

Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа

А.Ф. ВЕРБОВОЙ¹, А.В. ПАШЕНЦЕВА¹, Н.И. ВЕРБОВАЯ¹, И.В. МАДЯНОВ², Л.А. ШАРОНОВА¹, Р.А. ГАЛКИН¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

Аннотация

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих СД 2-го типа, продолжает расти во всем мире, несмотря на постоянное увеличение расходов на лечение и профилактику. В обзоре анализируются факторы сердечно-сосудистого риска у больных СД и рассматриваются возможные способы их коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, лечение.

Modern approaches to management of cardiovascular risk factors at patients with diabetes mellitus type 2

A.F. VERBOVOY¹, A.V. PASHENTSEVA¹, N.I. VERBOVAYA¹, I.V. MADYANOV², L.A. SHARONOVA¹, R.A. GALKIN³

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia;

²Postgraduate Doctors' Training Institute of Health Care Ministry of Chuvashia, Cheboksary, Russia

Diabetes mellitus (DM) type 2 is the serious progressing chronic disease representing independent risk factor of development of cardiovascular complications. The mortality from cardiovascular diseases at the persons suffering from DM type 2 continues to grow around the world, despite constant augmentation of expenses on treatment and prophylaxis. In this article factors of cardiovascular risk at DM are analyzed and possible ways of their correction are surveyed.

Key words: diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases, risk factors, treatment.

АГ – артериальная гипертензия
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИР – инсулинорезистентность

СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
HbA1c – гликированный гемоглобин
MAGE – величина колебаний гликемии

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных, высокой инвалидизацией и смертностью.

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. В Российской Федерации, по данным федерального регистра СД, на окончание 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек, большую часть из которых составляют больные СД 2-го типа [1]. Эти данные отражают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. СД 2-го типа часто имеет латентное течение, что обуславливает несвоевременную диагностику этого заболевания. В исследовании NATIION показано, что значительное число случаев СД 2-го типа (около 54%) в России не диагностированы [2]. Это представляет чрезвычайную угрозу для таких пациентов, которые не наблюдаются врачом, не получают лечения, а следовательно, имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

Сердечно-сосудистая патология остается главной причиной смертности больных диабетом. СД сам по себе является фактором сердечно-сосудистого риска. Кроме того, СД часто сочетается с такими нарушениями, как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, что в совокупности обуславливает высокий кардиоваскулярный риск, провоцирует быстрое развитие заболеваний сердца и сосудов,

а также серьезных осложнений, нередко с фатальным исходом. Наиболее часто с СД ассоциированы ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, а также ранняя смерть от кардиоваскулярных причин [3]. Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить несколькими причинами: гипергликемией, гипогликемией, нарушением функционирования вегетативной нервной системы со снижением парасимпатической защиты. Метаболические нарушения при СД 2-го типа формируют целый комплекс факторов риска для сердечно-сосудистой системы, включающий ожирение, дислипидемию, характеризующуюся в основном гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность (ИР).

Существует взаимосвязь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В результате хронической гипергликемии происходит интенсивное образование свободных радикалов, которые могут связываться с молекулами липидов и приводить к раннему развитию атеросклероза. Активные формы кислорода, которые образуются вследствие запуска оксидативного стресса, вызывают нарушение функции главного антиатерогенного вещества эндотелия – оксида азота – и тем самым приводят к эндотелиальной дисфункции, а следовательно, к развитию и прогрессированию сосудистых осложнений.

В исследовании DECODE выявлено, что повышение уровня гликемии >8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. При этом максимальный уровень смертности отмечен в группе повышенного уровня глюкозы в крови через 2 ч после еды. В то же время снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода при СД на 20–30%. Аналогичное 12-летнее исследование, включавшее 95 783 человека, выявило, что повышение уровня гликемии до 7,8% сопровождалось ростом риска ССЗ в 1,58 раза [4].

Показателем, отражающим среднесуточный уровень глюкозы плазмы, является гликированный гемоглобин (HbA1c). Уровень HbA1c признан золотым стандартом в оценке гликемического статуса пациентов с диабетом. В исследовании ADVANCE увеличение содержания гликированного гемоглобина на 1% (начальный уровень HbA1c – от 6,5%) почти в 2 раза повышало риск микрососудистых осложнений, а при исходном уровне HbA1c от 7% уже возрастал риск и макрососудистых заболеваний на 38%. В то же время снижение этого показателя на 1% нивелировало риск микрососудистых событий на 26%, а макрососудистых – на 22%, а также произошло снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 25 и 22% соответственно [5].

Получены данные о том, что на развитие осложнений СД оказывают влияние не только средняя гликемия и уровень гликированного гемоглобина как отражающий ее интегральный показатель, но и вариабельность гликемии, значительное увеличение которой является мощным индуктором окислительного стресса [6]. Существуют данные о том, что значение средней амплитуды колебаний гликемии, полученное по результатам непрерывного мониторинга гликемии, имеет выраженную положительную корреляцию с уровнем мочевого экскреции 8-изо-PGF₂-альфа, надежного маркера активации окислительного стресса [7]. У пациентов с СД 2-го типа и ангиографически верифицированной ИБС величина колебаний гликемии (MAGE) оказалась независимым предиктором степени коронарного атеросклероза, наряду с возрастом, уровнем С-реактивного белка и гликированного гемоглобина. Показано, что высокая амплитуда суточных колебаний гликемии (MAGE >5 ммоль/л) в 2,3 раза повышает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с СД 2-го типа [8]. Колебания гликемии могут индуцировать длительные, самоподдерживающиеся процессы в сосудах: окислительный стресс и хроническое воспаление, играющие важную роль в феномене «метаболической памяти» и развитии диабетических ангиопатий. Чаше всего у пациентов с СД 2-го типа колебания гликемии связаны с приемом пищи. В различных исследованиях продемонстри-

ровано, что образование продуктов окислительного стресса увеличивается после еды и находится в прямой зависимости от постпрандиального уровня гликемии [9, 10].

Хорошо известны долгосрочные преимущества интенсивного гликемического контроля в отношении снижения риска осложнений и смертности, особенно когда он начинается сразу после диагностики у молодых пациентов без сопутствующих осложнений [11]. Однако интенсивность гликемического контроля не лишена рисков, таких как гипогликемия, увеличение массы тела и возможные сердечно-сосудистые осложнения и смертность у пациентов с высоким риском. Эти риски могут частично определять выбор медикаментов, поэтому предпочтительным является индивидуальный подбор терапии [12].

В ретроспективном анализе базы данных США, где оценивалась связь между уровнем HbA1c и смертностью, использованы данные 48 тыс. пациентов с СД 2-го типа за 20 лет: пациенты, имеющие уровень HbA1c $<6,7\%$ или $>9,9\%$, имели более высокую смертность, чем пациенты со средним уровнем гликированного гемоглобина [13]. По результатам исследования ACCORD, смертность в группе интенсивного контроля гликемии выше, чем в группе стандартного контроля, что, предположительно, связано с гипогликемией [14]. Для предупреждения отрицательных последствий интенсификации сахароснижающей терапии необходимо предотвращение эпизодов тяжелой гипогликемии, угрожающих жизни пациента.

Еще одним значимым механизмом возникновения и ускоренного прогрессирования ССЗ при СД служит ИР. ИР независимо от других значимых факторов риска значительно увеличивает предрасположенность к возникновению ССЗ. При ИР отмечается более высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, чем при сохраненной чувствительности к инсулину [15].

По данным Н.Н. Крюкова и соавт. [16], ИР крайне неблагоприятно влияет на структуру и функцию миокарда у пациентов разных категорий риска. Начальные признаки изменения геометрии сердца без увеличения его массы и нарушение функции расслабления миокарда регистрируются уже у пациентов среднего сердечно-сосудистого риска, особенно имеющих ИР. В группе пациентов высокого риска развития ССЗ диагностировалось ремоделирование миокарда – концентрическая и эксцентрическая гипертрофия.

Ожирение у больных СД является независимым фактором риска развития ССЗ [17]. В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, в котором вырабатываются адипокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, оментин, висфатин и др. Одним из важнейших эффектов адипокинов в настоящее время считается их патогенетическая роль в реализации системного воспаления, ИР, атерогенной дислипидемии и СД 2-го типа. По данным А.С. Аметова и соавт. [18], уровень лептина положительно коррелирует с содержанием триглицеридов и свободных жирных кислот у больных СД 2-го типа и ожирением, что свидетельствует о взаимосвязи лептина с липотоксичностью [18]. Снижение массы тела всего на 10% приводит к 10-процентному снижению общей смертности и оказывает выраженное благоприятное влияние на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа [19].

Контактная информация:

Вербовой Андрей Феликсович – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии СамГМУ; тел.: +7(902)379-47-86; e-mail: andreyy.verbovoyu@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2384-4340

Сведения об авторах:

Пашенцева Анна Владимировна – к.м.н., ассистент каф. эндокринологии СамГМУ; тел.: +7(903)309-18-29. ORCID: 0000-0002-0162-1349

Вербовая Нэлли Ильинична – д.м.н., проф. каф. эндокринологии СамГМУ; тел.: +7(902)371-36-27

Мадянов Игорь Вячеславович – д.м.н., проф. каф. терапии и семейной медицины Института усовершенствования врачей МЗ Чувашии

Шаронова Людмила Александровна – к.м.н., доц. каф. эндокринологии СамГМУ; тел.: +7(917)110-33-48. ORCID: 0000-0001-8827-4919

Галкин Рудольф Александрович – д.м.н., проф. каф. хирургических болезней №1 СамГМУ

Л.В. Журавлевой и соавт. [20] у больных с кардиомиопатией на фоне СД 2-го типа, имеющих избыточную массу тела, выявлена выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка. Авторами установлена взаимосвязь между содержанием резистина, интерлейкина-1, интерлейкина-6 и показателями диастолической дисфункции.

Н.В. Морковских в работе, посвященной изучению факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа, установила снижение уровня адипонектина у мужчин с СД 2-го типа, причем в большей степени в группе больных с перенесенными инфарктом миокарда и инсультом. Автором показано, что уровень адипонектина плазмы у мужчин с СД 2-го типа является наиболее информативным прогностическим маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений [21]. По данным А.С. Осиной и соавт. [22], гипoadипонектинемия способствует развитию инсулинорезистентности, формированию атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, утолщению комплекса интима-медиа. Концентрация адипонектина является существенным фактором риска развития атеросклероза и ССЗ.

Одним из факторов риска развития ССЗ является и гиперурикемия. Накопленные данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень мочевой кислоты в плазме может стать причиной АГ, эндотелиальной дисфункции, застойной сердечной недостаточности, нарушения функции почек [23]. Установлено, что гиперурикемия является сильным, независимым и, главное, модифицируемым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [24]. Поэтому крайне важно корректировать нарушения обмена мочевой кислоты у больных СД на всех этапах развития и прогрессирования заболевания [25].

По данным анализа Шведского национального регистра сахарного диабета продемонстрировано, что улучшение исходов у больных СД, вероятно, будет возможно достичь путем контроля факторов риска ССЗ и применения новых препаратов, обладающих протективными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы [26].

Современный оптимальный сахароснижающий препарат должен не только эффективно контролировать гликемию, но и снижать риск развития ССЗ, оказывая протективное действие на основные органы-мишени. Метформин, препарат из группы бигуанидов, в настоящее время является самым часто назначаемым сахароснижающим препаратом в мире. Одним из важных свойств метформина является его способность уменьшать ИР. Периферическое действие метформина проявляется на уровне тонкого кишечника, где он замедляет всасывание глюкозы и усиливает процессы анаэробного гликолиза, что способствует утилизации глюкозы в стенке кишечника и обеспечивает плавный гипогликемический эффект и отсутствие постпрандиальных пиков гипергликемии [27]. При анализе базы данных пациентов с СД 2-го типа, из которых около 17 тыс. больных принимали акарбозу, а около 230 тыс. человек – метформин, установлено, что в группе акарбозы выявлен более высокий риск ССЗ, сердечной недостаточности и ишемического инсульта, по сравнению с лечением метформином [28].

Учитывая роль висцеральной жировой ткани в патогенезе СД 2-го типа и его осложнений, представляет определенный интерес влияние сахароснижающей терапии не только на массу тела, но и на уменьшение объема висцерального жира. В исследовании с использованием радионуклидного сканирования показано, что через 6 мес лечения метформином масса тела снижалась на 4%, мас-

са жировой ткани – на 9%, потеря висцерального жира составила 15%, масса подкожной жировой клетчатки уменьшилась на 7%, снижения мышечной массы не отмечалось [29].

Многие пациенты со временем нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии, что обусловлено прогрессирующим характером СД 2-го типа. В настоящее время выбор оптимальной схемы лечения становится все более сложным ввиду существования различных вариантов интенсификации терапии при неэффективности или непереносимости метформина, представленных в современных алгоритмах ведения пациентов с СД 2-го типа [1].

Хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике классом сахароснижающих препаратов являются инкретиномиметики, к которым относятся агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В клинических исследованиях агонисты ГПП-1 [30] и ингибиторы ДПП-4 [31] умеренно снижали уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В. В 2014 г. S.Wu и соавт. [32] опубликовали метаанализ 50 рандомизированных клинических исследований, целью которого была оценка кардиоваскулярной безопасности ингибиторов ДПП-4. При применении данной группы препаратов в сравнении с плацебо относительный риск общей смертности был одинаков, а при сравнении с другими сахароснижающими препаратами отмечена тенденция к его снижению.

В исследовании Y.L. He и соавт. [33], изучавших влияние терапии вилдаглиптином и глимепиридом у больных СД 2-го типа, выявлено уменьшение постпрандиальной гликемии по данным непрерывного мониторинга глюкозы (на 15 и 16% соответственно), при этом вилдаглиптин обеспечил более низкую вариабельность гликемии – MAGE была на 20% ниже при применении вилдаглиптина по сравнению с глимепиридом. Применение вилдаглиптина обеспечивает более стабильный уровень глюкозы крови, что сопровождается позитивным влиянием на маркеры оксидативного стресса и воспаления [34].

В работе А.С. Аметова и соавт. [35] показано уменьшение массы висцерального жира у больных СД 2-го типа на фоне терапии вилдаглиптином. В результате интенсификации терапии путем добавления ситаглиптина к метформину у больных СД 2-го типа и ожирением получены более выраженные, по сравнению с монотерапией метформином, важные негликемические эффекты в виде уменьшения депо висцерального жира, повышения концентрации адипонектина и снижения концентрации лептина, что является важным механизмом улучшения гликемического контроля [36].

Эффекты агонистов ГПП-1 на выработку инсулина и глюкагона носят глюкозозависимый характер, что позволяет этим препаратам существенно снижать вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий. В двухнедельном исследовании назначение эксенатида в качестве второй линии в добавление к монотерапии таблетированными сахароснижающими препаратами (метформин или производные сульфанилмочевины или пиоглитазон) достоверно снизило вариабельность гликемии по сравнению с плацебо [37]. Установлено, что агонисты ГПП-1 одновременно могут влиять на несколько факторов риска развития ССЗ (снижение массы тела, уменьшение депо висцерального жира, коррекция атерогенной дислипидемии, снижение уровня артериального давления и концентрации провоспалительных цитокинов и адипокинов). Подтверждено снижение интенсивности перекисного окисления липидов на фоне терапии инкретиномиметикми [38].

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (SGLT2) – относительно новый класс пероральных сахароснижающих препаратов. Угнетение SGLT2 в проксимальном канальце почек снижает реабсорбцию глюкозы и стимулирует глюкозурию. Согласно международному исследованию CVD-REAL, терапия ингибиторами SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа в реальной клинической практике ассоциируется со снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также со снижением показателя общей смертности в сравнении с назначением сахароснижающих препаратов других классов. Снижение сердечно-сосудистого риска при использовании ингибиторов SGLT2 обусловлено инсулин-независимым механизмом действия, индуцирующим осмотический диурез, снижение массы тела и систолического артериального давления [39]. Прогностически значимыми негликемическими эффектами ингибиторов SGLT2 могут оказаться способность снижать концентрацию мочевой кислоты, альбуминурию, умеренно воздействовать на липидный спектр крови [40, 41].

Устранение глюкозотоксичности за счет выведения избытка глюкозы с мочой может являться одним из возможных механизмов улучшения функции β -клеток поджелудочной железы и снижения ИР, наблюдаемых на фоне те-

рапии дапаглифлозином [42]. Кроме того, имеются данные о способности этой группы препаратов уменьшать вариабельность гликемии [43].

СД представляет значимую проблему для здоровья населения всех стран мира, ведь рост заболеваемости позволил говорить о глобальной эпидемии. Ведение пациентов с СД и ССЗ представляет большую сложность как для кардиолога и терапевта, так и для эндокринолога.

Рекомендуемая в настоящее время индивидуализированная стратегия лечения СД 2-го типа должна предусматривать оценку сахароснижающих препаратов не только с точки зрения их влияния на компенсацию углеводного обмена, но и с учетом сердечно-сосудистых рисков пациентов и возможностей их коррекции, а также безопасности в отношении уже имеющихся ССЗ. При наличии ССЗ выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа определяется, в первую очередь, данными больших длительных рандомизированных клинических исследований и/или метаанализов, в которых доказано улучшение кардиоваскулярного прогноза или, по крайней мере, отсутствие негативного влияния на прогноз.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ; 2017 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. *Algorithm spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'ny'm sakharnym diabetom* [Standards of specialized diabetes care]. 8th ed. Moscow: UP PRINT; 2017 (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi Diabet*. 2016;19(2):104-112 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116-17
3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162-172. doi: 10.2337/dc07-0463
4. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(13):943-958 [Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;22(13):943-958 (In Russ.)].
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572. doi: 10.1056/nejmoa0802987
6. Nalysnyk L, HernandezMedina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):288-298. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x
7. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(23):1416-1418 [Ametov AS, Bogdanova LN. Hyperglycemia and glucose toxicity are key factors in the progression of type 2 diabetes mellitus. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;18(23):1416-1418 (In Russ.)].
8. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):76-82 [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Sakharnyi Diabet*. 2014;17(2):76-82 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20142
9. Аметов А.С., Абаева Ф.Т. Влияние вариабельности гликемии на течение сахарного диабета 2 типа и современные возможности ее коррекции. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;47:20-25 [Ametov AS, Abaeva FT. Influence of variability of glycaemia on the course of type 2 diabetes mellitus and modern possibilities for its correction. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2012;47:20-25 (In Russ.)].
10. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*. 2005;54(1):1-7. doi: 10.2337/diabetes.54.1.1
11. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;38:140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
13. Currie CJ, Peters JR, Tynan A. Survival as a function of HBA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;357:481-489. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61969-3
14. Zoungas S, Patel A, Chalmers J. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418. doi: 10.1056/nejmoa1003795
15. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Зинчук С.Ф., Зинчук И.Г., Барбараш О.Л. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. *Проблемы эндокринологии*. 2011;(2):9-13 [Kvitkova LV, Elenskaia TS, Blagoveshchenskaia OP, Zinchuk SF, Zinchuk VG, Barbarash OL. The influence of insulin resistance and disturbances of carbohydrate metabolism in the acute period of myocardial infarction. *Problemy Endokrinologii*. 2011;(2):9-13 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20115729-13
16. Крюков Н.Н., Титова Ю.Ф., Киселева Г.И., Губарева И.В. Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):378-385 [Kryukov NN, Titova YuF, Kiseleva GI, Gubareva IV. Insulin resistance in hypertensive patients depending on cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2015;21(4):378-385 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419x-2015-21-4-378-385
17. Аметов А.С., Прудникова М.А. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;(4):15-21 [Ametov AS, Prudnikova

- va MA. Obesity and type 2 diabetes: modern aspects of pharmacotherapy. *Endokrinologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2016;(4):15-21 (In Russ.).
18. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Черникова Н.А., Покровская Р.А., Алферова О.Ю. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Медицинский совет*. 2013;(6):84-91 [Ametov AS, Chernikova NA, Abdulkadirova FR, Pokrovskaya RA, Alferova OYu. Role of lipotoxicity in achieving glycemic control in patients with diabetes type 2 and obesity. *Meditsinskii Sovet*. 2013;(6):84-91 (In Russ.)].
 19. Аметов А.С., Прудникова М.А. Роль препаратов для снижения массы тела в поэтапном управлении сахарным диабетом типа 2: фокус на сибутрамин. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):52-59 [Ametov AS, Prudnikova MA. The role of drugs for weight reduction in stages management of type 2 diabetes: focus on sibutramine. *Endokrinologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;(1):52-59 (In Russ.)].
 20. Журавлева А.В., Сокольникова Н.В. Связь резистина, провоспалительных интерлейкинов и показателей диастолической функции у больных кардиопатией различного генеза. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(2):32-35 [Zhuravlyova LV, Sokolnikova NV. Relationship of resistin, proinflammatory interleukines and diastolic dysfunction in patients with cardiomyopathies of different genesis. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;28(2):32-35 (In Russ.)].
 21. Морковских Н.В. Адипонектин и С-реактивный белок как факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Фарматека*. 2010;(8):74-77 [Morkovskikh NV. Adiponectin and C-reactive protein as factors of cardiovascular risk in men with type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2010;(8):74-77 (In Russ.)].
 22. Вербовой А.Ф., Осина А.С. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2010;7(2):45-48 [Verbovaya AF, Osina AS. Interrelation of adiponectin, endothelin and insulin resistance in obese patients and type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2010;7(2):45-48 (In Russ.)]. doi: 10.14341/071-8713-5208
 23. Odden MC, Amadu AR, Smit E. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):550-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.024
 24. Матвиевская Е.Н. Распространенность гиперурикемии и ее связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией, проживающих в сельской местности. *Врач-аспирант*. 2017;81(2):43-48 [Matviyevskaya EN. Hyperuricemia incidence and association with cardiovascular disease risk factors in hypertensive patients in a rural area. *Vrach-aspirant*. 2017;81(2):43-48 (In Russ.)].
 25. Мадьянов И.В. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. *Здравоохранение Чувашии*. 2017;2(51):59-64 [Madyanov IV. Urolithic acid and sugar diabetes. interim results of multi-year research. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2017;2(51):59-64 (In Russ.)].
 26. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347
 27. Иванов К.П., Мычка В.Б., Масенко В.П. Влияние метформина на множественные факторы сердечно-сосудистого риска. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;33:4-8 [Ivanov KP, Mychka VB, Masenko VP. Effect of metformin on multiple factors of cardiovascular risk. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2012;33:4-8 (In Russ.)].
 28. Chang CH, Chang YC, Lin JW. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;33:1121-1129. doi: 10.1210/jc.2014-2443
 29. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B. Fifty two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabet Obes Metab*. 2009;11:157-166. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x
 30. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60659-0
 31. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*. 2007;30(2):217-223. doi: 10.2337/dc06-1815
 32. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(4):147-158. doi: 10.1111/1755-5922.12075
 33. He YL, Foteinos G, Neelakantham S, Mattapalli D, Kulmatycki K, Forst T. Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(12):1111-1119. doi: 10.1111/dom.12146
 34. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076-2082. doi: 10.2337/dc12-0199
 35. Аметов А.С., Доскина Е.В., Абаева М.Ш., Нажмутдинова П.К. Ожирение, фактор ухудшающий прогноз и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2014;(3):48-52 [Ametov AS, Doskina EV, Abaeva MSh, Nazhmutdinova PK. Obesity – a factor that worsens the prognosis and quality of life in patients with type 2 diabetes. *Mediko-Sotsial'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya*. 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
 36. Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г. Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением. *Сахарный диабет*. 2015;(3):85-92 [Ametov AS, Gusenbekova DG. The role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in fat metabolism in patients with type 2 diabetes and obesity. *Sakharnyi Diabet*. 2015;(3):85-92 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2015385-92
 37. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихонос Н.П., Лихоносова А.П., Гринева Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;(4):72-80 [Babenko AYU, Krasilnikova EI, Likhonosov NP, Likhonosova AP, Grineva EN. Different antihyperglycaemic drug effects on glycaemic variability in Type 2 diabetic patients. *Sakharnyi Diabet*. 2014;(4):72-80 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2014472-80
 38. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Кардиология*. 2014;(7):92-96 [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Kardiologiya*. 2014;(7):92-96 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2014.7.92-96
 39. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике: исследование CVD-REAL. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(2):28-36 [Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. The cardiovascular effects of the SGLT2 inhibitors at the patients with type 2 diabetes mellitus in the real-life clinical practice: CVD-REAL trial. *Endokrinologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;(2):28-36 (In Russ.)].
 40. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):65-71 [Shestakova MV, Sukhareva OYu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2016;25(2):65-71 (In Russ.)].
 41. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494-510 [Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet*. 2016;19(6):494-510 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8216
 42. Fioretto P, Giacconi A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;17(14):142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x
 43. Li FF, Gao G, Li Q. Influence of dapagliflozin on glycemic variations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5347262.

Поступила 08.11.2017