

Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

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

Ф.О. Ушанова , <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

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

Резюме

Основной причиной смертности среди людей с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), риск развития которых в данной когорте повышается в 2–4 раза. Особенности метаболического фона у коморбидных пациентов с СД2 характеризуются агрессивным течением дислипидемий с преобладанием атерогенных ее форм. Несмотря на достижение целевых показателей липидов на фоне терапии статинами, остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе больных остается достаточно высоким. Результаты ряда крупных исследовательских работ указывают на то, что важную роль в этом может играть гипертриглицеридемия. В связи с чем не менее значимой целью профилактики и контроля кардиоваскулярного риска при нарушениях углеводного обмена, помимо ЛПНП, являются триглицериды (ТГ). Согласно консенсусному заявлению Европейского общества атеросклероза, риск АССЗ становится клинически значимым при уровне ТГ натощак >1,7 ммоль/л. Основным инструментом контроля гипертриглицеридемии на сегодняшний день является терапия фибратами. По имеющимся данным комбинация статинов и фенофибрата более эффективна в снижении общего холестерина, ЛПНП, ТГ и повышении ЛПВП. На сегодняшний день фенофибрат является единственной молекулой, показавшей оптимальный профиль безопасности и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. В Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена от 2023 г. предложено разделение пациентов на 3 основные категории по выраженности повышения ТГ, от которого зависит тактика ведения: 1,7–2,3 ммоль/л; 2,3–5 ммоль/л; ≥5 ммоль/л. У лиц с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на фоне терапии статинами умеренной или высокой интенсивности рекомендовано использование фенофибрата, предпочтительно в комбинации со статинами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия, атеросклероз, фибраты, фенофибрат, дислипидемия

Для цитирования: Демидова ТЮ, Ушанова ФО. Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(6):45–52. <https://doi.org/10.21518/ms2024-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic background as the basis for comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus

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

Fatima O. Ushanova , <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

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

Abstract

The main cause of death among people with DM2 is atherosclerotic cardiovascular diseases (ARDS), the risk of which in this cohort increases 2–4 times. The features of the metabolic background in comorbid patients with type 2 diabetes mellitus are characterized by an aggressive course of dyslipidemia with a predominance of its atherogenic forms. Despite the achievement of lipid targets on the background of statin therapy, the residual risk of cardiovascular diseases in this group of patients remains quite high. The results of a number of major research papers indicate that hypertriglyceridemia may play an important role in this. In this regard, triglycerides (TG) are no less important for the prevention and control of cardiovascular risk in carbohydrate metabolism disorders, in addition to LDL. According to the consensus statement of the European Atherosclerosis Society, the risk of ASD becomes clinically significant at an empty stomach TG level >1.7 mmol/L. The main tool for controlling hypertriglyceridemia today is fibrate therapy. According to available data, the combination of statins and fenofibrate is more effective in reducing total cholesterol, LDL, TG and increasing HDL. To date, fenofibrate is the only molecule that has shown an optimal safety profile and reduced risk of cardiovascular diseases. In the Russian clinical guidelines on lipid metabolism disorders from 2023, it was proposed to divide patients into 3 main categories according to the severity of the increase in TG, on which the management tactics depend: 1.7–2.3 mmol/L; 2.3–5 mmol/L; ≥5 mmol/L. In individuals with TG levels >2.3 mmol/L on the background of moderate or high intensity statin therapy, the use of fenofibrate is recommended, preferably in combination with statins.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, fibrates, fenofibrate, dyslipidemia

For citation: Demidova TYu, Ushanova FO. Metabolic background as the basis for comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) в настоящее время сохраняет позицию одной из основных причин инвалидизации и смертности пациентов во всем мире. Распространенность СД стремительно растет, опережая прогнозы ведущих профессиональных медицинских сообществ. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) в настоящее время число взрослых людей с СД достигло 537 млн человек. К 2030 г. прогнозируется рост заболеваемости СД до 643 млн, а к 2045 г. ожидается поражение 783 млн человек, причем более 90% всех случаев приходится на СД 2-го типа (СД2)¹. А в Российской Федерации по данным Федерального регистра СД на январь 2021 г. численность больных СД составляет 4 799 552 человека, 92,5% из которых имеют СД2 [1]. Основной причиной смертности среди людей с СД2 являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), риск развития которых в данной когорте повышается в 2–4 раза [2]. Более того, СД2 из-за его тесной связи с атеросклерозом считают самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска (ССР). Пациенты данной группы характеризуются целым комплексом проатерогенных метаболических расстройств, к которым относят, кроме гипергликемии, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию. Согласно данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, включавшего более 21 тыс. человек, и национального регистра АГ, распространенность СД среди лиц с АГ составляет около 14% [3, 4]. Также по результатам ЭССЕ-РФ установлена высокая распространенность нарушений липидного обмена, так, частота выявления гиперхолестеринемии у жителей разных регионов нашей страны в среднем составила $58,4 \pm 0,34\%$, а гипертриглицеридемии – $26,4 \pm 1,11\%$ [5]. В целом дислипидемия очень распространена при СД2, поражая, по разным источникам, примерно 72–85% пациентов. По данным исследования K. Haile et al., выполненного в Юго-Западной Эфиопии, к примеру, распространенность дислипидемии у лиц с СД2 составила 68,1%, при этом вероятность развития дислипидемии у больных АГ и СД2 была в 2,65 раза выше, чем у лиц без СД [6].

Дислипидемия, в том числе при СД, включает в себя широкий спектр липидных нарушений, однако, в последние несколько десятилетий основной фокус внимания был сконцентрирован на значимости холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При этом все большее внимание стало уделяться проблеме так называемого остаточного риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), который связан с недостаточным снижением сердечно-сосудистого риска (ССР) на фоне гиполипидемической терапии, несмотря на достижение целевых значений ЛПНП [7]. Более того, у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом в большинстве случаев имеет место так называемая смешанная дислипидемия,

характеризующаяся гипертриглицеридемией (ГТГ), при умеренном повышении ЛПНП, а также снижением ЛПВП. Это стало основанием для расширения фокуса внимания многих специалистов на изучение роли так называемого холестерина не-липопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП), включающего, помимо ЛПНП, такие атерогенные частицы, как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), содержащие аполипопротеин В, а также хиломикроны и их богатые триглицеридами (ТГ) остатки [8].

Вклад ГТГ в суммарный ССР в общей популяции до сих пор остается предметом дискуссий. Распространенность ГТГ в общей популяции по разным данным составляет около 10% [9]. В нашей стране распространенность ГТГ выше и составляет 29%, при этом в большинстве случаев она имеет смешанный характер в сочетании с повышением как общего холестерина, так и ЛПНП [10]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) за 2007–2014 гг., опубликованным в 2019 г., ГТГ встречается у более трети пациентов с целевыми показателями ЛПНП на фоне терапии статинами в США. При этом почти 40% пациентов с СД и умеренным повышением уровня ТГ, включая находившихся на терапии статинами, имеют умеренный или высокий 10-летний риск развития АССЗ ($\geq 20\%$) [11]. По результатам недавнего датского исследования, уровень ТГ был связан с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов на ранних стадиях СД2 (всего 27 080 участников): при ТГ от 1,0 до 1,9 ммоль/л относительный риск (ОР) развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) с поправкой на искажающий фактор составил 1,14 (95% ДИ 1,00–1,29), при ТГ 2,0–2,9 ммоль/л – 1,30 (95% ДИ 1,12–1,51), а при значении $\geq 3,0$ ммоль/л – 1,44 (95% ДИ 1,20–1,73) [12]. В работе Y. Wang et al. также была подчеркнута роль ГТГ в повышении риска ССЗ только в когорте пациентов с СД2, но не в общей популяции: повышение уровня ТГ на 1 логарифмическую единицу у участников с СД было связано с повышением на 30% многофакторного скорректированного риска смертности от ССЗ (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08–1,56), но не у лиц без диабета (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83–1,07) [13]. Аналогично гипотеза о вкладе именно ГТГ в риск развития ССЗ при СД2 была подтверждена в исследовании ACCORD-Lipid, продемонстрировавшем, что снижение уровня ТГ фенофибратом не уменьшало значимо риск ССЗ в общей группе, в то время как в группе пациентов с СД2 с ГТГ частота ССЗ снижалась на 31% [14]. Таким образом, большинство имеющихся на сегодняшний день исследований подчеркивает значимость ГТГ в отношении как прогноза развития, так и снижения рисков АССЗ в когорте людей с СД2.

ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ ТРИГЛИЦЕРИД-БОГАТЫХ ЧАСТИЦ

Механизмы развития атеросклеротических кардиоваскулярных расстройств у пациентов с неблагоприятным метаболическим фоном сложны и многообразны. При СД2, как было указано ранее, наблюдается преобладание

¹ International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

липопротеинов, богатых ТГ и обладающих проатерогенными свойствами, включая ЛПОНП и хиломикроны (ХМ), вырабатываемые печенью и кишечником соответственно [15], а также фракции мелких плотных ЛПНП, которые, ввиду подверженности к гидроксилированию и окислению, характеризуются снижением антиатерогенных свойств [2]. Такие особенности липидного профиля при СД могут определять альтернативные аспекты развития атеросклероза. Метаболический сдвиг на фоне инсулинорезистентности стимулирует катаболизм жирных кислот и связанную с ним липид-индуцированную токсичность (липотоксичность). Гипертриглицеридемия способствует образованию мелких плотных ЛПНП с потенциально повышенной атерогенностью и более мелких и плотных частиц ЛПВП с нарушенным липидомом и протеомом и дефектными ангиопротекторными функциями. Степень, в которой эти изменения способствуют ССР, остается спорной. Согласно консенсусному заявлению Европейского общества атеросклероза, риск АССЗ становится клинически значимым при уровне ТГ натощак $>1,7$ ммоль/л, в то время как уровень ТГ >10 ммоль/л определяет высокий риск панкреатита [16].

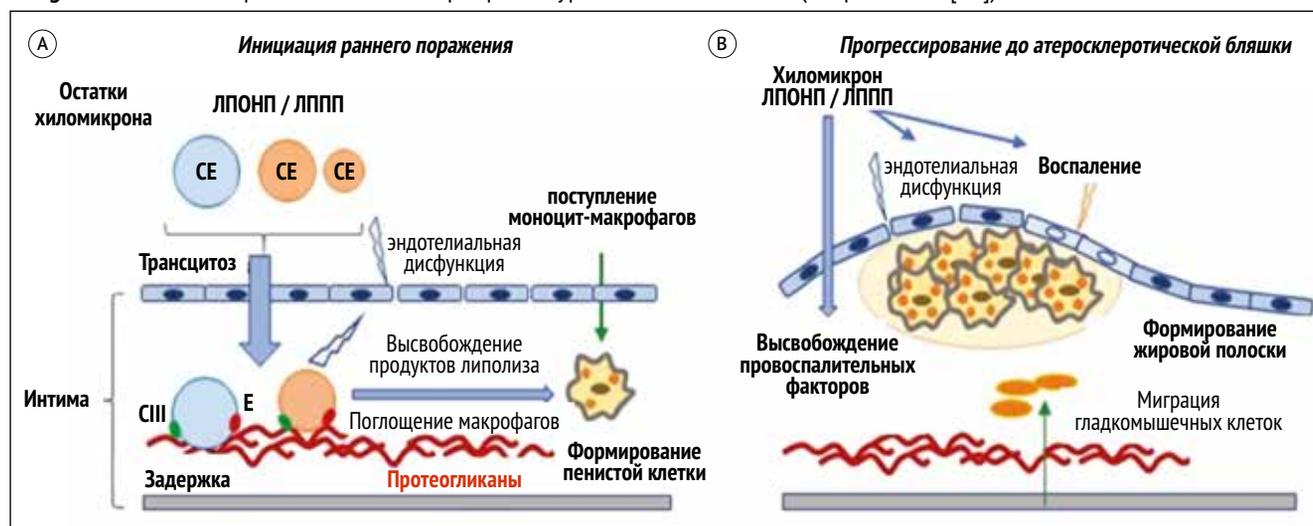
Основной причиной развития ГТГ при СД2 является резистентность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, в результате чего повышается липолиз и избыточное количество образующихся свободных жирных кислот (СЖК) поступает в портальный кровоток. Это приводит к активному синтезу печенью ТГ и ЛПОНП. В дополнение в условиях гипергликемии подавляется активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), участвующей в расщеплении ТГ и ЛПОНП, что способствует поддержанию их повышенной концентрации. В то же время активность печеночной ЛПЛ повышается, что приводит к ускоренному разрушению ЛПВП. Мелкие липидные частицы, богатые ТГ, благодаря своему размеру (<70 нм) могут проникать в стенку артерии путем транцитоза через эндотелиальный слой. При их повышенных уровнях в плазме скорость притока превышает скорость выхода, что приводит

к накоплению частиц в субэндотелиальном пространстве. Эти липопротеиновые частицы могут прикрепляться к внеклеточному матриксу (протеогликанам), причем это взаимодействие усиливается присутствием аполипопротеина (апо) СIII и апоЕ на поверхности частицы, при деградации которых высвобождаются биологически активные липиды, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Моноциты-макрофаги, поглощая липопротеины, обогащенные холестерином, на стадии ранних поражений превращаются в пенистые клетки (рис. 1А) [16]. В последующем при повторяющемся цикле поступления липопротеинов и миграции макрофагов образуется жировая полоска (рис. 1В) [16]. Дальнейшие клеточные изменения включают миграцию медиальных гладкомышечных клеток в область поражения, и, т. к. богатые ТГ частицы обладают прокоагулянтной активностью, происходит увеличение агрегации тромбоцитов. В конечном итоге формируется нестабильная сложная бляшка, которая при поверхностной эрозии или механическом разрыве может привести к образованию тромба и потенциальной окклюзии просвета с последующим клиническим событием.

Интересно, что недавние исследования показали, что аномалии в липопротеинах, содержащих аполипопротеин В (апоВ), богатых ТГ, могут предшествовать резистентности к инсулину. В последние годы появились также данные о потенциальной первичной роли дислипидемии в развитии и прогрессировании СД2. Основное внимание в этом отношении фокусируется на роли именно ремнантного (остаточного) холестерина, представленного всеми атерогенными фракциями, помимо ЛПНП. Так, в исследовании PREVENTD подтверждена связь специфических циркулирующих липидов, в первую очередь мелких частиц ЛПОНП, богатых ТГ, с развитием СД2 [17]. Согласно данным были получены в недавнем корейском популяционном когортном исследовании, продемонстрировавшем, что повышение концентрации ТГ, ЛПНП и не-ЛПВП в сыворотке крови на каждые 10 мг/дл были связаны с повышением риска развития СД2 на

● **Рисунок 1.** Формирование атеросклеротической бляшки при сахарном диабете 2-го типа (адаптировано из [16])

● **Figure 1.** The build-up of atherosclerotic plaque in type 2 diabetes mellitus (adapted from [16])



3,9, 1,7 и 3,5% соответственно, в то время как повышение ремнантного холестерина на каждые 10 мг/дл было связано с увеличением риска СД2 на 13,1%. Причем положительная зависимость между уровнем остаточного холестерина и частотой СД2 наблюдалась в разных возрастных группах, даже с поправкой на пол, статус курения, физическую активность, ИМТ, уровень глюкозы натощак, наличие гипертонии и ХБП, а также прием статинов и фибратов (рис. 2) [18].

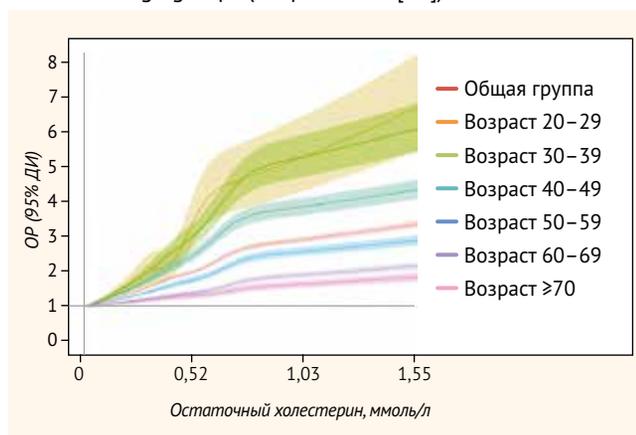
ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОНТРОЛЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Препаратами первой линии в контроле дислипидемий на протяжении последних десятилетий являются ингибиторы ГМГ-КоА (статины). Статины обладают доказанным профилем эффективности в отношении контроля, в первую очередь ЛПНП. Большинство действующих руководств по лечению дислипидемии сегодня рекомендуют при неэффективности стандартной дозы статинов интенсификацию терапии путем увеличения дозировки, и лишь при неэффективности данного шага добавление к терапии фибратов. Однако, учитывая смешанный характер дислипидемии при СД2, характеризующейся повышенным уровнем не только ЛПНП, но и ЛПОНП и ТГ, а также снижением ЛПВП, может быть целесообразным раннее назначение комбинированной гиполипидемической терапии с включением фибратов в терапию групп высокого риска.

Статины являются мощными гиполипидемическими средствами, которые ингибируют внутриклеточный синтез холестерина в гепатоцитах, увеличивают экспрессию поверхностных рецепторов ЛПНП, ответственных за элиминацию этих ЛПНП, в результате чего их концентрация снижается в плазме. Фибраты же, в свою очередь, усиливают активность ЛПЛ, участвующей в гидролизе ТГ, а также увеличивают число ЛПНП-рецепторов и стимулируют эндоцитоз ЛПНП печенью. В работе R. Bharti et al. проводилась сравнительная оценка эффективности

● **Рисунок 2.** Риск сахарного диабета 2-го типа в зависимости от уровня ремнантного холестерина в разных возрастных группах (адаптировано из [18])

● **Figure 2.** T2DM risk according to remnant cholesterol levels in different age groups (adapted from [18])



и безопасности высоких доз розувастатина (40 мг) ($n = 79$) с комбинацией умеренной дозы розувастатина (20 мг) и фенофибрата (145 мг) ($n = 88$) у пациентов с ИБС и смешанной дислипидемией [19]. Комбинация статинов и фенофибрата оказалась более эффективна в снижении ЛПНП (-11,0%, 95% ДИ -17,7%, -4,3%, $p < 0,001$), ТГ (-18,4%, 95% ДИ -32,0%, -4,7%, $p < 0,0001$) и повышении ЛПВП (14,9%, 95% ДИ 8,3%, 21,4%, $p < 0,001$). Комбинация гиполипидемических средств также продемонстрировала преимущество в отношении переносимости, т. к. 5 пациентов группы монотерапии высокими дозами статинов были исключены из исследования ввиду развития побочных реакций, в то время как в группе комбинированной терапии таких случаев не зарегистрировано. В исследованиях «Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes» (FIELD) [20] и «The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes» (ACCORD) [21] оценивалась эффективность фенофибрата отдельно или в качестве дополнения в когорте пациентов с СД2. В отношении кардиоваскулярных событий значимого влияния не получено, в то же время лечение фенофибратом оказало влияние на прогрессирование диабетической ретинопатии, значительно снижая потребность в лазеркоагуляции сетчатки по сравнению с плацебо. Хотя основной механизм благоприятного влияния фенофибрата на осложнения со стороны глаз остается неясным, предполагается, что он оказывает плейотропное действие, выходящее за рамки модификации липидного обмена. Однако нейтральное влияние фенофибрата на сердечно-сосудистые исходы, наблюдаемое в исследованиях FIELD и ACCORD, ограничило широкое применение фенофибрата у пациентов с СД с высоким риском ССЗ. В недавней работе N. Kim et al. также было получено, что фенофибрат при добавлении к статинам был связан с более низким риском прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом [22].

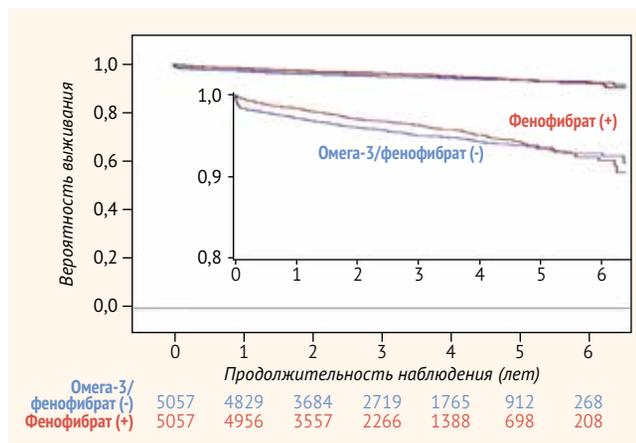
Использование фенофибрата в рамках популяционно-го когортного исследования данных Национальной службы медицинского страхования Южной Кореи [23] было связано с более низким уровнем общей и сердечной смертности, а также сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 в течение 3-летнего наблюдения. Первичная конечная точка была значительно ниже в группе использования фенофибрата по сравнению с теми, кто не использовал ни фенофибрат, ни омега-3-жирные кислоты (13,4 против 15,5 на 1000 человеко-лет; ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,94; $p = 0,010$) (рис. 3).

Сердечно-сосудистая смертность (1,8 против 3,1 на 1000 человеко-лет; ОР 0,59; 95% ДИ 0,352–0,987; $p = 0,0446$), смерть от всех причин (7,6 против 15,3 на 1000 человеко-лет; ОР 0,437; 95% ДИ 0,340–0,562; $p < 0,0001$) (рис. 4) и инсульт (6,5 против 8,6 на 1000 человеко-лет; ОР 0,621; 95% ДИ 0,463–0,833; $p = 0,0015$) также были значительно ниже в группе применения фенофибрата.

Полученные данные указывают на долгосрочную клиническую эффективность применения фенофибрата у пациентов с СД2 в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов.

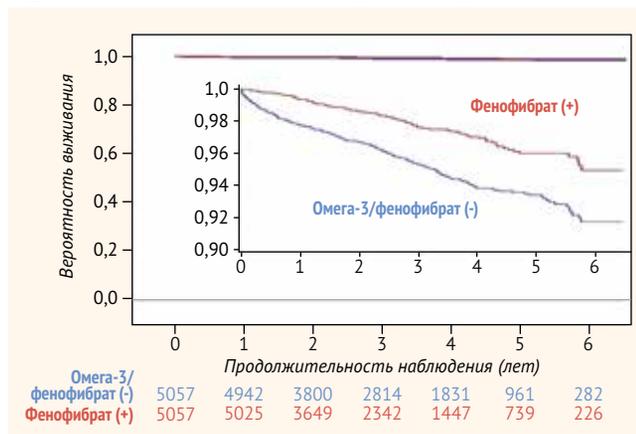
● **Рисунок 3.** Показатель выживаемости по первичному комбинированному исходу (инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство и сердечно-сосудистая смертность) в зависимости от использования / неиспользования фенофибрат (p = 0,0097)

● **Figure 3.** Survival estimates for primary composite outcome (myocardial infarction, stroke, percutaneous coronary intervention and cardiovascular mortality) according to fenofibrate use vs. non-use (p = 0.0097)



● **Рисунок 4.** Показатель выживаемости по смертности от всех причин в зависимости от использования / неиспользования фенофибрат (p <0,0001)

● **Figure 4.** Survival estimates for all-cause mortality according to fenofibrate use vs. non-use (p <0.0001)



ПОЗИЦИИ КОНТРОЛЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ СД2 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ И КОНСЕНСУСНЫХ ДОКУМЕНТАХ

Коррекция дислипидемии является неотъемлемой частью управления СД2 и предиабета [24]. Согласно Консенсусному заявлению Американской ассоциации клинических эндокринологов [25], всем пациентам с СД2 для оценки риска АССЗ необходимо исследование липидного профиля, включающего, помимо общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. При выявлении дислипидемии на первом этапе необходимо исключить вторичные причины, а также некоторые семейные формы нарушений липидного обмена. В некоторых случаях могут быть использованы вспомогательные инструменты оценки ССР, включая аполипопротеин В, С-реактивный белок, показатель коронарного

кальция и другие, включенные в калькуляторы 10-летнего риска АССЗ. Вторым шагом рассматривается модификация образа жизни, направленная на снижение веса, коррекцию питания и расширение физической активности. Все пациенты разделяются на категории риска для определения целей гипополипидемической терапии. Так, в консенсусном заявлении Американской ассоциации клинических эндокринологов 2023 г. указано:

■ при продолжительности СД2 <10 лет и <2 дополнительных традиционных факторов риска АССЗ без поражения органов-мишеней определяется высокий 10-летний риск АССЗ (<10%): целевой уровень ЛПНП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), апо В <90 мг/дл (<2,3 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <130 мг/дл (<4,2 ммоль/л);

■ при СД2 >10 лет с ≥2 традиционными факторами риска АССЗ и отсутствием поражения органов-мишеней определяется очень высокий 10-летний риск АССЗ (10–20%): целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л), апо В <80 мг/дл (<2,0 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л);

■ при СД2 или предиабете в сочетании с установленным АССЗ или поражением органа-мишени (систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, расчетная скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м², или лодыжечно-плечевой индекс <0,9) – крайне высокий риск АССЗ (>20%): целевой уровень ЛПНП <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л), апо В <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <90 мг/дл (<2,3 ммоль/л).

Согласно действующим в РФ клиническим рекомендациям по ведению нарушений липидного обмена (2023 г.) выделяют следующие категории 10-летнего риска АССЗ: низкий, средний, высокий, очень высокий [26]. Наличие у пациентов СД исключает его отношение к категории среднего или низкого риска. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение целевого уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8 ± 4 нед. терапии как для первичной, так и вторичной профилактики ССО. При этом для пациентов с подтвержденным АССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы статины, целевой уровень ЛПНП составляет <1,0 ммоль/л. У пациентов высокого риска рекомендовано достижение уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного.

В качестве первой линии при дислипидемии у лиц с СД2 при отсутствии противопоказаний рекомендовано использование статинов (таблица). Пациентам с высоким риском (СД2 с <10% 10-летним риском) следует начинать терапию статинами умеренной интенсивности, что приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП в диапазоне от 30 до 40%. Для пациентов с предиабетом преимущества терапии статинами следует оценивать в контексте оценки риска АССЗ и незначительного риска прогрессирования СД2 при использовании статинов. Людям с очень высоким риском (10–20% 10-летний риск) и крайне высоким риском (>20% 10-летний риск) рекомендуется назначение

● **Таблица.** Интенсивность терапии статинами (адаптировано из [25])

● **Table.** Intensity of statin therapy (adapted from [25])

Препарат	Низкая интенсивность	Умеренная интенсивность	Высокая интенсивность
Симвастатин 10 мг	10 мг	20–40 мг	–
Ловастатин 20 мг	20 мг	40 мг	–
Флувастатин 20–40 мг	20–40 мг	40 мг 2 раза в день/80 мг XL	–
Питавастатин 1 мг	1 мг	2–4 мг	–
Аторвастатин	–	10–20 мг	40–80 мг
Розувастатин	–	5–10 мг	20–40 мг

высокоинтенсивной терапии статинами, снижающей уровень ЛПНП на 50–60%.

При назначении статинов следует помнить про проявления непереносимости, встречающиеся по некоторым данным в 5–20% случаев, к которым относятся различные проявления миопатии, реже – рабдомиолиз.

Если целевые уровни ХС ЛПНП не могут быть достигнуты с помощью максимально переносимой терапии статинами, предлагается рассмотреть возможность добавления ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба (10 мг/день). При недостижении целевых значений липидов на фоне применения максимально переносимого статина в сочетании с эзетимибом, возможна дополнительная терапия секвестрантами желчных кислот (колесевелам, колестипол, холестирамин) или бемпедоевой кислотой (ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы, препарат не зарегистрирован в РФ). У пациентов с экстремальным риском, у которых показатели липидов выше целевых значений при максимальном высокоинтенсивном приеме статинов в сочетании с вышеупомянутой дополнительной терапией, может возникнуть необходимость в более агрессивной терапии ингибитором пропротеинконвертазы субтилизин / кексин типа 9 (PCSK9i) или инклисираном (миРНК PCSK9) с учетом утвержденных показаний и их доступности.

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

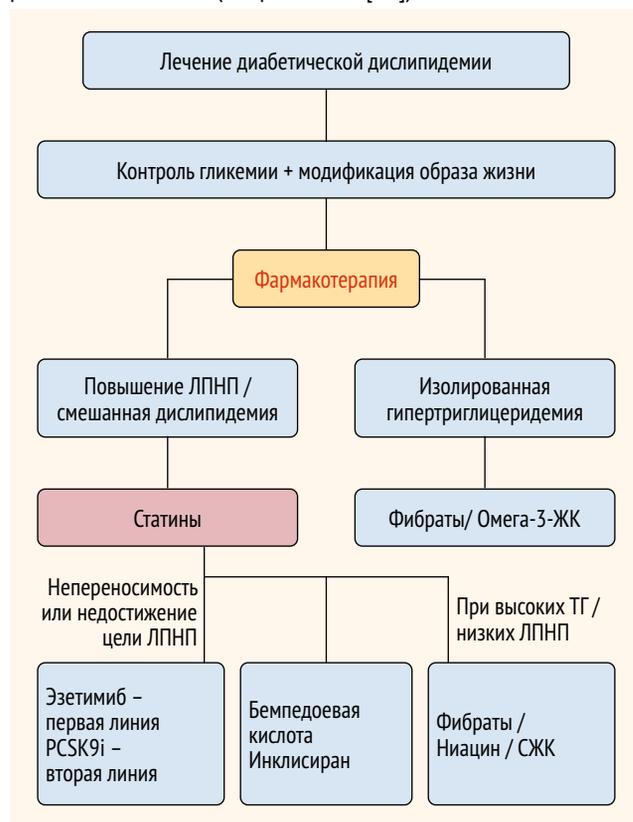
В актуальных практических руководствах по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена большое внимание уделяется проблеме достижения и удержания целевых показателей как ЛПНП, так и уровня ТГ < 1,7 ммоль/л. Основными препаратами для коррекции ГТГ являются фибраты, которые снижают уровень ТГ в сыворотке и повышают уровень ЛПВП посредством активации рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- α), а также способствуют умеренному снижению уровня ЛПНП. Фенофибрат снижает концентрацию ТГ на 30–50%. Его эффекты наблюдаются у пациентов с СД высокого риска и ГТГ. Исследование FIELD показало, что фенофибрат следует рассматривать у лиц с гипертриглицеридемией, низким уровнем ЛПВП и высоким ССР, но не рассматривается в качестве замены статинам [20].

Метаанализ с участием 45 058 участников показал, что фибраты снижают относительный риск серьезных событий на 10%, а риск коронарных событий на 13% [27].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ЛПВП синергично увеличивают риск ССО у пациентов с уже достигнутым целевым значением ЛПНП, а оптимальным уровнем ТГ для большинства людей, включая пациентов с СД2, является значение <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) [26]. На основании чего как в международных, так и в отечественных клинических рекомендациях предложены целевые уровни ТГ. В Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена от 2023 г. представлено разделение пациентов на 3 основные категории по выраженности повышения ТГ, от которого зависит тактика ведения: 1,7–2,3 ммоль/л; 2,4–5 ммоль/л; ≥ 5 ммоль/л [26]. У лиц с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) на фоне максимально переносимой терапии статинами рекомендовано использование фенофибрата и/или препаратов омега-3-жирных кислот в высоких дозах (до 4 г/сут), предпочтительно в комбинации со статинами. В то же время безрецептурные добавки с рыбьим жиром не одобрены для лечения ГТГ. При уровнях ТГ >200–500 мг/дл (>2,3–5,0 ммоль/л) также предлагается назначать фенофибрат и омега-3 жирные кислоты в дозе до 4 г/сут. Однако место фибратов в снижении ССР во многом зависит от конкретной молекулы. На сегодняшний день фенофибрат является единственной молекулой, показавшей оптимальный профиль безопасности и снижение риска ССЗ. В то же время

● **Рисунок 5.** Алгоритм лечения дислипидемии у пациентов с СД2 (адаптировано из [12])

● **Figure 5.** Algorithm on the management of dyslipidemia in patients with T2DM (adapted from [12])



в исследовании PROMINENT («Пемафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счет снижения триглицеридов у пациентов с СД») [28] при приеме пемафибрата частота сердечно-сосудистых событий при СД2 с уровнями ТГ >200 мг/дл не снижалась, несмотря на снижение уровня ТГ, ЛПОНП, остаточного холестерина и Аро-СIII.

Алгоритм назначения гиполипидемической терапии, рекомендованный для пациентов с СД2 с атерогенной дислипидемией, представлен на рис. 5.

Стоит отметить, что уровень ТГ >10 ммоль/л является серьезным предиктором развития острого панкреатита [29]. При тяжелой гипертриглицеридемии (уровни ТГ ≥1000 мг/дл (≥26 ммоль/л)) в дополнение к низкожировой диете, приему фибратов и/или рецептурных омега-3 жирных кислот, в некоторых случаях может потребоваться применение ниацина для снижения уровня ТГ и риска панкреатита. Примечательно, что ниацин может снижать уровни ТГ, но не снижает риск ССЗ и может ухудшать гликемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является фактором высокого риска развития атеросклеротических заболеваний. Это связано с более агрессивным течением дислипидемий с преобладанием атерогенных ее форм. Несмотря на эффективные мероприятия, направленные на достижение целевых показателей ЛПНП, в ряде случаев имеет место остаточный риск сердечно-сосудистых событий, обусловленный вкладом ГТГ и других мелких богатых ТГ липидных частиц. Эффективным инструментом снижения кардиоваскулярных рисков у лиц с СД2, в дополнение к статиновым препаратам, относится терапия фенофибратом. Ряд исследований продемонстрировал положительный вклад фенофибрата в снижение ССР у лиц с СД2 разного возраста и разной продолжительности заболевания.



Поступила / Received 03.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2024

Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
2. Ye X, Kong W, Zafar MI, Chen LL. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0851-z>.
3. Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Конради АО, Ротарь ОП и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56–62. https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62. Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Konradi AO, Rotar OP et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56–62. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
4. Ощепкова ЕВ, Лазарева НВ, Чазова ИЕ. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–34. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-082X/article/view/29179>. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29–34. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-082X/article/view/29179>.
5. Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
6. Haile K, Timerga A. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:4589–4597. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S283171>.
7. Luo Y, Peng D. Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Focus on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2023;28:10742484231189597. <https://doi.org/10.1177/10742484231189597>.
8. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x>.
9. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99–109c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.
10. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:115. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2>.
11. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2307–2314. <https://doi.org/10.2337/dc19-0501>.
12. Kristensen FPB, Christensen DH, Mortensen MB, Maeng M, Kahlert J, Sørensen HT, Thomsen RW. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01921-5>.
13. Wang Y, Fang Y, Magliano DJ, Charchar FJ, Sobey CG, Drummond GR, Gollidge J. Fasting triglycerides are positively associated with cardiovascular mortality risk in people with diabetes. *Cardiovasc Res*. 2023;119(3):826–834. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac124>.
14. 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>.
15. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Production and Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins: Impact of Diabetes. In: Jenkins AJ, Toth PP (eds). *Lipoproteins in Diabetes Mellitus*. Humana, Cham; 2023, pp. 169–194. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26681-2_7.
16. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
17. Sokooti S, Flores-Guerrero JL, Heerspink HJL, Connelly MA, Bakker SJL, Dullaart RPF. Triglyceride-rich lipoprotein and LDL particle subfractions and their association with incident type 2 diabetes: the PREVEND study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01348-w>.
18. Huh JH, Roh E, Lee SJ, Ihm SH, Han KD, Kang JG. Remnant Cholesterol Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):305–312. <https://doi.org/10.2337/dc22-1550>.
19. Bharti RK, Koshewara P, Negi PS, Kaundal PK. Is fixed dose combination of rosuvastatin with fenofibrate more effective than high dose Rosuvastatin inpatients with stable coronary artery disease with mixed dyslipidemia? A study. *Panacea J Med Sci*. 2023;13(2):504–512. <https://doi.org/10.18231/pjms.2023.095>.
20. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy

- (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9).
21. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>.
 22. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101428. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101428>.
 23. Jo SH, Nam H, Lee J, Park S, Lee J, Kyoung DS. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1868–1876. <https://doi.org/10.2337/dc20-1533>.
 24. Демидова ТЮ, Плахотная ВМ. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и «окно возможностей» для их профилактики. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):6–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>. Demidova TYu, Plakhotnyaya VM. Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention. *FOCUS Endocrinology*. 2023;4(2):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
 25. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305–340. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>.
 26. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
 27. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875–1884. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3).
 28. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everrett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
 29. Бойцов СА, Погосова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badiyeva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
 Написание текста – Ф.О. Ушанова
 Сбор и обработка материала – Ф.О. Ушанова
 Обзор литературы – Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова
 Анализ материала – Ф.О. Ушанова
 Статистическая обработка – Ф.О. Ушанова
 Редактирование – Т.Ю. Демидова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
 Text development – Fatima O. Ushanova
 Collection and processing of material – Fatima O. Ushanova
 Literature review – Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova
 Material analysis – Fatima O. Ushanova
 Statistical processing – Fatima O. Ushanova
 Editing – Tatiana Yu. Demidova
 Approval of the final version of the article – 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
 Ушанова Фатима Омариевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; fati_2526@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
 Fatima O. Ushanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru