

Стрюк Р.И.¹, Свиридова М.И.², Голикова А.А.¹, Лобанова Е.Г.¹

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, г. Москва;

² ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», 121069, г. Москва

♦ У 74 пациентов (20 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст $61,5 \pm 7,4$ года) с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) исследовали антропометрические параметры, состояние липидного обмена, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО α) в зависимости от степени компенсации углеводного обмена — уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). У больных СД2 с худшей компенсацией углеводного обмена (HbA1c > 7,5%) масса тела, окружность талии, индекс массы тела оказались больше, чем у пациентов с HbA1c $\leq 7,5\%$. Уровень вч-СРБ, соответствующий риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, выявлен у 97%, повышенный уровень ФНО α — у 66% независимо от показателей гликемии. Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 50 пациентов, которым к лечению был добавлен миметик глюкагоноподобного пептида эксенатид в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес, затем 10 мкг 2 раза в сутки в течение 5 мес. Контрольную группу составили 20 пациентов, получающих стандартную сахароснижающую терапию. Изначально исследуемые показатели не имели статистически значимых различий в обеих группах. У пациентов обеих групп через 6 мес лечения отмечено достоверное снижение уровня HbA1c. Только у пациентов основной группы выявлено статистически значимое улучшение липидного спектра, уменьшение массы тела, окружности талии, снижение уровня маркеров неспецифического воспаления: вч-СРБ, ФНО α .

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ожирение; дислипидемия; сердечно-сосудистые заболевания; HbA1c; высокочувствительный СРБ; ФНО; миметик глюкагоноподобного пептида-1.

Для цитирования. Стрюк Р.И., Свиридова М.И., Голикова А.А., Лобанова Е.Г. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и в динамике лечения. *Российский медицинский журнал.* 2018; 24(1): 13—18. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-13-18>

Для корреспонденции: Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва, E-mail: stryuk@list.ru

Stryuk R.I.¹, Sviridova M.I.², Golikova A.A.¹, Lobanova E.G.¹

THE EVALUATION OF RISK FACTORS OF CARDIO-VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II DEPENDING ON DEGREE OF COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND IN TREATMENT DYNAMICS

¹The A.I. Evdokimov Moscow state medical university of medicine and dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation

²The medical rehabilitation center, 121069, Moscow, Russian Federation

♦ The study was carried out using sampling of 74 patients (20 males and 54 females) aged from 48 to 75 years (average age 61.5 ± 7.4 years) with diabetes mellitus type II. The analysis was applied to anthropometric parameters, lipid metabolism condition, level of highly sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor- α depending on degree of compensation of carbohydrate metabolism-level of glycosylated hemoglobin (HbA1c). In patients with diabetes mellitus type II with worse compensation of carbohydrate metabolism (HbA1c > 7,5%) their body mass, waist circumference, body mass index occurred higher than in patients with HbA1c $\leq 7,5\%$. The level of highly sensitive C-reactive protein corresponding to risk of development of cardiovascular diseases was established in 97% of patients and increased level of tumor necrosis factor- α was established in 66% of patients independently of indices of glycemia. The patients were divided in 2 groups. The group I included 50 patients whose treatment was supplemented with mimetic of glucagon-like peptide Exenatid in the mode of double subcutaneous injections in dosage of 5 mkg 2 t per day during a month and then 10 mkg 2t per day during 5 months. The control group included 20 patients receiving a standard sugar-decreasing therapy. The initially analyzed indices had no statistically reliable differences in both groups. In patients of both groups a reliable decreasing of HbA1c was established in 6 months. Only in patients of group I statistically reliable amelioration of lipid specter, decreasing of body mass, waist circumference and level of markers of non-specific inflammation: highly sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- α .

Keywords: diabetes mellitus type II; obesity; dishyperlipidemia; cardio-vascular diseases; HbA1c; highly sensitive C-reactive protein; tumor necrosis factor- α ; mimetic of glucagon-like peptide-1.

For citation: Stryuk R.I., Sviridova M.I., Golikova A.A., Lobanova E.G. The evaluation of risk factors of cardio-vascular diseases in patients with diabetes mellitus type II depending on degree of compensation of carbohydrate metabolism and in treatment dynamics. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal).* 2018; 24(1): 13—18. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-13-18>

For correspondence: Raisa I. Stryuk, doctor of medical sciences, professor, the head of the chair of internal diseases of the A.I. Evdokimov Moscow state medical university of medicine and dentistry, 127473, Moscow, E-mail: stryuk@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В настоящее время несмотря на появление новых сахароснижающих препаратов с различным механизмом действия, улучшение системы самоконтроля уровня гликемии, обучение пациентов принципам рационального питания и здорового образа жизни смертность больных сахарным диабетом (СД) продолжает оставаться выше, чем в общей популяции, и основной причиной летального исхода являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1—3]. Так, в структуре смертности пациентов с СД2 на 1 января 2015 г. по данным государственного регистра 31-го региона России хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда составили около 40% всех случаев, значительно опережая смертность больных СД2 от диабетической комы, гангрены, онкологических и других заболеваний [3]. По данным Всероссийского исследования NATION на момент установления диагноза до 50% пациентов с СД2 имели макро- или микрососудистые осложнения [4]. У большинства больных СД2 выявляются множественные факторы риска развития атеросклеротического процесса: гипергликемия, ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертония, курение [5, 6]. Основным пусковым фактором развития осложнений при СД2 является гипергликемия, но, как было отмечено в Объединённых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), нарушения сердечно-сосудистой системы при СД2 могут сохраняться даже при адекватном контроле уровня гликемии, что требует не только нормализации её уровня, но и коррекции всех имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска, которые следует учитывать при оценке эффективности сахароснижающей терапии [7]. Современные сахароснижающие препараты, к которым относятся, в частности миметики глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), согласно результатам немногочисленных клинических исследований, обладая выраженным гипогликемическим действием, оказывают влияние и на факторы сердечно-сосудистого риска: снижают массу тела и уровень холестерина, способствуют уменьшению неспецифического воспаления в сосудистой стенке, оказывая таким образом положительное влияние на функцию эндотелия [8, 9]. Однако, как было отмечено выше, исследования, посвящённые изучению влияния препаратов этой группы на метаболические процессы и функцию эндотелия, немногочисленны и результаты их противоречивы.

Цель настоящей работы — оценить клиническую эффективность миметика ГПП-1 эксенатида и его влияние на метаболические процессы и параметры неспецифического воспаления у больных СД2 с различным уровнем гликемии.

Материал и методы

После подписания информированного согласия в исследование включено 74 пациента с СД2 и различными ССЗ: 20 мужчин и 54 женщины в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст $61,5 \pm 7,4$ года) с длительностью заболевания СД2 от двух до 15 лет (в среднем $8,5 \pm 3,7$ года). Большинство (89%) пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), у 67% из них была стабильная стенокардия напряжения II—III ФК и 10% ранее перенесли инфаркт миокарда.

У всех пациентов определяли антропометрические показатели: масса тела (МТ), окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). В сыворотке крови, взятой

утром натощак из локтевой вены, исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) методом иммунохроматографии на анализаторе «Glycomat DS-5N11» (Drew Scientific, Великобритания), показатели липидного обмена — общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ) определяли на биохимическом анализаторе «ALCYON 160». Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) исследовали высокочувствительным биохимическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) — иммунологическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США).

До начала исследования все больные СД2 получали таблетированные сахароснижающие препараты — метформин или комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины. Пациенты с АГ контролировали АД монотерапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или их комбинацией с индапамидом, пациенты с ИБС ещё биспролол, 10 из них использовали по потребности ингаляционные формы нитроглицерина, 34% больных принимали статины. Терапия не менялась в течение всего периода наблюдения.

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 50 больных, получавших таблетированные сахароснижающие препараты в комбинации с миметиком ГПП-1 (эксенатидом) в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес, затем 10 мкг 2 раза в сутки в течение 5 мес. В контрольную группу вошли 20 пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию таблетированными препаратами без включения миметика ГПП-1. За время наблюдения предшествующая гипотензивная, гиполипидемическая терапия не менялась в обеих группах. До начала лечения статистически значимых различий исследуемых показателей у пациентов обеих групп выявлено не было, группы были сопоставимы по средним значениям показателей.

Контроль клинического состояния, уровня гликемии осуществляли 1 раз в 2 нед, показатели HbA1c, липидного обмена, уровня вч-СРБ, ФНО α , антропометрические данные определяли в начале и через 6 мес исследования. В течение всего периода наблюдения с пациентами обеих групп проводили беседы о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусвояемых углеводов, ограничением жиров, а также о необходимости увеличения физической активности, осуществляли мониторинг дневников самоконтроля 1 раз в месяц, при необходимости корректировали сахароснижающую терапию. Исследование завершили 70 пациентов, 4 пациента выбыли из исследования из-за наличия побочных эффектов — тошноты и рвоты.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel 2013» и пакета прикладных программ Statistika 6 (StatSoft Inc., США), а также выполняли статистические расчёты с помощью языка статистического программирования R версии v3.2.0. Распределение пациентов по величинам показателей проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка (W). Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывали среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывали

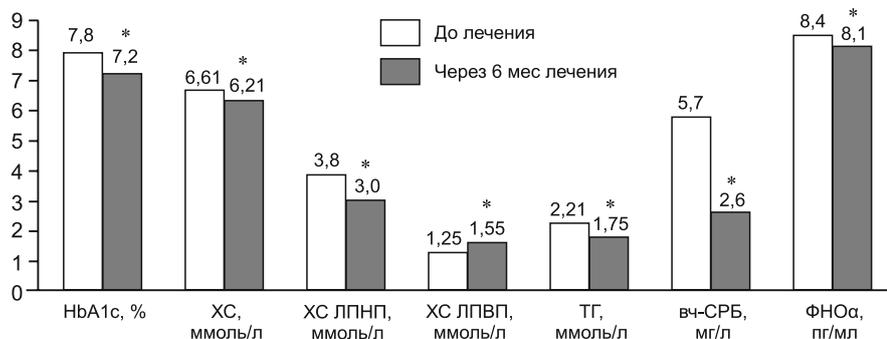


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей основной группы на фоне лечения миметиком ГПП-1.
* — $p < 0,05$, достоверность различий показателей в динамике лечения.

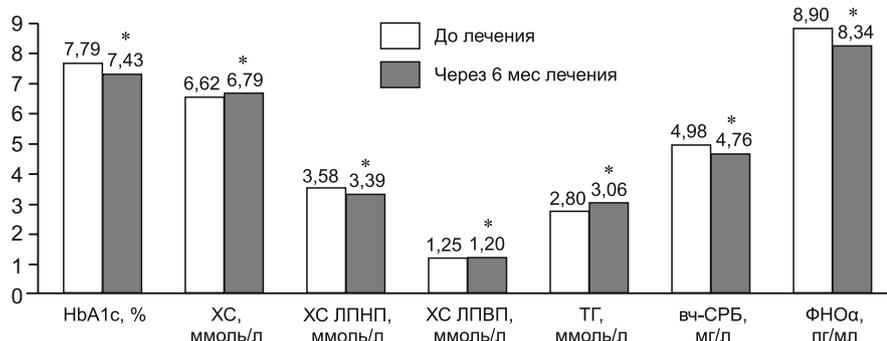


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей у пациентов контрольной группы на фоне традиционной сахароснижающей терапии.
* — $p < 0,05$, достоверность различий показателей в динамике лечения.

медиану и 25—75% квантили. Для сравнения больных между группами использовали критерий Манна—Уитни, для сравнения больных по средним показателям между временными интервалами использовали критерий Вилкоксона.

Результаты

Практически у всех (88%) пациентов с СД2 выявлены множественные факторы риска: более чем у 90% — нарушение жирового обмена в виде повышенной массы тела (17%), ожирения I степени (43%) и ожирения II степени (40%). С высокой частотой регистрировались АГ (89%) и ИБС (67%), почти 50% пациентов имели атерогенную дислипидемию, курили в течение многих лет 28% больных. Необходимо отметить, что у 66% больных уровень гликированного гемоглобина не соответствовал целевым показателям (табл. 1).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, в группах пациентов с различным уровнем НвА1с наблюдались достоверные различия только в параметрах, характеризующих жировой обмен: МТ и ИМТ у пациентов с повышенным уровнем НвА1с были достоверно увеличены. Степень компенсации СД не оказывала существенного влияния на липидный обмен, уровень вч-СРБ и ФНОα.

Несмотря на то что средние значения показателя вч-СРБ достоверно не различались в группах наблюдения, но, как было указано нами ранее [10], у большинства (72,8%) обследованных пациентов уровень вч-СРБ превышал 3,0 мг/л, что определяло высокий риск развития ССЗ, менее четверти (22,8%) пациентов имели уровень вч-СРБ 1,0—2,9 мг/л (средний риск ССЗ) и только у 4,2% пациентов значения вч-СРБ составили менее 1,0 мг/л, что свидетельствовало о низком риске ССЗ. Исследование коэффициента корреляции по Спирмену выявило положительную корреляцию средней силы между ИМТ и уровнем вч-СРБ ($r = 0,28$).

При анализе основных клинико-лабораторных показателей у больных СД2 через 6 мес лечения отмечена

положительная динамика ряда метаболических параметров в обеих группах, но эта динамика была более выраженной у пациентов, получающих миметик ГПП-1.

Так, кроме достоверного уменьшения уровня НвА1с, в этой группе наблюдения отмечено статистически значимое снижение всех анализируемых показателей липидного обмена и уровней вч-СРБ и ФНОα (рис. 1). В то же время у больных группы контроля получена достоверная динамика кроме уровня НвА1с лишь показателей ХС ЛПНП и ФНОα. Остальные исследуемые показатели не имели статистически значимых различий (рис. 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных СД2, включённых в исследование (n = 74)

Показатель	Число пациентов, абс (%)
Пол:	
мужчины	21 (28)
женщины	53 (72)
Возраст, годы	61,5 ± 7,4
Курение	21 (28)
Длительность СД2, годы	8,5 ± 3,7
Повышенная масса тела	12 (17)
Ожирение I степени	31 (43)
Ожирение II степени	29 (40)
Артериальная гипертензия	62 (89)
Стабильная стенокардия напряжения II—III ФК	46 (67)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (10)
ХС ≥ 5,2 ммоль/л	66 (90)
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	74 (100)
ХС ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л	41 (55)
НвА1с ≤ 7,5%	25 (34)
НвА1с > 7,5%	49 (66)

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у больных СД2 с уровнем HbA1c менее 7,5% и более 7,5%

Показатель	HbA1c ≤ 7,5% (n = 49)	HbA1c > 7,5% (n = 25)	p
МТ, кг	95,2 (92;100)	104 (96; 108)	0,001
ОТ, см	98,52 ± 7,62	104,51 ± 16,0	0,01
ИМТ, кг/м ²	32,86 ± 3,35	34,4 ± 3,73	0,04
ХС, ммоль/л	6,54 ± 0,91	6,64 ± 1,15	0,60
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 0,67	3,6 (3,2; 4,2)	0,64
ТГ, ммоль/л	2,4 (2,1;2,6)	2,2 (1,19; 3,16)	0,12
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,2;1,4)	1,3 (1,2; 1,6)	0,08
Вч-СРБ, мг/л	5,1 ± 2,8	5,4 ± 2,5	0,2
ФНО-α, пг/мл	8,7 (7,7;12,3)	8,2 (7,6; 9,8)	0,08

Примечание. В табл. 2 указаны: $M \pm \delta$ — для величин, имеющих нормальное распределение, медиана (25—75% квантили) — для величин, распределение которых отличается от нормального; p — достоверность различий между показателями в группах с HbA1c ≤ 7,5% и HbA1c > 7,5%.

Таким образом, контролируемая сахароснижающая терапия у больных СД2 способствует не только компенсации углеводного обмена, но и улучшению липидного и жирового обмена, снижению процессов иммунокомплексного воспаления сосудистой стенки, при этом более выраженные изменения отмечены в группе пациентов, получающих миметик ГПП-1 эксенатида.

Обсуждение

Известно, что при СД2 такие метаболические нарушения, как гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, повышают восприимчивость сосудов к развитию атеросклероза, изменяя функциональное состояние эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, что определяет в первую очередь необходимость контроля уровня гликемии. Как показали результаты проведённого нами исследования, несмотря на тщательное наблюдение более 1/3 пациентов не достигли целевого значения HbA1c. К сожалению, целевой уровень гликемии остается труднодостижимым не только в России, но и в других развитых странах мира. Так, по данным российских контрольно-эпидемиологических исследований 2006—2007 гг. средний уровень HbA1c составил $8,3 \pm 0,04\%$ [11], в то время как средний уровень HbA1 у обследованных нами пациентов оказался ниже и составил 7,75 (7,23; 8,57)%, не достигнув, однако, целевого значения. Этот факт в свою очередь определяет целый спектр патологических состояний, которые усугубляют нарушения метаболических и других процессов в организме. Так, не вызывает сомнений, что нарушение жирового обмена тесно связано с гипергликемией и по мере нарастания МТ риск СД и ССЗ возрастает [12, 13]. По данным эпидемиологических исследований около 90% больных СД2 имеют избыточную МТ или ожирение [14]. Такие же данные были получены и в нашей работе — 83% пациентов имели висцеральное ожирение, МТ в среднем составила 99 (92; 104,7) кг, ИМТ — $33,79 \pm 3,62$ кг/м². На этом фоне у 90% больных определялась гиперхолестеринемия и у 55% — атерогенная дислипидемия. Степень компенсации углеводного обмена значимо влияла на антропометрические показатели: у больных с отсутствием компенсации углеводного обмена выявлено достоверное увеличение МТ на 8,5% и ИМТ на 4,5%.

В результате приёма миметика ГПП-1 эксенатида произошла не только компенсация углеводного обмена,

но и достоверно улучшились основные анализируемые показатели жирового обмена — МТ и ИМТ. Можно предположить, что положительная динамика этих параметров связана с отсутствием гипогликемических состояний на фоне приёма миметика ГПП-1, характерных для большинства сахароснижающих препаратов, которые являются секреторагогами и приводят к гиперинсулинемии, что в свою очередь может вызывать развитие гипогликемических реакций, проявляющихся как клинически — чувством голода и нарушением пищевого поведения, так и протекающих бессимптомно, что в конечном итоге способствует увеличению МТ больного [15].

В настоящее время согласно всем прогностическим шкалам пациентов с СД и ССЗ следует рассматривать как группу очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но шкалы прогнозирования риска, разработанные для общей популяции, например шкала SCORE, не рекомендуют использовать у них прежде всего по причине отсутствия в этой шкале показателей, характеризующих специфические изменения стенки сосудов, связанные с гипергликемией [16—18]. По результатам ранее проведённых исследований у половины больных СД, перенёвших острые коронарные события, традиционные факторы риска ССЗ выявлялись с меньшей частотой по сравнению с пациентами без СД, поэтому в настоящее время большое значение уделяется определению маркёров неспецифического воспаления, которые дополняют традиционные факторы риска [19—21]. В последние годы с этой целью используется определение уровня вч-СРБ, так как этот показатель является центральным компонентом воспалительного процесса и признан независимым фактором риска ИБС при СД2 [22, 23]. Другим не менее важным маркёром иммунного воспаления считают ФНОα, повышение уровня которого у больных СД2, особенно при наличии ожирения, подтверждено многочисленными исследованиями [21, 24, 25]. По данным проведённого нами исследования отмечена тенденция ($p = 0,08$) к повышению уровня ФНОα у пациентов с худшей компенсацией углеводного обмена, что может быть обусловлено, как отмечают исследователи [26, 27], увеличением массы тела и высокими показателями гликемии натощак, что было отмечено также и в нашем наблюдении.

Как видно из представленных нами данных, 95,6% больных СД2 независимо от степени компенсации углеводного обмена по уровню вч-СРБ были отнесены к

среднему и высокому риску ССЗ, что соответствует результатам таких крупномасштабных исследований, как Multiple Risk Factor Intervention Study, Physicians Health Study and Womens Health Study [28, 29].

В результате 6-месячного приёма миметика ГПП-1 эксенатиды в группе пациентов с СД2 наблюдались не только компенсация углеводного обмена, но и достоверные положительные изменения показателей жирового, липидного обмена, а также снижения уровня вч-СРБ и ФНОα. По результатам ранее проведённых исследований (AMIGO и др.) миметика ГПП-1 показали высокую эффективность в снижении уровня HbA1c, при этом у больных СД2 не было отмечено клинически выраженных гипогликемических состояний [30]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными: в группе пациентов, получающих миметик ГПП-1, снижение уровня HbA1c было на 7,7% больше по сравнению с группой контроля, в которой получено снижение уровня HbA1c лишь на 4,6%.

Известно, что повышенный уровень вч-СРБ может быть связан с имеющимся воспалением в стенке сосудов, причиной которого является как гипергликемия, так и дислипидемия [23, 28], и положительные изменения углеводного и липидного обмена внесли свой вклад в снижение процессов иммунокомплексного воспаления, что проявилось достоверным уменьшением одного из маркёров этого процесса — вч-СРБ. Кроме того, препараты из группы миметиков ГПП-1 помимо сахароснижающих свойств продемонстрировали внепанкреатические эффекты, обусловленные тем, что рецепторы к инкретинам выявлены не только в бета-клетках поджелудочной железы, но и в сердце, эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и макрофагах [8, 9]. Результаты ряда исследований демонстрируют благоприятное воздействие этих препаратов на течение ССЗ уменьшением зоны инфаркта миокарда, снижением АД, положительными метаболическими эффектами [8, 9, 31, 32].

Таким образом, в результате проведённого комплексного исследования дана сравнительная оценка факторов риска ССЗ у пациентов с СД2 с различным уровнем гликемии. Установлено положительное влияние миметика ГПП-1 на метаболические показатели, уровень маркёров неспецифического воспаления, что позволяет оценить лечение больных СД2 препаратами этой группы как перспективное и рекомендовать миметики ГПП-1 к более широкому применению у больных СД2 в сочетании с сердечно-сосудистой патологией.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 2-го типа выявляются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: у 83% — ожирение I—II степени, у 50% — гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидемия, у 89% — артериальная гипертония и у 67% — различные клинические варианты ИБС, в том числе на фоне артериальной гипертонии.

2. У больных сахарным диабетом 2-го типа выявлено повышение уровня маркёров неспецифического воспаления: у 97% — вч-СРБ, определяя у большинства пациентов средний и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, и у 66% — ФНОα, уровень которых не зависит от показателей гликемии.

3. Комплексная сахароснижающая терапия, включающая миметик ГПП-1 эксенатид, у больных сахарным

диабетом 2-го типа через 6 мес лечения приводит к компенсации углеводного обмена, уменьшению МТ и ИМТ, улучшению липидного обмена и снижению содержания маркёров неспецифического воспаления — вч-СРБ на 54,4% ($p = 0,000$), ФНОα на 3,6% ($p = 0,012$).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1, 6, 8, 9, 18, 20, 28—32
с м. REFERENCES)

2. Какорин С.В., Искандарян Р.А., Мкртумян А.М. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2-го типа от острого инфаркта миокарда по данным многоцентровых рандомизированных исследований. *Сахарный диабет*. 2016; № 19(2): 141—9.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 18(3): 11.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета типа 2 у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; (2): 104—10.
5. Аметов А.С., Курочкин И.О. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский медицинский журнал*. 2014; (13): 954.
7. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 3(3): 7—61.
10. Стрюк Р.И., Свиридова М.И., Мкртумян А.М., Голикова А.А. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция миметиком глюкагон-подобного пептида 1. *Клиническая медицина*. 2016; (9): 683—8.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007—2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013; (Спец.): 2—30.
12. Мкртумян А.М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения. *Медицинский совет*. 2010; (7-8): 21—7.
13. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. *Российский кардиологический журнал*. 2003; (6): 331.
14. Аметов А.С., Доскина Е.В., Абаева М.Ш. Ожирение, фактор ухудшающий прогноз и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2014; (3): 49—52.
15. Зилев А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретитагами: систематический обзор. *Сахарный диабет*. 2010; (2): 100—3.
16. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2014; (3): 17—22.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом типа 2». *Проблемы эндокринологии*. 2015; (2): 47—8.
19. Зубкова С.Т. Факторы риска атеросклероза у больных с сахарным диабетом. *Здоровье Украины. Эндокринология*. 2013; (Спец.): 24—6.
21. Барбараш О.Л., Сумин А.Н., Авраменко О.Е., Осокина А.В., Веремеев А.В. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2012; (4): 39—41.
22. Адулкадирова Ф.Р., Аметов А.С., Доскина Е.В. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2014; (2): 9—12.
23. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркёр воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*. 2002; (7): 53—62.

24. Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 под влиянием терапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (5): 2—8.
25. Мкртумян А.М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; (46): 12—5.
26. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2004; (1): 3—9.
27. Черняева А.А., Кравчун Н.А. Активность фактора некроза опухоли- α у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *Практическая медицина*. 2013; (7): 103—6.

REFERENCES

1. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes — A Review Of The Epidemiology And Outcomes. *Card. Fail. Rev.* 2015; 1(1): 8—10.
2. Kakorin S.V., Iskandaryan R.A., Mkrtyumyan A.M. Prospects of mortality reduction in patients with type 2 diabetes mellitus from acute myocardial infarction according to multicenter randomized trials. *Sakharnyy diabet.* 2016; № 19(2): 141—9. (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State Register of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Status of 2014 and Prospects for Development. *Sakharnyy diabet.* 2015; 18(3): 11. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet.* 2016; (2): 104—10. (in Russian)
5. Ametov A.S., Kurochkin I.O. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; (13): 954. (in Russian)
6. Fakhrzadeh H., Sharifi F., Alizadeh M., Arzaghi S.M., Tajallizade-Khoob Y., Tootee A., et al. Relationship between insulin resistance and subclinical atherosclerosis in individuals with and without type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016; 15: 41.
7. Recommendations on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases EASD/ESC. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2014; 3(3): 7—61. (in Russian)
8. Ban K., Noyan-Ashraf M.N., Hoefler J., Bolz S.S., Drucker D.J., Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008; 117(18): 2340—50.
9. Cabou C., Campistrone G., Marsollier N., Leloup C., Cruciani-Guglielmacci C., Pénicaud L., et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2008; 57(10): 2577—87.
10. Stryuk R.I., Sviridova M.I., Mkrtyumyan A.M., Golikova A.A. C-reactive protein as an indicator of risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and its correction. *Klinicheskaya meditsina.* 2016; (9): 683—8. (in Russian)
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., Peterkova V.A., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu., et al. The results of the sub-program «Diabetes Mellitus» of the Federal Program «Prevention and control of socially significant diseases 2007—2012». *Sakharnyy diabet.* 2013; (Special): 2—30. (in Russian)
12. Mkrtyumyan A.M. Actual problems of conservative treatment of obesity. *Meditsinskiy sovet.* 2010; (7-8): 21—7. (in Russian)
13. Lupanov V.P. Obesity as a risk factor for the development of cardiovascular disasters. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2003; (6): 331. (in Russian)
14. Ametov A.S., Doskina E.V., Abaeva M.Sh. Obesity, a factor worsening the prognosis and quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya.* 2014; (3): 49—52. (in Russian)
15. Zilov A.V., Morgunova T.B., Terekhova A.L. The frequency of hypoglycemia and cardiovascular disorders in patients treated with sulfonylureas compared with other secretagogues: a systematic review. *Sakharnyy diabet.* 2010; (2): 100—3. (in Russian)
16. Mustafina S.V., Simonova G.I., Rymar O.D. Comparative characteristics of risk scales of type 2 diabetes. *Sakharnyy diabet.* 2014; (3): 17—22. (in Russian)
17. Dedov I.I., Shestakova M.V. Clinical recommendations «Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus type 2. *Problemy endokrinologii.* 2015; (2): 47—8. (in Russian)
18. Udell J.A., Cavender M.A., Bhatt D.L., Chatterjee S., Farkouh M.E., Scirica B.M. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(5): 356—66.
19. Zubkova S.T. Risk Factors for atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *Zdorov'e Ukrainy. Endokrinologiya.* 2013; (Special): 24—6. (in Russian)
20. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(16): 1179—82.
21. Barbarash O.L., Sumin A.N., Avramenko O.E., Osokina A.V., Vere-meev A.V. The role of proinflammatory factors in the evaluation of the prognosis of patients with progressive angina in combination with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet.* 2012; (4): 39—41. (in Russian)
22. Adulkadirova F.R., Ametov A.S., Doskina E.V. The role of lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *Ozhirenie i metabolizm.* 2014; (2): 9—12. (in Russian)
23. Nasonov E.L., Panyukova E.V., Aleksandrova E.N. C-reactive protein is a marker of inflammation in atherosclerosis (new dates). *Kardiologiya.* 2002; (7): 53—62. (in Russian)
24. Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyrev A.V. Dynamics of indices of activity of immune inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus under the influence of therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012; (5): 2—8. (in Russian)
25. Mkrtyumyan A.M. Metabolic syndrome: conflict of inflammatory cytokines. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012; (46): 12—5. (in Russian)
26. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. Pathogenetic aspects of obesity. *Ozhirenie i metabolizm.* 2004; (1): 3—9. (in Russian)
27. Chernyaeva A.A., Kravchun N.A. Activity of tumor necrosis factor- α in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; (7): 103—6. (in Russian)
28. Castoldi G., Galimberti S., Riva C., Papagna R., Querci F., Casati M., et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2007; 113(2): 103—8.
29. Alessandris C., Lauro R., Presta I., Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser(307) and Ser(612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia.* 2007; 50(4): 840—9.
30. Mittendorf T., Smith-Palmer J., Timlin L., Happich M., Goodall G. Evaluation of exenatide vs insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11(11): 1068—79.
31. Deacon C.F., Mannucci E., Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14(8): 762—7.
32. Lønborg J., Vejlsstrup N., Kelbæk H., Bøtker H.E., Kim W.Y., Mathiasen A.B., et al. Exenatide reduced reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33(12): 1491—9.