

МЕРЫ, СНИЖАЮЩИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ПРЕДИАБЕТЕ

Р.Т. МАКИШЕВА

Тульский государственный университет, пр. Ленина, 92, Тула, 300012, e-mail: marta121@yandex.ru

Аннотация. Несмотря на успехи медицины, люди с диабетом имеют увеличение долгосрочной смертности на 50% в сравнении с пациентами без диабета. Целью этой статьи является определение комплекса мер, которые можно эффективно противопоставить угрозе преждевременной смерти при диабете. Уже на стадии преддиабета ткани тела подвергаются воздействию аномально высокого уровня инсулина в течение длительных периодов, которые могут сохраняться в течение многих лет. Гиперинсулинемия – причина инсулинорезистентности, сахарного диабета и ожирения. Люди с диабетом, которые принимают инсулин, умирают раньше, чем люди с диабетом, которые не принимают инсулин. Причины гиперинсулинемии складываются из высоких концентраций инсулина в крови с одной стороны и высокой чувствительности к инсулину с другой. Для уменьшения повышенной чувствительности тканей к инсулину необходимо: устранить белковый дефицит и тканевой голод; повысить адаптивность; соблюдать питьевой режим. Сохранение мышечной массы и силы является защитой от преждевременной смерти. Ввиду важности белковой массы для деятельности и долголетия, чрезвычайно важны меры по его сохранению и восполнению. Для предотвращения избытка инсулина важно ограничить стимуляцию секреции инсулина, факторы повреждения инсулоцитов, увеличить физическую активность, устранить передозировку инсулина и секретогогов.

Ключевые слова: сахарный диабет, преддиабет, гиперинсулинемия, предупреждение смертности.

MEASURES TO REDUCE THE CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES AND PREDIABETES

R.T. MAKISHEVA

Tula State University, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: marta121@yandex.ru

Abstract. Despite medical advances, people with diabetes have an increased long-term mortality by 50% compared to patients without diabetes. The purpose of this article is to define a set of measures that can effectively oppose the threat of premature death in diabetes. At the stage of pre-diabetes the tissues of body are exposed to abnormally high levels of insulin for prolonged periods, which can persist for many years. The hyperinsulinemia is the cause of insulin resistance, diabetes and obesity. People with diabetes who take insulin die earlier than people with diabetes who are not taking insulin. Causes of hyperinsulinemia consist of high concentrations of insulin in the blood with one hand and the high insulin sensitivity on the other. To reduce the increased sensitivity of tissues to insulin, it is necessary: to eliminate deficits and tissue protein hunger; improve adaptability; observe the drinking regime. Preservation of muscle mass and strength is protection against premature death. Due to the importance the protein mass for the activities and longevity, the measures for the conservation and replenishment are crucial. To prevent the excess insulin, it is important to limit the stimulation of insulin secretion, factors damage insulation, increase physical activity, eliminate the overdose of insulin and secretagogues.

Key words: diabetes, prediabetes, hyperinsulinemia, prevention of mortality.

Несмотря на успехи медицины, люди с *сахарным диабетом 2 типа* (СД2) имеют увеличение долгосрочной смертности на 50% в сравнении с пациентами без СД [21]. Риск смерти, обусловленный наличием СД, относится также к молодым больным с хорошим исходным состоянием *сердечно-сосудистой системы* (ССС) [13]. Целью этой статьи является определение комплекса мер, которые можно эффективно противопоставить угрозе преждевременной смерти при СД.

СД вызван недостаточностью действия инсулина. Однако, диагностика СД проводится по уровню глюкозы. Повышение сахара при введении инсулина долгое время объясняли ухудшением её утилизации клетками. Теперь же стало ясно, что гипергликемия не отражает недостаточность инсулина и обусловлена множеством причин. Описан октет механизмов повышения уровня глюкозы [18]. Правильнее понимать гипергликемию как реакцию на энергетическую недостаточность и системный запрос на резервы и энергию. Как ни парадоксально, но следует признать, что глюкозы при СД не хватает. Именно поэтому она упреждающе выбрасывается в кровь из депо гликогена и образуется в ходе глюконеогенеза. Экспериментально показано, что глюкоза оказывает кардиопротективное действие [29]. Упреждающее повышение уровня глюкозы связано с длительным повышением уровня инсулина в крови. Термин «пре-

диабет» это состояние, когда ткани тела подвергаются аномально высокие уровни инсулина в течение длительных периодов, которые могут сохраняться в течение многих лет [14]. Гиперинсулинемия – причина инсулинорезистентности, СД и ожирения [4, 17, 26, 27]. Люди с СД2, которые принимают инсулин умирают раньше, чем люди с СД2, которые не принимают инсулин [12].

Причины гиперинсулинемии складываются из высоких концентраций инсулина в крови с одной стороны и высокой чувствительности к инсулину с другой (рис. 1).

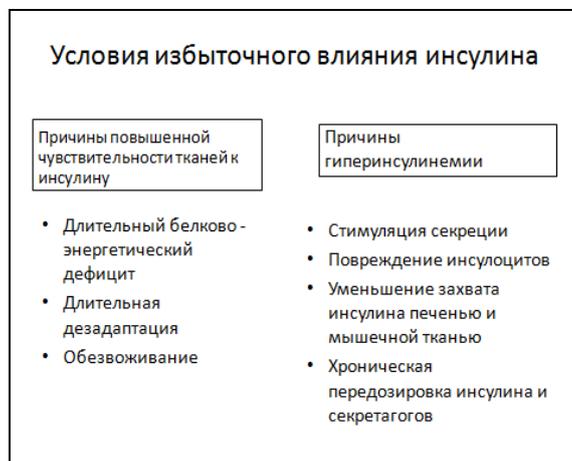


Рис. 1. Условия избыточного влияния инсулина

Пациенты с диабетом и преддиабетом потребляют пищу с высоким содержанием калорийности, углеводов и жиров, но более низким потреблением белков и клетчатки [31]. Это сообщение описывает присутствие в повседневной жизни людей, склонных к СД, обеих причин гиперинсулинемии. Повышенные количества инсулиновых рецепторов обнаружено при стрессе, ожоговой болезни, беременности, голоде [8]. Исключительная важность определения пищевого статуса вытекает из его влияния на клинические исходы – заболеваемость и смертность. В группе пациентов с низкими показателями маркеров питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций. Было показано, что концентрация альбумина сыворотки является наиболее прогностически значимым предиктором смертности. При уровне альбумина менее 25 г/л риск смерти пациента был в 20 раз выше, чем у больных с концентрацией альбумина более 40 г/л. Повышение уровня альбумина на 5 г/л уменьшало риск летального исхода в 2 раза [1, 7].

Вплоть до 1990-х годов высказывались серьезные сомнения о том, стоит ли снижать гликемию до нормального (недиабетического) уровня, если ее умеренное повышение не сопровождается выраженными симптомами. Достижение гликемии, близкой к норме, стало рекомендуемой целью лечения после исследований *DCCT* и *UKPDS*. Интенсификация терапии сопровождается значительным возрастанием гиперинсулинемии и вызываемой ею гипогликемии. Длительное время угрожающее влияние гипогликемии на ССС для пациентов с СД2 недооценивалось. В последующем были проведены ряд целенаправленных исследований для оценки риска (табл. 1), которые определили, что эпизоды тяжелой гипогликемии у больных СД2 ассоциированы с последующим увеличением смертности.

Таблица 1

Оценка кардиоваскулярного риска при рандомизированных исследованиях 2000-2008 гг.

	<i>ADVANCE</i>	<i>ACCORD</i>	<i>VADT</i>
Продолжительность инсулинотерапии к началу исследования (%)	1,5	35	52
Пациенты на инсулинотерапии при окончании исследования (%) интенсивное лечение / стандартное	40/24	77/55	89/0,74
Тяжелая гипогликемия (%) интенсивное лечение / стандартное	2,7/1,5	16,2/5,1	21,1/9,9
Динамика веса (кг) интенсивное лечение / стандартное	-0,1/-1,0	+3,5/+0,4	+7,8/+3,4
Риск смертельного исхода	0,93	1,22	1,07

Темпы снижения уровня гликированного гемоглобина (*HbA1C*) так и не были определены ни одним из протоколов лечения СД2. Тем не менее, снижение на более чем 2% в год коррелирует с прогрес-

сирующим ухудшением когнитивных функций у пациентов с СД2. У больных СД2 риск развития деменции может быть непосредственно связан с назначением инсулинотерапии [11].

Большинство гипогликемий, зафиксированных при непрерывном мониторинговании глюкозы, не распознавались больными и отмечены у 79% больных на базис-болюсной инсулинотерапии, у 69% – на терапии базальным инсулином и у 67% пациентов, получающих фиксированные смеси инсулинов [2]. Гипогликемия участвует в развитии ночной внезапной смерти у больных СД 1 типа, вследствие нарушения сердечного ритма [23].

Гипогликемия – не столько признак низкого сахара, сколько быстрого падения его уровня. Снижение гликемии быстрее, чем на 4 ммоль/л в час, способствует отеку головного мозга при инсулинотерапии больного с кетоацидозом. Симптомы гипогликемии возникают при самых разных показателях гликемии, отражая не критический уровень дефицита энергии, а скорость утилизации.

Показатели смертности выше при увеличении дозы инсулина (табл. 2) [20].

Таблица 2

Показатели смертности в зависимости от суточной дозы инсулина

Доза инсулина, единиц в день	<25	от 25 до <50	от 50 до <75	от 75 до <100	100 единиц в день
Смертность, на 1000 человеко-лет	46	39	27	32	
Показатели смертности с поправкой на базовые ковариаты,	референтная группа	1,41 [95% ДИ1, 12-1,78]	1,37 [1,04-1,80]	1,85 [1,35-2,53]	2,16 [1, 58-2,93]
<i>p</i> >0, 05 для всех; средняя скорость 31 смертей на 1000 человеко-лет [95% ДИ 29 -33]).					

Очевидная выгода от интенсивного снижения уровня *HbA1c* в плазме крови все же отсутствует [16]. Существуют серьезные опасения, что жесткий контроль за концентрацией *HbA1c* в плазме крови (в среднем на уровне около 7% и ниже) может ассоциироваться с ухудшением показателя выживаемости пациентов с СН независимо от их возраста. Повышение уровня *HbA1c* у пациентов с СД и уже имевшейся манифестной СН сопровождается улучшением прогноза [19]. Добавление инсулинотерапии к лечению метформином ассоциировано с повышением риска различных несмертельных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности пациентов с СД2 [28].

Современный итог интенсивной терапии СД – метаболический парадокс. В условиях комплексного лечения СД и нормализации углеводного обмена микроциркуляторные повреждения сохраняются, полной репарации мембранных систем не наступает, разрушительные процессы в тканях продолжают.

Гипогликемия и гиперинсулинемия сопровождаются гибелью нейронов и цитотоксичностью в развивающемся мозге, хроническая гипогликемия может привести к необратимым повреждениям мозга, а результаты гиперинсулинемии различного функционального снижения в ЦНС [14]. На протяжении многих лет занимаясь проблемой гиперинсулинемии, мы экспериментально подтвердили развитие ишемических изменений в головном мозге после введения инсулина [6] (рис. 2).

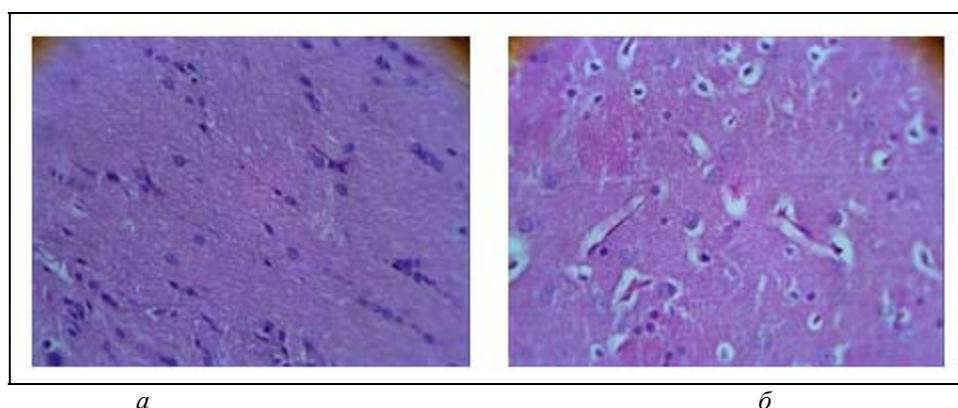


Рис. 2. а) Мозг крысы. Контроль. Окраска гематоксилин – эозин ув. ×320,
 б) Мозг крысы. Влияние инсулина. Окраска гематоксилин – эозин ув. ×320. Полнокровие сосудов, клетки полиморфные с выраженными дистрофическими гидропическими изменениями, острая церебральная недостаточность и ишемия мозга

Даже начальное снижение функции почек сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Клубочковая гиперфилтрация и канальцевая гипертрофия могут сохраняться у пациентов с СД1 даже после достижения эугликемии при агрессивной инсулинотерапии [3]. Именно эти признаки обнаружены нами в эксперименте под влиянием инсулина [5] (рис. 3).

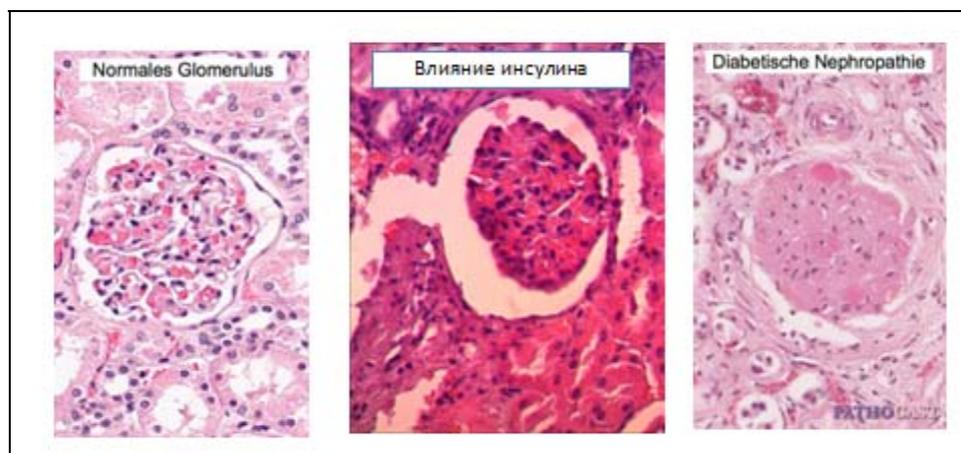


Рис. 3. Сравнение морфологии почечного клубочка в норме (слева), с признаками клубочковой гиперфилтрации и коллабирования петель под влиянием инсулина (по центру) и клубочек с признаками гломерулосклероза (справа)

Клубочковая гиперфилтрация сопряжена с артериальной гипертензией. Мета-анализ показал, что влияние антигипертензивной терапии на смертность, сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца ослаблялась при систолическом артериальном давлении менее 140 мм рт.ст., лечение повышает риск сердечно-сосудистой смерти. Не обнаружено различий между ингибиторами ангиотензинпревращающего фактора, блокаторами рецепторов ангиотензина, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками в предотвращении всех причин или сердечно-сосудистой смертности [15].

Меры, которые могут эффективно предупредить риск преждевременной смерти при СД, представлены на рис 4.

Как устранить избыточность действия инсулина	
Уменьшить причины повышенной чувствительности тканей к инсулину	Снизить избыток инсулина
<ul style="list-style-type: none">• Насытить белковый дефицит и тканевой голод• Повысить адаптивность (режим отдыха, витамины, самореализация)• Соблюдать питьевой режим	<ul style="list-style-type: none">• Ограничить секрецию (быстрые углеводы, кофе и др.)• Устранить поступления нитрозаминов (курение, копчености, консерванты)• Увеличить физическую активность• Устранить передозировку инсулина и секретогогов

Рис. 4. Меры, снижающие кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и преддиабете

Предложенные рекомендации поддерживает обзор *Soeters PB* [30], посвященный важности питания как неотъемлемой части управления заболеванием. В нем отмечено, что ввиду важности белковой массы для деятельности и долголетия чрезвычайно важны меры по его сохранению и восполнению. При голодании и, в меньшей степени, при стрессе значительно выражена потеря массы белка. Периферический жир не исключает снижения нежировой массы тела. Белок, являясь основным предшественником глюкозы при (стрессе) голоде, является и важнейшим субстратом для синтеза и поддержания матрикса клеток и для контроля окислительно-восстановительного состояния. В стрессовых состояниях, суммарный отрицательный баланс азота (катаболизм) во многом связан с расходом резервов периферической белковой массы, преимущественно мышц, в то время как происходят анаболические процессы в цен-

тральных органах, иммунной системе и при заживлении ран. Если стресс сохраняется, то запускается целый ряд катаболических процессов, которые в конечном итоге могут привести к смерти. Полученные в результате глюкоза и аминокислоты, служат в качестве субстратов для пролиферации клеток и накопления внеклеточного матрикса. Пока напряжение сохраняется, катаболическим процессам в периферических тканях не может быть противопоставлена полностью адекватная питательная поддержка. Этот метаболизм диктует применение питательной смеси, содержащей либеральные количества белков и углеводов и добавления липидов для покрытия энергетических потребностей. Сохранение мышечной массы и силы является защитой от преждевременной смерти [25].

Признаки передозировки инсулина должны обсуждаться при каждом осмотре больного СД. Меры профилактики передозировки сахароснижающих препаратов: соблюдение рекомендаций по стартовым дозам и их постепенной титрации; выявление ХПН, когнитивных нарушений, низкой приверженности к лечению, повышающих риск гипогликемии на фоне приема любых ПСМ; не стремиться к идеальным показателям у лиц с высоким риском.

Применение опросника позволяет выявить пациентов со скрытой гипогликемией. Бальная оценка позволяет объективизировать риски у пациентов с незадокументированной гипогликемией [10]. Среди пациентов с декомпенсированным СД – лица, отмечавшие симптомы скрытых гипогликемий, составляют значительную долю [9]. Терапевтическая стратегия, основанная на деинтенсификации инсулинотерапии подтвердила улучшение целого ряда показателей углеводного обмена, отсутствие гипогликемий и прибавки веса [22, 24]. Понижающая коррекция сахароснижающих препаратов приводила к оптимизации гликемического контроля, стабилизации АД, уменьшению симптоматики диабетической полинейропатии и ретинопатии, улучшению самочувствия.

Таким образом, понимание факторов гиперинсулинемии и вызванных этим – рисков позволяет успешно применять меры, предупреждающие преждевременную смерть пациентов с диабетом и преддиабетом. Для уменьшения повышенной чувствительности тканей к инсулину необходимо устранить белковый дефицит и тканевой голод; повысить адаптивность; соблюдать питьевой режим. Для предотвращения избытка инсулина важно ограничить стимуляцию секреции инсулина, исключить факторы повреждения инсулоцитов, увеличить физическую активность, устранить передозировку инсулина и секретогогов.

Литература

1. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. 2014. №2. С. 65–73.
2. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторинга глюкозы // Сахарный диабет. 2014. №1. С. 75–80. DOI: 10.14341/DM2014175-80
3. Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., Зилов А.В., Шилов Е.М. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии // Нефрология и диализ. 2010. №2. С. 74–81.
4. Макишева Р.Т., Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // International journal on immunoreabilitotin. 1997. № 4. С. 390.
5. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 2. Публикация 2-24. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (дата обращения 30.06.2015).
6. Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 1. Публикация 2-13. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения 25.03.2015).
7. Макишева Р.Т. К проблеме диетического питания при сахарном диабете и ожирении // Вопросы диетологии. 2016. Т. 6, № 2. С. 45–51.
8. Микаелян Н.П. Микаелян А. Молекулярные механизмы нарушений функций инсулиновых рецепторов при СД // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2013.
9. Олейник Д.С., Макишева Р.Т. Выявление жалоб скрытых гипогликемий у больных сахарным диабетом // Электронный сборник статей по материалам 36 студенческой международной научно-практической конференции (электронный ресурс). 2015. №10 (35). URL: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
10. Федотова М.Е., Макишева Р.Т. Применение опросника для выявления признаков хронической передозировки инсулина и секретогогов при определении безопасности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом // Международная заочная научно-практическая конференция проблемы развития науки, медицины, образования (теория и практика): Сборник научных трудов. 2013. С. 72–79.

11. Шишкова В.Н., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 // *Врач*. 2011. № 2. С. 31–34.
12. Adler A. Guilt, or guilt by association? Insulin therapy in type 2 diabetes and death // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. PII: S2213-8587(16)30394-1. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30394-1.
13. Aronson D., Rayfield E.J., Chesebro J.H. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction // *Ann Intern Med*. 1997. №126. P. 296–306.
14. Bitra V.R., Rapaka D., Akula A. Prediabetes and Alzheimer's Disease // *Indian J Pharm Sci*. 2015. №5. P. 511–514. PMID: PMC4700701.
15. Brunström M., Eliasson M., Nilsson P.M., Carlberg B. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: an overview of systematic reviews // *J Hypertens*. 2016.
16. Cefalu W.T. Glycemic targets and cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2008. № 358. P. 2633–2635.
17. Corkey B.E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011 // *Diabetes*. 2012. №1. P. 4–13.
18. DeFronzo R A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetes*. 2009. №4. P. 773–795. DOI: 10.2337/db09-9028.
19. Eshaghian S., Horwich T.B., Fonarow G.C. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure // *Am Heart J*. 2006. №1. P. 91.
20. Gamble J.M., Chibrikov E., Twells L.K., Midodzi W.K., Young S.W., MacDonald D., Majumdar S.R. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. PII: S2213-8587(16)30316-3.
21. Gholap N.N., Achana F.A., Davies M.J., Ray K.K., Gray L., Khunti K. Long-term mortality following acute myocardial infarction among those with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post reperfusion era // *Diabetes Obes Metab*. 2016. DOI: 10.1111/dom.12827.
22. Ishii H., Ohkubo Y., Takei M., Nishio S., Yamazaki M., Kumagai M., Sato Y., Suzuki S., Aoki Y., Miyamoto T., Kakizawa T., Sakuma T., Komatsu M. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes // *J Clin Med Res*. 2014. №2. P. 127–132. DOI: 10.14740/jocmr1701w.
23. Khan S.G., Huda M.S. Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations // *Curr Diabetes Rev*. 2016.
24. Levit S., Giveon S., Филиппов Ю.И., Panchev Domuschiev I., Zivony A. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»? // *Сахарный диабет*. 2016. №4. P. 341–349. DOI: 10.14341/DM7077.
25. Loenneke J.P., Loprinzi P.D. Obesity is associated with insulin resistance but not skeletal muscle dysfunction or all-cause mortality // *Age (Dordr)*. 2016. №1. P. 2. DOI: 10.1007/s11357-015-9865-y.
26. Nolan C. J., Ruderman N. B., Kahn S. E., Pedersen O., Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2015. №3. P. 673–686.
27. Pories W.J., Dohm G.L. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence // *Diabetes Care*. 2012. №12. P. 2438–2442.
28. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijalva C.G. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes // *JAMA*. 2014. №22. P. 2288–2296. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.
29. Sedlic F., Muravyeva M.Y., Sepac A., Sedlic M., Williams A.M., Yang M., Bai X., Bosnjak Z.J. Targeted Modification of Mitochondrial ROS Production Converts High Glucose-Induced Cytotoxicity to Cytoprotection: Effects on Anesthetic Preconditioning // *J Cell Physiol*. 2016. №1. P. 216–224. DOI: 10.1002/jcp.25413.
30. Soeters P.B. Macronutrient Metabolism in Starvation and Stress // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015. №82. P. 17–25. DOI: 10.1159/000381998.
31. Yan L.J., Jiang S., Sun S.A., Xie Z.J. Comparison of dietary energy and macronutrient intake at different levels of glucose metabolism // *Int J Clin Exp Med*. 2015. №8. P. 12942–12948.

References

1. Glumcher FS. Vozmozhnosti primeneniya al'bamina v terapii kriticheskikh sostoyaniy: sovremennoe sostoyanie problemy [Possible applications of albumin in the treatment of critical states: state of the art]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014;2:65-73. Russian.
2. Klimontov VV, Tsiberkin AI, Fazullina ON. Gipoglikemii u pozhilykh bol'nykh sa-kharnym diabetom 2 tipa, poluchayushchikh insulin: rezul'taty nepreryvnogo monitorirovaniya glyukozy [Hypoglycemia in older patients with type 2 diabetes receiving insulin: results of continuous glucose monitoring]. *Sakharnyy diabet*. 2014;1:75-80. DOI: 10.14341/DM2014175-80. Russian.

3. Levankovskaya EI, Shvetsov MY, Zilov AV, Shilov EM. Insulinorezistentnost' kak ranniy prediktor neblagopriyatnogo techeniya khronicheskoy bolezni pochek nondiabeticheskoy etiologii [Insulin resistance as an early predictor of unfavorable course of chronic disease etiology nondiabetic kidney]. *Nefrologiya i dializ.* 2010;2:74-81. Russian.
4. Makisheva RT, Abilkasimov AA. Sakharnyy diabet – bolezni' adaptatsii k giperinsulinizmu [Diabetes - a disease of adaptation to hyperinsulinism]. *International journal on immunoreabilitotin.* 1997;4:390. Russian.
5. Makisheva RT, Subbotina TI. Vliyanie insulina na morfologicheskuyu strukturu pochek belykh kryz [Effect of insulin on the morphological structure of the white rat kidney]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2015 [cited 2015 Jun 30];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf>.
6. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantysh BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh kryz raznogo vozrasta posle vvedeniya insulin [Ischemic changes in the brain of white rats of different ages after the introduction of insulin]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2015 [cited 2015 Mar 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf>.
7. Makisheva RT. K probleme dieticheskogo pitaniya pri sakharnom diabete i ozhireнии [On the problem of diet in diabetes and obesity]. *Voprosy dietologii.* 2016;6(2):45-51. Russian.
8. Mikaelyan NP, Mikaelyan A. Molekulyarnye mekhanizmy narusheniya funktsiy insulinovykh retseptorov pri SD [Molecular mechanisms of disorders of insulin receptors function in diabetes]. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2013. Russian.
9. Oleynik DS, Makisheva RT. Vyyavlenie zhalob skrytykh gipoglikemiy u bol'nykh sakharnym diabedom. *Elektronnyy sbornik statey po materialam 36 studencheskoy mezhdunarodnoy nauchnoprakticheskoy konferentsii (elektronnyy resurs) [Revealing hidden complaints of hypoglycemia in patients with diabetes].* 2015;10(35). Russian. Available from: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
10. Fedotova ME, Makisheva RT. Primenenie oprosnika dlya vyyavleniya priznakov khronicheskoy perezozirovki insulina i sekretagogov pri opredelenii bezopasnosti sakharnoznizhayushchey terapii u bol'nykh sakharnym diabedom [The use of a questionnaire to detect signs of chronic insulin overdose and sekretagogov when determining security hypoglycemic therapy in diabetic patients]. *Mezhdunarodnaya zaochnaya nauchnoprakticheskaya konferentsiya problemy razvitiya nauki, meditsiny, obrazovaniya (teoriya i praktika): Sbornik nauchnykh trudov.* 2013;72-9. Russian.
11. Shishkova VN, Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narusheniya pri ozhireнии i sakharnom diabete tipa 2 [Prevention of metabolic and cognitive disorders in obesity and diabetes mellitus type 2]. *Vrach.* 2011;2:31-4. Russian.
12. Adler A. Guilt, or guilt by association? Insulin therapy in type 2 diabetes and death. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. PII: S2213-8587(16)30394-1. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30394-1.
13. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997;126:296-306.
14. Bitra VR, Rapaka D, Akula A. Prediabetes and Alzheimer's Disease. *Indian J Pharm Sci.* 2015;5:511-4. PMID: PMC4700701.
15. Brunström M, Eliasson M, Nilsson PM, Carlberg B. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: an overview of systematic reviews. *J Hypertens.* 2016.
16. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2633-5.
17. Corkey BE. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011. *Diabetes.* 2012;1:4-13.
18. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009;4:773-95. DOI: 10.2337/db09-9028.
19. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;1:91.
20. Gamble JM, Chibrikov E, Twells LK, Midodzi WK, Young SW, MacDonald D, Majumdar SR. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. PII: S2213-8587(16)30316-3.
21. Gholap NN, Achana FA, Davies MJ, Ray KK, Gray L, Khunti K. Long-term mortality following acute myocardial infarction among those with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post reperfusion era. *Diabetes Obes Metab.* 2016. DOI: 10.1111/dom.12827.
22. Ishii H, Ohkubo Y, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Kumagai M, Sato Y, Suzuki S, Aoki Y, Miyamoto T, Kakizawa T, Sakuma T, Komatsu M. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res.* 2014;2:127-32. DOI: 10.14740/jocmr1701w.
23. Khan SG, Huda MS. Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations. *Curr Diabetes Rev.* 2016.

24. Levit S, Giveon S, Filippov YI, Panchev Domuschiev I, Zivony A. Strategii lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa: pochemu my ne vidim «slona v posudnoy lavke»? Sakharnyy diabet. 2016;4:341-9. DOI: 10.14341/DM7077.

25. Loenneke JP, Loprinzi PD. Obesity is associated with insulin resistance but not skeletal muscle dysfunction or all-cause mortality. *Age (Dordr)*. 2016;1:2. DOI: 10.1007/s11357-015-9865-y.

26. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;3:673-86.

27. Pories WJ, Dohm GL. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. *Diabetes Care*. 2012;12:2438-42.

28. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA*. 2014;22:2288-96. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.

29. Sedlic F, Muravyeva MY, Sepac A, Sedlic M, Williams AM, Yang M, Bai X, Bosnjak ZJ. Targeted Modification of Mitochondrial ROS Production Converts High Glucose-Induced Cytotoxicity to Cytoprotection: Effects on Anesthetic Preconditioning. *J Cell Physiol*. 2016;1:216-24. DOI: 10.1002/jcp.25413.

30. Soeters PB. Macronutrient Metabolism in Starvation and Stress. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;82:17-25. DOI: 10.1159/000381998.

31. Yan LJ, Jiang S, Sun SA, Xie ZJ. Comparison of dietary energy and macronutrient intake at different levels of glucose metabolism. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:12942-8.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Меры, снижающие кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и преддиабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-5.pdf> (дата обращения: 23.01.2017). DOI: 10.12737/25074.