

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

О. М. Драпкина^{1,2}, Б. Б. Гегенава²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10/3

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Контакты: Бадри Борисович Гегенава gegenava.badri@gmail.com

Цель исследования: сравнить содержание модифицированных липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и у пациентов без СД2; определить факторы, влияющие на уровень мЛПНП.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 64 пациента, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 32 больных СД2 (15 мужчин и 17 женщин, медиана возраста – 65 лет), в контрольную группу – 32 пациента без СД2 (15 мужчин и 17 женщин, медиана возраста – 60,5 года). У всех (100 %) больных имелась артериальная гипертензия. Обе группы были в целом сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. Для статистической обработки данных использовали критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Уровень мЛПНП был статистически значимо выше у больных СД2 ($p < 0,001$) и коррелировал с содержанием глюкозы крови ($p = 0,021$), значением гликированного гемоглобина ($p < 0,001$) и индексом массы тела ($p = 0,007$). У пациентов без СД2 уровень мЛПНП коррелировал с индексом массы тела ($p < 0,001$). Ни в группе больных СД2, ни в группе пациентов без СД2 не обнаружено корреляции значений мЛПНП с содержанием стандартных ЛПНП ($p = 0,714$ и $p = 0,758$ соответственно).

Заключение. Наличие СД2 значимо связано с повышением уровня мЛПНП, на который влияют показатели углеводного обмена и индекс массы тела. При гиперликемии уровень мЛПНП повышается у лиц без гиперлипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, углеводный обмен, окисленные липопротеины низкой плотности, модифицированные липопротеины низкой плотности, липопротеины низкой плотности, гликированный гемоглобин, глюкоза, индекс массы тела, артериальная гипертензия, дислипидемия

Для цитирования: Драпкина О. М., Гегенава Б. Б. Модифицированные липопротеины низкой плотности при сахарном диабете 2-го типа. Клиницист 2018;12(1):29–35.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-29-35

MODIFIED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

O. M. Drapkina^{1,2}, B. B. Gegenava²

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russian Federation; 10/3 Petroverigskiy Lane, Moscow 119881, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119881, Russia

Objective: to compare the level of modified low-density lipoproteins (mLDL) in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) and without DM2; to identify the factors affecting mLDL content.

Materials and methods. The study involved 64 patients; they were divided into 2 groups. The main group included 32 patients with DM2 (15 men and 17 women, median age – 65 years), the control group 2 included 32 patients without DM2 (15 men and 17 women, median age – 60.5 years). All patients (100 %) had arterial hypertension. Both groups were generally comparable in the main clinical and laboratory characteristics. Mann–Whitney test, Spearman correlation coefficient were used for statistical data processing.

Results. In patients with DM2 mLDL level was significantly higher ($p < 0.001$) and correlated with blood glucose concentration ($p = 0.021$), glycosylated hemoglobin values ($p < 0.001$) and body-weight index ($p = 0.007$). In patients without DM2 mLDL level correlated with body-weight index ($p < 0.001$). No correlation between mLDL level and standard LDL content was found in patients with DM2 and in patients without DM2 ($p = 0.714$ and $p = 0.758$ respectively).

Conclusion. DM2 is significantly associated with an increased mLDL level that is affected by parameters of carbohydrate metabolism and body-weight index. In persons without hyperlipidemia mLDL level increases in case of hyperglycemia.

Key words: diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, oxidized low-density lipoproteins, modified low-density lipoproteins, low-density lipoproteins, glycosylated hemoglobin, glucose, body-weight index, arterial hypertension, dyslipidemia

For citation: Drapkina O.M., Gegenava B.B. Modified low-density lipoproteins in diabetes mellitus type 2. Klinitsist = The Clinician 2018;12(1):29–35.

Введение

В последние годы возрастает интерес к роли, которую играет оксидативный стресс в заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена веществ, в том числе таких, как сахарный диабет (СД) и ожирение [1]. Не вызывает сомнений факт, что окислительный стресс и воспалительные процессы играют важную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений [2–4]. Особенно ярко это проявляется при таких состояниях, как СД 2-го типа (СД2) [3] и метаболический синдром, которые характеризуются резистентностью к инсулину, ожирением, гипертонией и дислипидемией [5]. Известно, что уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который обычно используют в качестве маркера оксидативного стресса, повышен у лиц с метаболическим синдромом, в том числе с гипергликемией [6–9]. На сегодняшний день, когда говорят о непосредственном вкладе модифицированных ЛПНП (мЛПНП) в сердечно-сосудистые осложнения, чаще всего подразумевают исключительно его проатерогенные эффекты. Действительно, атерогенные свойства окисленных липопротеинов достаточно хорошо изучены и не вызывают никаких сомнений.

На данный момент есть четкие доказательства того, что окисление липопротеинов играет значительную роль в атерогенезе. Фактически эти данные демонстрируются на протяжении многих десятилетий. Так, между 1985 и 1989 г. было опубликовано 62 работы об окисленных липопротеинах; в период с 1992 по январь 1997 г. число публикаций, связанных с окисленными липопротеинами, увеличилось до 727; и по состоянию на сегодняшний день, учитывая только базу данных PubMed, можно найти более 7 тыс. публикаций по ключевым словам «окисленные липопротеины» [10]. Этот растущий интерес обусловлен большим количеством доказательств того, что окислительная модификация ЛПНП играет ключевую роль в атеросклерозе и, следовательно, делает ее очевидной мишенью для дальнейшего изучения [11, 12].

Известно, что СД2 ассоциирован с повышенной частотой сердечно-сосудистых патологий и факторов риска. Так, приблизительно у 80 % больных СД наблюдается сопутствующая артериальная гипертензия, у 69 % – дислипидемия, до 75 % – диастолическая дисфункция, у 22 % – хроническая сердечная недостаточность. Более того, сам факт наличия СД приравнивается в плане рисков к наличию у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания [13]. Однако при СД поражение сердца возникает не только за счет так называемых классических механизмов, в число которых, безусловно, также входит и атеросклеротическое поражение коронарных

артерий, но также и за счет специфических, характерных исключительно для СД механизмов. Одним из возможных механизмов является фиброз миокарда. Повышение уровня мЛПНП стимулирует активацию системы комплемента [14], что в свою очередь приводит к фиброзу миокарда [15]. Активация системы комплемента происходит посредством нескольких механизмов: во-первых, мЛПНП сами непосредственно влияют на активность системы комплемента, усиливая экспрессию гена C3, а также непосредственно его секрецию в человеческих макрофагах [14]. Во-вторых, лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов-1 (LOX-1), который является одним из основных рецепторов мЛПНП [16], принимает участие в опосредованной C-реактивным белком (СРБ) активации системы комплемента по классическому пути [17], а СРБ в свою очередь усиливает экспрессию и высвобождение LOX-1 [18]. Кроме того, есть данные, что мЛПНП сами по себе могут вступать во взаимодействие и активировать СРБ [19]. Важно отметить, что, кроме активации системы комплемента, LOX-1 [20] и СРБ [21] могут сами непосредственно участвовать в фиброзе миокарда. Таким образом, повышение уровня мЛПНП запускает многофакторные процессы, которые в конечном итоге могут приводить к фиброзу миокарда.

Цель исследования: сравнить содержание мЛПНП у пациентов с СД2 и без СД2; определить факторы, влияющие на уровень мЛПНП.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 64 пациента, которые соответствовали следующим критериям включения:

1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; 2) возраст более 40 лет; 3) наличие установленного диагноза «сахарный диабет 2-го типа» более 5 лет с гликированным гемоглобином на момент осмотра $\geq 6,5$ % для больных СД2 (основная группа); 4) гликированный гемоглобин на момент осмотра $\leq 5,9$ для пациентов без СД2 (контрольная группа).

Критериями исключения из исследования являлись: 1) психические заболевания; 2) аутоиммунные заболевания; 3) врожденные и/или приобретенные пороки сердца; 4) кардиомиопатии любой этиологии (кроме диабетической) в анамнезе; 5) миокардиты и/или иные поражения миокарда в анамнезе; 6) инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующий год; 7) наличие рубцовых изменений на ЭКГ; 8) наличие полной или неполной блокады левой ножки пучка Гиса, полной блокады правой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ; 9) массивные

Таблица 1. Основные клинико-anamnestические данные обследованных пациентов
Table 1. Main clinical data and medical history of the examined patients

Признак Parameter	Основная группа Main group (n = 32)	Контрольная группа Control group (n = 32)	p
Медиана возраста, лет Median age, years	65	60,5	0,303
Курение, n (%) Smoking, n (%)	9 (28,1)	13 (40,6)	0,292
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	32 (100)	32 (100)	—
Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, включая артериальную гипертонию и/или острый инфаркт миокарда, n (%) Family history of cardiovascular diseases including arterial hypertension and/or acute myocardial infarction, n (%)	32 (100)	32 (100)	—
Показатели артериального давления на момент осмотра, мм рт. ст. Arterial blood pressure at examination, mm Hg	145/90	150/95	0,453
Анамнез артериальной гипертензии, лет History of arterial hypertension, years	10	10	0,134
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	33,03	27,9	<0,001

кровапотери и/или гемолиз в предшествующий год; 10) фракция выброса левого желудочка менее 50 %; 11) гемотрансфузии в предшествующий год; 12) железодефицитная анемия; 13) злоупотребление алкоголем; 14) пограничные значения гликированного гемоглобина (6,0–6,4 %).

После включения в исследование пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 32 больных (15 мужчин и 17 женщин) СД2 (более 5 лет в анамнезе), контрольная группа – 32 пациента (15 мужчин и 17 женщин) без СД2. У всех (100 %) больных имелась артериальная гипертензия.

Для диагностики СД2 использовали критерии ВОЗ от 2011 г.: дважды определенный в анамнезе показатель гликированного гемоглобина $\geq 6,5$ % [22]. Пациентов с компенсацией углеводного обмена на фоне сахароснижающей терапии (с гликированным гемоглобином <6,5 %) в исследование не включали, так же как и пациентов с промежуточными состояниями (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак), сопровождавшимися пограничными показателями гликемии 6,0–6,4 %.

Всем пациентам проводили стандартное лабораторное обследование: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением значений глюкозы, гликированного гемоглобина, общего белка, креатинина, альбумина, липидного спектра.

Инструментальное исследование включало в себя трансторакальную эхокардиографию, электрокардиографию покоя в 12 стандартных отведениях.

Для определения уровня мЛПНП использовали методику, разработанную Б.Б. Шойбоновым и Б.В. Шой-

боновой: способ определения мЛПНП в сыворотке (плазме) крови [23]. Данная методика зарекомендовала себя в качестве простого, доступного и быстрого в осуществлении способа определения мЛПНП в крови человека [24].

Данные были сохранены и обработаны с помощью программы Google Spreadsheet, Google Docs (Google LLC., США), а также онлайн-сервисов математических расчетов GraphPad Software и Social Science Statistics, расположенных в сети Интернет по следующим электронным адресам: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/> и <http://www.socscistatistics.com/tests> соответственно. Учитывая распределение полученных данных, не соответствующее нормальному, сравнение 2 независимых групп осуществляли непараметрическим методом при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs) с оценкой значимости p. При использовании Rs условно оценивали тесноту связи между признаками с учетом полученного значения коэффициента: 0–0,19 – очень слабая связь; 0,2–0,39 – слабая связь; 0,4–0,59 – умеренная связь; 0,6–0,79 – сильная связь; 0,8–1,0 – очень сильная связь [25]. За уровень значимости статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты

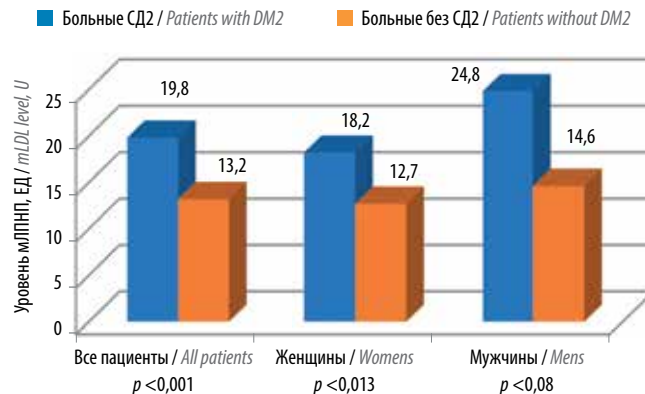
Значимых различий в анамнезе и физикальных данных 2 групп пациентов обнаружено не было (табл. 1). Единственный показатель, по которому установлены значимые различия, – это индекс массы тела, который оказался несколько выше у больных СД2.

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные данные обследованных пациентов (Me [25 %; 75 %])

Table 2. Main clinical and laboratory data of the examined patients (Me [25 %; 75 %])

Признак Parameter	Основная группа Main group (n = 32)	Контроль- ная группа Control group (n = 32)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	4,7 [4,4; 5,0]	4,74 [4,5; 5,0]	0,522
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	141 [133; 146,5]	135,5 [131; 148]	0,213
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	7,3 [6,0; 8,5]	6,1 [5,3; 8,1]	0,114
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	213,9 [188,0; 246,5]	234 [218; 264]	0,027
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	11 [8; 26]	9 [6; 19]	0,105
Цветовой показатель Color index	0,88 [0,85; 0,94]	0,89 [0,85; 0,92]	0,818
Общий белок, г/л Total protein, g/l	71,2 [66,15; 75,15]	72,0 [69,8; 74,7]	0,435
Альбумин, г/л Albumin, g/l	42,2 [39,4; 44,55]	44,9 [43; 46,15]	0,992
Креатинин, мг/дл Creatinine, mg/dl	0,95 [0,81; 1,03]	0,91 [0,68; 1,0]	0,254
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,6 [3,91; 5,6]	4,9 [4,2; 5,9]	0,168
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	2,3 [1,56; 2,8]	1,5 [1,2; 2,1]	0,110
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,5 [1,53; 2,84]	2,4 [2,1; 3,2]	0,342
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/l	1,367 [1,2; 1,7]	1,73 [1,3; 2]	0,067
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л Very low density lipoproteins, mmol/l	0,8 [0,55; 1,2]	0,7 [0,54; 0,99]	0,719
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	7,6 [6,8; 8,2]	5,3 [5,1; 5,6]	<0,001
Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, %	7,3 [6,9; 8,5]	5,0 [5,7; 5,6]	<0,001

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах получали антигипертензивную терапию до госпитализации нерегулярно и непостоянно, периодически самостоятельно отменяя препараты без предписания лечащих врачей. Так, к моменту госпитализации



Средние уровни мЛПНП у обследованных пациентов
Mean mLDL levels in the examined patients

никто из пациентов не получал регулярную антигипертензивную и/или антигиперлипидемическую терапию.

Основные клинико-лабораторные данные обследования пациентов представлены в табл. 2.

По результатам лабораторных исследований значимые различия были выявлены в показателях углеводного обмена – значениях глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина.

Уровень мЛПНП был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у больных СД2 как при сравнении всех пациентов 2 групп между собой, так и при сравнении мужчин и женщин по отдельности (см. рисунок).

Далее были проанализированы корреляционные связи между уровнем мЛПНП и основными изученными параметрами (табл. 3).

Уровень мЛПНП у пациентов с СД2 коррелировал со значениями глюкозы крови натощак ($r = 0,41$; $p = 0,021$) и гликированного гемоглобина ($r = 0,73$; $p < 0,001$). Помимо показателей углеводного обмена обнаружена также положительная корреляция содержания мЛПНП с индексом массы тела ($r = 0,49$; $p = 0,007$).

В отличие от больных СД2, у пациентов контрольной группы при нормальных показателях углеводного обмена корреляция уровня мЛПНП со значениями глюкозы крови ($r = -0,07$; $p = 0,701$) и гликированного гемоглобина ($r = 0,32$; $p = 0,077$) отсутствовала. У пациентов без СД2 уровень мЛПНП коррелировал с индексом массы тела ($r = 0,56$; $p < 0,001$).

Ни в группе больных СД2, ни в контрольной группе пациентов без СД2 не обнаружено статистически значимой корреляции значений мЛПНП с содержанием стандартных ЛПНП ($r = -0,07$; $p = 0,714$ и $r = 0,06$; $p = 0,758$ соответственно).

Обсуждение

При исследовании уровня мЛПНП были получены данные, согласно которым величина этого показателя у больных СД2 оказалась выше на 33,6 %. Необходимо отметить, что у 100 % больных СД2 имелась артериальная гипертензия, которая тоже может влиять на со-

Таблица 3. Основные корреляционные связи между уровнем мЛПНП и параметрами обследованных пациентов

Table 3. Main correlations between the mLDL level and characteristics of the examined patients

Параметр Parameter	Уровень мЛПНП, ЕД mLDL level, U		Параметр Parameter	Уровень мЛПНП, ЕД mLDL level, U	
	Основная группа Main group (Rs)	Контрольная группа Control group (Rs)		Основная группа Main group (Rs)	Контрольная группа Control group (Rs)
Возраст, лет Age, years	-0,44 <i>p</i> = 0,011	-0,32 <i>p</i> = 0,069	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	0,41 <i>p</i> = 0,021	-0,07 <i>p</i> = 0,701
Анамнез артериальной гипертензии, лет History of arterial hypertension, years	0,27 <i>p</i> = 0,134	0,04 <i>p</i> = 0,841	Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, %	0,73 <i>p</i> < 0,001	0,32 <i>p</i> = 0,077
Анамнез сахарного диабета, лет History of diabetes mellitus, years	0,19 <i>p</i> = 0,29	—	Фракция выброса левого желудочка, % Ejection fraction of left ventricular, %	-0,34 <i>p</i> = 0,058	0,08 <i>p</i> = 0,673
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	0,49 <i>p</i> = 0,007	0,56 <i>p</i> < 0,001	Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм Left ventricular end diastolic diameter, mm	0,34 <i>p</i> = 0,055	-0,09 <i>p</i> = 0,642
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /l	0,06 <i>p</i> = 0,731	0,12 <i>p</i> = 0,512	Толщина межжелудочковой перегородки, мм Interventricular septum thickness, mm	-0,01 <i>p</i> = 0,964	0,21 <i>p</i> = 0,242
Цветовой показатель Color index	-0,02 <i>p</i> = 0,908	0,02 <i>p</i> = 0,906	Толщина задней стенки левого желудочка, мм Left ventricular posterior wall thickness, mm	0,01 <i>p</i> = 0,599	0,19 <i>p</i> = 0,299
Общий белок, г/л Total protein, g/l	-0,005 <i>p</i> = 0,977	-0,18 <i>p</i> = 0,318	Масса миокарда левого желудочка, мм Left ventricular myocardial mass, mm	0,2 <i>p</i> = 0,278	0,02 <i>p</i> = 0,930
Альбумин, г/л Albumin, g/l	-0,15 <i>p</i> = 0,428	0,36 <i>p</i> = 0,042	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular mass index, g/m ²	-0,03 <i>p</i> = 0,877	-0,19 <i>p</i> = 0,299
Креатинин, мг/дл Creatinine, mg/dl	0,31 <i>p</i> = 0,086	0,14 <i>p</i> = 0,431	Индекс Соколова–Лайона, мм Sokolow–Lyon index, mm	0,05 <i>p</i> = 0,801	0,15 <i>p</i> = 0,402
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	-0,15 <i>p</i> = 0,428	0,01 <i>p</i> = 0,949	Индекс Соколова–Лайона, мм / толщина задней стенки левого желудочка, мм Sokolow–Lyon index, mm / left ventricular posterior wall thickness, mm	-0,0004 <i>p</i> = 0,998	0,11 <i>p</i> = 0,546
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	-0,13 <i>p</i> = 0,487	0,01 <i>p</i> = 0,941			
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	-0,07 <i>p</i> = 0,714	0,06 <i>p</i> = 0,758			
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/l	-0,23 <i>p</i> = 0,207	-0,21 <i>p</i> = 0,241			
Лipoproteины очень низкой плотности, ммоль/л Very low density lipoproteins, mmol/l	0,13 <i>p</i> = 0,483	0,02 <i>p</i> = 0,930			

держание мЛПНП [26]; поэтому для улучшения сопоставимости результатов исследования в контрольную группу (без СД2) также были включены пациенты с артериальной гипертензией. При исследовании иных факторов, которые могли влиять на уровень мЛПНП, была обнаружена положительная корреляция между содержанием мЛПНП и индексом массы тела как у больных СД2, так и у пациентов контрольной группы. Еще одним фактором, влияющим на уровень мЛПНП,

оказались показатели углеводного обмена. Так, у пациентов контрольной группы не найдено корреляции уровня мЛПНП ни с концентрацией глюкозы крови натощак, ни со значениями гликированного гемоглобина. При этом у больных СД2 установлена выраженная положительная корреляция уровня мЛПНП как с концентрацией глюкозы крови натощак, так и со значениями гликированного гемоглобина. Таким образом, можно предположить, что различия в уровнях

МЛПНП в 2 группах обследованных обусловлены в том числе нарушениями углеводного обмена у больных СД2, так как гликемия оказывает прямой эффект на способность ЛПНП к модификации [27]. Важно, что у больных СД2 показатели углеводного обмена (глюкоза и гликированный гемоглобин) не коррелировали с индексом массы тела. Но так как и глюкоза крови, и гликированный гемоглобин, и индекс массы тела влияют на уровень МЛПНП, можно предположить, что состояние углеводного обмена [27], с одной стороны, и масса тела [28] – с другой, являются двумя параллельными, независимыми и дополняющими друг друга факторами риска повышения МЛПНП при СД. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что ни в группе больных СД2, ни в контрольной группе не была обнаружена корреляция между стандартными ЛПНП и МЛПНП. Скорее всего, это связано с относительно невысокими значениями немодифицированных ЛПНП в обеих группах (2,5 и 2,4 ммоль/л), так как при гиперлипидемии должен повышаться также и уровень МЛПНП [29]. Однако полученные нами данные свидетельствуют, что тщательный контроль липидного спектра не исключает повышения МЛПНП. Даже пациенты с относительно удовлетворительными показателями липидного спектра при наличии иных неблагоприятных факторов, таких как гипергликемия и/или избыточная масса тела, демонстрировали повышение уровня МЛПНП: так, при сравнимых показателях ЛПНП, близких к нормальным значениям, у больных

СД2 уровень МЛПНП значительно превысил таковой у пациентов без СД2. Таким образом, кроме показателей липидного спектра, для адекватного контроля уровня МЛПНП необходимо также контролировать уровень глюкозы крови и массу тела.

Так как в работу не включали пациентов, получавших регулярную антигипертензивную и/или антигиперлипидемическую терапию к началу исследования, ограничение исследования – невозможность изучить влияние приема лекарственных препаратов на уровень МЛПНП.

Заключение

Уровень МЛПНП достоверно выше у больных СД2, чем у пациентов без СД2 (24,8 ЕД vs 14,6 ЕД; $p < 0,001$). У больных СД2 с декомпенсацией углеводного обмена уровень МЛПНП значимо коррелирует со значениями глюкозы крови ($r = 0,40$; $p = 0,021$) и гликированного гемоглобина ($r = 0,73$; $p < 0,001$). Уровень МЛПНП имеет значимую корреляционную связь с индексом массы тела как в группе больных СД2 ($r = 0,49$; $p = 0,007$), так и в группе пациентов без СД2 ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Полученные данные помогут более адекватно контролировать уровень МЛПНП у больных СД.

У пациентов без СД2 уровень МЛПНП коррелировал только с индексом массы тела ($p < 0,001$). Ни в группе больных СД2, ни в группе больных без СД2 не обнаружено корреляции значений МЛПНП с содержанием стандартных ЛПНП ($p = 0,714$ и $p = 0,758$ соответственно).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Njajou O.T., Kanaya A.M., Holvoet P. et al. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health Aging and Body Composition study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(8):733–9. DOI: 10.1002/dmrr.1011.
- Hulthe J., Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(7):1162–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000021150.63480. CD.
- Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816–23. DOI: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
- Holvoet P., Jenny N.S., Schreiner P.J. et al. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;194(1):245–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.002.
- Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D.
- Holvoet P., Kritchevsky S.B., Tracy R.P. et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004;53:1068–73. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1068.
- Hoogveen R.C., Ballantyne C.M., Bang H. et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetologia* 2007;50:36–42. DOI: 10.1007/s00125-006-0533-8.
- Holvoet P., Harris T.B., Tracy R.P. et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1444–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000080379.05071.22.
- Holvoet P., Mertens A., Verhamme P. et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–8. DOI: 10.1161/01.ATV.21.5.844.
- Leiva E., Wehinger S., Guzmán L., Orrego R. Role of oxidized LDL in atherosclerosis, hypercholesterolemia. Ed. Dr. Sekar Ashok Kumar. London: InTech Open, 2015. DOI: 10.5772/59375. URL: <https://www.intechopen.com/books/hypercholesterolemia/role-of-oxidized-ldl-in-atherosclerosis>. [Accessed: 04.06.2018].
- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272(34):20963–6. DOI: 10.1074/jbc.272.34.20963.

12. Actis Dato S.M., Rebolledo O.R. Lipoprotein glycation and glycoxidation: their importance in diabetes mellitus (In Spanish). *Medicina (BAires)* 2000;60(5 Pt 1):645–56.
13. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *PMЖ* 2014;22(13):943–58. [Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2014;22(13):943–58. (In Russ.)].
14. Mogilenko D.A., Kudriatsev I.V., Trulioff A.S. et al. Modified low density lipoprotein stimulates complement C3 expression and secretion via liver X receptor and Toll-like receptor 4 activation in human macrophages. *J Biol Chem* 2012; 287(8):5954–68. DOI: 10.1074/jbc.M111.289322.
15. Aukrust P., Gullestad L., Lappegård K.T. et al. Complement activation in patients with congestive heart failure: effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Circulation* 2001;104(13):1494–500. DOI: 10.1161/hc3801.096353.
16. Sawamura T., Kume N., Aoyama T. et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997;386(6620):73–7. DOI: 10.1038/386073a0.
17. Fujita Y., Yamaguchi S., Kakino A. et al. Lectin-like oxidized LDL receptor 1 is involved in CRP-mediated complement activation. *Clin Chem* 2011;57(10): 1398–405. DOI: 10.1373/clinchem.2011.168625.
18. Obradovic M.M., Trpkovic A., Bajic V. et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(1):29–34. DOI: 10.1515/cclm-2014-0590.
19. Sanda G.M., Deleanu M., Simionescu M. Sima A.V. Oxidized LDL induce C-reactive protein secretion in human macrophages through mechanisms involving oxidative stress. *Annals of R.S. C. B.* 2015;19(3):9–20. DOI: 10. ANN/RSCB-2015-0028: RSCB.
20. Lu J., Wang X., Wang W. et al. LOX-1 abrogation reduces cardiac hypertrophy and collagen accumulation following chronic ischemia in the mouse. *Gene Ther* 2012;19(5):522–31. DOI: 10.1038/gt.2011.133.
21. Zhang R., Zhang Y.Y., Huang X.R. et al. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension* 2010;55(4):953–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140608.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет* 2017;20(1S):1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. *Sakharniy diabet = Diabetes Mellitus* 2017;20(1S):1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8. (In Russ.)].
23. Шойбонов Б.Б., Шойбонова Б.В. Способ определения атерогенности крови человека. Патент РФ № 2497116 от 27.10.2013. *Бюллетень* № 30. 10 с. URL: <http://www.freepatent.ru/images/patents/494/2497116/patent-2497116.pdf>. [Дата доступа: 04.06.2018]. [Shoybonov B.B., Shoybonova B.V. Method of determination of atherogenicity of the human blood. Patent of the Russian Federation No. 2497116 from 27.10.2013. *Bulletin* No. 30. 10 p. URL: <http://www.freepatent.ru/images/patents/494/2497116/patent-2497116.pdf>. Accessed: 04.06.2018. (In Russ.)].
24. Елиашевич С.О., Драпкина О.М., Шойбонов Б.Б. Анализ уровня модифицированных ЛПНП и функциональной активности С3-конвертазы у лиц с абдоминальным ожирением. *Проблемы эндокринологии* 2016;62(5):44–5. DOI: 10.14341/probl201662544–45. [Eliashevich S.O., Drapkina O.M., Shoybonov B.B. The circulating level of modified LDL and C3-convertase stabilization among patients with abdominal obesity. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2016;62(5):44–5. DOI: 10.14341/probl201662544–45. (In Russ.)].
25. Evans J.D. *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Pub. Co, 1996. 600 p.
26. Frostegård J., Wu R., Lemne C. et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is increased in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(5):615–20. DOI: 10.1042/CS20030152.
27. Liguori A., Abete P., Hayden J.M. et al. Effect of glycaemic control and age on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in diabetes mellitus type 1. *Eur Heart J* 2001;22(22):2075–84. DOI: 10.1053/euhj.2001.2655.
28. Babakr A.T., Elsheikh O.M., Almarzouki A.A. et al. Relationship between oxidized low-density lipoprotein antibodies and obesity in different glycemic situations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:513–20. DOI: 10.2147/DMSO.S70904.
29. Linton M.F., Yancey P.G., Davies S.S. et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. [Updated 2015 Dec 24]. In: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K. et al. eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth(MA): MDText.com, Inc., 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489>. [Accessed: 04.06.2018].

ORCID авторов / ORCID of authors

О.М. Драпкина / O.M. Drapkina: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Б.Б. Гегенава / B.B. Gegenava: <https://orcid.org/0000-0002-6701-9780>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.06.2018. **Принята в печать:** 20.06.2018.

Article received: 04.06.2018. **Accepted for publication:** 20.06.2018.