

Согласованная позиция экспертов о роли гипертриглицеридемии в развитии осложнений сахарного диабета 2 типа

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0001

© Г.П. Арутюнов¹, Г.Р. Галстян², Т.Ю. Демидова¹, Ф.Х. Дзгоева², М.В. Ежов³, В.Ю. Калашников², Г.А. Коновалов⁴, Д.В. Липатов², И.В. Сергиенко³, Ф.Е. Шадричев^{5,6}, М.Ш. Шамхалова², М.В. Шестакова²

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

⁴ ГК «Медси», Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

⁶ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1», Санкт-Петербург

Для цитирования: Арутюнов Григорий Павлович – ORCID 0000-0002-6645-2515; Галстян Гагик Радикович – ORCID 0000-0001-6581-4521; Демидова Татьяна Юльевна – ORCID 0000-0001-6385-540X; Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – ORCID 0000-0002-7314-9063; Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552; Калашников Виктор Юрьевич – ORCID 0000-0001-5573-0754; Коновалов Геннадий Александрович – ORCID; Липатов Дмитрий Валентинович – ORCID 0000-0002-2998-3392; Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Шадричев Фёдор Евгеньевич – ORCID 0000-0002-7790-9242; Шамхалова Минара Шамхаловна – ORCID 0000-0002-3433-0142; Шестакова Марина Владимировна – ORCID 0000-0002-5057-127X. *Согласованная позиция экспертов о роли гипертриглицеридемии в развитии осложнений сахарного диабета 2 типа. Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;2(55):5–16. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0001.

Абстракт

Гипертриглицеридемия (ГТГ) широко распространена в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и требует коррекции, поскольку является фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и микрососудистых осложнений, в число которых входят диабетическая ретинопатия, хроническая болезнь почек (ХБП) и др. Таким образом, ГТГ у пациентов с СД2 является междисциплинарным вызовом для таких специалистов, как эндокринолог, кардиолог, офтальмолог и нефролог, вовлеченных в ведение пациентов с СД2. В данной статье представлены результаты междисциплинарного Совета экспертов с участием ведущих специалистов Российской ассоциации эндокринологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Евразийской ассоциации терапевтов, целью которого было сформировать единое понимание необходимости внедрения целевого уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л и создание алгоритма поэтапного достижения цели по параметру триглицериды с учётом коморбидных состояний, часто встречающихся при СД2. В алгоритме ведения пациентов с ГТГ отражены как немедикаментозные методы коррекции, так и этапность подключения фармакотерапии с выделением клинических этапов применения разных терапевтических методов воздействия на уровень триглицеридов, таких как статины, фенофибрат и лекарственный препарат омега-3 ПНЖК.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2 типа, статины, фенофибрат, омега-3 ПНЖК.

The position paper on the role of hypertriglyceridemia in the development of complications of type 2 diabetes mellitus

© G.P. Arutyunov¹, G.R. Galstyan², T.Yu. Demidova¹, F.H. Dzgoeva², M.V.Ezhov³, V.Yu. Kalashnikov², G.A. Konovalov⁴, D.V. Lipatov², I.V. Sergienko³, F.E. Shadrichev^{5,6}, M.Sh. Shamkhalova², M.V. Shestakova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

³ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁴ “Medsi group of companies” JSC, Russia

⁵ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁶ City Consultative and Diagnostic Center № 1, St. Petersburg Territorial Diabetes Center

*For citation: Arutyunov Grigory Pavlovich – ORCID 0000-0002-6645-2515; Galstyan Gagik Radikovich – ORCID 0000-0001-6581-4521; Demidova Tatyana Yulievna – ORCID 0000-0001-6385-540X; Dzgoeva Fatima Khadzhimuratovna – ORCID 0000-0002-7314-9063; Ezhov Marat Vladislavovich – ORCID 0000-0002-1518-6552; Kalashnikov Victor Yuryevich – ORCID 0000-0001-5573-0754; Konovalov Gennady Aleksandrovich – ORCID; Lipatov Dmitry Valentinovich – ORCID 0000-0002-2998-3392; Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965; Shadrichev Fedor Evgenievich – ORCID 0000-0002-7790-9242; Shamkhalova Minara Shamkhalovna – ORCID 0000-0002-3433-0142; Shestakova Marina Vladimirovna – ORCID 0000-0002-5057-127X. The position paper on the role of hypertriglyceridemia in the development of complications of type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;2(55):5–16. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2024.02.0001.*

Abstract

Hypertriglyceridemia (HTG) is widespread in the group of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and requires correction, since it is a risk factor for the development and progression of cardiovascular diseases (CVD) and microvascular complications, which include diabetic retinopathy, chronic kidney disease (CKD), etc. Thus, HTG in patients with type 2 diabetes is an interdisciplinary challenge for specialists such as an endocrinologist, cardiologist, ophthalmologist and nephrologist involved in the management of patients with type 2 diabetes. This article presents the results of an interdisciplinary expert council with the participation of leading specialists from the Russian Association of Endocrinologists, the Russian National Atherosclerosis Society, the Eurasian Association of Therapists, whose goal was to form a common understanding of the need to introduce a target level of triglycerides >1.7 mmol/l and create an algorithm for step-by-step achievement of the triglycerides parameter, taking into account comorbid conditions often found in type 2 diabetes. The algorithm for managing patients with HTG reflects both non-drug correction methods and the phasing of pharmacotherapy, with the allocation of clinical stages of the use of various therapeutic methods of influencing triglyceride levels, such as statins, fenofibrate and the drug Omega-3 PUFA.

Keywords: hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus, statins, fenofibrate, omega-3 PUFA.

Received/Поступила: 09.02.2024

Review received/Рецензия получена: 14.02.2024

Accepted/Принята в печать: 08.05.2024

Введение

Традиционно считается, что основной опасностью сахарного диабета 2 типа (СД2) является гипергликемия, и этот факт не подвергается сомнению, однако было показано, что в структуре смертности пациентов с СД2 преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): 52% пациентов с СД2 умирают именно от ССЗ [1]. В развитие ССЗ вносят свой независимый вклад как дислипидемия, так и СД2. При этом дислипидемия увеличивает этот риск у пациентов с СД2 в 2-4 раза по сравнению с лицами, не страдающими СД2, т.е. безусловно эти два состояния взаимосвязаны. Диабетическая дислипидемия включает не только количественные нарушения липопротеидов (повышение липопротеидов невысокой плотности (нелВП) и триглицеридов (ТГ)), но также качественные (повышение содержания мелких плотных липопротеидов низкой плотности (млВП)), которые в совокупности приводят к сдвигу в сторону более атерогенного липидного профиля [2]. У пациентов с метаболическими нарушениями часто наблюдается сочетанное повышение ТГ и снижение ХС ЛВП. Данное состояние наблюдается в 62% случаев у пациентов с СД2, и в 87% – у пациентов с метаболическим синдромом. Для сравнения в общей взрослой популяции распространенность смешанной дислипидемии составляет 40% [3]. Повышенную атерогенность этому типу дислипидемии придает увеличение содержания ТГ, что препятствует полному липолизу холестеринных частиц и ведет к образованию млВП, которые легко проникают через стенки и накапливаются в виде бляшек внутри крупных и мелких сосудов. Количество же ХС ЛВП уменьшается, поскольку не справляется с возрастающим объемом ХС нелВП [4].

Повышенные уровни ТГ в плазме, независимо от уровня ХС ЛВП (характеризующиеся накоплением ТГ богатых липопротеидов и остаточных частиц), у не принимавших статины, по-видимому, здоровых субъектов, связаны не только с субклиническим атеросклерозом и сосудистым воспалением, но также в равной степени с остаточным сердечно-сосудистым риском, равно как и среди принимавших статины пациентов, особенно с сахарным диабетом [3].

Распространенность гипертриглицеридемии в популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа

По данным исследования BARI 2D, 51% пациентов с СД2 страдают от гипертриглицеридемии (ГТГ) [5]. Распространенность пограничной ГТГ (1,7-2,3 ммоль/л) и ГТГ (>2,3 ммоль/л) составила 20,0% и 19,5% соответственно у пациентов с СД2 на терапии статинами [6].

Обширное исследование с участием около 70 тыс. человек показало, что ГТГ встречается

у пациентов с СД2 в два раза чаще, чем у лиц не страдающих СД2. Наличие ГТГ, в свою очередь, способствует более быстрому прогрессированию атеросклероза [3].

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. У пациентов с контролируемыми уровнями ХС ЛВП на фоне применения симвастатина наблюдался более высокий риск развития осложнений ССЗ (более 70%) при недостижении целевых значений ТГ и ХС ЛВП [7, 8]. Исследования также подтверждают, что повышенные уровни липопротеидов, богатых ТГ, и остаточного холестерина (рассчитанного как отличный от ХС ЛВП плюс ХС ЛВП относительно общего холестерина [ОХ]) приводили к повышенному риску развития осложнений ССЗ и смертности от любой причины [9, 10]. Следовательно, оптимизация дополнительных целей терапии у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ должна считаться главным приоритетом, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛВП [11].

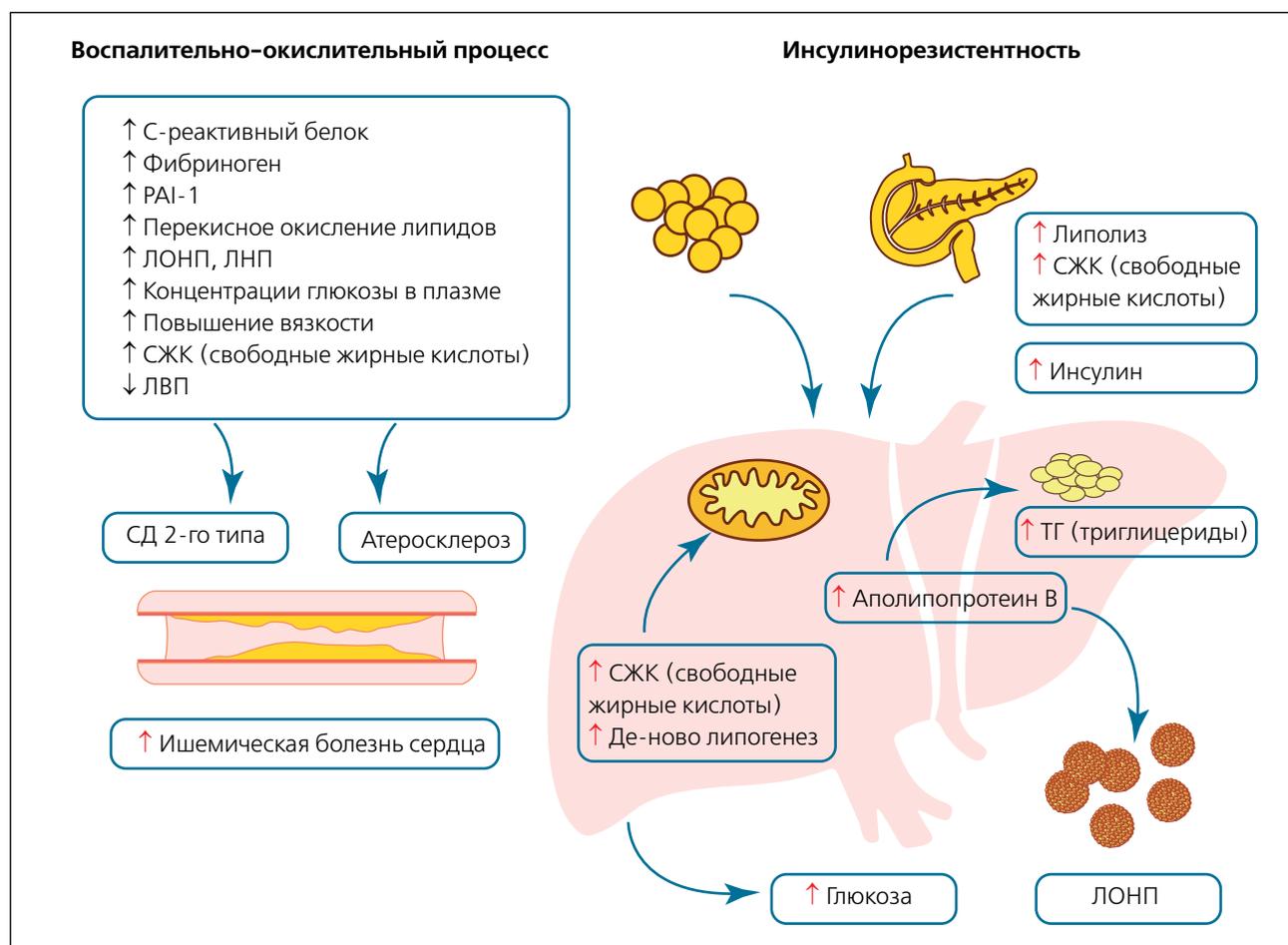
Триглицериды – независимый фактор риска ССЗ у пациентов с СД2

Инсулинорезистентность способствует увеличению образования ТГ. Инсулин стимулирует функцию липопротеинлипазы, поэтому инсулинорезистентность способствует субоптимальному метаболизму ЛОНП [12; 13]. Чрезмерное высвобождение свободных жирных кислот в условиях инсулинорезистентности, вероятно, является основным фактором развития дислипидемии при СД и других инсулинозависимых состояниях, таких как ожирение [13].

ГТГ может возникать из-за избыточной продукции ЛОНП и/или неэффективного липолиза. Липопротеиды, богатые ТГ, участвуют в метаболизме ЛНП и ЛВП, что приводит к обогащению ТГ частиц ЛНП и ЛВП. Вследствие последующего воздействия печеночной липазы, ЛНП становятся мелкими, плотными и более атерогенными [14, 15]. В целом это приводит к классической триаде: повышенный уровень ТГ, низкий уровень ЛВП и небольшое количество плотных ЛНП, что характеризует диабетическую дислипидемию. Также отмечено, что повышенное содержание ТГ способствует развитию воспаления, ишемической болезни сердца (ИБС) и повреждению сосудистой стенки [16]. На рисунке 1 схематично представлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью, метаболической дислипидемией и воспалительными процессами.

Эпидемиологические исследования показали корреляцию между повышенным уровнем ТГ и ССЗ у пациентов с СД2 типа. Было показано, что ГТГ является важным модифицируемым фактором риска, определяющим сосудистый риск у пациентов

Рисунок 1. Связь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена и запуск воспалительно-окислительных процессов



Примечания: ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды; PAI-1 – основной антагонист тканевого активатора плазминогена.

с инсультом атеротромботического генеза даже при проведении терапии статинами. При этом повышение уровня ТГ на 0,1 ммоль/л было связано со значимым повышением рисков ИБС, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий на 27%, 22% и 38% соответственно (при прямом измерении ТГ) [16]. Повышение уровня ТГ на каждые 0,6 ммоль/л было связано с 3,2% (отношение рисков (ОР) 1,032; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,001–1,065) увеличения смертности по причине ССЗ/инфаркта миокарда/инсульта и 5,8% (ОР 1,058; 95% ДИ): 1,014–1,105) увеличения смертности от ССЗ [4]. Таким образом, была еще раз продемонстрирована прямая корреляция уровней ТГ и риска MACE (Major Adverse Cardiac Events) у пациентов с СД2. Повышенный уровень триглицеридов (при измерении натошак) положительно связан с риском смертности от ССЗ у людей с диабетом [11]. ХС нелВП повышается, в том числе за счет увеличения уровня ТГ, и достижение целевого уровня ХС нелВП невозможно без одновременного достижения целевого уровня ТГ и ХС ЛНП [18].

Снижение риска ССЗ у пациентов с СД2 при снижении уровня ТГ

Риск сердечно-сосудистых событий может быть снижен с помощью комбинированной терапии, направленной на снижение уровня ТГ. Одним из вариантов комбинированной терапии является статин + фенофибрат у пациентов с СД2, имеющих ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП. Об этом свидетельствуют данные исследования ACCORD-Lipid, в котором приняли участие более 5000 пациентов с СД2 [7].

В указанном исследовании сравнивались группы применения симвастатин + фенофибрат (группа фенофибрат) и симвастатин + плацебо (группа плацебо). Частота сердечно-сосудистых событий была намного выше в подгруппе плацебо со значительной дислипидемией по сравнению с плацебо без дислипидемии (17,3% против 10,0% соответственно). Лечение фенофибратом ассоциировалось со снижением частоты событий на 31% в группе со значительной дислипидемией по сравнению с плацебо на фоне приема симвастатина. Кроме того, авторы сделали вывод

о том, что наличие диабетической нефропатии, ретинопатии и/или нарушения микроциркуляции в нижних конечностях может служить основанием для рассмотрения вопроса о терапии фенофибратом у пациентов с СД2 и ГТГ [19]. По данным дополнительного анализа 2022 года, комбинированная терапия (фенофибрат и статин) снижала совокупную частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 по сравнению с монотерапией симвастатином. Этот эффект наблюдался преимущественно у пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию [8]. Аналогичные данные получены в исследованиях реальной клинической практики [19; 20].

В расширенном исследовании ACCORDION оценили результаты лечения у 853 пациентов с СД2 и дислипидемией. Большинство участников продолжали принимать статины, но лишь немногие принимали фенофибрат. Показатели заболеваемости в группе фенофибрата были ниже в отношении смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и серьезных событий ишемической болезни сердца по сравнению с группой плацебо. Так, скорректированный риск смерти от всех причин снижался на 35% при приеме фенофибрата по сравнению с плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94; $p=0,02$) [19].

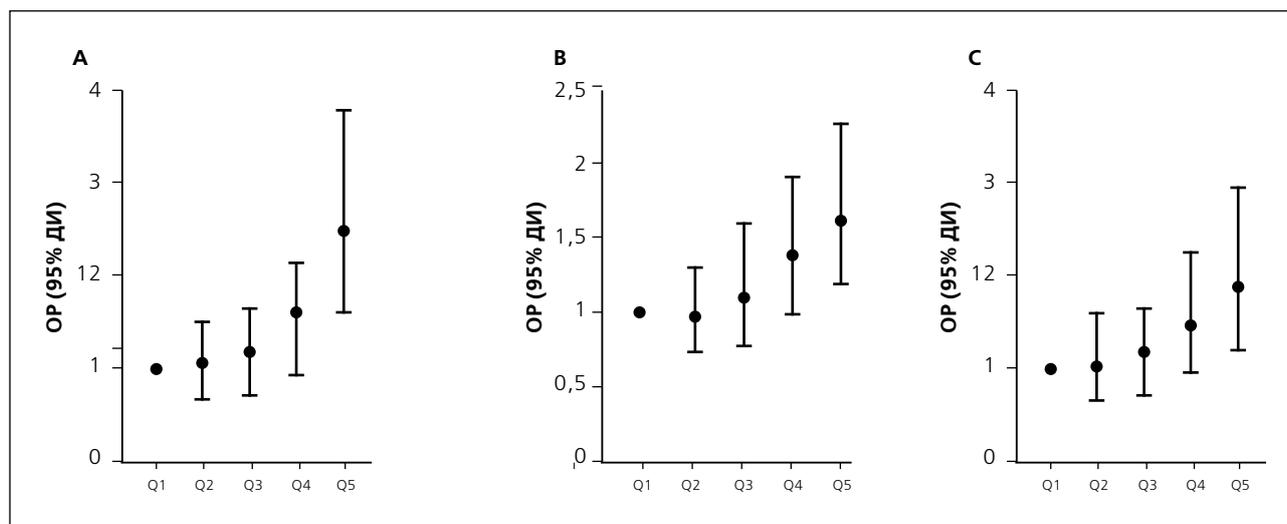
При изучении долгосрочной клинической эффективности фенофибрата в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов у более чем 63 000 пациентов с СД2 было выявлено, что частота первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, чрескожная коронарная реваскуляризация и СС-смерть) была значимо меньше у пациентов, принимавших фенофибрат,

по сравнению с теми, кто не принимал фенофибрат, 13,4 против 15,5 на 1000 пациенто-лет, ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94; $p=0,01$. Аналогичные результаты были получены по причине ССЗ (1,8 против 3,1 на 1000 пациенто-лет, ОР 0,59; 95% ДИ 0,35–0,99; $p=0,0446$), смертности от всех причин (7,6 против 15,3 на 1000 пациенто-лет, ОР 0,44; 95% ДИ: 0,34–0,56; $p<0,0001$) и инсульта (6,5 против 8,6 на 1000 пациенто-лет, ОР 0,62; 95% ДИ: 0,46–0,83; $p=0,0015$). Таким образом, использование фенофибрата было связано с более низким уровнем общей и сердечной смертности, а также сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 в течение 3-летнего наблюдения в реальных больших популяциях [21]. Триглицериды могут быть терапевтической мишенью для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у людей с СД2 и ГТГ [11].

ТГ – независимый фактор риска микрососудистых осложнений СД2

Исследование Li J, et al. [22], направленное на изучение корреляции между липидным профилем и микрососудистыми осложнениями ($n=1096$), выявило значимую связь между высокими уровнями ТГ и нефропатией, ДР и периферической нейропатией после поправки на уровень HbA1c, артериальную гипертензию, возраст, пол, продолжительность СД2, индекс массы тела (ИМТ) и медикаментозное лечение. Отношения шансов (ОШ) высоких уровней ТГ составили 2,447, 2,267 и 2,252 (95% ДИ: 1,648–3,633, 1,406–3,655, 1,472–3,445) для повышенного риска нефропатии, ДР и периферической нейропатии соответственно (рис. 2).

Рисунок 2. Оценка риска различных уровней ТГ



Примечания: Q₁: 0–1,12 ммоль/л, Q₂: 1,13–1,59 ммоль/л, Q₃: 1,60–2,06 ммоль/л, Q₄: 2,07–2,98 ммоль/л, Q₅: 2,99–14,93 ммоль/л) для нефропатии (A), ДР (B) и периферической нейропатии (C). С поправкой на возраст, пол, продолжительность СД2, лечение, артериальную гипертензию, ИМТ и уровень HbA1c [22].

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия в настоящее время является основной причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по частоте причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулярной дегенерации и глаукомы). Метаанализ 41 исследования (48 995 пациентов с СД2) показывает увеличение частоты слепоты и слабо зрения вследствие диабетического поражения сетчатки [23]. Частота микрососудистых осложнений увеличивается с повышением уровня HbA1c, при этом концентрация липидов в сыворотке также варьирует в зависимости от HbA1c [24]. В то же время в исследовании Li J, et al. в группе пациентов с диабетическими микрососудистыми осложнениями наблюдалась большая частота дислипидемии по сравнению с контрольной группой, а высокие уровни ТГ повышали риск развития диабетической ретинопатии [22]. По этой причине при СД2 с ретинопатией или без нее рекомендуется строгий контроль уровня HbA1c и липидов в сыворотке и их коррекция с помощью модификации образа жизни и/или фармакологических средств [25].

Фибраты как средство коррекции дислипидемии используются для снижения уровня триглицеридов и повышения уровня липопротеидов высокой плотности. При этом в ряде исследований были получены данные о высокой эффективности применения фенофибрата для профилактики прогрессирования поражений глазного дна диабетического генеза и снижения потребности в лазерном лечении [26; 27]. Так, в исследовании FIELD (9795 пациентов с СД2) лечение фенофибратом уменьшало потребность в лазерной коагуляции сетчатки на 31% и частоту прогрессирования имеющейся ДР – на 79%, а исследование ACCORD-EYE (1593 больных с СД2) показало снижение прогрессирования ДР на 40% у больных, получавших терапию фенофибратом и симвастатином, по сравнению с группой симвастатин в комбинации с плацебо [25; 28; 29].

Оба исследования подтвердили эффективность применения фенофибрата у пациентов с непролиферативной ДР (от фоновой до тяжелой). Поэтому фенофибрат – единственный препарат, включенный в рекомендации ретинальных специалистов EURORETINA по ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком как средство профилактики прогрессирования диабетических поражений сетчатки [30].

В последующем крупном исследовании (5835 пациентов – основная группа и 144 417 – контрольная) применение фенофибрата снижало риск развития пролиферативной и угрожающей зрению ДР на 24% и 8% соответственно [31].

Комбинированная терапия статинами и фенофибратом значимо снижала риск прогрессирования ДР до клинически значимых состояний

(по сравнению с монотерапией статинами) у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом. Так, риск кровоизлияния в стекловидное тело снижался на 14%, потребность в витреальной хирургии – на 11%, лазерной коагуляции сетчатки – на 14%, интравитреальных инъекциях – на 27%. Риск возникновения ДР снижался на 12% при приеме фенофибрата [32].

Таким образом, ГТГ является фактором риска развития и прогрессирования ДР. Пациентам с СД2 и ДР необходимо регулярно обследоваться на предмет нарушений липидного спектра, а интенсификация гиполипидемической терапии с фокусом на коррекцию ГТГ является дополнительной профилактической опцией, снижающей темпы прогрессирования диабетических поражений сетчатки. Данный подход отражен в российских клинических рекомендациях, где указана необходимость контроля уровня ТГ и оптимизации гиполипидемической терапии [33]. Опыт применения фенофибрата показывает, что препарат эффективен как для коррекции показателей липидного обмена крови, так и профилактики диабетической ретинопатии, и, как следствие, для контроля осложнений СД2, связанных с нарушениями липидного обмена [25; 31]. Длительное и регулярное применение фенофибрата снижает риск возникновения и прогрессирования ретинопатии, а также потребность в интравитреальных инъекциях, лазерной коагуляции сетчатки и витреальной хирургии у пациентов с СД2 [32; 34-37]

Нефропатия

По данным литературы, вариабельность уровня ТГ связана с изменением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и частотой альбуминурии у пациентов с СД2. Вариабельность постпрандиального уровня ТГ от визита к визиту оставалась значимым предиктором снижения рСКФ при СД2 даже после поправки на сопутствующие факторы. Кроме того, была значимо связана с частотой микроальбуминурии. Вариабельность уровня ТГ является еще одним фактором метаболического синдрома и может быть связана с колебаниями других метаболических показателей [38]. На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а уровни ХС ЛВП снижены. Для ХБП характерно увеличение уровня Лп(а). Пациенты с ХБП 3-5-й стадии имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск [33].

Ретроспективное исследование, проводимое в Италии с участием 15 362 пациентов, обращает внимание на вероятность тесной связи более низких уровней ХС ЛВП с риском диабетической болезни почек, особенно когда возникает альбуминурия. Концентрация ТГ ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) повышала риск альбуминурии на 19% и развития низкой рСКФ или альбуминурии на 35%, риск, связанный с низким уровнем холестерина ЛВП,

составлял 24% для альбуминурии и 44% для обоих отклонений [39].

Связь между почечной дисфункцией и дислипидемией была описана в гипотезе липидной нефротоксичности [40]. Так, имеются данные о том, что накопление липидов в почках может вызывать структурные и функциональные изменения в мезангиальных клетках, подоцитах и клетках проксимальных канальцев. Таким образом, эктопическое отложение липидов наносит вред клеткам-мишеням и органам и способствует неадекватным реакциям клеток на механические силы гиперfiltrации, что приводит к истощению подоцитов, протеинурии, фокальному сегментарному гломерулосклерозу и интерстициальному фиброзу.

В связи с этим целесообразно применять препараты для контроля нарушений липидного обмена и состояния функции почек. Действительно, исследование DAIS продемонстрировало, что применение фенофибрата значительно уменьшало экскрецию альбумина (8% по сравнению с 18% у плацебо, $p < 0,05$) [41].

В то же время следует учитывать, что применение фенофибрата противопоказано пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек. В таких случаях возможно применение препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), показавших эффективность в том числе у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Так, в исследовании REDUCE-IT RENAL [42] у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин, 1,73 м², получавших икозапентэтил, наблюдали снижение риска фатальных и нефатальных ишемических событий на 29% по сравнению с плацебо.

Согласно инструкции по медицинскому применению фенофибрата при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин необходима коррекция дозы фенофибрата вдвое, в связи с этим таким пациентам возможно применение лекарственного препарата омега-3 ПНЖК [43]. Согласно рекомендациям KDOQI взрослым с ХБП на гемодиализе рекомендовано назначение 1,3–4 г/сут омега-3-ПНЖК для снижения уровня ТГ и ХС ЛНП и повышения уровня ХС ЛВП. Взрослым с ХБП 3-5 стадий рекомендовано назначение ~2 г/день омега-3-ПНЖК для снижения уровня ТГ [33; 44]. Данные свидетельствуют о том, что омега-3 ПНЖК могут противодействовать дисрегуляции адипокинов, которая возникает при ожирении и связанных с ним заболеваниях, таких как СД2. Кроме того, прием омега-3 ПНЖК оказывает эффект нормализации уровней липидов [45]. Таким образом, прием фенофибрата или, при противопоказаниях, омега-3 ПНЖК способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой системы, благодаря чему снижаются риски развития ССЗ у пациентов с СД2. Анализ подгрупп на изменение уровней холестерина неЛВП через 8 недель терапии розувастатином (20 мг/день) плюс омега-3 ПНЖК (4 г/день) (препарат ROSUMEGA) обнаружил большой

эффект снижения уровня холестерина неЛВП, чем монотерапия розувастатином, что было отмечено в подгруппах пациентов с СД2, пациентов без ХБП, пациенток женского пола и пациентов пожилого возраста [46].

В российских рекомендациях отмечается необходимость назначения лекарственного препарата омега-3 ПНЖК пациентам с ХБП 1-4 стадии и уровнем ТГ $> 1,7$ ммоль/л [33].

Современное воззрение

Пемафибрат – новый представитель семейства фибратов, который тем не менее отличается от фенофибрата по многим параметрам, таким как структура, механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика и пр. К сожалению, масштабное исследование PROMINENT, где изучалось влияние пемафибрата на уровень триглицеридов с целью уменьшения риска нежелательных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы [47], было остановлено по причине отсутствия целесообразности по итогам промежуточной оценки [48]. Основным объяснением отсутствия положительных результатов по влиянию на ССЗ являлось то, что пемафибрат не показал эффективности в отношении снижения ХС ЛНП и Апо-В, даже наоборот, эти показатели повышались на протяжении 3,4 года, по сравнению с плацебо, хотя в отношении ТГ эффективность была высокой (-31,1% в группе лечения, по сравнению с -6,9% в группе плацебо).

Неудачу пемафибрата нельзя экстраполировать на остальные фибраты, поскольку в отношении, например, фенофибрата несколькими исследованиями была доказана как эффективность в отношении сердечно-сосудистых событий, так и хороший профиль безопасности [7; 21; 49; 50; 51]. Кроме того, как обсуждалось выше, пемафибрат и фенофибрат не эквивалентны друг другу. Прекращение исследования PROMINENT подтверждает, что фенофибрат остается препаратом выбора в классе фибратов, поскольку демонстрирует лучший результат по сравнению с другими фибратами и новым классом модуляторов SPARM (пемафибратом).

Важно отметить, что рекомендации ESC сохраняют фокус на терапию, направленную на коррекцию ТГ, и рекомендуют использовать препараты с эйкозапентаеновой кислотой [52]. Препаратов на основе ЭПК в качестве единственного активного ингредиента в РФ не зарегистрировано. Из комбинированных препаратов, содержащих ЭПК, на фармацевтическом рынке РФ в настоящее время доступен единственный препарат Омакор, который представляет собой комбинацию эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) со сходной эффективностью в отношении снижения уровня ТГ. Несмотря на разное содержание ЭПК и ДГК в монопрепарате по сравнению с комбинированным препаратом, они демонстрируют

эквивалентное снижение уровня триглицеридов, это продемонстрировано в прямом сравнительном исследовании DEFEAT Trial [17].

В 2023 году Американская ассоциация клинической эндокринологии опубликовала Консенсусное заявление, где в алгоритме контроля дислипидемии отмечает необходимость достижения целевого уровня триглицеридов 1,7 ммоль/л. При уровне ТГ >200 мг/дл, (2,3 ммоль/л) и терапии максимально переносимой дозой статинов в комплексе с поддержанием оптимального уровня глюкозы, рекомендуется строгое соблюдение здоровой диеты (например, отказ от простых углеводов, фруктовых соков и алкоголя), прием фенофибрата и/или высоких доз омега-3 (в соответствии с назначением врача). Эти меры могут помочь достижению целей по уровням ТГ и ХС нЛВП. В документе отдельно подчеркивается, что безрецептурные добавки с рыбьим жиром не одобрены FDA для лечения ГТГ [51].

В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [33] прием омега-3 ПНЖК рекомендован пациентам высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статином уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л. В то же время пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на терапии статином рекомендовано

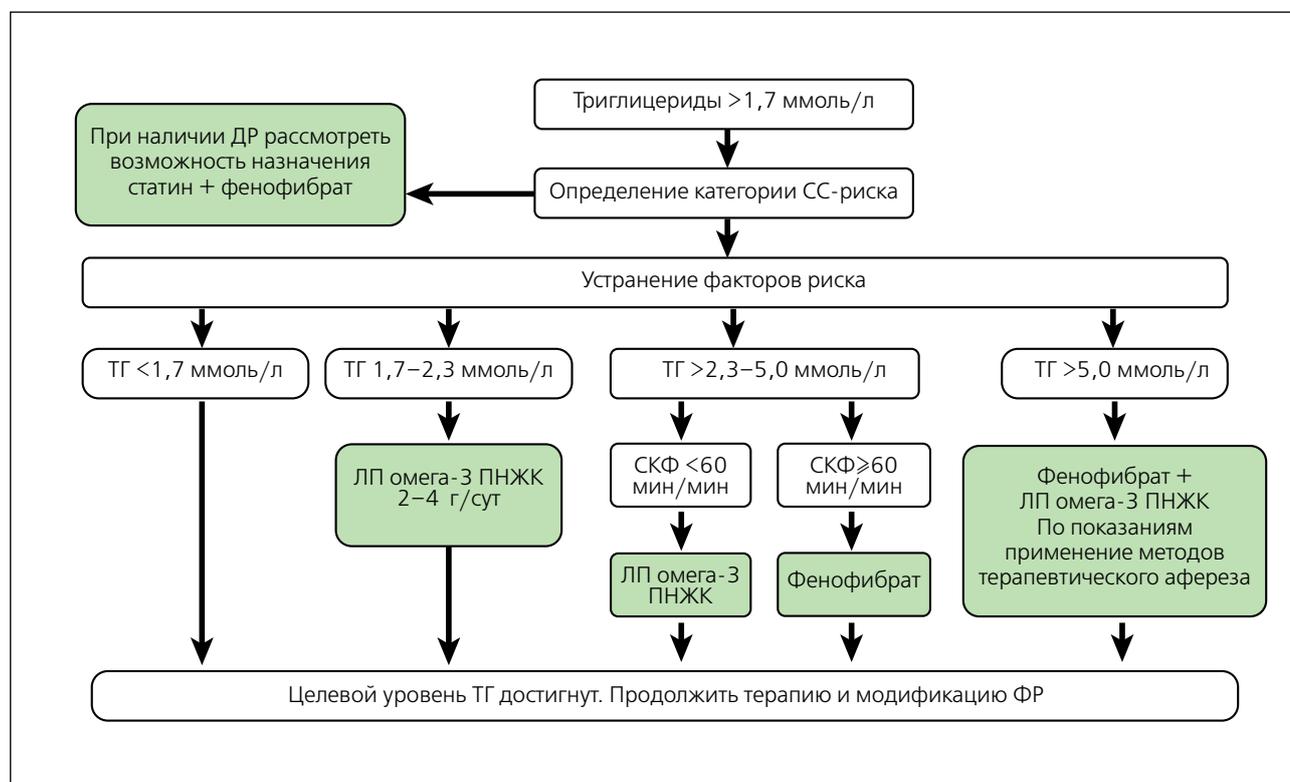
добавить фенофибрат (предпочтительно в одной таблетке, например, зарегистрированной комбинацией розувастатин + фенофибрат) или препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день, а пациентам с уровнем ТГ >5,0 ммоль/л, рекомендовано назначить фенофибрат и препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день.

С учетом вышеизложенных положений Советом экспертов предложен алгоритм коррекции ГТГ при СД2 с учетом коморбидных состояний (рис. 3).

Основные выводы по итогам междисциплинарного Совета экспертов

- Триглицериды являются целевым показателем для пациентов любой категории риска, в том числе для пациентов с СД2.
- Для пациентов с СД2 контроль и достижение целевого уровня необходимо для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.
- При уровне ТГ >2,3 ммоль/л, несмотря на максимально переносимую терапию статинами, оптимальный контроль уровня глюкозы, строгое соблюдение здоровой диеты (например, отказ от простых углеводов, фруктовых соков и алкоголя), применение фенофибрата

Рисунок 3. Алгоритм коррекции ГТГ при СД2 с учетом коморбидных состояний



Примечания: под устранением факторов риска понимаются: терапия статинами в максимально переносимых дозах до достижения ЦУ, модификация образа жизни с целью контроля ССЗ. СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; СС – сердечно-сосудистый; ДР – диабетическая ретинопатия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЛП – лекарственный препарат; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФР – факторы риска.

и/или высоких доз лекарственного препарата омега-3 ПНЖК позволяют достичь целей по уровням ТГ и ХС нЛВП.

- Выбор терапевтической тактики должен быть основан на уровне триглицеридов после применения статинотерапии и учитывать коморбидные состояния пациента.
- ГТГ является фактором риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, в связи с этим необходимо внедрение регулярного измерения и контроля липидного спектра у пациентов с СД2 и поражением органов зрения.
- Коррекция ГТГ с помощью фенофибрата позволяет снизить риск прогрессирования диабетической ретинопатии.
- Для пациентов с СД2 и ХБП 3–5 стадии рационально рассмотреть применение лекарственного препарата омега-3 ПНЖК с целью коррекции ГТГ.
- Для пациентов с СД2, диабетической ретинопатией и уровнем триглицеридов выше 2,3 ммоль/л целесообразно рассмотреть инициальное применение комбинации статинов + фенофибрат (преимущественно в одной таблетке).
- При недостижении целевых показателей на фоне медикаментозной терапии показано применение методов терапевтического афереза.

Заключение

Для пациентов с СД2 характерен особый липидный профиль, характеризующийся повышением уровня ТГ. ГТГ высоко распространена и способствует прогрессированию атеросклероза

и поражению органов-мишеней. Совет экспертов рассмотрел и утвердил алгоритм снижения уровня триглицеридов с учетом коморбидных состояний при СД2 с фокусом на достижение целевых значений по уровню триглицеридов менее 1,7 ммоль/л. Для пациентов высокого и очень высокого риска после инициации терапии статинами в оптимальных дозах рационально рассмотреть терапию, направленную на достижение уровней ХС ЛНП и триглицеридов одновременно. Применение препаратов, направленных на коррекцию уровня триглицеридов как мишени терапии, позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. На данный момент в РФ зарегистрировано 3 препарата: фенофибрат, фиксированная комбинация розувастатина (10 мг) и фенофибрата (145 мг) и лекарственный препарат омега-3 ПНЖК, которые могут быть рекомендованы для коррекции ГТГ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Conflict of interest

No conflict of interest is declared.

Список литературы / References

1. Dedov II, Sbestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. In Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>).
2. Vergus B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
3. Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205709. doi: 10.1371/journal.pone.0205709.
4. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borün J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551.

5. Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C, et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). *Am J Cardiol.* 2020;132:36-43. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.005.
6. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2307-2314. doi: 10.2337/dc19-0501.
7. 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: 10.2217/clp.10.84.
8. Ferreira JP, Vasques-Nyvoa F, Ferrzo D, Saraiva F, Falczo-Pires I, Neves JS, et al. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1584-1591. doi: 10.2337/dc21-1977.
9. Nuyujukian DS, Zhou J, Koska J, Reaven P. 1240-P: Triglyceride Variability and Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes - Results from the ACCORD Trial. *Diabetes.* 2023;72(1):1240-P. doi: 10.2337/db23-1240-P.
10. Morieri ML, Shab HS, Sjaarda J, Lenzini PA, Campbell H, Motsinger-Reif AA, et al. PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD-Lipid. *Diabetes.* 2020;69(4):771-783. doi: 10.2337/db19-0973.
11. Wang Y, Fang Y, Magliano DJ, Gharbar FJ, Sobey CG, Drummond GR, Golledge J. Fasting triglycerides are positively associated with cardiovascular mortality risk in people with diabetes. *Cardiovasc Res.* 2023;119(3):826-834. doi: 10.1093/cvr/cvac124.
12. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes.* 2019;10(5):280-290. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.280.
13. Balder Y, Vignoli A, Tenori L, Luchinat C, Saccenti E. Exploration of Blood Lipoprotein and Lipid Fraction Profiles in Healthy Subjects through Integrated Univariate, Multivariate, and Network Analysis Reveals Association of Lipase Activity and Cholesterol Esterification with Sex and Age. *Metabolites.* 2021;11:326.
14. Alexopoulos AS, Qamar A, Hutchins K, Crowley MJ, Batch BC, Guyton JR. Triglycerides: Emerging Targets in Diabetes Care? Review of Moderate Hypertriglyceridemia in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(4):13. doi: 10.1007/s11892-019-1136-3.
15. Hoshino T, Ishizuka K, Toi S, Mizuno T, Nishimura A, Wako S, et al. Prognostic Role of Hypertriglyceridemia in Patients With Stroke of Atherothrombotic Origin. *Neurology.* 2022;98(16):e1660-e1669. doi: 10.1212/WNL.0000000000200112.
16. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated LDL Triglycerides and Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(2):136-152. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.019.
17. Sezai A, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Obata K, Kanno S, et al. Long-term comparison of ethyl icosapentate vs Omega-3-Acid ethyl in patients with cardiovascular disease and hypertriglyceridemia (DEFAT trial). *Circ J.* 2019;83(6):1368-1376.
18. Morieri ML, Rigato M, Fagarazzi C, Avogaro A, Fadini GP. Fibrate use is associated with a lower incidence of heart failure: A real-world study among people with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2023;379(1):S191. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.633.
19. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):28. doi: 10.1186/s12933-020-01002-x.
20. Liu X, Zhang J, Zhou W, Liu J, Wang Y. Effect of fenofibrate on blood lipid, sICAM-1, ET-1 and prognosis in chronic heart failure patients complicated with diabetes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023;69(2):110-114. doi: 10.14715/cmb/2023.69.2.18.
21. Jo SH, Nam H, Lee J, Park S, Lee J, Kyoung DS. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1868-1876. doi: 10.2337/dc20-1533.
22. Li J, Shi L, Zhao G, Sun F, Nie Z, Ge Z, Gao B, Yang Y. High triglyceride levels increase the risk of diabetic microvascular complications: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):109. doi: 10.1186/s12944-023-01873-5.
23. Yang QH, Zhang Y, Zhang XM, Li XR. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(2):302-311. doi: 10.18240/ijo.2019.02.19.
24. Gitay MN, Sobail A, Arzoo Y, Shakir MA. Changes in serum lipids with the onset and progression of Diabetic Retinopathy in Type-II Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2023;39(1):188-191. doi: 10.12669/pjms.39.1.6265.
25. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.

26. Shadrichev FE, Grigorieva NN, Sbklyarov EB, Kryaneva OYa. The use of fenofibrate in the prevention of the development of clinically significant changes in the retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmological statements*. 2010;3(2):17-26. In Russian. (Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Шклярков Е.Б., Крянева О.Я. Применение фенофибрат в профилактике развития клинически значимых изменений сетчатки у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(2):17-26).
27. Shadrichev FE, Rakhmanov VV, Grigorieva NN, Sbklyarov EB. Why might fenofibrate reduce the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes? *Ophthalmological statements*. 2010;3(2):53-59. In Russian. (Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Григорьева Н.Н., Шклярков Е.Б. Почему фенофибрат может снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа? *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(2):53-59).
28. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
29. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
30. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539.
31. Meer E, Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Association of Fenofibrate Use and the Risk of Progression to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):529-532. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.0633.
32. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101428. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101428.
33. Нарушения липидного обмена: клин. рек. МЗ РФ 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1.
34. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089-1100. doi: 10.2337/dc16-0024.
35. Stewart S, Lois N. Fenofibrate for Diabetic Retinopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(6):422-426. doi: 10.22608/APO.2018288.
36. Lin YC, Chen YC, Horng JT, Chen JM. Association of Fenofibrate and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8):385. doi: 10.3390/medicina56080385.
37. Rao BN, Quinn N, Januszewski AS, Peto T, Brazionis L, Aryal N, et al. Retinopathy risk calculators in the prediction of sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A FIELD substudy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109835. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109835.
38. Matsuoka-Uchiyama N, Uchida HA, Okamoto S, Onishi Y, Katayama K, Tsuchida-Nishiwaki M, et al. The Association of Postprandial Triglyceride Variability with Renal Dysfunction and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetic Mellitus: A Retrospective and Observational Study. *J Diabetes Res*. 2022;2022:3157841. doi: 10.1155/2022/3157841.
39. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Ceriello A, Genovese S, et al. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2278-2287. doi: 10.2337/dc16-1246.
40. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*. 1982;2(8311):1309-1311. doi: 10.1016/S0140-6736(82)91513-6.
41. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):485-493. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.004.
42. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560.
43. Instructions for medical use of the drug Traykor®, film-coated tablets, 145 mg. In Russian. Инструкция по медицинскому применению препарата Трайкор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. РУ: ЛСР-002450/0827.
44. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.

45. Jacobo-Cejudo MG, Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Pardo-Morales RV, Martínez-Carrillo BE, Harbige LS. Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Nutrients*. 2017;9(6):573. doi: 10.3390/nu9060573.
46. Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH, et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMacor in residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(1):83-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007.
47. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pema fibrate, a New Selective PPAR Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(1):5. doi: 10.1007/s11883-020-0823-5.
48. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zabarris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pema fibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645.
49. Gurevich VS, Koziołova NA, Ezbov MV, Sergienko IV, Alieva AS, Vavilova TV, et al. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;1(46):31-39. In Russian. (Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Езов М. В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В. и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;1(46):31-39). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003.
50. Ezbov MV, Arutyunov GP. Effectiveness and Safety of Fenofibrate in Routine Treatment of Patients with Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome. *Diseases*. 2023;11:140. doi: 10.3390/diseases11040140.
51. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
52. Marx N, Federici M, Schött K, Möller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.