

СНИЖЕНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОБЗОР ОСНОВНЫХ СТРАТЕГИЙ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© В.В. Салухов*, Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов, Д.В. Кадин

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

Недавно закончившиеся исследования кардиоваскулярной безопасности препаратов эмпаглифлозин и лираглутид продемонстрировали убедительное снижение сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти результаты вызвали множество вопросов, касающихся причин подобного феномена, поскольку данные препараты имеют абсолютно различные механизмы действия, а их сахароснижающее действие в обсуждаемых исследованиях было в лучшем случае умеренным. Однако общим свойством для эмпаглифлозина и лираглутида является их способность опосредованно улучшать чувствительность к инсулину, что во многих фундаментальных работах ассоциировалось со снижением кардиоваскулярного риска. Инсулинорезистентность, являющаяся патофизиологической основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД2 и станет предметом рассмотрения в данной статье. В настоящем обзоре мы обсудим различные подходы по влиянию на инсулинорезистентность, включая изменение образа жизни, медикаментозное лечение и метаболическую хирургию. При этом отдельно будут проанализированы свойства и особенности так называемых сахароснижающих кардиопротекторов – препаратов, которые в рандомизированных клинических исследованиях (UKPDS, PROactive, IRIS, LEADER, EMPA-REG OUTCOME) показали протективные эффекты в отношении сердечно-сосудистых исходов у больных СД2.

Анализ приведенных данных позволяет сделать вывод, что потенциал снижения кардиоваскулярного риска определяется не столько сахароснижающей эффективностью того или иного воздействия, сколько способностью уменьшать инсулинорезистентность, что в значительной степени меняет парадигму в терапии СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сахароснижающие препараты; инсулинорезистентность, кардиоваскулярный риск; кардиопротекция; сердечно-сосудистые исходы

DECREASE OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: REVIEW OF THE COMMON STRATEGIES AND CLINICAL STUDIES

© Vladimir V. Salukhov*, Yurii Sh. Khalimov, Sergey B. Shustov, Dmitriy V. Kadin

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Recent clinical trials about the cardiovascular safety of empagliflozin and liraglutide demonstrated a convincing lowering effect on mortality from cardiovascular causes among the patients with type 2 diabetes. These findings resulted in many questions about why this phenomenon was seen in two drugs with widely different mechanisms of functioning. It is important to note that the glucose-lowering effect was moderate, although a feature seen in both empagliflozin and liraglutide was their ability to increase insulin sensitivity. In many fundamental studies, this feature was associated with a reduction of cardiovascular risks. Insulin resistance, which has always been a pathophysiological base for the development of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, is a topic for this report. Different methods to manage insulin resistance, including lifestyle changes, drug treatment and metabolic surgery, are discussed. Furthermore, the most common features of glucose-lowering drugs are analysed, including protective effects for cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes presented in randomised clinical trials. Studies include the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive), Insulin Resistance Intervention After Stroke (IRIS), Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) and the Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). The current study shows that the potential to reduce the risk of cardiovascular disease is determined not only by effective lowering of glucose but also by the ability to lower insulin resistance, which causes a paradigm shift in the management of type 2 diabetes.

KEYWORDS: type 2 diabetes; diabetic drugs; insulin resistance; cardiovascular risk; cardioprotection; cardiovascular outcomes

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является, без сомнения, одной из актуальнейших проблем современной медицины как ввиду его высокой распространенности, так и по причине ассоциированных с ним осложнений [1].

Если прогноз СД 1 типа (СД1) во многом определяется микроангиопатиями, то летальность при СД2 на 80%

связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, риск развития которых у пациентов с СД2 в 2–3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отчетливая взаимосвязь СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является хорошо известным фактом и подтверждена результатами больших популяционных исследований.

При этом ассоциация СД2 и атеросклероза настолько сильна, что СД2 повсеместно признан независимым фактором кардиоваскулярного риска [2].

На протяжении десятилетий СД, независимо от типа, рассматривался прежде всего как нарушение обмена глюкозы, и нормализация уровня глюкозы и гликированного гемоглобина была главной и единственной целью лечения. К концу XX в. эндокринология располагала внушительным арсеналом сахароснижающих препаратов, однако результаты широкомасштабных исследований (UKPDS, ADVANCE, ACCORD) показали, что самый тщательный контроль гликемии у больных СД2 дает весьма скромное и сильно отсроченное снижение сердечно-сосудистых событий, а интенсифицированная сахароснижающая стратегия способна даже увеличивать смертность больных СД2 [3].

Накапливающиеся данные о возможности неблагоприятного влияния сахароснижающих препаратов на течение ССЗ заставили FDA (Управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами) с 2008 г. требовать обязательного исключения риска основных нежелательных сердечно-сосудистых исходов при испытании новых средств для лечения СД2. Это позволило сформировать новое приоритетное направление в диабетологии – изучение влияния противодиабетических средств на кардиоваскулярный риск и предопределило появление большого количества исследований по изучению сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов.

Что же определяет столь выраженную взаимную связь между СД2 и ССЗ? Общеизвестно, что в основе развития СД2 лежит инсулинорезистентность (ИР) – наиболее ранний метаболический дефект, обнаруживаемый задолго до гипергликемии у лиц, которым суждено заболеть СД2 [4]. Нормальная толерантность к глюкозе может длительно поддерживаться за счет гиперинсулинемии, развивающейся в ответ на ИР. Гиперинсулинемия, таким образом, является основным признаком ИР, независимо от толерантности к глюкозе [5].

Помимо своей этиологической роли в развитии СД2, ИР является центральным звеном целого комплекса обменных нарушений, который, кроме нарушения толерантности к глюкозе, включает также абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию, что принято обозначать как метаболический синдром.

По данным популяционных исследований, ИР выявляется у пациентов с АГ и дислипидемией не реже, чем среди лиц с нарушениями углеводного обмена. Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) при исследовании соотношения инсулин/глюкоза также оказываются инсулинорезистентны, независимо от наличия СД [6]. Также установлено, что у людей с избыточной массой тела и без СД2, но с синдромом ИР наблюдается такое же повышение кардиоваскулярного риска, как и у больных СД2 [7]. Это подтверждает ту концепцию, что не столько гипергликемия, сколько ИР является определяющим фактором развития ССЗ при СД2.

Подобные наблюдения позволили ряду исследователей сформулировать гипотезу «общей почвы» или, перефразируя, «общей основы» СД и ССЗ, в основе которых лежит ИР [8], коррекции которой и будет посвящен настоящий обзор.

МЕХАНИЗМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Инсулин, как универсальный анаболический гормон, прямо или опосредованно участвует в обмене белков, жиров и углеводов всех тканей организма. Тем не менее, с клинической точки зрения, главными мишенями инсулина являются скелетные мышцы, печень и жировая ткань.

Поперечнополосатая мускулатура является главным местом инсулинзависимой утилизации глюкозы. Как показано в классической работе R. A. DeFronzo и соавт. [9], около 80% поступающей в организм глюкозы поглощается скелетными мышцами, при этом максимальная скорость стимулированной инсулином утилизации глюкозы при СД2 снижается вдвое, а начало действия инсулина у больных СД2 отсрочено на 30–40 мин по сравнению со здоровыми людьми без ожирения.

Печень, напротив, служит основным источником эндогенной продукции глюкозы, скорость которой точно сбалансирована по отношению к скорости утилизации. Этот баланс, как известно, регулируется соотношением концентрации инсулина и глюкагона в воротной вене, где инсулин выступает в роли мощного ингибитора продукции глюкозы гепатоцитами. У больных СД2 реакция печеночной продукции глюкозы на инсулин ослаблена более чем в два раза.

В жировой ткани инсулин отвечает за уменьшение липолиза. У пациентов с СД2 концентрация инсулина, необходимая для подавления липолиза, в 1,5–2 раза выше, чем у здоровых людей. ИР адипоцитов приводит к усилению липолиза, продуктом которого являются свободные жирные кислоты (СЖК), их содержание в плазме крови при СД2 превышает норму, несмотря на гиперинсулинемию [9]. Негативное влияние высоких концентраций СЖК на углеводный обмен открыто экспериментально более полувека назад. За последние три десятилетия этиологическая роль повышения СЖК в развитии ИР и связанных с ней состояний убедительно доказана в клинических исследованиях и обозначается как «липотоксичность». Ухудшая чувствительность печени, скелетных мышц и самих адипоцитов к инсулину, повышение СЖК приводит к дальнейшему усилению липолиза и является одним из главных звеньев, замыкающих порочный круг ИР.

Важным результатом ИР в печени и жировой ткани становится нарушение липидного обмена. Его биохимические маркеры – повышение уровня богатых триглицеридами липопротеидов (очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), ремнантные частицы), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение количества маленьких плотных частиц ЛПНП – хорошо известны, их сочетание традиционно определяется как «атерогенная дислипидемия». Как и природа атеросклероза в целом, механизм атерогенного сдвига липидного спектра при ИР остается не до конца понятным, тем не менее можно, не погрешив против истины, выделить в нем три основных компонента – гиперпродукция липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), нарушение катаболизма атерогенных липопротеиновых остатков («ремнантов») и гиперкатаболизм ЛПВП [10].

Печеночная продукция ЛПОНП в норме регулируется инсулином и доступностью СЖК, поэтому при разви-

тии ИР, которая сопровождается усиленным липолизом и повышением СЖК, последние в избытке поступают в печень, одновременно поставляя субстрат для синтеза триглицеридов и снижая чувствительность гепатоцитов к инсулину. В норме инсулин ускоряет деградацию и подавляет синтез апоВ-100 и «сборку» содержащих его ЛПОНП, в условиях же ИР их выработка возрастает. Кроме того, инсулин тормозит синтез белка апоС-III (который подавляет катаболизм богатых триглицеридами ремнантных частиц липопротеинов), активирует необходимую для гидролиза циркулирующих в капиллярах триглицеридов липопротеинлипазу и подавляет печеночную липазу, которая ответственна за превращение ЛПОНП, ЛПНП и ЛППП в маленькие плотные ЛПНП (мЛПНП), обладающие наибольшей атерогенностью за счет плохого связывания с рецептором ЛПНП; у пациентов с ИР и СД2 количество липопротеидных ремнантов и мЛПНП закономерно возрастает. К снижению синтеза и повышению катаболизму ЛПВП, которые считаются антиатерогенной фракцией, приводит повышенная активность уже упомянутой печеночной липазы и белка-переносчика эфира холестерина, а в кровотоке этот процесс завершает эндотелиальная липаза; активность двух последних факторов также возрастает при ИР.

Еще одной существенной чертой ИР, особенно актуальной в аспекте атеросклероза, является системное воспаление. Влияние воспалительных процессов на углеводный обмен и чувствительность организма больного СД к инсулину очевидна для любого практикующего эндокринолога. С началом активного изучения цитокинов обнаружилось, что уровень некоторых из них (интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)) значительно повышен у людей с ИР даже в отсутствие явного воспаления. Однозначного ответа на вопрос о природе связи ИР и системного воспаления пока нет. Одна из теорий гласит, что экспансия жировой ткани приводит к гипертрофии и гиперплазии адипоцитов, которая опережает возможности доставки кислорода, а связанная с этим гипоксия активирует клеточный стресс. Воспалительный процесс в результате жирового поражения печени хорошо известен как неалкогольный стеатогепатит. Жировая ткань может участвовать в поддержании системного воспаления посредством адипокинов (резистин, лептин). Высокое содержание в крови СЖК, характерное для ИР, может и напрямую активировать провоспалительные реакции эндотелиоцитов, адипоцитов и клеток костного мозга. Вероятно, одним из самых активных гуморальных факторов, опосредующих системное воспаление при ИР, является ФНО- α . Корреляция между его уровнем, ожирением и ИР убедительно доказана в экспериментах и клинических наблюдениях. ФНО- α выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами. Их количество в жировой ткани при ожирении в 5 раз больше, чем без него. Имеется большой массив экспериментальных данных о важной роли макрофагов и выделяемых ими цитокинов и хемоаттрактантов в развитии воспаления жировой ткани при ожирении и ИР [10]. Еще одним механизмом системного воспаления может быть так называемый стресс эндоплазматического ретикулаума (ЭР). Эта идея базируется на предположении, что чрезмерное механическое воздействие, избыточное накопление липидов и синтез белков, аномальный энер-

гетический обмен ведут к перегрузке ЭР и, в конечном счете, к нарушению нормальной трехмерной укладки белков – «реакции развернутых белков», ведущей к воспалению и апоптозу.

На клеточном уровне действие инсулина опосредовано трансмембранным рецептором, который относится к большому классу тирозинкиназных рецепторов, включающему, в частности, рецепторы различных ростовых факторов. Его молекула состоит из двух α - и двух β -субъединиц, при этом первые ингибируют тирозинкиназную активность вторых. Связывание инсулина с α -субъединицами внешнего домена отменяет ингибирование β -субъединиц внутреннего домена, происходит аутофосфорилирование их тирозиновых остатков, что сопровождается еще большим увеличением ферментативной активности внутриклеточного домена с запуском сложного каскада реакций фосфорилирования-дефосфорилирования, результатом которого становится реализация эффектов инсулина [12]. Начальным этапом данного каскада является фосфорилирование так называемых субстратов инсулинового рецептора (IRS), которые затем активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), далее следует фосфорилирование содержащегося в клеточной мембране фосфатидилинозитола и его моно- и дифосфатов до 3,4,5-фосфата (PI3P), а он, в свою очередь, активирует протеинкиназу В (PKB/Akt), регулирующую функцию широкого спектра цитозольных белков за счет своего серин-треонин-киназного действия. По этому сигнальному пути реализуются основные метаболические эффекты инсулина – активация переносчиков глюкозы, гликогенсинтазы, пируватдегидрогеназного комплекса, модуляция синтеза и утилизации липопротеидов, подавление липолиза [13]. По тому же сигнальному пути IRS \rightarrow PI3P \rightarrow PKB/Akt в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов инсулин активирует NO-синтазу (NOs), продуцируемый этим ферментом оксид азота является мощным вазодилататором и антиатерогенным агентом [14].

Кроме прямого влияния на метаболизм, во многих органах и тканях инсулин выступает в роли ростового фактора, стимулируя, в частности, пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена в сердце и сосудах – изменения, потенциально опасные в отношении развития атеросклероза и АГ. Принципиально важно, что данный эффект опосредован другой внутриклеточной цепью передачи сигнала, которая замыкается на митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) и не зависит от каскада IRS \rightarrow PI3P \rightarrow PKB/Akt. Механизм внутриклеточной передачи сигнала от инсулинового рецептора намного сложнее описанного выше и продолжает активно изучаться. Описано несколько десятков вторичных мессенджеров, цитоплазматических ферментов, вспомогательных белков, ядерных факторов транскрипции и внешних лигандов, которые прямо или опосредованно влияют на внутриклеточные эффекты инсулина [15]. На схеме (рис. 1) приведены лишь некоторые из них.

Наиболее важным в понимании механизма кардиоваскулярных последствий ИР является тот факт, что наблюдающаяся при СД2 и ожирении ИР избирательна по отношению к внутриклеточной передаче сигнала от инсулинового рецептора. Как наглядно показано в экспериментальной работе Cusi К. и соавт. [16], сравнивавших активность PI3K- и MAPK-опосредованных пу-

тей передачи инсулинового сигнала в биоптатах мышцы больных СД2, людей с ожирением и здоровых добровольцев до и после эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, PI3K-путь значительно нарушен при ожирении и практически инактивирован при СД2, тогда как передача MAPK-опосредованного сигнала в обоих случаях остается интактной. Аналогичным образом реализуется и эффект «липотоксичности» в отношении ИР – СЖК, беспрепятственно проникая в миоциты и гепатоциты, сами по себе или окисляясь до токсичных метаболитов (липоацилкоэнзим-А, диацилглицерол, церамиды), активируют сериновые киназы, которые фосфорилируют и инактивируют не что иное, как IRS, а следовательно, подавляют тот же PI3K-путь передачи сигнала.

Через IRS реализуется свое влияние на чувствительность к инсулину и ФНО-α. Эти факты позволили сформулировать современную концепцию «селективной ИР» [10], в соответствии с которой дефект передачи сигнала инсулина локализуется на уровне IRS/PI3K, приводя к нарушению усвоения глюкозы мышцами и жировой тканью, гиперпродукции глюкозы печенью, усилению липолиза в жировой ткани, дислипидемии и дефициту NO в сосудах. Гипергликемия, стимулируя β-клетки поджелудочной железы, провоцирует гиперинсулинемию, которая носит компенсаторный характер, однако не может существенно улучшить метаболические последствия ИР, а лишь приводит к постоянной стимуляции MAPK-зависимой передачи сигнала. Результатом такой ИР становится выпадение метаболического действия инсулина

(липолиз, гипергликемия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция) и усиление его митогенных эффектов (пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудах, системное воспаление), что в совокупности создает непосредственные предпосылки для развития атеросклероза и АГ. Представляет интерес и тот факт, что активность одной из разновидностей MAPK, а именно N-терминальной киназы c-Jun 1 типа (JNK1), в ряде экспериментальных работ [17] оказалась повышена в жировой, печеночной и мышечной ткани мышей с ожирением и ИР. В то же время животные с *knockout*-мутацией гена *JNK1* не были подвержены ожирению и ИР даже в условиях богатого жирами рациона. Защитное действие мутации оказалось опосредовано IRS, что может указывать на существование еще и внутриклеточного порочного круга селективной ИР (предположение о физиологической роли JNK как фактора отрицательной обратной связи во внутриклеточной передаче сигнала инсулина уже высказывалась Lee Y.H. и соавт.) [18]. Таким образом, молекулярный механизм ИР становится важным фактором кардиоваскулярного риска.

СТРАТЕГИИ УПРАВЛЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Существующие подходы к коррекции ИР у больных СД2 могут быть классифицированы на три большие группы: 1. методики снижения избыточного веса путем изменения образа жизни; 2. применение сахароснижающих

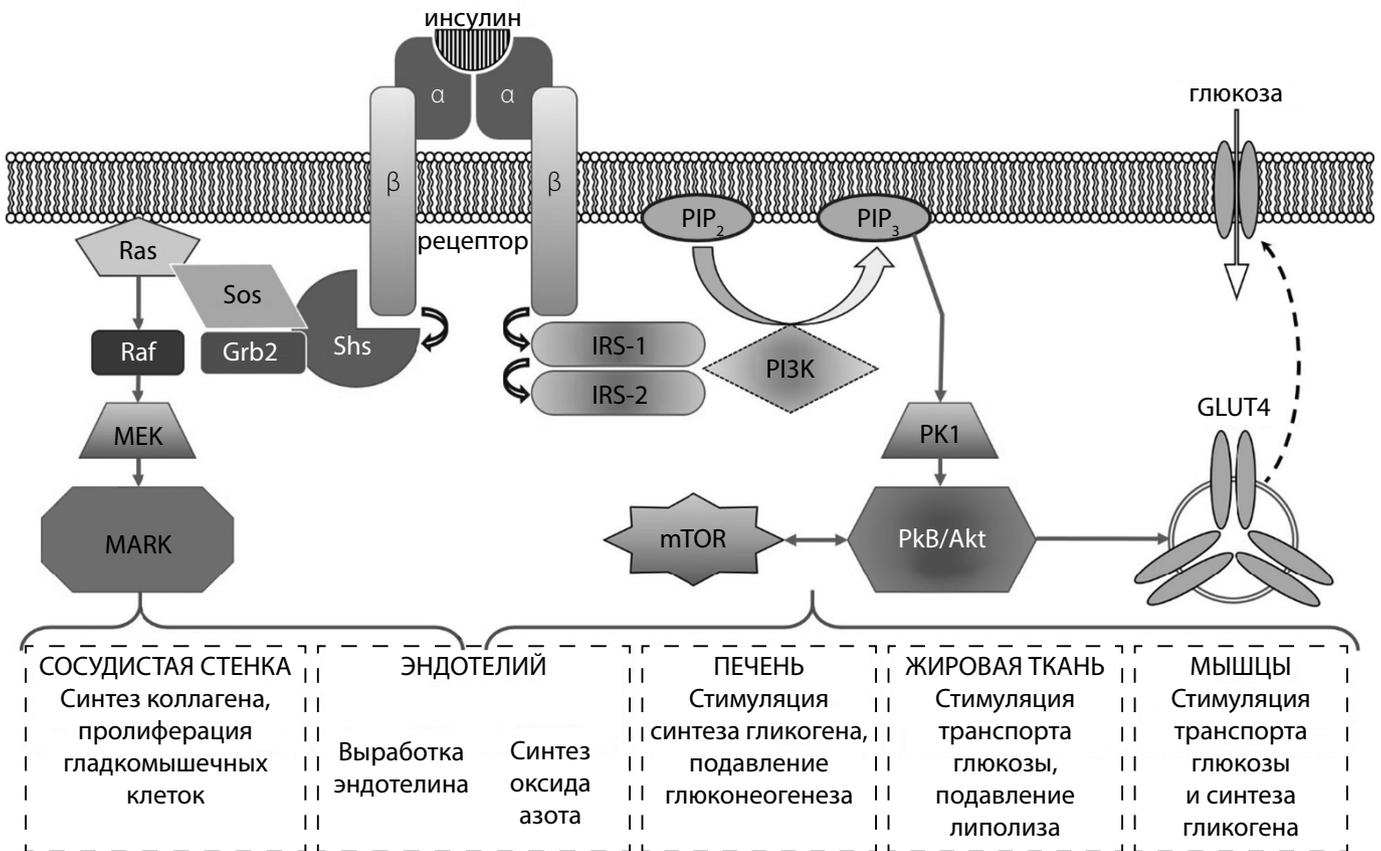


Рис. 1. Механизм внутриклеточного действия инсулина (адаптировано [11]).

Примечания: MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB/Akt – протеинкиназа B; PIP – фосфатидилинозитол-(2,3)-фосфат; IRS – субстрат инсулинового рецептора (1,2); GLUT4 – транспортер глюкозы 4 типа; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; PK1 – фосфатидилинозитол-зависимая протеинкиназа 1 типа; Shc – трансформирующий протеин 1 типа; Grb2 – белок, связывающий факторы роста 2 типа; Ras – белок саркомы мышей; Sos – «son of sevenless», гуанозинтрифосфатаза Ras; Raf – гомолог вирусного онкогена лимфомы мышей 1 типа; MEK – киназа MAPK и регулируемой внеклеточными сигналами киназы.

препаратов, которые повышают чувствительность к инсулину; 3. снижение массы тела и вмешательство в обмен веществ методами метаболической хирургии.

Изменение образа жизни

Тесная взаимосвязь ИР с ожирением и феноменом «липотоксичности» закономерно подводит к идее улучшить углеводный обмен и уменьшить кардиоваскулярный риск путем снижения массы тела консервативными, т.е. априори наиболее безопасными методами. Принципиальная возможность улучшить гликемический контроль, повысить чувствительность к инсулину и скорректировать факторы риска ССЗ за счет коррекции диеты и физической активности продемонстрирована во многих исследованиях [19], но, независимо от масштаба, степень их доказательности могла быть подвергнута критике из-за недостаточной стандартизации метода, отсутствия рандомизации и контроля, короткого периода наблюдения либо обсервационного характера самого протокола.

Эти противоречия предполагалось преодолеть в масштабном североамериканском проспективном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании с мотивирующим названием «Look AHEAD» [20]. Исследование охватило более 5000 пациентов с СД2 и избытком массы тела, которые случайным образом распределялись в группу интенсивной модификации образа жизни (диета и физическая активность) либо в группу традиционной поддержки и обучения при диабете, которая использовалась в качестве контрольной. Главный акцент делался на использование стандартизированной и применимой на практике стратегии снижения веса и его влияние на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальность. Несмотря на впечатляющие результаты в снижении веса (-8,6%) и HbA_{1c} , полученные в течение первого года, когда осуществлялись наиболее интенсивное обучение и мотивирование и тщательное наблюдение за выполнением пациентами требований протокола, в последующие годы положительные эффекты заметно нивелировались, а само исследование было остановлено через 11,5 лет из-за отсутствия сколько-нибудь значимого снижения частоты первичной конечной точки. Возможные причины этой неудачи продолжают активно обсуждаться, тем не менее исследование показало ряд преимуществ активного изменения образа жизни при СД2 и ожирении в отношении качества контроля углеводного и липидного обмена, повышения чувствительности к инсулину, уменьшения частоты апноэ во сне, потребности в медикаментах и улучшении качества жизни. Кроме того, проведенный недавно *post-hoc*-анализ показал, что среди пациентов, достигших и удержавших снижение веса более 10%, частота неблагоприятных кардиоваскулярных исходов достоверно снизилась на 21% [21].

Основываясь на гипотезе о том, что эффективность снижения факторов кардиоваскулярного риска зависит от устойчивости первоначального снижения массы тела, в Джослиновском диабетологическом центре (Бостон, США), проведено 5-летнее исследование по снижению массы тела у больных СД2 и ожирением с использованием программы «Why WAIT» [22]. Ее активная фаза продолжалась 12 недель, а через год от начала исследования

пациенты были разделены на две группы в зависимости от величины и стойкости снижения веса. В результате установлено, что больные СД2 и ожирением, удержавшие к концу года снижение веса на 7% и более (их оказалось 68 из 129 испытуемых, или 52,7%), успешно сохраняли его и в дальнейшем, что сопровождалось снижением ЛПНП и повышением ЛПВП, тогда как первоначальное снижение триглицеридов и HbA_{1c} оказалось нестойким. Применительно к влиянию на ИР, количество пациентов, требовавших лечения инсулином, уменьшилось в группе со стойким снижением веса и увеличилось среди тех, кто не смог удержать достигнутую массу тела в течение первого года.

Помимо уже завершившихся исследований, заслуживает внимание программа «DiRECT», которая ставит амбициозную цель – достичь ремиссии СД2 путем использования сбалансированного сверхнизкокалорийного искусственного питания (600 кКал/сут) с последующим переходом на средиземноморскую диету для удержания эффекта [23]. Результаты первого года исследования, представленные в декабре 2017 г., демонстрируют достижение в 46% случаев (68 испытуемых) ремиссии СД2 в группе обследуемых, снизивших вес в среднем на 10 кг.

Таким образом, снижение массы тела путем интенсивной модификации образа жизни способно уменьшить ИР и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, однако примерно в половине случаев возникают существенные трудности в долгосрочном удержании достигнутых результатов. Тем не менее дешевизна и безопасность этого вида лечения позволяют рекомендовать его максимальному количеству пациентов.

Применение медикаментозной терапии

А. Бигуаниды

Первой группой сахароснижающих препаратов, для которых было продемонстрировано позитивное влияние на ИР и кардиоваскулярный риск, оказались бигуаниды, главным представителем которых является метформин. Так, в уже упоминавшемся исследовании UKPDS, только лечение метформином привело к достоверному снижению частоты макроваскулярных осложнений у пациентов с СД2 и ожирением. Недавний метаанализ ряда небольших исследований по влиянию метформина на кардиоваскулярный риск дает неоднозначные результаты [24]. Снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при лечении метформином, вероятно, становится достоверным лишь при сравнении с препаратами сульфонилмочевины и инсулином. Сравнение же метформина с активным изменением образа жизни не демонстрирует значимого преимущества препарата в отношении смертности от ССЗ.

Этот вывод не покажется столь удивительным, если принять во внимание современные представления о механизме действия метформина. Достаточно давно известно, что сахароснижающее действие метформина не связано со стимуляцией β -клеток, а обусловлено подавлением продукции глюкозы в печени и улучшением суммарной инсулин-стимулированной утилизации глюкозы. Позже выяснилось, что метформин не влияет на чувствительность к инсулину в скелетных мышцах, если параллельно не снижается вес [25]. Недавнее оригинальное исследование распределения меченного ^{11}C

метформина [26] не обнаружило даже его следов в мышечной ткани, что дало некоторым авторам основание вычеркнуть метформин из списка средств, влияющих на ИР.

Внутриклеточный механизм действия инсулина вплоть до текущего десятилетия оставался неясным, однако с развитием технологии стали известны многие аспекты влияния метформина не только на печень, но также на энтероциты, чему посвящен один из недавних детальных обзоров [27]. В частности, печеночные эффекты метформина опосредованы преимущественно АМФ-активируемой протеинкиназой, которая через цепочку посредников приводит к уменьшению экспрессии ферментов глюконеогенеза. Дополнительный сахароснижающий эффект метформина обусловлен повышением утилизации глюкозы в кишечнике. Прямого влияния на ИР метформин, очевидно, не имеет, но действует на нее опосредованно, воздействуя на жировой обмен путем активации окисления жирных кислот в митохондриях. Обнаружены также и дополнительные позитивные эффекты метформина, как, например, способность уменьшать возрастную клеточную дисфункцию, предположительно путем уменьшения цитокин-опосредованного системного воспаления или регуляции активности такого универсального внутриклеточного посредника, как мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) [28].

Сказанное выше, в совокупности с многолетним клиническим опытом успешного использования, позволяет по-прежнему считать метформин полезным инструментом в комплексной терапии СД2.

Б. Тиазолидиндионы

Единственным классом сахароснижающих препаратов, непосредственно снижающих ИР в основных инсулинзависимых тканях, бесспорно являются тиазолидиндионы (ТЗД), представителями которых стали пиоглитазон и росиглитазон. Данный класс препаратов относится к селективным агонистам γ -рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ). Эти ядерные рецепторы, открытые еще в начале 90-х годов XX в., функционируют в качестве факторов транскрипции, усиливая или замедляя синтез специфических белков. Основным эффектом ТЗД реализуется в жировой ткани, где они стимулируют деление адипоцитов подкожной клетчатки. Вновь сформированные адипоциты активно захватывают СЖК, приводя к значительному снижению их транспорта в клетки печени и скелетных мышц [29]. Таким образом, уменьшается липотоксичность, что, в свою очередь, улучшает чувствительность этих тканей к инсулину. Как уже сказано в отношении липотоксичности, на клеточном уровне эффект ТЗД реализуется через усиление взаимодействия рецептора инсулина с инсулином.

Другим внутриклеточным эффектом активации PPAR γ является усиление митохондриального окисления жиров в мышцах и печени [30], что также уменьшает ИР. Метаболические эффекты ТЗД так же разнообразны, как проявления ИР, но с противоположным знаком. Лечение пиоглитазоном приводит к улучшению функции β -клеток, устойчивому снижению глюкозы крови и гликированного гемоглобина, повышению секреции адипонектина и снижению – ФНО- α , улучшению инсулинзависимой

утилизации глюкозы мышечной тканью, снижению базальной продукции глюкозы в печени, повышению концентрации ЛПВП и снижению триглицеридов сыворотки, снижению АД, уменьшению эндотелиальной дисфункции и снижению количества висцерального жира. Более того, в отдельных исследованиях показана возможность прямого влияния пиоглитазона на замедление и даже обратное развитие атеросклеротического процесса, причем вне зависимости от сахароснижающего действия [31].

Влияние пиоглитазона на частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий оценивалось в исследованиях PROactive [32] и IRIS [33]. В первом из них изучалось влияние пиоглитазона по сравнению с плацебо на частоту основных сердечно-сосудистых исходов среди более чем 2600 больных СД2 с макроангиопатиями в течение 3 лет. В результате оказалось, что пиоглитазон достоверно снизил общую смертность, а также частоту нефатального инфаркта и инсульта. Особенностью исследования IRIS был его контингент – это один из немногих протоколов, в котором сахароснижающий агент применялся для лечения пациентов без диабета. В результате приема пиоглитазона группой из более чем 2900 пациентов с инсулинорезистентностью, недавно перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, за период в среднем 4,8 года удалось добиться снижения риска повторного инсульта или инфаркта миокарда на 24% по сравнению с группой плацебо.

Все эти результаты убедительно доказывают возможность снижения сердечно-сосудистого риска путем не столько снижения гипергликемии, сколько благодаря уменьшению выраженности ИР как в исследовании IRIS. Недостатком препаратов группы ТЗД считаются их побочные эффекты, в связи с которыми применение росиглитазона даже было приостановлено на территории Европейского Союза [34]. Главным из нежелательных явлений вследствие приема ТЗД является задержка жидкости из-за повышения инсулинстимулированной реабсорбции натрия в почках, что может приводить к развитию отеков и ухудшению течения сердечной недостаточности. Эффект наблюдается у 3–7,5% пациентов при монотерапии, но достигает 15% при одновременном применении ТЗД и инсулина, хотя обычно легко устраняется снижением дозы препарата или назначением диуретиков. Кроме того, у женщин в постменопаузе на фоне приема пиоглитазона несколько возрастает частота переломов, что же касается риска развития рака мочевого пузыря, то первоначальные сообщения о его повышении не подтвердились [35]. Очевидно, что это ни в коей мере не снижает ценности тех выдающихся результатов по снижению сердечно-сосудистых событий, которые могут быть достигнуты в результате уменьшения ИР, и препараты группы ТЗД должны широко использоваться для снижения сердечно-сосудистого риска у «целевых» больных СД2.

В. Инкретин-ориентированная терапия

Новым и активно развивающимся направлением в лечении СД2 является использование препаратов, которые усиливают или замещают эффект эндогенных инсулинотропных гормонов, секретирующихся в кишечнике в ответ на попадание туда глюкозы и стимулирующих выделение инсулина β -клетками панкреатических

островков (так называемый инкретиновый эффект). У человека эту функцию выполняют глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1), быстро разрушающиеся в кровотоке дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4). Эффект ГИП у больных СД2 заметно ослаблен, в связи с чем основной терапевтической мишенью считается ГПП-1. Помимо усиления секреции инсулина, он замедляет опорожнение желудка и подавляет секрецию глюкагона, снижая таким образом эндогенную продукцию глюкозы печенью. К настоящему времени клинически реализованы два способа усилить действие ГПП-1 – введение извне стабильных агонистов рецепторов ГПП-1 (аГПП-1) либо применение ингибиторов ДПП-4, которые увеличивают время жизни эндогенного ГПП-1.

Последняя группа препаратов (ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и вилдаглиптин), несмотря на приемлемый сахароснижающий потенциал и хорошую переносимость, не будет предметом настоящего обзора, т.к. в ходе контролируемых исследований они не продемонстрировали положительного влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений, к тому же у пациентов высокого риска лечение некоторыми ингибиторами ДПП-4 сопровождалось достоверным ростом частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [36].

Значительно перспективнее в смысле влияния на сердечно-сосудистые риски оказались аГПП-1, представленные эксенатидом, дулаглутидом, албиглутидом, лираглутидом, семаглутидом и ликсисенатидом. Прямого влияния на ИР от препаратов данной группы исходно не ожидалось, поскольку рецепторы ГПП-1 в скелетных мышцах, печени и жировой ткани человека отсутствуют. И действительно, введение лираглутида пациентам с СД2 не изменяет их чувствительность к инсулину. Однако более длительное применение препарата, приводя к значимому снижению массы тела, сопровождается приростом общего инсулинстимулированного усвоения глюкозы. Очевидно, как и в случае с метформином, восстановление чувствительности к инсулину на фоне лечения аГПП-1 происходит за счет снижения эффекта липотоксичности в мышечной и печеночной тканях на фоне снижения веса. Похудание, на первый взгляд, плохо согласуется с усилением секреции инсулина, однако рецепторы ГПП-1 присутствуют не только в островках поджелудочной железы, но и в гипоталамусе, подавляя чувство голода, а также в желудке, замедляя его опорожнение. Кроме того, инкретиновые рецепторы представлены в кардиомиоцитах, клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов [37].

Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о способности эксенатида и лираглутида, независимо от сахароснижающего действия и снижения массы тела, оказывать протективный эффект в отношении эндотелиоцитов, который может реализовываться путем активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), подавления ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена-1, различных ростовых факторов и молекул адгезии. Внутриклеточный механизм этого многообразия эффектов до конца не выяснен, однако его итогом может быть регресс эндотелиальной дисфункции, снижение АД, регресс атеросклероза, ограничение размеров

инфаркта миокарда, улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка сердца.

Способность сахароснижающих препаратов из группы аГПП-1 снижать сердечно-сосудистые риски убедительно продемонстрирована в больших проспективных исследованиях. Так, в исследовании LEADER [38] более 9 тысяч пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в течение в среднем 3,8 лет ежедневно получали инъекции лираглутида или плацебо. Результатом стало значимое снижение общей и сердечно-сосудистой летальности на 13%, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался в подгруппе больных, имевших подтвержденные ССЗ уже на момент начала лечения. Исследование SUSTAIN-6 было регистрационным для нового препарата данной группы – семаглутида [39] и не предполагало выявления превосходства препарата над плацебо. Тем не менее в результате лечения более 1600 человек в течение 2 лет было достигнуто еще большее, чем в случае с лираглутидом, снижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфаркта и инсульта) – на 26% относительно плацебо. Наблюдавшиеся в обоих исследованиях позитивные изменения факторов сердечно-сосудистого риска – снижение массы тела, АД, ЧСС – были относительно скромными и, по мнению исследователей, не могут в полной мере объяснить достигнутое снижение заболеваемости и смертности. По-видимому, наряду с коррекцией ИР и ее проявлений, лираглутид и семаглутид обладают прямым кардио- и ангиопротективным эффектом, однако на сегодня только лираглутид среди аГПП-1 статистически значимо снижает сердечно-сосудистую смертность больных СД2. Эти свойства, в совокупности с удобством использования (многие препараты вводятся один раз в неделю), могли бы вывести аГПП-1 в препараты первой линии сахароснижающей терапии у больных СД2, если бы не их весьма высокая стоимость.

Г. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Последними из ныне доступных в клинической практике пероральных сахароснижающих препаратов стали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иSGLT2), представленные эмпаглифлозином, дапаглифлозином, канаглифлозином и рядом других субстанций, проходящих этапы исследования и регистрации. Все они являются производными флоризина – вещества, выделенного из коры яблони еще в 1835 г. с целью лечения малярии; о его способности уменьшать гипергликемию при СД стало известно значительно позднее. SGLT2 является трансмембранным белком, который экспрессируется исключительно в проксимальных почечных канальцах и отвечает за реабсорбцию около 90% глюкозы из первичной мочи. У здорового человека она составляет примерно 180 г в сутки, а у больных СД существенно возрастает [40].

Препараты группы иSGLT2, как и следует из названия, обратимо угнетают реабсорбцию глюкозы, приводя к дополнительной потере с мочой 40–80 г глюкозы в день, что, при постоянном приеме, сопровождается улучшением гликемического профиля и снижением HbA_{1c} на 0,7%. Действие этих препаратов не зависит ни от секреции инсулина β -клетками, ни от чувствительности к нему

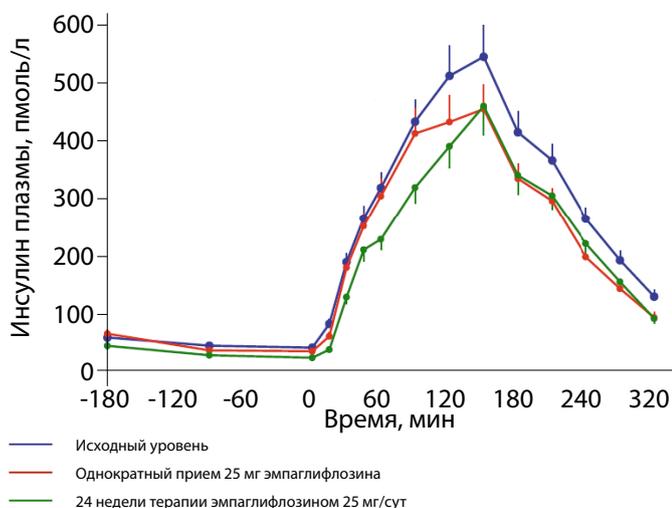


Рис. 2. Изменение концентрации инсулина в плазме крови при однократном и хроническом (в течение 4 недель) приеме эмпаглифлозина (адаптировано [42]).

периферических тканей, однако существенно нивелируется у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией [41]. Помимо умеренного сахароснижающего эффекта, лечение *iSGLT2* сопровождается своеобразными метаболическими реакциями, как показано в работе E. Ferrannini и соавт. [42]. Авторы исследовали влияние разового и длительного (4 недели) приема эмпаглифлозина на функцию β -клеток, чувствительность к инсулину (рис. 2), тканевой метаболизм и уровень ряда гормонов.

Полученные результаты свидетельствуют, что вызываемая эмпаглифлозином глюкозурия первоначально приводит к компенсаторному усилению эндогенной продукции глюкозы через подавление секреции инсулина и усиление выброса глюкагона, но в последующем происходит частичное переключение энергетического обмена на окислительную утилизацию липидов, улучшение секреции инсулина и чувствительности к нему. Очевидно, именно этим объясняется наблюдаемое на фоне лечения *iSGLT2* снижение массы тела, причем главным образом за счет висцерального жира [41]. Кроме того, усиление глюкозурии и натрийуреза закономерно сопровождается мягким диуретическим действием по осмотическому механизму. Сочетание осмотического диуреза, снижения массы тела и, возможно, уменьшения жесткости сосудистой стенки приводит, по данным метаанализа 27 рандомизированных исследований *iSGLT2*, к снижению систолического и диастолического АД на 4 и 1,6 мм рт. ст. соответственно [43].

Долгосрочный эффект эмпаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов исследовался в крупном проспективном исследовании EMPA-REG OUTCOME [44]. При добавлении 10 или 25 мг препарата или плацебо к стандартной сахароснижающей и кардиотропной терапии у 7020 больных с СД2 с диагностированными макрососудистыми осложнениями с медианой наблюдения 3,1 года было получено значимое снижение частоты первичной конечной точки на 14%. При этом в период приема препарата существенной разницы в частоте острых сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт) не было, однако отмечено резкое (на 38%) и раннее (значимо – начиная уже с третьего месяца) снижение сердечно-сосудистой смертности, а также снижение частоты госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности

сти на 35%. Кроме того, эмпаглифлозин способствовал сохранению функции почек – при его приеме частота случаев прогрессирования нефропатии оказалась ниже на 18%, а удвоение уровня креатинина сыворотки наблюдалось реже на 44%, чем в группе плацебо [45]. Механизмы такого кардио- и нефропротективного действия в настоящее время активно обсуждаются [46]. Быстрое улучшение течения хронической сердечной недостаточности объясняют преимущественно гемодинамическими эффектами (уменьшение пред- и постнагрузки на фоне снижения АД и объема циркулирующей жидкости (ОЦК)), а замедление прогрессирования нефропатии относят на счет снижения гиперfiltrации [41], связанного с увеличением натрийуреза с последующим уменьшением внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии. В частности, известно, что кардиомиоциты используют β -оксибутират в качестве источника энергии [47], а значит, усиление окисления липидов при приеме *iSGLT2*, сопровождающееся повышением уровня кетоновых тел, может улучшать энергетический баланс миокарда и повышать выживаемость. Данная гипотеза рассматривается некоторыми экспертами и в отношении механизмов нефропротекции [48], поскольку существуют клинические наблюдения, ее подтверждающие [49].

Недавно представленное клиническое исследование «Программа CANVAS», в которое вошли объединенные данные исследований CANVAS и CANVAS-R, посвящалось изучению сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина – еще одного представителя класса *iSGLT2* [50]. Канаглифлозин в исследовании показал значимое 14%-процентное снижение относительного риска развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нелетальных инфарктов миокарда и нелетальных мозговых инсультов), однако не продемонстрировал статистически значимого снижения сердечно-сосудистой смертности по сравнению с группой плацебо. При этом следует отдельно отметить двукратное увеличение риска ампутаций нижних конечностей и переломов у пациентов, принимавших в данном исследовании канаглифлозин. Проспективное исследование еще одного представителя *iSGLT2* – дапаглифлозина – завершится в 2019 г. и позволит детализировать особенности влияния данной молекулы на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 как в случае первичной, так и вторичной профилактики [51].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

При всем многообразии консервативных методов лечения СД2, его сочетание с выраженным, а часто морбидным ожирением представляет серьезную терапевтическую проблему. ИР, лежащая в основе СД2, прогрессирует соответственно росту объема жировой ткани, в то время как сахароснижающий потенциал и традиционных, и новых препаратов ограничен. Даже безотносительно к состоянию углеводного обмена, возможности поведенческих и фармакологических методов снижения массы тела ограничены, и добиться устойчивого эффекта в долговременной перспективе на практике удается менее чем у половины больных. К тому же, глюкозо- и липотоксичность ведут к истощению пула β -клеток поджелу-

дочной железы, что может требовать введения инсулина извне и приводить к дальнейшему росту массы тела, возможно – за счет нефизиологического поступления инсулина в жировую ткань в обход печени [52]. Удовлетворительная компенсация СД2 в сочетании с выраженным ожирением даже при комплексной интенсифицированной терапии достигается лишь в 15% случаев.

Одной из лучших иллюстраций эффективности управления ИР у больных СД2 – являются методы хирургического лечения ожирения. Бариатрическая (от греческого βάρος – вес, тяжесть, и ίατρεία – лечение), или так называемая метаболическая хирургия (МХ), – это довольно разнородная по технике, эффективности и безопасности группа оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте, которые приводят либо к уменьшению объема желудка (рестриктивные операции), либо к выключению из пассажа пищи части тонкого кишечника (шунтирующие, или мальабсорбтивные операции), либо сочетают в себе оба эти эффекта (комбинированные вмешательства). Детальное описание различных операций, их техник и модификаций приводится в классических руководствах и выходит за рамки нашего обзора, отметим лишь несколько основных положений: наименее травматичными, но и менее эффективными являются рестриктивные операции, к которым относятся регулируемое бандажирование желудка, его продольная (рукавная, вертикальная) резекция и вертикальная гастропластика с бандажированием; шунтирующие операции (еюноилеальное или дуоденоеюноилеальное шунтирование) в чистом виде используются редко; чаще других и с наибольшим успехом применяется комбинированная операция гастрощунтирования по Rue-en-Y, часть хирургов предпочитают еще более радикальное билиопанкреатическое шунтирование («диверсию») по Hess-Margseau. Эффективность комбинированных бариатрических операций чрезвычайно высока – выраженное и стойкое снижение массы тела достигается у подавляющего большинства пациентов [53]. Кроме того, по мере накопления опыта успешных вмешательств стало очевидно, что эффект от метаболической хирургии не ограничивается снижением массы тела. Прежде всего, это реальная возможность ремиссии или, по крайней мере, улучшения течения диабета, появляющаяся у большинства пациентов с сочетанием СД2 и ожирения [54]. Данный феномен наблюдается при всех вариантах операций, однако в случае рестриктивного вмешательства улучшение углеводного обмена происходит параллельно со снижением массы тела, тогда как после комбинированных операций ремиссия СД2 значительно опережает бариатрический эффект по времени и по выраженности [54]. Природа этого явления понятна не до конца и активно изучается. Существующие гипотезы охватывают как вполне очевидные механизмы (ограничения в питании перед и особенно после шунтирующих операций, непосредственное уменьшение всасывания глюкозы), так и снижение ИР вследствие уменьшения поступления в организм уже неоднократно упомянутых СЖК, а также многоплановое изменение секреции кишечных гормонов (повышение инкретинов и аноректиков, снижение стимуляторов аппетита, в особенности грелина, или гипотетических антиинкретинов), связанное с выключением из пассажа пищи определенных участков тонкой кишки [52], улучшение

профиля адипокинов, увеличение всасывания желчных кислот и связанные с этим метаболические эффекты, и даже изменение кишечной микробиоты.

Накоплен весьма значительный массив данных по благоприятному влиянию бариатрических операций на факторы риска ССЗ. Степень их доказательности и воспроизводимости сильно варьирует по целому ряду объективных и субъективных причин, основные из них – принципиальная невозможность заслепления данных, трудности с рандомизацией, произвольность подходов к отбору больных, выбору вмешательства, контролируемых параметров и длительности наблюдения, относительно малые размеры выборок. Это регулярно подталкивает исследователей к попыткам объединения и стандартизации ранее полученных данных методами систематического обзора и метаанализа. Наиболее впечатляющий по охвату анализ проведен группой североамериканских исследователей из штата Огайо в двух последовательных систематических обзорах [55, 56]. Они изучили результаты всех доступных работ на английском языке, посвященных исходам бариатрических операций с 1950 по 2012 гг. отобрав для анализа 73 исследования, которые включали данные более 19,5 тысяч прооперированных. Более 60% из них перенесли комбинированные или шунтирующие вмешательства, а средний период наблюдения составлял около 4,5 лет. Результатом было снижение избыточного веса в среднем на 54,2%, ему сопутствовала ремиссия или значительное улучшение течения СД, гипертензии и дислипидемии у 73,2%, 62,5% и 65,2% больных соответственно. В 16 исследованиях (более 700 больных) оценивались также эхокардиографические показатели, и результатом операции явилось достоверное снижение массы миокарда левого желудочка и улучшение параметров диастолической функции. Расчетный 10-летний кардиоваскулярный риск по Фремингемской шкале в отдаленном послеоперационном периоде снижался в 2–4 раза в зависимости от пола и статуса курения. К сожалению, лишь небольшое число работ оценивало непосредственное влияние МХ на частоту сердечно-сосудистых исходов и летальность, при этом слишком большие различия в дизайне исследований не позволили суммировать их результаты. Тем не менее имелась отчетливая тенденция к снижению общей и, в большей степени, сердечно-сосудистой смертности.

Наибольшей доказательной базой отличается Шведское исследование SOS (Swedish Obese Subjects), начатое в 1987 г. [57]. В выгодную сторону его характеризует большое число участников (2010 человек), длительный период наблюдения (по настоящее время), максимально адекватная группа контроля, подобранная по 18 параметрам на старте исследования, и беспрецедентно высокий процент удержания участников (99% в течение первых 10 лет). Ввиду значительного преобладания рестриктивных операций, среднее снижение массы тела было относительно скромным (около 20%), что не помешало продемонстрировать уменьшение относительного риска смерти на 29%, нефатального инфаркта и инсульта на 44% и сердечно-сосудистой смертности на 17% (по состоянию на 2012 г.). Интересным представляется тот факт, что «кардиопротективный» эффект МХ не соотносился с выраженностью исходного ожирения, но хорошо коррелировал со степенью гиперинсулинемии до операции,

Таблица 1. Показания к бариатрическим оперативным вмешательствам

ИМТ, кг/м ²	Контингент
≥40	Все пациенты
≥35–39,9	Наличие осложнений ожирения и заболеваний, связанных с ним патогенетически (артрозы, СД2, ИБС, АГ, обструктивное апноэ)
≥30–34,9	СД2, не поддающийся контролю, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию

из чего можно сделать вывод о целенаправленном воздействии бариатрических операций на ИР как фактор риска неблагоприятных кардиоваскулярных исходов.

Проведенное там же когортное популяционное исследование с использованием существующего в Швеции тотального популяционного регистра сравнивало исходы более 13 тысяч бариатрических операций, выполненных с 1980 по 2006 г., с таковыми в общей популяции [58]. Результаты, на первый взгляд, могут показаться обескураживающими – общая летальность после МХ осталась повышенной, добиться снижения риска развития инфаркта миокарда и СД удалось лишь в подгруппе пациентов, подвергшихся шунтирующим операциям. Следует, однако, иметь в виду, что речь идет о сравнении прооперированных не с отказавшимися от оперативного лечения больными морбидным ожирением, а с общей популяцией, т.е. мы имеем дело с доказательством возможности эффективной первичной профилактики ИБС и СД2, пусть и в довольно специфической группе пациентов.

К сожалению, высокая эффективность МХ в лечении СД2 и ожирения дается ценой риска послеоперационных осложнений, как ранних, так и отдаленных. Ранние осложнения в целом те же, что при любых полостных операциях на органах желудочно-кишечного тракта, – рвота, несостоятельность анастомозов, их изъязвления и стенозы, кровотечения, раневая инфекция, перитонит, тромбоэмболия легочной артерии, пневмонии. По мере совершенствования хирургических техник они развиваются все реже, а периоперационная летальность за последние 30 лет снизилась с 2–5 до 0,3% [59]. Поздние осложнения более специфичны и напрямую связаны с характером вмешательства – это постбариатрическая гипогликемия (в том числе вследствие редких, но тяжелых случаев неэпидемиологической гипогликемии), мальабсорбция с развитием дефицита витаминов и микроэлементов, что, как правило, требует пожизненной заместительной терапии, а иногда вынуждает идти на повторную операцию с реверсией шунта и, в случае неэпидемиологической гипогликемии, с резекцией поджелудочной железы. Все эти факторы в совокупности со значительными диетическими ограничениями могут снижать качество жизни, однако, несмотря на это, МХ остается единственной стратегией, обеспечивающей существенное и долгосрочное снижение МТ, наряду с улучшением течения большинства сопутствующих заболеваний.

Существующие на сегодня международные рекомендации по применению МХ в зависимости от степени ожирения суммированы в табл. 1 [60].

Таким образом, критически оценивая резервы консервативной терапии, при выборе метаболической хирургии необходимо принимать во внимание риск развития осложнений, необходимость пожизненной курации прооперированных пациентов, соотношение рисков вмешательства и пользы от нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о патогенезе СД2 позволяют с уверенностью говорить, что гипергликемия и глюкозурия, давшие в свое время само название болезни, являются далеко не центральным звеном, а скорее, лишь визитной карточкой. За этими проявлениями скрывается тяжелое и многокомпонентное расстройство метаболизма, имеющее в своей основе ИР. СД2, по сути, является в равной степени эндокринным и сердечно-сосудистым заболеванием.

Сегодня следует признать, что глюкоцентрическая модель управления СД2, долгое время главенствующая в диабетологии, даже при самых тщательных диетических и фармакологических мероприятиях, направленных на нормализацию только глюкозы крови, не приводит к предупреждению ССЗ. При этом и сам сахароснижающий эффект зачастую ускользает из-под контроля и требует небезопасного наращивания дозировок и схем противодиабетических лекарственных средств. Напротив, ряд препаратов, как традиционных (метформин), так и новых (ТЗД, агПП-1, иSGLT2), не обладая быстрым и подчас выраженным сахароснижающим действием, позволяют добиться ощутимого снижения кардиоваскулярного риска и продлить жизнь пациентов, прямо или опосредованно восстанавливая чувствительность организма к инсулину. Более того, даже усиливая один из классических симптомов диабета – глюкозурию, удается получить парадоксальное снижение сердечно-сосудистой смертности, как в случае с эмпаглифлозином, в том числе и за счет косвенного влияния на ИР. Мощным фактором развития и поддержания ИР является избыток жировой ткани, и неудивительно, что именно эффективная борьба с ожирением, начиная с диеты и заканчивая метаболической хирургией, позволяет улучшить течение диабета, вплоть до его ремиссии, и снизить смертность от ССЗ.

Все это позволяет сформулировать новую данность в диабетологии – появление группы препаратов, включающих различные по свойствам и механизмам действия лекарственные средства, которые можно условно определить как «сахароснижающие кардиопротекторы», позволяющие эффективно влиять на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД2.

В свете материалов нашего обзора, требование, которое необходимо предъявлять сейчас ко всем новым противодиабетическим стратегиям, – как минимум не ухудшать, а предпочтительнее улучшать сердечно-сосудистые исходы. Это можно транслировать в прикладную плоскость как способность снижать ИР и кардиоваскулярный риск у пациентов с СД2. Точки приложения проанализированных в данном обзоре технологий повышения чувствительности к инсулину резюмированы на рис. 3.

Возможности, имеющиеся для этого в нашем арсенале, еще далеки от совершенства, но обоснованно вы-



Рис. 2. Схема приложения основных стратегий коррекции инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

бранное направление поиска позволяет рассчитывать на новые успехи в будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Салухов В.В. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Халимов Ю.Ш. – анализ литературы, написание текста; Шустов С.Б. – анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-estimates-of-diabetes-and-its-burden-in-the-united-states.pdf>.
- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-2452. doi: 10.1093/eurheartj/eh142.
- Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Кардиоваскулярная безопасность современных инсулинов: есть ли повод для оптимизма? // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2014. – №3. – С. 24-29. [Khalimov YS, Salukhov VV. Cardiovascular safety of modern insulin analogues: is there a reason for optimism? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;(3):24-29. (In Russ.)]
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi: 10.2337/db09-9028
- Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-2403. doi: 10.1210/jc.2003-030087
- Соколова Л.А., Иевская Е.В. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Трансляционная медицина*. – 2015. – №2. – С. 32-38. [Sokolova LA, Ievskaya EV. Insulin resistance as risk factor of cardiovascular diseases. *Translational medicine*. 2015;(2):32-38. (In Russ.)]
- Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1169-1184. x. doi: 10.1016/j.mcna.2007.06.003
- Stern MP. Diabetes and Cardiovascular Disease: The "Common Soil" Hypothesis. *Diabetes*. 1995;44(4):369-374. doi: 10.2337/diab.44.4.369
- DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1985;76(1):149-155. doi: 10.1172/JCI111938
- Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(3):673-686. doi: 10.2337/db14-0694
- Raghavan VA. Insulin resistance and atherosclerosis. *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):575-587. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.014
- Chagas Acp RL. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *J Diabetes Metab*. 2014;5(12). doi: 10.4172/2155-6156.1000464
- Kanzaki M. Insulin Receptor Signals Regulating GLUT4 Translocation and Actin Dynamics. *Endocr J*. 2006;53(3):267-293. doi: 10.1507/endocrj.KR-65
- Pepine CJ. The impact of nitric oxide in cardiovascular medicine: untapped potential utility. *Am J Med*. 2009;122(5 Suppl):S10-15. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.003
- Zhang Z, Liu H, Liu J. Akt activation: A potential strategy to ameliorate insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.004

16. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-320. doi: 10.1172/JCI7535
17. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420(6913):333-336. doi: 10.1038/nature01137
18. Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF. c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem.* 2003;278(5):2896-2902. doi: 10.1074/jbc.M208359200
19. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):682-691. doi: 10.1111/ijcp.12384
20. Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914
21. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):913-921. doi: 10.1016/s2213-8587(16)30162-0
22. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000259. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000259
23. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10120):541-551. doi: 10.1016/s0140-6736(17)33102-1
24. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1620-1629. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9
25. Paneni F, Luscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Cardiol.* 2017;120(15):S17-S27. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.015
26. Jensen JB, Gormsen LC, Sundelin E, et al. Organ-specific uptake and elimination of metformin can be determined in vivo in mice and humans by PET-imaging using a novel ¹¹C-metformin tracer. In: Proceedings of the ADA 75th Scientific Sessions; 2015 Jun 5-9; Boston.
27. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
28. Soliman GA, Steenson SM, Eteko AH. Effects of Metformin and a Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) ATP-Competitive Inhibitor on Targeted Metabolomics in Pancreatic Cancer Cell Line. *Metabolomics (Los Angel).* 2016;6(3). doi: 10.4172/2153-0769.1000183
29. Bajaj M, Baig R, Suraamornkul S, et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1916-1923. doi: 10.1210/jc.2009-0911
30. Shannon CE, Daniele G, Galindo C, et al. Pioglitazone inhibits mitochondrial pyruvate metabolism and glucose production in hepatocytes. *FEBS J.* 2017;284(3):451-465. doi: 10.1111/febs.13992
31. Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):393-399. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300346
32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67528-9
33. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930
34. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761
35. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):63-74. doi: 10.1111/dom.12180
36. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016;211:88-95. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.146
37. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-536. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00482-9
38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
40. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3169-3176. doi: 10.2337/dc13-0387
41. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):90-100. doi: 10.1177/1479164114559852
42. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227
43. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262-275 e269. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
45. Демидова Т.Ю., Салухов В.В. Эмпаглифлозин: новая эра в лечении сахарного диабета 2 типа // *Терапия.* – 2016. – №4. – С. 6-16. [Demidova TY, Salukhov VV. Empagliflozin: a new era in the treatment of diabetes mellitus type 2. *Therapy.* 2016;(4):6-16. (In Russ.)]
46. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19. – №6. – С. 494-510. [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494-510. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM8216
47. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017;77:65-72. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.005
48. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1115-1122. doi: 10.2337/dc16-0542
49. Kruljac I, Cacic M, Cacic P, et al. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017;55(1):139-143. doi: 10.1007/s12020-016-1082-7
50. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
51. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике // *Медицинский совет.* – 2017. – №3. – С. 22-30. [Khalimov YS, Agafonov PV, Kuzmich VG. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(3):22-30. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-22-30
52. Салухов В.В., Ильинский Н.С., Васильев Е.В., и др. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета 2 типа у больных СД2 с алиментарным ожирением I степени // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21. – №1. – С. 15-25. [Salukhov VV, Ilinski NS, Vasil'ev EV, et al. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade 1 alimentary obesity. *Diabetes mellitus.* 2018;21(1):15-25. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9292.
53. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med.* 2010;61:393-411. doi: 10.1146/annurev.med.051308.105148
54. Салухов В.В., Блэк М.С., Барсуков А.В., и др. Перспективы бариатрических вмешательств у пациентов с метаболическим синдромом // *Consilium Medicum.* – 2017. – Т. 19. – №10. – С. 83-89.

- [Salukhov VV, Black MS, Barsukov AV, et al. Prospects of bariatric interventions in patients with metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):83-89. (In Russ.)] doi: 10.26442/2075-1753_19.10.123-131
55. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, et al. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1499-1507. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.076
56. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1763-1777. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301778
57. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: 10.1111/joim.12012
58. Plecka Ostlund M, Marsk R, Rasmussen F, et al. Morbidity and mortality before and after bariatric surgery for morbid obesity compared with the general population. *Br J Surg*. 2011;98(6):811-816. doi: 10.1002/bjs.7416
59. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, et al. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. *JAMA Surg*. 2014;149(3):275. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654
60. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint01

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [194044, Saint-Petersburg, 6, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Халимов Юрий Шакатович, д.м.н., профессор [Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs5555@mail.ru

Кадин Дмитрий Владимирович, к.м.н. [Dmitriy V. Kadin, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1228-1914>; eLibrary SPIN: 9703-5576; e-mail: dkadin@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 193-205. doi: 10.14341/DM9570

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193-205. doi: 10.14341/DM9570