

*Наталья Валерьяновна ЕВЛОЧКО,  
Елена Феликсовна ДОРодНЕВА,  
Ирина Васильевна МЕДВЕДЕВА,  
Леся Михайловна ПЯТНИЦКАЯ,  
Елена Михайловна ПОЧИНОК,  
Тюменская государственная  
медицинская академия,  
Институт терапии ТО ЮУНЦ РАМН,  
г. Тюмень*

УДК 612.015.32

### **ОСОБЕННОСТИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ**

*АННОТАЦИЯ. Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь основных клинических параметров и показателей постпрандиальной дислипидемии у больных с метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к глюкозе. Постпрандиальная дислипидемия у больных с метаболическим синдромом характеризуется активацией транспорта липидов, богатых триглицеридами, в условиях гиперинсулинемии.*

*The results of our investigation show the interrelation between the basic clinical parameters and the postprandial dyslipidemia markers in the patients with metabolic syndrome and impaired glucose tolerance. Postprandial dyslipidemia in the patients with metabolic syndrome is characterized by activation of transportation of lipids, rich in tryglycerides in patients at the state of hyperinsulinemia.*

*Ключевые слова: Метаболический синдром; нарушенная толерантность к глюкозе; ишемическая болезнь сердца; постпрандиальная дислипидемия.*

Нарушенная толерантность к углеводам (НТГ), которая наряду с дислипидемией, артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением является ключевым компонентом метаболического синдрома (МС), в наибольшей степени ассоциируется с ускоренным развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца. При нарушениях углеводного обмена частота развития ИБС возрастает в 2 раза, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем при отсутствии данной патологии [1; 9]. Одним из факторов, существенно усугубляющих риск развития сосудистого поражения при МС, является постпрандиальное увеличение уровня липидов плазмы, которое является важнейшим компонентом «атерогенной метаболической триады». В настоящее время считается общепринятым термин «постпрандиальная дислипидемия», включающий длительное посталиментарное повышение уровня липидов, богатых ТГ (хиломикроны, ХС ЛПОНП, ремнантные частицы хиломикронов). Важность определения посталиментарного уровня липидов определяется тем, что их пролонгированная экспозиция в сосудистой стенке увеличивает риск ее атеросклеротического поражения [5; 6; 7; 9; 10]. Постпрандиальная дислипидемия играет существенную роль в формировании нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом (МС), ИБС и нарушениями углеводного обмена.

Цель настоящего исследования — оценить характер дислипидемии и ее постпрандиальные изменения у больных с метаболическим синдромом с нарушенной толерантностью к углеводам в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС).

### *Материалы и методы*

Под нашим наблюдением находились 57 больных МС (19 мужчин, 38 женщин) средний возраст которых составил  $52,2 \pm 1,7$  года. При диагностике МС мы руководствовались рекомендациям NCEP (Adult Treatment Panel III, США) [4], предполагающими наличие 3 любых из приведенных критериев: абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см); уровень ТГ  $>1,7$  ммоль/л; уровень ХС ЛПВП  $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,2$  ммоль/л у женщин; АД  $>130/85$  мм рт. ст; гликемия  $> 6,1$  ммоль/л. Обязательным критерием включения в исследования являлась нарушенная толерантность к углеводам (глюкоза крови натощак  $<6,1$  ммоль/л; через 2 часа после нагрузки глюкозой  $<11,1$  ммоль/л и  $\geq 7,8$  ммоль/л). Степень ожирения у наблюдаемых больных устанавливалась в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ [IOTF, 1997 г.] в зависимости от значения ИМТ. У 18 больных МС на основании клинических и инструментальных данных была диагностирована хроническая ИБС, преимущественно стабильная стенокардия напряжения ФК I-II. Липидные нагрузки НЖК проводились по стандартной методике натощак 50 г сливочного масла. Результаты оценивались до и через 6 часов после проведения теста по уровню ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, а также ХС ЛПОНП в плазме крови.

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 12.0) и STATISTICA (версия 6). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовались непарный t-критерий Стьюдента, коэффициенты Тьюки, Шефе, Даннета или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после пищевых нагрузок проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Основные фракции липидов плазмы (ОХС и ТГ) определялись ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunochemistry Systems» фирмы «Beckman Coulter» (США) с помощью набора реактивов фирмы «Human». Другие показатели липидного спектра плазмы крови (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) определялись методом электрофореза на системе «Pargagon» («Beckman Coulter»), а белковые компоненты липопротеинов — аполипопротеины А1 и В — турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Image» той же фирмы. Уровень суточной экскреции катехоламинов с мочой определялся на анализаторе биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФ» методом колоночной хроматографии на окиси алюминия с использованием стандартных наборов реактивов.

### *Результаты исследования и их обсуждение*

Известно, что у больных с МС часто выявляется несколько компонентов данного состояния, при этом наибольшее количество клинически значимых факторов значительно усугубляет суммарный риск развития атеросклероза и СД 2 типа. По мнению многих исследователей, именно нарушения гормональной регуляции, такие как инсулинорезистентность (ИР) мышечной и жировой ткани, компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), а также изменения симпатoadrenalовой активности играют существенную роль в развитии клинических компонентов МС. Характеристика исходных клинических параметров и уровней экскреции катехоламинов у больных МС представлена в табл. 1.

Как следует из представленных данных, достоверных различий основных клинических показателей, характеризующих параметры углеводного обмена, АД, уровень мочевой кислоты, а также степень ожирения и характер распределения под-

кожно-жировой клетчатки у больных с МС выявлено не было. Однако обращает внимание значительное повышение концентрации С-пептида, демонстрирующее наличие гиперинсулинемии, свойственной для начальных этапов формирования манифестных нарушений углеводного обмена и усугубляющей риск прогрессирования коронарного атеросклероза. Параллельно у больных с МС и ИБС выявлено статистически значимое снижение уровня суточной экскреции адреналина и норадреналина по сравнению с больными без ИБС. Таким образом, обнаруженные изменения дают возможность предполагать о существенной роли нарушений гормональной регуляции в прогрессировании метаболического синдрома и развитии атеросклероза и ИБС.

На основании результатов корреляционного анализа подтверждена тесная взаимосвязь между различными компонентами метаболического синдрома. Наиболее существенными представляются сильные зависимости с положительным вектором между ОТ и HbA1C ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ), HbA1C и уровнем ХС ЛПНП ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ), а также ИТБ и САД ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ). Данные результаты указывают на существование глубоких патогенетических взаимосвязей между ожирением с абдоминально-висцеральным распределением подкожно-жировой клетчатки, как правило, инициирующим комплекс метаболических сдвигов, и нарушениями углеводного и липидного обмена, ускоряющими манифестацию атеросклероза и СД 2 типа в рамках метаболического синдрома (Данные табл. 2).

Преобладание жирового компонента рациона и атерогенный его характер являются одними из факторов, индуцирующих множественные нарушения липидного метаболизма, что в конечном итоге приводит к более пролонгированной (более 6–8 часов) посталиментарной липемии [6; 7]. Постпрандиальные липиды, длительно циркулирующие в системном кровотоке, являются наиболее атерогенными, так как содержат большое количество ТГ, а также в большей степени подвержены гликированию и окислительной модификации, что существенно ускоряет процесс формирования атеросклеротических бляшек в сосудах.

Нами были изучены особенности постпрандиальной дислипидемии у больных с МС. Данные представлены в табл. 3.

Как демонстрируют представленные данные, у больных МС и ИБС параметры исходной дислипидемии существенно отличались от целевых уровней липидов. Это характеризовалось повышенным уровнем ОХС, ХС ЛПНП (практически в 2 раза по сравнению с целевым уровнем ХС ЛПНП), менее значимо был повышен уровень ТГ. Также на весьма приемлемых значениях находился уровень ХС ЛПВП. Таким образом, исходно у больных с МС была выявлена преимущественно гиперхолестеринемия. При этом показатели дислипидемии у больных МС и МС и ИБС достоверно не отличались.

Через 6 часов после проведения липидного теста НЖК (50 г сливочного масла) было зарегистрировано статистически значимое снижение ХС ЛПОНП и достоверное повышение ХС ЛПВП. Содержание ОХС и ХС ЛПНП в постпрандиальном периоде осталось практически неизменным. Следует отметить, что у всех больных было зарегистрировано значительное повышение уровня С-пептида, отражающее наличие гиперинсулинемии, свойственной для НТГ в рамках метаболического синдрома. Эффект инсулина реализуется главным образом в постпрандиальном периоде и опосредованно направлен на ускорение метаболизма липидов, богатых ТГ. Таким образом, обнаруженные изменения демонстрируют активацию транспорта липидов, богатых ТГ в постпрандиальном периоде в условиях гиперинсулинемии и, по-видимому, являются иллюстрацией компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование постпрандиальной гипертриглицеридемии у больных МС.

**Выводы**

1. Наиболее характерными клиническими состояниями у больных с НТГ являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и ИБС, что подтверждает значимость нарушений углеводного обмена как ключевого компонента метаболического синдрома. Результаты корреляционного анализа указывают на существование глубоких патогенетических взаимосвязей между ожирением с абдоминально-висцеральным распределением подкожно-жировой клетчатки и нарушениями углеводного и липидного обмена в рамках метаболического синдрома.

2. Исходно наиболее важным компонентом дислипидемии у больных с МС является гиперхолестеринемия. Показатели дислипидемии у больных МС и МС и ИБС существенно не отличаются.

3. Постпрандиальная дислипидемия (после липидной нагрузки НЖК) демонстрирует активацию транспорта липидов, богатых ТГ в постпрандиальном периоде в условиях гиперинсулинемии у больных МС.

Таблица 1

Показатели углеводного обмена, основные метаболические параметры и уровень суточной экскреции катехоламинов у больных МС

Показатель	Больные МС и ИБС (n=18)	Больные МС без ИБС (n=39)
Возраст, годы	55,2±1,7	52,6±2,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,7±1,3	36,3±1,3
ОТ, см	113,0±2,7	116,0±2,3
ИТБ, Ед	0,98±0,01	0,98±0,01
Гликированный гемоглобин, %	5,6±0,3	5,8±0,3
С-пептид, нмоль/л	5,5±0,3	5,4±0,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7±0,3	5,6±0,2
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	9,2±0,3	8,7±0,3
Мочевая кислота, ммоль/л	308,2±15,0	324,0±18,6
САД, мм рт.ст	140,3±1,5	142,4±2,2
ДАД, мм рт.ст	90,1±1,1	95,6±4,3
Адреналин, нмоль/24 часа	34,7±6,2	78,0±14,0*
Норадреналин, нмоль/24 часа	52,7±9,0	101,4±22,6*

Примечание: \* — достоверность различий анализируемых показателей  $p < 0,05$  (U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи клинических компонентов МС и уровней экскреции катехоламинов

Корреляционные параметры		г
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ИТБ, Ед	0,69
	ТГ, ммоль/л	-0,64
	ХС ЛПОНП, ммоль/л	-0,68
ОТ, см	НвА1С, %	0,67
ИТБ, Ед	САД, мм рт.ст	0,88
С-пептид, нмоль/л	Гликемия через 2 часа, ммоль/л	0,66
	Мочевая кислота, ммоль/л	0,70
Гликемия натощак, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	0,72
	НвА1С, %	0,76
Гликемия через 2 часа, ммоль/л	С-пептид, нмоль/л	0,78
	ДАД, мм рт.ст	0,80
НвА1С, %	Гликемия натощак, ммоль/л	0,76
	ХС ЛПНП, ммоль/л	0,77

Примечание: г – значения непараметрического коэффициента корреляции Спирмена; все коэффициенты корреляции достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

## Характеристика постпрандиальной дислипидемии у больных с МС

Анализируемые показатели, ( $M \pm m$ ), ммоль/л.	Больные с МС (n=57)		
	До нагрузки	Через 6 часов после нагрузки	
		Больные МС без ИБС (n=39)	Больные МС и ИБС (n=18)
ОХС	6,0±0,3	6,5±0,3	6,6±0,4
ХС ЛПНП	2,6±0,2	3,0±0,31	3,2±0,4
ХС ЛПОНП	1,6±0,1	1,8±0,1*	1,4±0,1**^
ХС ЛПВП	1,6±0,1	1,8±0,1*	2,0±0,1**
ТГ	1,7±0,3	1,6±0,2	1,6±0,3

Примечание: \* — достоверность различий анализируемых показателей до и после нагрузки у больных с МС без ИБС; \*\* — достоверность различий анализируемых показателей до и после нагрузки у больных с МС и ИБС; ^ — достоверность различий анализируемых показателей после нагрузки у больных с МС и МС и ИБС ( $p < 0,05$ ; критерий Вилкоксона; t-критерий Стьюдента).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутрова С. А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 27. С. 1494–1498.
2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет. Руководство для врачей (авт. Дедов И. И., Шестакова М. В). «Универсум Паблишинг». М., 2003. С. 75–93.
3. Шестакова М. В., Брескина О. Ю. Акарбоза в профилактике сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2003. № 2. С. 12–16.
4. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. 285: 2486–2497.
5. Haffner S. M. Insulin resistance, atherosclerosis and CHD // In «Atherosclerosis XI», Singapore: Elsevier Science. 1998. P. 1075–1083.
6. Hamsten A., Bjorkegen J., Boquist S. et al. Postprandial lipaemia and coronary heart disease // In «Atherosclerosis XI», Singapore: Elsevier Science. 1998. P. 141–150.
7. Kapre F., Bell M., Bjorkegen J. et al. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995. Vol. 15. P. 199–207.
8. Reaven G. The role of dietary fat in LDL oxidation and atherosclerosis // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1996. Vol. 6. P. 57–68.
9. Saydah S., Miret M., Sung J., Varas C. et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of US adults // Diabetes Care. 2001. 24: 1397–402.
10. Zahalkova J., Vavercova H., Novotny D. Impaired triglyceride tolerance as a risk factor for atherosclerosis // International journal for research and investigation on atherosclerosis and related diseases. 1997. Oct. P. 342–358.