

# МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

О. М. Драпкина<sup>1,2</sup>, Б. Б. Гегенава<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ 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<sup>1,2</sup>, B. B. Gegenava<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>I. 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 окислительный 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 окислительного 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 <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	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  $p < 0,05$ .

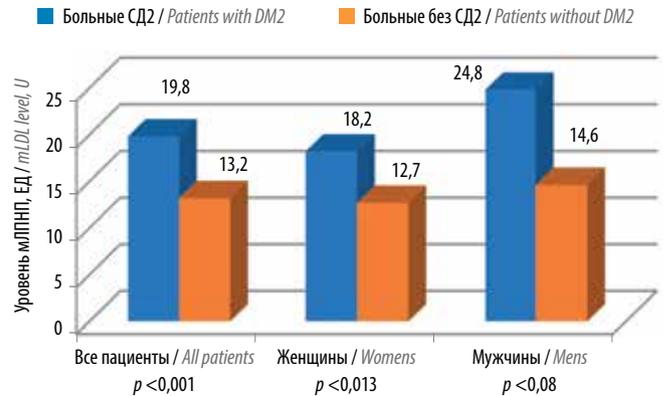
### Результаты

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 <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	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 <sup>12</sup> /л Erythrocytes, × 10 <sup>12</sup> /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 <sup>2</sup> Left ventricular mass index, g/m <sup>2</sup>	-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.