

Дислиппротеинемия и ее роль в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Ефимов,
Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко
НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены результаты собственных исследований об изменениях липидного и липопротеидного обмена у больных СД 2 типа с разным клиническим течением ИБС. Нами установлено, что у пациентов с СД 2 типа, характеризующихся более тяжелым течением ИБС с перенесенными в анамнезе острыми сердечно-сосудистыми событиями и у умерших от осложнений ИБС отмечаются наиболее выраженные атерогенные изменения показателей липидного и липопротеидного обмена. Выявленные изменения могут являться факторами, способствующими прогрессированию ИБС у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, аполиппротеины.

В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Однако до настоящего времени ни одна из них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной.

Экспериментальные данные последних лет,

посвященные патофизиологии взаимодействия липопротеинов крови со стенкой сосуда, показали, что взаимодействие между аполиппротеинами и рецепторами клеток эндотелия происходит на более ранних этапах, чем повреждение эндотелия. Таким образом, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция, которую считают инициацией атеросклеротического процесса, является вторичной по отношению к повреждающему действию липопротеинов сосудистой стенки. При этом считают, что наиболее мелкие и атерогенные субфракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) могут свободно

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), тканевого фактора, моноцитарного хемоаттрактивного протеина (MCP-1), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1).

Известно, что сахарный диабет (СД) сопровождается различными нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемией, дислипидемией), которые являются важными факторами, предрасполагающими к развитию атеросклеротического поражения сосудов. В последние годы появились данные о важной роли нарушений обмена аполипопротеинов в развитии атеросклероза. Предполагается, что уровень аполипопротеинов позволяет точнее предсказать риск развития макроваскулярных заболеваний, в том числе, и ишемической болезни сердца (ИБС). Исходя из сказанного, в последние годы для оценки риска коронарной болезни сердца были предложены лучшие, чем ХС ЛПВП и ХС ЛПВП маркеры – аполипопротеин апоА-I (апоА-I) и аполипопротеин В (апоВ), основные аполипопротеины частиц ЛПВП и ЛПНП [1].

Целью нашей работы было изучить нарушения липидного и липопротеидного обмена у больных СД 2 типа с разным клиническим течением ИБС для выяснения прогностических критериев прогрессирования ИБС. Исходя из вышесказанного, нами изучено содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови больных СД и ИБС, а также уровни аполипопротеинов А-I и В, являющихся основными структурными белками, формирующими частицы липопротеинов.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 140 больных СД 2 типа, которые были разделены на три группы в зависимости от тяжести течения ИБС. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Первую группу составили пациенты (95 больных), в анамнезе которых отсутствовали острые сердечно-сосудистые события, во вторую группу вошли пациенты, в анамнезе которых есть указания

на перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы (45 человек), из 2-й группы выделена третья группа, состоящая из 16 пациентов, умерших в течение 6-летнего периода наблюдения от осложнений ИБС.

Содержание общего холестерина (ХС), ТГ и ХС ЛПВП в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания, определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «DiaSys» (Германия). Уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$; где $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5$ (Friedewald W.T., 1972).

Определение содержания аполипопротеинов А-I (апоА-I) и В (апоВ) выполнялось количественным иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови с применением наборов фирмы «SENTINEL CN MILAN» (Италия).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что содержание ОХС в сыворотке крови всех обследованных больных СД 2 типа с ИБС значительно превышало показатель ОХС, рекомендуемый ESC и EASD (2009) в качестве целевого уровня для данной категории больных. У пациентов первой группы содержание ОХС было несколько ниже по сравнению с аналогичным показателем во второй и третьей группах – $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л, $6,0 \pm 0,2$ ммоль/л и $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно, однако различия не достигали уровня статистической достоверности, $p > 0,05$ (таблица).

При изучении содержания ХС ЛПВП обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение ХС ЛПВП у больных СД 2 типа, умерших от сердечно-сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами без перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний и у тех, которые в анамнезе имеют указания на перенесенные сердечно-сосудистые события. Согласно нашим данным, содержание ХС ЛПВП составило у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, у больных 2-й группы было на 10,1 % ниже, и составило $1,1 \pm 0,03$ ммоль/л, у больных, умерших от сердечно-сосудистых событий (первичных и повторных) – $1,00 \pm 0,05$ ммоль/л.

Также нами установлено повышение уровня триглицеридов у пациентов 3-й группы по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и у больных 2-й группы. Так, уровень ТГ составил

Оригінальні дослідження

1,9±0,1 ммоль/л у больных без сердечно-сосудистых событий и 2,2±0,2 и 2,5±0,1 ммоль/л у пациентов с более тяжелым течением ИБС, т.е. больных 2-й и 3-й групп.

Вместе с тем, при изучении содержания ХС ЛПНП нами выявлено значительное повышение этого показателя у больных СД 2 типа, перенесших ранее острые сердечно-сосудистые события и у пациентов, умерших от осложнений ИБС по сравнению с показателем ХС ЛПНП у пациентов, не имеющих в анамнезе острых сердечно-сосудистых событий. Так, ХС ЛПНП составил 3,8±0,1 ммоль/л, 4,4±0,2 ммоль/л и 5,0±0,2 ммоль/л у пациентов обследуемых групп, соответственно, $p < 0,05$.

Аналогичные изменения получены и при изучении содержания ХС ЛПОНП у пациентов обследуемых групп. Нами выявлено достоверное увеличение содержания ХС ЛПОНП у больных СД 2 типа, в анамнезе которых есть указания на перенесенные сердечно-сосудистые события и у умерших от осложнений ИБС, по сравнению с показателем ХС ЛПОНП у больных без указаний в анамнезе на перенесенные инфаркт миокарда или инсульт.

Таким образом, у больных СД 2 типа, перенесших ранее сердечно-сосудистые события, и у больных, умерших от острых осложнений ИБС более выражены наиболее «атерогенные» изменения в липидном спектре, включающие в себя гипертриглицеридемию, снижение антиатерогенного ХС ЛПВП и повышение ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Данные изменения могут быть одним из факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа.

Установлено, что повышение уровня свободных жирных кислот замедляет метаболизм инсулина в печени, что способствует развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Кроме того, высокий уровень свободных жирных кислот (СЖК) у больных с инфарктом миокарда в период стабилизации состояния может являться обоснованием для их использования в качестве маркеров инсулинорезистентности и риска прогрессирования ИБС. Исходя из этого, нами изучен уровень СЖК у пациентов с СД с целью выяснения возможных закономерностей и риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. Нами установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп уровни СЖК достоверно не отличались и составили 0,75±0,01 ммоль/л и 0,8±0,02 ммоль/л,

соответственно, $p > 0,05$. Вместе с тем, нами найдено существенное повышение уровня СЖК у пациентов, умерших в течение периода наблюдения от острых сердечно-сосудистых осложнений ИБС и составивших 3-ю группу обследованных, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы.

Как указывалось выше, уровень аполипопротеинов позволяет точнее предсказать риск развития и прогрессирования макроваскулярных заболеваний, основой которых является атеросклеротическое поражение сосудов.

При изучении содержания аполипопротеинов в сыворотке крови больных СД 2 типа с разной по тяжести течения ИБС установлено, что концентрация апоА-I была одинаковой у больных двух исследуемых групп и составляла 1,4±0,02 г/л в группе больных, в анамнезе которых отсутствуют указания на перенесенные сердечно-сосудистые события, 1,35±0,03 г/л в группе больных, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы. При этом у пациентов, умерших от сердечно-сосудистых осложнений ИБС, уровень антиатерогенного апоА-I был снижен по сравнению с аналогичным показателем у больных 1-й группы и составил 1,27±0,04 г/л.

Вместе с тем, мы наблюдали достоверное увеличение содержания проатерогенного апоВ у пациентов с более тяжелым течением ИБС. Так, содержание апоВ у пациентов с СД 2 типа 1-й группы составило 1,38±0,02 г/л, у больных, перенесших кардиальные события в прошлом, его уровень был на 13,6 % выше, а у пациентов, умерших от сердечно-сосудистых осложнений ИБС, – превышал аналогичный показатель на 20,2% ($p < 0,05$).

Дополнительно мы рассчитали соотношение между аполипопротеином В и аполипопротеином А-1 в сыворотке крови обследованных лиц. Определение апоВ/апоА-1 выявляет соотношение между различными фракциями липопротеинов и считается важным прогностическим фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. Так, соотношение апоВ/апоА1 составило 1,0 у пациентов с СД без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, 1,2 – у больных, перенесших сердечно-сосудистые события в прошлом и 1,34 – у пациентов, умерших от острых кардиальных осложнений.

Таким образом, согласно нашим данным, соотношение апоВ/апоА-1 оказалось наиболее прогностически неблагоприятным у пациентов с СД, перенесших кардиальные события и у

умерших от них, по сравнению с аналогичным соотношением в группе больных СД без сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Помимо приведенных выше характеристик, мы просчитали также относительный риск развития ИБС у больных СД 2 типа при соотношении apoB/apoA1, превышающем 1,0: риск развития ИБС у больных СД с соотношением apoB/apoA1 более 1 возрастает в 4,4 раза по сравнению с пациентами, у которых данный показатель ниже 1 (OR=4,38 (95% CI 0,670 – 37,267, p<0,05).

Проведение корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона показало наличие достоверной прямой корреляционной зависимости между уровнями СЖК и apoB у пациентов, вошедших в 1-ю группу наблюдения и не имеющих указаний на перенесенные ранее сердечно-сосудистые заболевания (r=0,30, p <0,05).

Аналогичная прямая корреляционная зависимость между уровнем СЖК и уровнем apoB с более высокой степенью корреляции получена для 2-й группы обследованных пациентов, которые имели в анамнезе острые сердечно-сосудистые катастрофы (r=0,69, p <0,005).

Таким образом, нарушение регуляции липидного обмена является установленным фактором риска ИБС как в общей популяции, так и у больных СД. Метаболические последствия инсулинорезистентности включают увеличение уровня ТГ в плазме, накопление ремнантных частиц в кровообращении, появление популяции маленьких плотных частиц ЛПНП и снижение концентрации ХС ЛПВП, а также уменьшение размера ЛПВП [2-4]. Хотя в основе этих нарушений лежит инсулинорезистентность, гипергликемия также может оказывать дополнительное неблагоприятное действие. Повышенные уровни гликемии сопровождаются гликозилированием белков. Исследования показали, что гликозированные частицы ЛПНП больше подвержены окислению, а гликозилирование коллагена и эластина в артериальной стенке увеличивает захват и накопление частиц ЛПНП в стенке сосудов [5]. Таким образом, диабет может увеличивать атерогенный потенциал дислипидемии.

Появление мелких, плотных частиц ЛПНП (ЛПНП В) является характерной особенностью диабетической дислипидемии. Кроме того, СД 2 типа и другие инсулинорезистентные состояния часто сопровождаются увеличением количества этих атерогенных частиц [5-7]. Вместе с тем, было показано, что повышение содержания мелких плотных частиц ЛПНП может не сопровождаться повышением концентрации холестерина ЛПНП [5,7,8]. Следовательно, определение содержания только ХС ЛПНП не позволяет оценить патогенетический вклад этих атерогенных частиц в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Появилось предположение, что поскольку каждая частица ЛПОНП, ЛПНП и липопротеина (а) содержит в своем составе одну молекулу apoB, то его содержание может быть мерой общего количества всех атерогенных частиц [9]. Во многих исследованиях было показано, что определение содержания apoB является лучшим прогнозирующим фактором риска ИБС, чем ХС ЛПНП [1,10,11]. Также было уста-

Таблица. Показатели липидного и липопротеидного обмена у обследуемых больных

Показатель	Группы больных			p
	1 группа (n=95)	2 группа (n=45)	3 группа (n=16)	
ОХС, ммоль/л	5,9±0,1	6,0±0,2	6,2±0,4	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
ТГ, ммоль/л	1,9±0,1	2,2±0,2	2,5±0,1	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛНВП, ммоль/л	1,13±0,02	1,10±0,03	1,00±0,05	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,1	4,4±0,18	4,97±0,3	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,93±0,05	0,89±0,07	1,45±0,2	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
СЖК, ммоль/л	0,75±0,02	0,80±0,02	0,86±0,02	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
apoA1, г/л	1,37±0,02 г/л	1,35±0,03	1,27±0,03	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
apoB, г/л	1,38±0,02	1,46±0,05	1,66±0,04	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05

Примечание: p_{1,2}, p_{1,3}, p_{2,3} – достоверность различий между первой и второй, первой и третьей и второй и третьей группами больных соответственно.

Оригінальні дослідження

новлено, что сочетание присутствия маленьких плотных ЛПНП В с увеличением количества частиц ЛПНП является наиболее атерогенным. Эта комбинация типична для пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и часто встречается при СД 2 типа и инсулинорезистентности [5-7].

Кроме того, ранее было показано, что гипертриглицеридемия с высоким уровнем апоВ сопряжена с трехкратным увеличением риска, тогда как гипертриглицеридемия при нормальном уровне апоВ не связана с повышенным риском развития ИБС [12]. Возможно, определение апоВ позволит лучше идентифицировать пациентов с высоким риском среди больных СД по сравнению с традиционно используемыми методами оценки состояния липидного обмена. Однако этот вопрос изучен недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

Другим типичным проявлением атерогенной дислипидемии является снижение содержания ХС ЛПВП и уменьшение размера частиц ЛПВП [4]. Низкий уровень апоА-I в плазме, так же как уменьшение концентрации ХС ЛПВП, считается одним из признаков инсулинорезистентности или метаболического синдрома [13]. Эпидемиологические исследования подтверждают наличие обратной корреляции между концентрацией апоА-I в плазме и сердечно-сосудистой патологией [14]. Первоначально предполагалось, что уменьшение апоА-I связано только с ускоренной элиминацией частиц ЛПВП без изменения в синтезе апоА-I. Однако в последующем появились данные о том, что уменьшение содержания апоА-I, наблюдаемое при диабете, может быть результатом down-регуляции экспрессии гена апоА-I на транскрипционном уровне. Точные механизмы этого явления неизвестны. Возможно, экспрессия апоА-I снижается из-за уменьшения чувствительности гена апоА-I к инсулину или подавляется цитокинами (TNF-, интерлейкином-1), образование которых увеличено у лиц с диабетом [15,16]. Снижение образования апоА-I также вносит вклад в уменьшение уровня ЛПВП в плазме.

Таким образом, на основании наших данных установлено, что у пациентов с СД 2 типа, характеризующихся более тяжелым течением ИБС с перенесенными в анамнезе острыми сердечно-сосудистыми событиями и у умерших от осложнений ИБС, отмечаются наиболее выраженные атерогенные изменения показателей липидного обмена в виде возрастания содержания липо-

протеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, СЖК, аполипопротеина В, соотношения аполипопротеинов апоВ/апоА-I, снижения уровня липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-I по сравнению с пациентами с СД 2 типа без указаний на острые кардиальные события в анамнезе. Выявленные изменения могут являться факторами, способствующими прогрессированию ИБС у больных СД 2 типа.

Список использованной литературы

1. Roeters van Lennep J.E., Westerveld T., Roeters van Lennep W.O. et al. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000, 20, 2408-2413.
2. Братусь В.В., Лутай М.И., Талаева Т.В., Ломаковский А.Н. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины // *Укр. кард. журнал*. 2000, № 4, 5-13.
3. Братусь В.В., Талаева Т.В. Диабет и атерогенез. Роль диабетзависимых нарушений обмена липидов в ускоренном развитии атеросклероза // *Укр. кардиол. журнал*. 2001; 3: 84-89.
4. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia*. 2003, 46, 733-749.
5. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern Med*. 2001, 135, N 6, 447-459.
6. Koba S., Hirano T., Yoshino G. Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes // *Atherosclerosis*. 2002, 160, 249-256.
7. Wagner A.M., Perez A., Calvo F. et al. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 1999, 22, 812-817.
8. Guerin M., Le Goff W., Lassel T.S. Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL 1 and dense LDL in type 2 diabetes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001, 21, 282-288.
9. Miremadi S., Sniderman A., Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? // *Clinical Chemistry*. 2002, 48, 484-488.
10. Grundy S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy // *Circulation*. 2002, 106, 2526-2529.
11. Jiang R., Schulze M.B., Li T. et al. Non-HDL Cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes // *Diabetes*

- Care. 2004, 27, 1991-1997.
12. Lamarche B., Despres J.P., Moorjani S. et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study) // Am. J. Cardiol. 1995, 75, 1189-1195.
 13. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy // J. Med. 2001, 32, 283-300.
 14. Keech A., Colquhoun D., Best J. et al. LIPID study group secondary prevention of cardiovascular events with long-term Pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose results from the LIPID trial // Diabetes Care. 2003, 26, 2713-2721.
 15. Haas M.J., Horani M.H., Wong C.N.W., Mooradian A.D. Suppression of apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells by TNF α and IL 1 β // Biochim Biophys Acta. 2003, 1623, 120-128.
 16. Mooradian A.D., Haas M.J., Wong N.C.W. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes // Diabetes. 2004, 53, 513-520.

(Надійшла до редакції 22.01.2013)

Дисліпопротеїнемія та її роль у розвитку і прогресуванні ішемічної хвороби серця в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

А.С. Єфімов, Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті представлені результати власних досліджень про зміни ліпідного та ліпопротеїдного обміну у хворих із ЦД 2 типу з різним клінічним перебігом ІХС. Нами встановлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу, які характеризуються більш важким перебігом ІХС із перенесеними в анамнезі гострими серцево-судинними подіями і в померлих від ускладнень ІХС, відмічаються найбільш виражені атерогенні зміни показників ліпідного та ліпопротеїдного обміну. Виявлені порушення можуть бути факторами, що сприяють прогресуванню ІХС у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, аполіпопротеїни.

Dyslipoproteinemia and its role in development and progress of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S. Yefimov, L.K. Sokolova

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»

Summary. The results of the changes of lipid and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes types with different clinical course of CHD are presented. We found that in patients with type 2 diabetes, characterized by more severe coronary artery disease with prior history of acute cardiovascular events and cardiovascular deaths showed the most pronounced changes in atherogenic lipid and lipoprotein metabolism. The identified changes may be factors contributing to the progression of coronary artery disease in patients with DM type 2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, lipid metabolism, apolipoproteins.