

ХОЛЕСТЕРИН, НЕ СВЯЗАННЫЙ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

© Alberto Zambon

Медицинский факультет – DIMED, университет Падуя, Италия

Повышенный уровень липидов в крови является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Дислипидемия на фоне СД характеризуется наличием потенциально атерогенных липидов, включая высокие уровни триглицеридов (ТГ) в плазме, умеренно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Терапия статинами, направленная на снижение уровня ХС ЛПНП, является основным методом лечения с целью снижения риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Однако, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП, у пациентов с дислипидемией на фоне СД сохраняется высокий риск развития остаточных нежелательных явлений, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Следовательно, существует необходимость обращать внимание на другие компоненты (например, повышенные уровни ТГ) атерогенной дислипидемии, на которые не влияет терапия статинами. В этом обзоре подчеркнуты клинические преимущества использования уровня ХС не-ЛПВП как единственного маркера, который включает все атерогенные липопротеины, в качестве основной цели терапии, направленной на снижение риска развития остаточных явлений, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; дислипидемия на фоне сахарного диабета; фенофибрат; липопротеины низкой плотности; липопротеины, отличные от липопротеинов высокой плотности; статины; триглицериды; омега-3 жирные кислоты

NON- HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETIC DYSLIPIDAEMIA

© Alberto Zambon

Department of Medicine - DIMED, University of Padova, Italy

Elevated levels of blood lipids are one of the major risk factors for cardiovascular (CV) disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic dyslipidaemia is characterised by the presence of potentially atherogenic lipids, including high levels of plasma triglycerides (TGs), mild-to-moderately elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Statin therapy to reduce LDL-C levels is the mainstay of treatment practice to reduce CV risk. However, despite achieving targets for LDL-C, patients with diabetic dyslipidaemia remain at a high risk of residual CV events. Hence there is a need to target other components (i.e. elevated TGs) of the atherogenic dyslipidaemia that are not affected by treatment with statins. This review highlights the clinical benefits of using non-HDL-C, a single marker that includes all atherogenic lipoproteins, as a leading treatment target to reduce the residual CV risk.

KEYWORDS: cardiovascular risk; diabetic dyslipidaemia; fenofibrate; low-density lipoprotein cholesterol; non-high-density lipoprotein cholesterol; statins; triglycerides; omega-3 fatty acids

ДИСЛИПИДЕМИЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Основным фактором, способствующим повышению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), является дислипидемия [1]. Дислипидемия на фоне СД характеризуется наличием качественных и количественных атерогенных липидных нарушений, включая повышение уровня триглицеридов (ТГ) в плазме, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и несколько повы-

шенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с преобладанием мелких плотных частиц ЛПНП [2, 3].

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ ССЗ

Выбор терапии для лечения дислипидемии на фоне СД в первую очередь направлен на снижение риска развития ССЗ [4]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) [5–8], а также метаанализов [9] показали, что снижение уровней ХС ЛПНП при терапии

статинами связано с заметным снижением осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 с предшествующим **сердечно-сосудистым заболеванием** или без него. Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, пациентам с СД, наряду с изменением образа жизни, в качестве препаратов первой линии гиполипидемической терапии следует назначать статины [10, 11]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS), целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять <1,8 ммоль/л у пациентов с очень высоким риском развития осложнений ССЗ (подавляющее большинство пациентов с СД) и <2,6 ммоль/л у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ [10]. У пациентов, которые не могут достичь целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется добавление эзетимиба или, в некоторых случаях, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) [12].

Однако в настоящее время известно, что даже при достижении рекомендуемых целевых уровней ХС ЛПНП остается значительный риск развития осложнений ССЗ [13]. Метаанализ, включающий исследование более 18 000 пациентов с СД из 14 РКИ, показал, что на фоне терапии статинами, несмотря на эффективное снижение количества случаев осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП, у 15,6% пациентов с СД были зарегистрированы осложнения ССЗ по сравнению с 13,7% пациентов без СД [9]. Аналогично в исследовании TNT (Treating to New Targets), при котором применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут продемонстрировало снижение относительного риска развития осложнений ССЗ на 22% по сравнению с дозой 10 мг/сут, кумулятивная заболеваемость за 5 лет показала, что у 1 из 11 пациентов наблюдались осложнения ССЗ [6]. Кроме того, результаты знаковых исследований показали, что частота развития осложнений ССЗ у пациентов с СД на фоне приема статинов была намного выше, чем у пациентов без СД, получавших плацебо (табл. 1) [5, 7, 14–16].

Таблица 1. Остаточный риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и без него, получавших липидоснижающие лекарственные препараты

Название исследования, ссылка	Терапия	Нежелательные явления	Частота осложнений у пациентов, не страдающих сахарным диабетом (%)		Частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом (%)	
			Статин	Плацебо	Статин	Плацебо
HPS [5]	Симвастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, инсульт, реваскуляризация	19,8	25,7	33,4	37,8
CARE [7]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, АКШ, ЧТКА	19,0	25,0	29,0	37,0
LIPID [14]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ	12,0	15,0	19,0	23,0
PROSPER [15]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, инсульт	13,1	16,0	23,1	18,4
ASCOT-LLA [16]	Аторвастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ	4,9	8,7	9,6	11,4
IMPROVE-IT [17]	Статин + эзетимиб	Смерть от осложнений ССЗ, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, требующая повторной госпитализации, реваскуляризация, инсульт	30,2	30,8	40,0	45,5
FOURIER [18]	Статин + эволокумаб		11,4	13,0	14,4	17,1

Примечания: ASCOT-LLA – англоскандинавское исследование кардиальных исходов – группа снижения уровня липидов; АКШ – аортокоронарное шунтирование; CARE – холестерин и повторяющиеся события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СС – сердечно-сосудистые; FOURIER – исследования последующих сердечно-сосудистых исходов на фоне приема ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском; HPS – исследование по защите сердца; IMPROVE-IT – прогресс в сокращении исходов: международное исследование эффективности препарата Виторин; LIPID – длительное лечение правастатином ишемической болезни сердца; ИМ – инфаркт миокарда; PROSPER – проспективное исследование применения правастатина у пожилых пациентов, находящихся в группе риска; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показало, что добавление к симвастатину эзетимиба приводило к постепенному снижению уровней ХС ЛПНП и улучшению исходов ССЗ у пациентов с СД по сравнению пациентами, принимавшими только симвастатин. Однако, несмотря на то, что уровни ХС ЛПНП составляли около 1,4 ммоль/л, терапия симвастатином в комбинации с эзетимибом выявила частоту развития осложнений ССЗ, составившую 30% в течение 5 лет [17]. Исследование FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) также показало, что у пациентов с СД добавление ингибитора PCSK-9, эволокумаба к терапии статинами приводило к снижению уровня ХС ЛПНП до 0,78 ммоль/л; однако у этих пациентов был зарегистрирован более высокий риск развития осложнений ССЗ по сравнению с пациентами без СД при более высоких уровнях ХС ЛПНП (2,3 ммоль/л) [18]. В целом эти результаты позволяют предположить, что у пациентов с СД остаточный риск развития осложнений ССЗ выше, что указывает на необходимость фокусироваться на других компонентах атерогенной дислипидемии, на которые терапия статинами не оказывает влияния.

НОВЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА СНИЖЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Результаты исследования ACCORD-Lipid (The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus) подтвердили влияние атерогенной дислипидемии на остаточный риск развития осложнений ССЗ, в котором у пациентов, получавших симвастатин с контролируруемыми уровнями ХС ЛПНП, наблюдался более высокий риск развития осложнений ССЗ, более 70%, в то время когда уровни ТГ и ХС ЛПВП не достигали целевых значений [19, 20]. Генетические исследования также показали, что повышенные уровни липопротеинов, богатых ТГ, и остаточного холестерина (рассчитанного как **отличного** от ХС ЛПНП плюс ХС ЛПВП относительно общего холестерина [ОХ]) приводили к повышенному риску развития осложнений ССЗ и смертности от любой причины [21, 22]. Следовательно, оптимизация дополнительных целей терапии у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ должна считаться главным приоритетом, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП [23]. Результаты популяционных исследований привлекли внимание к показателю ХС не-ЛПВП как к лучшему предиктору риска развития осложнений ССЗ по сравнению с использованием только показателя ХС ЛПНП у пациентов, получавших статины [24, 25]. ХС не-ЛПВП, по существу, представляет собой совокупность всех липопротеинов, обладающих атерогенным потенциалом, а именно ХС ЛПНП, **холестерина** липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), **холестерина** липопротеинов средней плотности, липопротеина (а), хиломикрон и их остатков, богатых ТГ [24, 26]. Метаанализ, включающий исследование более 60 000 пациентов, получавших статины,

в 8 исследованиях, показал, что у пациентов, которые достигли целевых уровней ХС ЛПНП, но не достигли таковых в отношении ХС не-ЛПВП, риск развития сердечно-сосудистых осложнений был на 32% выше, чем у пациентов, достигших целевых уровней ХС не-ЛПВП [25]. Таким образом, вновь был сделан акцент на использование уровня ХС не-ЛПВП в качестве потенциальной мишени для лечения остаточного риска развития осложнений ССЗ у пациентов с дислипидемией и особенно с инсулинорезистентностью [27].

Помимо простоты включения всех атерогенных липопротеинов в один маркер, использование показателя ХС не-ЛПВП также более практично, поскольку его значение можно легко рассчитать (как разницу между ОХ и ХС ЛПВП) без необходимости проведения анализа натошак и без дополнительных затрат [26]. Согласно клиническим рекомендациям Международного общества атеросклероза (IAS) и Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE), показатель ХС не-ЛПВП следует использовать в качестве основной терапевтической цели у пациентов с риском развития осложнений ССЗ [28, 29]. И наоборот, согласно клиническим рекомендациям ESC/EAS, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии (AAACE/AACE), показатель ХС не-ЛПВП следует использовать в качестве дополнительной цели терапии у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ после достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Рекомендуемый целевой уровень ХС не-ЛПВП – это концентрация ХС ЛПНП плюс 0,8 ммоль/л [10, 11].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ХС НЕ-ЛПВП

Как упоминалось выше, на компонент ХС ЛПНП показателя ХС не-ЛПВП у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ можно влиять с помощью применения максимально переносимой дозы статина или комбинации статина и эзетимиба (или ингибитора PCSK-9) [5, 17, 18]. Самыми частыми методами лечения, направленными на оставшиеся липидные компоненты ХС не-ЛПВП, являются средства, действующие в основном на уровень ТГ и включающие омега-3 жирные кислоты и фибраты [10].

Омега-3 жирные кислоты

Омега-3 жирные кислоты, такие как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), применяли для снижения уровня ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией. Механизм их действия заключается в снижении синтеза ЛПОНП в печени и повышении уровня липопротеинлипазы после приема пищи [30]. Результаты нескольких РКИ показали, что добавление омега-3 жирных кислот (в дозах 4 мг/сут) к терапии статинами эффективно для снижения уровня ТГ в сыворотке у пациентов с СД и другими факторами риска развития осложнений ССЗ [31–33].

В недавнем исследовании REDUCE-IT (Reduction of cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) провели оценку, насколько ЭПК высокой степени очистки уменьшает риск развития нежелательных явлений, связанных с ишемической болезнью сердца

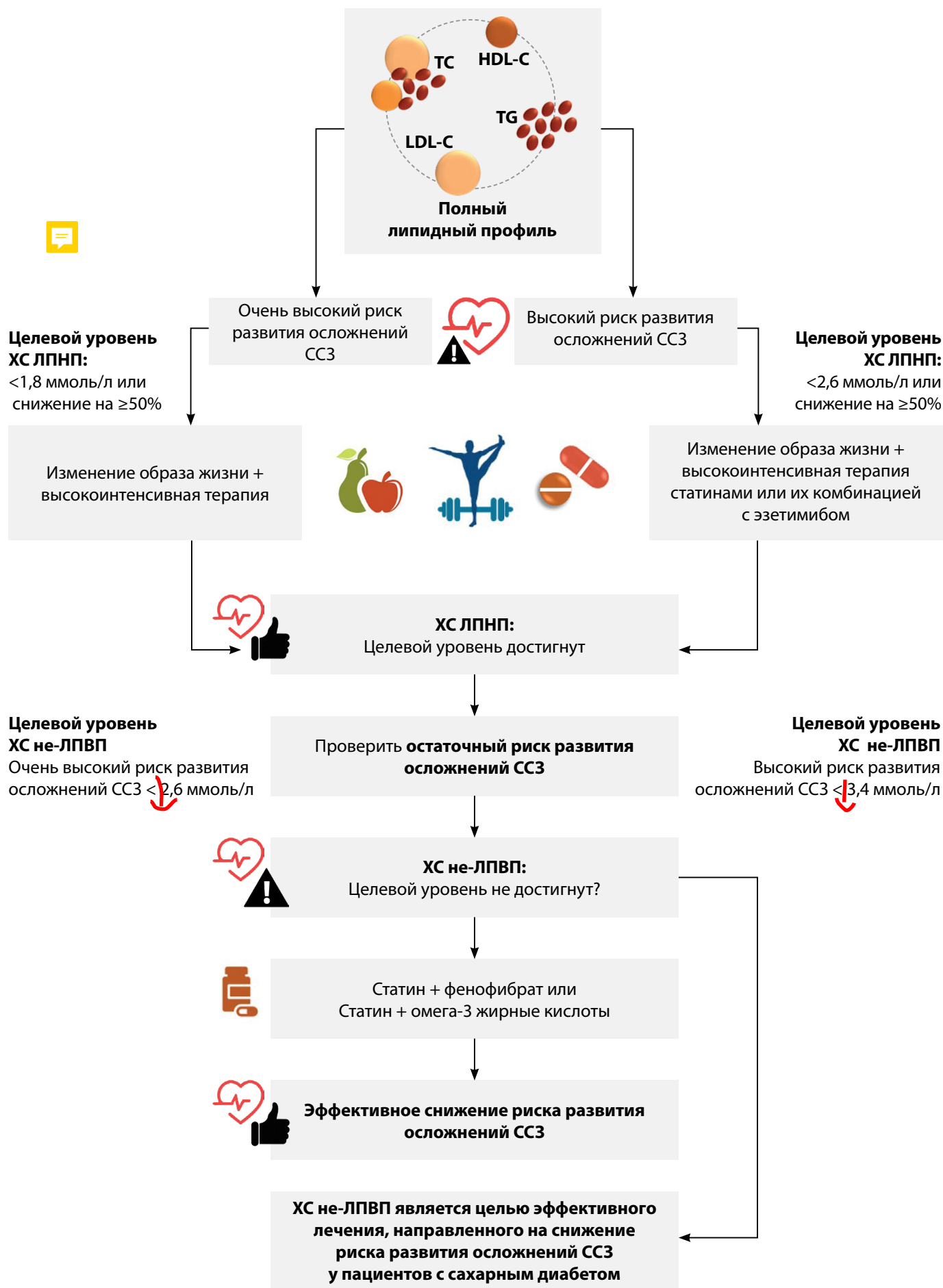


Рис. 1. Особенности лечения для снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом: СС – сердечно-сосудистый; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ТГ – триглицериды; ОХ – общий холестерин

(ИБС), у пациентов, получавших статины, с гипертриглицеридемией (от 1,52 до 5,63 ммоль/л) и высоким риском развития осложнений ССЗ. Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование охватило более 8000 пациентов, которые находились под наблюдением в среднем в течение 4,9 года. Снижение на 25% уровня смертности от осложнений ССЗ, несмертельного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, реваскуляризации или нестабильной стенокардии наблюдали у пациентов, получавших терапию ЭПК (в дозе 2 мг 2 раза в сутки) по сравнению с пациентами, принимавшими комбинацию плацебо и статина ($p < 0,001$). Аналогичное преимущество наблюдали у пациентов с СД и без него, число которых составило приблизительно 58% относительно числа зарегистрированных пациентов в каждой группе лечения. Среднее снижение уровня ТГ на 19,7% по сравнению с исходным было отмечено в группе ЭПК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [34].

Фибраты

Фибраты являются агонистами α -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые действуют через факторы транскрипции, чтобы контролировать метаболизм липидов и функцию артерий. Фибраты высокоэффективны в снижении плазменных ТГ и умеренно повышают уровень ХС ЛПВП [35].

В ходе двух проспективных РКИ, ACCORD и FIELD, изучали клиническое действие фенофибрата у пациентов с СД. В исследовании ACCORD подгруппа пациентов ($n=5518$), получавших терапию статинами, была рандомизирована для получения либо фенофибрата, либо плацебо. Хотя основная конечная точка (совокупность несмертельного ИМ, несмертельного инсульта или смерти по причине осложнений ССЗ) не была достигнута, клиническая польза от добавления фенофибрата к терапии статинами была очевидна в заранее определенной подгруппе пациентов с атерогенной дислипидемией (высокий уровень ТГ [$\geq 2,3$ ммоль/л] и низкий уровень ХС ЛПВП [$\leq 0,9$ ммоль/л]). Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 31% было продемонстрировано при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами у пациентов с атерогенной дислипидемией, число которых составило 17% от общей популяции исследования [36]. Аналогично в исследовании FIELD применение фенофибрата показало снижение риска развития осложнений ССЗ на 27% у пациентов с дислипидемией на фоне СД, но не у пациентов без повышенного уровня ТГ в начале исследования [37]. Преимущество фибратов в отношении риска развития осложнений ССЗ было дополнительно подтверждено результатами метаанализа 5 плацебо-контролируемых исследований, направленных на сравнение влияния различных фибратов у пациентов с атерогенной дислипидемией и без нее. Этот анализ показал снижение на 35% риска развития осложнений ИБС на фоне применения фибратов, особенно у пациентов с атерогенной дислипидемией [38]. Метарегрессионный анализ исследований по изучению влияния фибратов продемонстрировал снижение на 43 и 54% риска развития осложнений ИБС на 1 ммоль/л снижения уровня ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией и без нее соответственно [39].

Поэтому, согласно клиническим рекомендациям ААСЕ, следует применять фибраты или омега-3 жирные кислоты (в дозе 2–4 мг в сутки) у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (ТГ > 500 мг/л) и для дальнейшего снижения нежелательных исходов, связанных с ССЗ, у пациентов с уровнем ТГ ≥ 200 мг/дл и уровнем ХС ЛПВП < 40 мг/дл на фоне оптимизированной терапии статинами [11]. Согласно клиническим рекомендациям ESC/EAS, следует применять фенофибрат в сочетании со статинами у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ и с уровнем ТГ $> 2,3$ ммоль/л, несмотря на оптимизированное лечение статинами [10].

РЕЗЮМЕ

Статины рекомендованы в качестве первой линии гиполипидемической терапии в сочетании с изменениями образа жизни у пациентов с СД для снижения риска развития осложнений ССЗ. Тем не менее, несмотря на агрессивное снижение уровня ХС ЛПНП при терапии статинами (\pm эзетимиб и ингибиторы PCSK9), значительный остаточный риск развития осложнений ССЗ особенно выражен у пациентов с СД2. Следовательно, существует необходимость в оптимизации дополнительных целей при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. ХС не-ЛПВП, единственный маркер, который включает все атерогенные липопротеины, был рекомендован для использования в качестве дополнительной мишени при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ, так как является более удобным параметром для оценки риска по сравнению с отдельно взятым уровнем ХС ЛПНП. Клинические преимущества применения омега-3 жирных кислот и фенофибрата в отношении снижения риска развития осложнений ССЗ у пациентов с атерогенной дислипидемией хорошо известны. Поэтому ключом к снижению риска развития осложнений ССЗ у пациентов с СД является использование комплексного подхода, который включает: оптимизацию образа жизни, управление уровнем ХС ЛПНП и терапию в отношении всех атерогенных липопротеинов путем влияния на ХС не-ЛПВП (рис. 1).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. AZ получал гонорары за лекции на национальных и международных конференциях от компаний «Амджен», «Санофи», «Сервье», «Къези», «Альфасигма», «Эбботт», «Майлан» и «Новартис».

Благодарности. Статья основана на презентации автора, представленной на конференции Научной школы сахарного диабета «Путь пациентов с СД 2-го типа: комплексный подход и качество жизни», проведенной в Москве (11–12 апреля 2019 года). Автор соответствует критериям авторства для данной рукописи, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), несет ответственность за общую целостность работы и окончательно одобрил версию рукописи, подлежащую публикации. Автор выражает признательность Нихаю Ганешу Мареманде, доктору наук компании «Новартис Хелскеа Прайвит Лимитед», Индия, за медицинскую письменную поддержку, которая была профинансирована компанией «Новартис Фрама АГ», Базель, Швейцария, в соответствии с руководящими принципами надлежащей практики публикации (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733–749. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y>
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):238–246. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000226115.97436.c0>
- Patti AM, Giglio RV, Papanas N, et al. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(2):129–143. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1567328>
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005–2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–1435. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685–696. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(2):115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.002>
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1–87. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: an update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280–290. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v10.i5.280>
- Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799–807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.05.002>
- LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–1357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902>
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–1630. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-x)
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl C):C2–C12. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw009>
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2133–2135. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305>
- Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345–1352. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2795>
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1–12. doi: [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5)
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2220–2228. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307601>
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302–1309. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.366>
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018;64(7):1006–1033. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>
- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-26>
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4356>
- Expert Dyslipidemia Panel; Grundy SM. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561–565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.10.001>
- Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0541-3>
- Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes*. 2002;51(8):2377–2386. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2377>
- Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001;85(5):544–548. doi: <https://doi.org/10.1136/heart.85.5.544>
- Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007;29(7):1354–1367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.07.018>
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98(19):2088–2093. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088>

36. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. doi: <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>
37. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493–498. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
38. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692–694. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1006407>
39. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626–635. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Zambon A, MD, PhD, Professor, University of Padova, Italy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5201>;
e-mail: alberto.zambon@unipd.it

ЦИТИРОВАТЬ:

Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. xxx-xxx. doi: 10.14341/DM10351

TO CITE THIS ARTICLE:

Zambon A. Non- high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):xxx-xxx. doi: 10.14341/DM10351