

Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа: фокус на дислипидемию и гипергликемию

Арабидзе Г.Г.¹, Мамедов М.Н.^{1,2}, Ахундова Х.Р.^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арабидзе Григорий Гурамович*, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Ахундова Хумра Рамизовна, младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения «ФГБУ НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6707-5128

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция В-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. В 2021 году в мире насчитывалось около 8,4 млн человек с СД 1 типа. К 2040 году прогнозируется увеличение общего числа случаев до 13,5–17,4 млн. В России по данным исследования на 2021 год проживает около 336 тыс. больных СД 1 типа, к 2040 году ожидается рост числа заболевших в 2,5 раза. У лиц с СД 1 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 4–8 раз выше, чем у остального населения. Основные механизмы развития ССЗ при диабете 1 типа мало изучены. Оптимальный гликемический контроль без значительной гипогликемии является обязательным для снижения ССЗ у пациентов с СД 1 типа. Хотя гипергликемия

играет важную роль, риск ССЗ остается высоким даже у хорошо контролируемых пациентов с СД 1 типа, что указывает на то, что могут быть задействованы и другие факторы сердечно-сосудистого риска. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения факторов, участвующих в преждевременном развитии ССЗ у пациентов с СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, риск, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, осложнения.

Конфликт интересов: отсутствует.

Поступила: 27.07.2024

Принята: 03.09.2024



Обзорные статьи

- 48 Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р.
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

Для цитирования: Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа: фокус на дис-

липидемию и гипергликемию. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(44): 47-53. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

Risk of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus: focus on dyslipidemia and hyperglycemia

Arabidze G.G.¹, Mamedov M.N.^{1,2}, Akhundova Kh.R.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

AUTHORS

Grigory G. Arabidze, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-3370-3506

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Non-communicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Khumra R. Akhundova, Junior researcher, Laboratory of Study and Correction of Eating Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Assistant of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID: 0000-0001-6707-5128

Type 1 diabetes mellitus (type 1 DM) is a polygenic multifactorial disease based on immune-mediated or idiopathic destruction of pancreatic β -cells leading to absolute insulin deficiency. In 2021, there were approximately 8.4 million people with type 1 DM worldwide. By 2040, the total number of cases is estimated to increase to 13.5-17.4 million. In Russia, according to the study in 2021, there are about 336 thousand patients with type 1 DM, by 2040 the number of patients is expected to increase 2.5-fold. People with type 1 DM have a 4-8 times higher risk of cardiovascular diseases (CVD) than the rest of the population. The underlying mechanisms of CVD development in type 1 DM are poorly understood. Optimal glycemic control without significant hypoglycemia is mandatory to reduce CVD in patients with type 1 DM. Although hyperglycemia plays an important role, CVD risk remains high even in well-compensated patients with type 1 DM, suggesting that other cardiovascular risk factors may

be involved. Further studies are needed to research the factors involved in the premature development of CVD in patients with type 1 DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, risk, cardiovascular diseases, atherosclerosis, complications.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.07.2024

Accepted: 03.09.2024

For citation: Arabidze G.G., Mamedov M.N., Akhundova Kh.R. Risk of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus: focus on dyslipidemia and hyperglycemia. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(44): 47-53. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-47-53

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал
ЗПА — заболевания периферических артерий
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
САД — систолическое артериальное давление
СД 1 — сахарный диабет 1 типа
СД 2 — сахарный диабет 2 типа
ССС — сердечно-сосудистые события
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССР — сердечно-сосудистый риск

СТСР — стандартные средние различия
УР — уровень риска
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
HbA1c — гликированный гемоглобин
DCCT — Diabetes Control and Complications Trial
EDIC — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

Сахарный диабет 1 типа: определение и эпидемиология

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 1 типа развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. Триггерами могут выступать как инфекционные, так и неинфекционные факторы [1].

У большинства лиц изменение в секреции инсулина и толерантности к глюкозе происходит в течение от 1 до 3-х месяцев после обнаружения островковых антител. После того как критическая масса (точно неизвестно, какая именно) β -клеток разрушена, происходит манифестация заболевания с необходимостью в введении экзогенного инсулина. Манифестация происходит после «скрытой фазы», которая длится от нескольких месяцев до нескольких лет, которую у лиц с генетической предрасположенностью и несколькими видами антител можно рассматривать как бессимптомный СД 1 типа.

Основными механизмами действия триггерных факторов являются: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия — идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ. Эти механизмы в конечном счете запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам (ICA), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), транспортеру цинка (Zn-T8A) [1].

В 2021 году в мире насчитывалось около 8,4 млн человек с СД 1 типа: из них 18 % были моложе 20-ти лет, 64 % — в возрасте 20–59 лет и 19 % — в возрасте 60 лет и старше. По оценкам, каждая пятая смерть от СД 1 типа произошла у людей моложе 25 лет из-за гиподиагностики. Традиционно СД 1 типа считался заболеванием, которое начинается в раннем возрасте. Однако полученные результаты продемонстрируют, что каждый год диагностируется численно больше взрослых, чем детей (316 тыс. против 194 тыс. новых случаев во всем мире в 2021

году), при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 32 года. Около 35 тыс. пациентов с своевременно недиагностированным СД 1 типа умерли в течение 12 месяцев после появления симптомов. Пятая часть (1,8 млн) людей с СД 1 типа проживала в странах с низким уровнем дохода и уровнем дохода ниже среднего. В России по данным исследования на 2021 год проживает около 336 тыс. больных СД 1 типа. К 2040 году авторы прогнозируют увеличение общего числа случаев до 13,5–17,4 млн (на 60–107 % больше, чем в 2021 году) с наибольшим относительным увеличением числа больных в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода. Предполагается, что к 2040 году ожидается рост числа заболевших СД 1 типа в 2,5 раза [2].

Сахарный диабет 1 типа и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

У лиц с СД 1 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 4–8 раз выше, чем у населения в целом [3, 4]. Патфизиология СД 1 типа характеризуется быстрым и ранним аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к гипергликемии и необходимости пожизненной заместительной инсулинотерапии. Гипергликемия является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистой системы. Самая высокая смертность от всех причин у людей с диабетом была при уровне HbA1c выше 9,0 % (HR=1,69; 95 % ДИ от 1,09 до 2,66), а у людей без диабета — при уровне HbA1c выше 6,0 % (HR=1,74; 95 % ДИ от 1,38 до 2,20). Однако, как диабетические, так и недиабетические популяции с более низким уровнем HbA1c (ниже 6,0% HR=1,57; 95% CI 1,14–2,17 и ниже 5,0% HR=1,19; 95% CI 1,04–1,36 соответственно) имели более высокую смертность от всех причин [5]. Следовательно, можно утверждать, что лица с СД 1 типа имеют высокий риск ССЗ, который остается основной причиной смерти для данной группы пациентов. Несмотря на улучшение контроля над некоторыми классическими ФР, включая эффективный контроль гликемии, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность по-прежнему значительно выше, чем в общей популяции. В повседневной клинической практике оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с СД 1 типа с использованием шкал или уравнений часто бывает неточной, поскольку большая часть доказательств поступает из объединенных выборок людей с СД 2 и 1 типа или из экстраполяции исследований, проведенных на пациентах с СД 2 типа. Учитывая, что СД 1 типа возникает в молодом возрасте, длительное воздействие заболевания и его последствия (напри-

мер, гипергликемия, изменения липидного обмена или воспаление) оказывают пагубное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы. Поэтому крайне важно иметь инструменты, которые позволяют на ранней стадии выявлять лиц с более высоким риском ССЗ и, таким образом, иметь возможность принимать наиболее подходящие управленческие решения в каждом конкретном случае.

Как известно, атеросклероз является причиной большинства сердечно-сосудистых событий (ССС). У лиц с диабетом наблюдаются патофизиологические изменения, которые способствуют развитию атеросклероза и могут означать большую уязвимость атероматозных бляшек. Атеросклероз сонных артерий при СД 1 типа связан со многими патологиями и изменениями, связанными с более высоким риском развития ССЗ. К ним относятся: высокое систолическое артериальное давление (САД) [6], преэклампсия [7, 8], ретинопатия [9, 10], инсулинорезистентность [11, 12], избыточная масса тела [13], увеличение массы левого желудочка [14], церебральные микрокровоизлияния [15], когнитивные нарушения [16], воспаление и эндотелиальная дисфункция [17, 18].

Скрининг субклинического атеросклероза с использованием различных методов, в основном визуализации, оказался ценным для прогнозирования ССС. Его использование позволяет определить категорию риска ССЗ и, следовательно, индивидуализировать терапевтическое лечение. Однако имеющихся данных о лицах с СД 1 типа недостаточно для переоценки ССР. В перекрестном исследовании с участием 289 взрослых с СД 1 типа без симптомов заболевания периферических артерий (ЗПА) уровень лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9 определялся у 6 % и ЛПИ > 1,2 у 26 %. У пациентов с аномальным ЛПИ в 15 % был выявлен атеросклероз сонной артерии по данным ультразвукового исследования, а у 40% — бессимптомная ЗПА, подтвержденная с помощью ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей и/или пальцево-плечевого индекса [19]. В одном из проведенных метаанализов было показано, что у пациентов с СД 1 типа наблюдалась значительно большая толщина интим-медиа сонной артерии (стандартные средние различия (СТСР): 0,89; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,09; $P < 0,001$), более низкое значение эндотелий-зависимой вазодилатации (СТСР: $-1,45$ %; 95 % ДИ от $-1,74$ до $-1,17$; $P < 0,001$), увеличение скорости пульсовой волны в сонной артерии (СТСР: 0,57; 95% ДИ 0,03–1,11; $P < 0,001$) и снижение глицирилнитрат-опосредованной дилата-

ции сонной артерии (СТСР: $-1,11$; 95 % ДИ от $-1,55$ до $-0,66$; $P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой пациентов без СД [20].

Международные исследования по изучению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 1 типа

Анализ данных клинических исследований по изучению связи СД 1 типа и ССЗ позволяет обнаружить некоторые закономерности. В исследовании по данным Шведского и Шотландского регистров у 4070 и 3429 (мужчин и женщин) с диабетом 1 типа в Шотландии и у 4014 и 3956 (мужчин и женщин) в Швеции в возрасте 65 лет и старше в 100% случаев имелся риск развития ССЗ ≥ 10 % в последующие 10 лет [21]. Также, при определении 5-летней модели ССР по данным Шведского национального регистра у пациентов с СД 1 типа, скорректированные коэффициенты риска фатальных/нефатальных ССЗ составили для продолжительности диабета 2,76 (2,21–3,44); для возраста пациента по началу развития ССЗ 1,47 (1,21–1,78); для логарифма отношения общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности 1,26 (1,09–1,45); для логарифма HbA 1c 1,19 (1,03–1,38); для курения табака 1,76 (1,27–2,46); для макроальбуминурии (> 200 мкг/мин) 1,52 (1,10–2,10); для предшествующего ССЗ 3,51 (2,54–4,84), с коэффициентом С-статистики 0,83, с чувствительностью и специфичностью 72 и 77 %, соответственно для верхнего квартиля прогнозируемого риска [22]. В другом исследовании по данным Шведского национального регистра участвовали 27 195 человек с СД 1 типа и 135 178 человек из контрольной группы без диабета. За время наблюдения умерли 959 человек с диабетом 1 типа и 1501 человек из контрольной группы (медиана наблюдения составила 10 лет). Соответствующие коэффициенты риска для лиц, у которых развился СД 1 типа в возрасте 26–30 лет, составили 2,83 — из них для смертности от всех причин 3,64: сердечно-сосудистой смертности 2,78 (2,29–3,38); для несердечно-сосудистой смертности 3,85 (3,05–4,87). Для ССЗ: 6,08 — для ишемической болезни сердца, 5,77 — для острого инфаркта миокарда (ИМ), 3,22 — для инсульта, 5,07 — для сердечной недостаточности и 1,18 (0,79–1,77) — для фибрилляции предсердий. При этом избыточный риск различался до пяти раз в разных возрастных группах. Самый высокий общий показатель заболеваемости, отмеченный для смертности от всех причин, составил 1,9 (95 % ДИ 1,71–2,11) на 100 тыс. человеко-лет для людей с СД 1 типа [23].

Специалистами из диабетического центра Стено в Гентофте (Дания) была также предложена модель ССР на основе данных от 4996 взрослых пациентов с СД 1 типа за период с 2001 по 2013 годы. Окончательная модель прогнозирования ССЗ была проверена на другой популяции из 2119 пациентов с СД 1 типа. За время наблюдения по медиане в 6,8 лет (интерквартильный размах 2,9–10,9) у 793 (18,4%) пациентов развились ССЗ. Для 5-летнего риска развития ССЗ по дискриминационному показателю С статистики показатель был 0,826 (95% ДИ 0,807–0,845) для первичного исследования и показатель С статистики 0,803 (95% ДИ 0,767–0,839) по данным проверки. Тест Хосмера-Лемешоу показал хорошую калибровку ($P > 0,05$) в обеих когортах [24]. В проспективном когортном исследовании «Эпидемиология диабетических осложнений (EDC)», проведенном в Питтсбурге, США у пациентов с СД 1 типа в возрасте 27 лет, начавшегося в детстве (в возрасте < 17 лет), и с продолжительностью диабета в среднем 19 лет и медианой 18 лет, основные атеросклеротические ССС (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт) были связаны с продолжительностью диабета, скоростью экскреции альбумина, исходным САД, курением и средним значением HbA1c [25].

Контроль гликемии и сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете 1 типа

Данные исследования Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) предоставили доказательные выводы о положительном влиянии лучшего гликемического контроля на ССС у пациентов с СД 1 типа. В исследовании DCCT частота ССС была очень низкой у пациентов, получавших интенсивную терапию, и наблюдалось меньше ССС, чем в группе с традиционным лечением, хотя и без статистически значимых различий. После завершения DCCT 93% пациента согласились принять участие в последующем исследовании EDIC. С поправкой на возраст более высокие уровни среднего уровня HbA1c оцениваемых с помощью модели пропорциональных рисков Кокса были связаны с повышенным риском смерти от ССЗ (уровень риска (УР) = 5,19), острого ИМ (УР = 4,98), инсульта (УР = 3,07), застойной сердечной недостаточности (УР = 4,82), транскатетерной коронарной ангиопластики/аортокоронарного шунтирования (УР = 5,40) и стенокардии (УР = 4,75), но не с бессимптомным инфарктом миокарда (УР = 1,12) в течение 29 лет наблюдений. По сравнению с обычной терапией, интенсивное лечение снизило риск

любого ССС на 51%; риск нефатального ИМ, инсульта или смерти от ССЗ на 34% [26]. В исследовании DCCT/EDIC более высокий уровень HbA1c был тесно связан с возрастом и артериальной гипертензией в отношении риска развития ССЗ (УР = 3,94), [27]. Согласно результатам метаанализа, интенсивный гликемический контроль поддерживает долгосрочную частоту серьезных ССЗ, особенно у пациентов с длительностью диабета < 10 лет на исходном уровне, без увеличения их распространенности ССЗ за время наблюдения > 10 лет [28].

Коррекция нарушений липидного обмена при сахарном диабете 1 типа

Хотя уровни липидов и липопротеинов часто находятся в пределах нормы у пациентов с СД 1 типа, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является значимым предиктором ССС и смертности у пациентов с СД 1 типа, особенно с ранним началом СД 1 типа (в возрасте ≤ 10 лет) с длительностью СД > 20 лет [29–31]. Известно, что даже у пациентов с СД 1 типа с хорошим гликемическим контролем наблюдаются некоторые изменения в составе и функциональности липопротеинов, которые могут быть важны для риска ССЗ у пациентов с СД 1 типа. По данным корейского исследования, было показано, что терапия статинами, в течение среднего периода наблюдения $9,9 \pm 3,7$ лет у 931 пациента с СД 1 типа (8,5%) была связана со снижением риска ишемического инсульта и ИМ (скорректированное ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,88; $p < 0,001$) [32], в тоже время, эзетимиб был более эффективен в снижении ХС ЛПНП у пациентов с СД 1 типа по сравнению с пациентами с СД 2 типа, а в группе с СД 1 типа эзетимиб снизил ХС ЛПНП больше, чем статины [33]. Известно, что, у молодых людей с СД 1 типа повышается концентрация PCSK9 [34], а ингибиторы PCSK9 снижают уровень ХС ЛПНП на 47,8% по сравнению с плацебо у пациентов с СД 1 типа [35].

Заключение

СД 1 типа связан с более высоким уровнем смертности, чем в популяции в целом от ССЗ. ССЗ являются основной причиной данной смертности, но основные механизмы мало изучены. Вмешательство в образ жизни и оптимальный гликемический контроль без значительной гипогликемии являются обязательными для снижения ССЗ у пациентов с СД 1 типа. Хотя гипергликемия играет важную роль, риск ССЗ остается высоким даже у хорошо контролируемых пациентов с СД 1 типа, что указывает на то, что могут быть задействованы и другие факторы ССР. Необходимы дальнейшие исследования для выяс-

- 52 Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р.
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

нения факторов, участвующих в преждевременном развитии ССЗ у пациентов с СД 1 типа для лучшего прогнозирования и стратификации риска ССЗ, а также для выяснения возраста, в котором следует начинать лечение современными сердечно-сосудистыми препаратами у молодых пациентов с СД 1 типа. Необходимо определить потенциальные мишени

для новых терапевтических подходов с целью предотвращения развития и прогрессирования субклинического атеросклероза у пациентов с СД 1 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):42-114). DOI: 10.14341/DM12505
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct;10(10):741-760. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2
- Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376: 1407–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
- Harjutsalo V., Pongrac Barlovic D., Groop P.H. Long-Term Population-Based Trends in the Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Type 1 Diabetes from Finland: A Retrospective, Nationwide, Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 575–585. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00172-8
- Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, et al. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015949. DOI:10.1136/bmjopen-2017-015949
- Wang Y, Wan EYF, Mak IL, Ho MK, Chin WY, Yu EYT, et al. The association between trajectories of risk factors and risk of cardiovascular disease or mortality among patients with diabetes or hypertension: A systematic review. *PLoS ONE* 2022; 17(1): e0262885. DOI: 10.1371/journal.pone.0262885
- Amor A.J., Vinagre I., Valverde M. et al. Preeclampsia Is Associated with Increased Preclinical Carotid Atherosclerosis in Women with Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020; 105: 85–95. DOI: 10.1210/clinem/dgz031
- Perea V., Vinagre I., Serés-Noriega T. et al. Impact of Preeclampsia and Parity on Sex-Based Discrepancies in Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *J. of Clin. Endocrinol. Metab*. 2023; 109(9): e1759–e1767. DOI: 10.1210/clinem/dgad755
- Carbonell M., Castelblanco E., Valldeperas X. et al. Diabetic Retinopathy Is Associated with the Presence and Burden of Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17: 66. DOI: 10.1186/s12933-018-0706-z
- Peña A.S., Liew G., Anderson J. et al. Early Atherosclerosis Is Associated with Retinal Microvascular Changes in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 1467–1470. DOI: 10.1111/pedi.12764
- Pané A., Conget I., Boswell L. et al. Insulin Resistance Is Associated with Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020; 36: e3323. DOI: 10.1002/dmrr.3323
- Yajie Fan1, Zorcid, Zhipeng Yan1, Tingting Li1, Aolin Li1, Xinbiao Fan1, Zhongwen Qi, Junping Zhang. Primordial Drivers of Diabetes Heart Disease: Comprehensive Insights into Insulin Resistance. *Diabetes & Metabolism Journal* 2024;48(1):19-36. DOI: 10.4093/dmj.2023.0110
- Ciężki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children — From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:890833. DOI: 10.3389/fendo.2022.890833.
- Šuran D, Kanič V, Naji F, Krajnc I, Čokolič M, Zemljič E, Sinkovič A. Predictors of early cardiac changes in patients with type 1 diabetes mellitus: An echocardiography-based study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4):384-391. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4250
- Inkeri J., Tynjälä A., Forsblom C. et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Relation to Cerebral Small Vessel Disease in Neurologically Asymptomatic Individuals with Type 1 Diabetes. *Acta Diabetol*. 2021; 58: 929–937. DOI: 10.1007/s00592-021-01678-x
- Nagasawa K, Matsumura K, Uchida T, et al. Global cognition and executive functions of older adults with type 1 diabetes mellitus without dementia. *J Diabetes Investig*. 2024 Jul;15(7):922-930. DOI: 10.1111/jdi.14191
- Serés-Noriega T., Giménez M., Perea V. et al. Quantification of Glycoproteins by Nuclear Magnetic Resonance Associated with Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2021; 31: 2099–2108. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.03.021
- Zorena K, Michalska M, Kurpas M, et al. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. *Biology (Basel)* 2022; 11(4): 608. DOI: 10.3390/biology11040608
- Nattero-Chávez L., Redondo López S., Alonso D. et al. The Peripheral Atherosclerotic Profile in Patients with Type 1 Diabetes Warrants a Thorough Vascular Assessment of

- Asymptomatic Patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35: e3088. DOI: 10.1002/dmrr.3088
20. Peng W., Yuan-Yuan X., Tian-Tian L. et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2018; 70 (2): 141-159. DOI: 10.1177/000331971878736
21. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetology.* 2021;64:2001-2011. DOI: 10.1007/s00125-021-05478-4
22. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. *Atherosclerosis.* 2024; 394, 117158. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.005
23. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392: 477-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
24. Colom C., Rull A., Sanchez-Quesada J.L., Pérez J.A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *Clin Med.* 2021; 10(8): 1798. DOI: 10.3390/jcm10081798
25. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes.* 2019;68: 409-419. DOI: 10.2337/db18-0515
26. Bebu I, Braffett B. H, Orchard T. J, Lorenzi G. M, Lachin J. M.; the DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1284-1289. DOI: 10.2337/dc18-1613
27. Bebu I., Schade D., Braffett B., Kosiborod M., et al., on behalf of the DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2020;43(4):867-874. DOI: 10.2337/dc19-2292
28. Prattichizzo F., de Candia P., De Nigris V., Nicolucci A., Ceriello A. Legacy Effect of Intensive Glucose Control on Major Adverse Cardiovascular Outcome: Systematic Review and Meta-Analyses of Trials According to Different Scenarios. *Metabolism.* 2020;110:154308. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154308
29. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2S):1-231 Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет.2023;26(2S):1-231.) DOI: 10.14341/DM13042
30. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:1900-1912. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454
31. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison with the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes.* 2019;68:409-419. DOI: 10.2337/db18-0515
32. Yoo J., Jeon J., Baek M. et al. Impact of statin treatment on cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *J Transl Med.* 2023; 21, 806. DOI: 10.1186/s12967-023-04691-6
33. Shoshanaa T., Kristen N. J, Robert E. H.. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 2020; 27(4): 207-214. DOI: 10.1097/MED.0000000000000551
34. Levenson AE, Wadwa RP, Shah AS et al. PCSK9 Is Increased in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:e85-e87. DOI: 10.2337/dc16-2563
35. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-Treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: The ODYSSEY DM-INSULIN Randomized Trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19:1781-1792. DOI: 10.1111/dom.13114