0%; ОР–0,78, ДИ: 0,66–0,93, $p = 0,007$). Наряду с этим, имело место снижение сердечно-сосудистой смерти на 22%, госпитализация по поводу сердечной недостаточности снизилась на 20%, риск смерти от всех причин уменьшился на 15%, а увеличение времени до наступления микрососудистого события изменилось на 22% [50]. В другом исследовании SUSTAIN-6, в котором принимало участие 3 297 пациентов с СД2, относящихся к категории высокого СС-риска, изучалось влияние семаглутида на сердечно-сосудистые исходы. К концу исследования в группе пациентов, получавших семаглутид, было отмечено уменьшение на 26% риска комбинированной тройной конечной точки, риск инсультов снижался на 38% [51]. Однако на частоту общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности данный препарат не влиял.

Таким образом, использование инновационных гипогликемических препаратов у пациентов с СД2 высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска способно не только улучшить гликемический профиль, но и повлиять на риск развития АССЗ, снизить смерть от ССЗ. Препаратами первой линии терапии, направленными на улучшение кардиоваскулярного прогноза, являются эмпаглифлозин, дапаглифлозин, аГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) и в качестве препарата второго ряда бигуаниды (метформин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что больные с СД2 характеризуются высокой коморбидностью и наличием одновременно нескольких основных ФР ССЗ, приводящих к быстрому развитию диабет-ассоциированных осложнений, и, несмотря на внедрение в медицинскую практику мер первичной и вторичной профилактики, частота повторных неблагоприятных СС-катастроф в разы выше по сравнению с популяцией, не обремененной СД. Так, среди ведущих ФР, способствующих развитию макрососудистых осложнений, можно выделить хроническую

гипергликемию, инсулинорезистентность, дислипидемию, избыточную массу тела, артериальную гипертензию. Маркером ИР и кардиометаболического риска является показатель ТyG, рассчитываемый на основе данных уровня глюкозы натощак и ТГ. Простота расчета, специфичность метода и прогностическая ценность индекса ТyG позволяют на раннем этапе выявить патогенетически значимые ФР развития неблагоприятных СС-исходов.



Поступила / Received 18.04.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2023
 Принята в печать / Accepted 10.05.2023

Список литературы / References

- Silva J.A., Souza E.C.F., Echazú Böschemeier A.G., Costa C.C.M.D., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):699. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5637-9>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Balakumar P., Maung U.K., Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt. A):600–609. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.040>.
- Liu X., Tan Z., Huang Y., Zhao H., Liu M., Yu P. et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>.
- Davis T.M., Coleman R.L., Holman R.R. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation*. 2013;127(9):980–987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908>.
- Шумаков Д.В., Шехан Г.Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):20–27. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>.
Shumakov D.V., Shekhan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A. In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353(9153):617–622. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07368-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07368-1).
- Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027–2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7).
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
- Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегура Т.Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркера для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375. <https://doi.org/10.14341/DM9730>.
Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinsky V.P., Voronnikov A.V., Kochegura T.N. et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364–375. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9730>.
- Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T., Hua F., Li J.J. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>.
- Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., Chapman M.J., Aakre K.M., Baum H. et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496–517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Khan S.U., Khan M.U., Valavoor S., Khan M.S., Okunrintemi V., Mamas M.A. et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1255–1268. <https://doi.org/10.1177/2047487319871733>.
- Hu H., Fukunaga A., Yokoya T., Nakagawa T., Honda T., Yamamoto S. et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(9):1295–1306. <https://doi.org/10.5551/jat.63118>.
- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>.
- B Li Y., Teng D., Shi X., Qin G., Qin Y., Quan H. et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*. 2020;369:m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
- Elam M., Lovato L., Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>.
- Bhatt D.L., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Steg P.G., Ketchum S.B. et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation*. 2020;141(5):367–375. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440>.
- Bonilha I., Zimetti F., Zanotti I., Papotti B., Sposito A.C. Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus: molecular mechanisms and therapeutic implications. *J Clin Med*. 2021;10(11):2233. <https://doi.org/10.3390/jcm10112233>.
- Taskinen M.R., Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039>.
- He L., Zheng W., Li Z., Kong W., Zeng T. Association of four lipid-derived indicators with the risk of developing type 2 diabetes: a Chinese population-based cohort study. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01790-7>.
- Tahapary D.L., Pratisthita L.B., Fitri N.A., Marcella C., Wafa S., Kurniawan F. et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(8):102581. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>.
- Xu W., Zhao H., Gao L., Guo L., Liu J., Li H. et al. Association of long-term triglyceride-glucose index level and change with the risk of cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1148203. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148203>.
- Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–1520. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.7.1514>.
- Zeng X., Han D., Zhou H., Xue Y., Wang X., Zhan Q. et al. Triglyceride-Glucose Index and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance in Young Adulthood and Risk of Incident Congestive Heart Failure in Midlife: The

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:944258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.944258>.
28. Yu B., Mo Y., Hu X., Wang W., Liu J., Jin J. et al. Triglyceride-glucose index is associated with quantitative flow ratio in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1002030. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1002030>.
 29. Sánchez-García A., Rodríguez-Gutiérrez R., Mancillas-Adame L., González-Nava V., Díaz González-Colmenero A., Solís R.C. et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:4678526. <https://doi.org/10.1155/2020/4678526>.
 30. Vaidya R.A., Desai S., Moitra P., Salis S., Agashe S., Battalwar R. Et al. Hyperinsulinemia: an early biomarker of metabolic dysfunction. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;4:1159664. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1159664>.
 31. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>.
 32. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Ramos-Zavala M.G., Hernández-González S.O. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347–3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>.
 33. Lee S.H., Kwon H.S., Park Y.M., Ha H.S., Jeong S.H., Yang H.K. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e90430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>.
 34. Lopez-Jaramillo P., Gomez-Arbelaiz D., Martinez-Bello D., Abat M.E.M., Alhabib K.F., Avezum Á. et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(1):e23–e33. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1).
 35. Hong S., Han K., Park C.Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med.* 2020;18(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01824-2>.
 36. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 37. Alkandari A., Gujral U.P., Bannakhi A., Qabazard S., Al-Wotayan R., Al Duwairi Q. et al. HbA1c, blood pressure, and cholesterol control in adults with diabetes: A report card for Kuwait. *J Diabetes Investig.* 2022;13(10):1732–1739. <https://doi.org/10.1111/jdi.13832>.
 38. Banach M., Surma S., Reiner Z., Katsiki N., Penson P.E., Fras Z. et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):263. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01684-5>.
 39. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
 40. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
 41. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E., de Silva H.A., Bhatt D.L., Bittner V.A. et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.
 42. Ray K.K., Wright R.S., Kallend W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
 43. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;124:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>.
 44. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berge S.L., Bush M. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>.
 45. Maki K.C., Guyton J.R., Orringer C.E., Hamilton-Craig I., Alexander D.D., Davidson M.H. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):905–914. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.03.008>.
 46. Zhu L., Hayden A., Bell K.J.L. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
 47. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B. et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
 48. Zinman B., Lachin J.M., Inzucchi S.E. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>.
 49. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
 50. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 51. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.

Вклад авторов:

Проведение поисково-аналитической работы, написание текста – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, К.М. Белова
Редактирование – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Prospecting and analysis, text development – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
Text correction – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Измайлова Марьям Ярагевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com
Белова Карина Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; belovakarina896@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com
Karina M. Belova, Clinical Resident, Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; belovakarina896@gmail.com