

## ДИСЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ КАК ВАЖНАЯ ДОМИНАНТА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Синеглазова А.В., Фахрутдинова А.Ш., Парве С.Д., Нуриева А.Р., Мустафина Г.Р.

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: sineglazovaav@mail.ru.*

Провести анализ липидных параметров и выявить особенности липидного профиля у пациентов молодого возраста на разных стадиях кардиометаболического риска. На базе консультативно-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани обследовано 185 клинически здоровых лиц, включая 90 мужчин (48,6%) и 95 женщин (51,4%) в возрасте Me = 36,1 [32,6-39,2] года. Дизайн исследования – «случай-контроль» по критерию наличия конституционального ожирения. Оценены факторы кардиометаболического риска с учетом стадии по шкале Cardiometabolic Disease Staging (CMDS). Изучены показатели липидного профиля, рассчитаны холестерин липопротеинов невысокой плотности (ХС-нЛВП) и индекс атерогенности. Данные обработаны в IBM SPSS Statistics 26. Наиболее частым нарушением липидного обмена у лиц молодого возраста было повышение ХС-ЛПНП (59,2%). Лица молодого возраста с повышенным артериальным давлением, абдоминальным ожирением и предиабетом в различных сочетаниях (CMDS 2 или 3) значительно чаще имеют сочетание  $\geq 2$  нарушений липидного обмена с преобладанием повышения холестерина липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемии, снижения холестерина липопротеинов высокой плотности. При CMDS 3 установлены более высокие значения интегральных показателей атерогенности липидного профиля - ХС-нЛВП и индекса атерогенности.

Ключевые слова: кардиометаболический риск, Cardiometabolic Disease Staging (CMDS), дислипидемия, гипертриглицеридемия, предиабет.

## DYSLIPIDEMIA AS AN IMPORTANT DOMINANT OF CARDIOMETABOLIC RISK IN YOUNG AGED PEOPLE

Sineglazova A.V., Fakhrutdinova A.S., Parve S.D., Nurieva A.R., Mustafina G.R.

*Federal State Financed Educational Institution of Higher Education (FSFEI HE) "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: sineglazovaav@mail.ru*

To analyze lipid parameters and identify the features of the lipid profile in young patients at various stages of cardiometabolic risk. We evaluated 185 clinically healthy subjects, including 90 males (48.6%) and 95 females (51.4%) with a median age of 36.1 [32.6-36.9] years at the consultative-diagnostic center of Aviastroytelnyi district of Kazan. Design – case-control study based on the presence of constitutional obesity. We assessed cardiometabolic risk factors per Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) system. We studied the lipid profile, including non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and atherogenicity index. Data was processed in IBM SPSS Statistics 26. The most common lipid metabolism disorder in young aged individuals was an increase in LDL-C (59.2%). Young aged people with high blood pressure, abdominal obesity, and prediabetes in various combinations (CMDS 2 or 3) are significantly more likely to have a combination of  $\geq 2$  lipid metabolism disorders with a predominance of increased low-density lipoprotein cholesterol, hypertriglyceridemia, and decreased high-density lipoprotein cholesterol. In CMDS 3, higher values of integral indicators of atherogenicity - non-HDL-c and atherogenic index were noted.

Keywords: cardiometabolic risk, Cardiometabolic Disease Staging (CMDS), dyslipidemia, hypertriglyceridemia, prediabetes.

Многочисленные крупные когортные исследования неоднократно подтвердили значимый независимый вклад повышения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) [1; 2]. В связи с этим рекомендации по медикаментозной профилактике и терапии атеросклероза и ИБС ориентированы на достижение целевых значений именно этого параметра липидного профиля

[3; 4]. Однако достижение целевых уровней ХС-ЛПНП не всегда предотвращает возникновение сердечно-сосудистых катастроф [5; 6]. Существенную роль в этом может играть так называемый резидуальный, то есть остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти, обусловленный наличием нового пула факторов риска, составляющих домен кардиометаболического риска (абдоминальное и висцеральное ожирение, предиабет и диабет, дислипидемические нарушения и др.) [5; 6]. Изменения липидного профиля, характеризующие повышение кардиометаболического риска, включают наличие гипертриглицеридемии (ГТГ) и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также повышение концентрации хиломикронов и небольших плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности, увеличение холестерина липопротеинов очень низкой плотности [7-9]. Для клинической практики наиболее значимо изучение изменений ТГ и ХС-ЛПВП. Тем более, что их роль в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности была неоднократно доказана. Несмотря на то что место ТГ в атерогенезе активно изучается [10; 11], эпидемиологические исследования выявили значительную связь между ГТГ и риском ИБС [11]. Независимый вклад снижения ХС-ЛПВП в увеличение риска развития несмертельных инфарктов миокарда, смерти от ИБС, инсультов также был доказан в больших обсервационных когортных исследованиях [12]. Тем не менее актуальным на сегодняшний день является изучение параметров липидного профиля у лиц молодого возраста без ИБС на разных стадиях кардиометаболического риска с целью разработки дифференцированных подходов к ведению пациентов на ранних этапах первичной кардиоваскулярной профилактики.

Цель исследования. Провести анализ липидных параметров и выявить особенности липидного профиля у пациентов молодого возраста на разных стадиях кардиометаболического риска.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на клинической базе кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики в КДЦ Авиастроительного района г. Казани. Дизайн соответствовал сплошному поперечному исследованию по типу «случай-контроль» с набором пациентов в группы по факту наличия конституционального ожирения.

Обследовано 185 пациентов, включая 90 мужчин (48,6%) и 95 женщин (51,4%) в возрасте  $Me = 36,1$  [32,6-39,2] года.

Пациенты молодого возраста (25-44 лет) включались в исследование при наличии информированного согласия. Не включались в исследование лица с психическими заболеваниями, затрудняющие контакт; имеющие верифицированные кардиометаболические заболевания (сахарный диабет, ИБС, хроническую сердечную недостаточность, фибрилляцию

предсердий); с антифосфолипидным синдромом, аутоиммунными заболеваниями; онкопатологией; заболеваниями или состояниями в стадии декомпенсации функции; острыми инфекционными заболеваниями; заболеваниями и состояниями, являющимися вторичной причиной ожирения; беременностью и лактирующие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 6 от 22.06.2021 г.).

Проведен развернутый осмотр пациентов с анализом жалоб, анамнеза, медицинской документации, антропометрией. Лабораторное обследование включало исследования, направленные на изучение показателей липидного обмена (общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)), углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин).

Уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке изучен энзиматическим колориметрическим методом (GPO/PAP) с глицерол-фосфат-оксидазой и 4-aminophenazone, тест-системой Beckmann Coulter (Ирландия), общий холестерин (ОХС) плазмы – колориметрическим ферментативным методом, тест системой Beckmann Coulter (Ирландия), ХС-ЛПВП – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, тест-системой Beckmann Coulter (Япония), ХС-ЛПНП – прямым энзиматическим методом и тест-системой Beckmann Coulter (Япония), на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Результаты трактовались согласно клиническим рекомендациям [3].

У всех пациентов рассчитан холестерин липопротеинов невысокой плотности (ХС-нЛВП), как разница между уровнем ОХС и значением ХС-ЛПВП. Повышенным уровнем считалось значение более 3,4 ммоль/л. Рассчитан индекс атерогенности (ИА) по формуле академика А.Н. Климова. Референсные значения ИА составили  $\leq 3,0$  Ед.

Оценены факторы КМР: абдоминальное ожирение (АО), повышенное артериальное давление (АД) или прием антигипертензивной терапии; снижение ХС-ЛПВП или прием гиполипидемической терапии; гипертриглицеридемия или прием гиполипидемической терапии; предиабет (нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)). И далее по их наличию, согласно шкале Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) [13; 14], пациенты разделены на группы: CMDS 0 (n = 37; 20%) – отсутствие перечисленных факторов КМР (метаболически здоровые); CMDS 1 (низкий КМР) (n = 69; 37,3%) – один или два фактора КМР, кроме предиабета; CMDS 2 (средний КМР) (n = 58; 31,3%) – наличие одного состояния (более трех факторов риска или НГН или НТГ); CMDS 3 (высокий КМР) (n = 21; 11,4%) – наличие более двух состояний (более трех факторов КМР, НГН, НТГ). Мужчины и женщины распределились в группах равномерно (p = 0,309 – 0,631).

Для статистической обработки использована программа SPSS Statistics 23. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%;75%]. Качественные показатели описаны в виде абсолютных чисел и процентов. Для анализа применялись U-критерий Манна - Уитни, критерий Краскела - Уоллиса, критерии  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Проведен непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $< 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Наиболее частым нарушением липидного обмена у лиц молодого возраста явилось повышение ХС-ЛПНП (59,2%). Чуть меньше половины (43,5%) имели гиперхолестеринемию (ГХС). В четверти случаев (25,7%) выявлено снижение ХС-ЛПВП ( $\downarrow$  ХС-ЛПВП). Гипертриглицеридемия (ГТГ) диагностирована у 18,9% обследованных. Расчетные показатели липидного профиля для всей когорты составили: Ме ОХС = 4,89 [4,17-5,52] ммоль/л, Ме ХС-ЛПНП = 3,21 [2,57-3,71] ммоль/л, Ме ХС-ЛПВП = 1,29 [1,10-1,53] ммоль/л, Ме ТГ = 0,95 [0,67-1,49] ммоль/л, Ме ХС-нелВП = 3,51 [2,85-4,22] ммоль/л.

Согласно критериям, лица, относящиеся к CMDS 0, не имели классификационных факторов кардиометаболического риска, включая ГТГ и снижение ХС-ЛПВП. Тем не менее липидный профиль лиц этой группы характеризовался высокой частотой повышения ХС-ЛПНП, которая была диагностирована практически у каждого второго обследованного. Реже, в четверти случаев при CMDS 0 установлена ГХС (рис. 1).

Стоит отметить, что частота повышения ХС-ЛПНП оставалась сопоставимой при CMDS 0, CMDS 1, CMDS 2 ( $p = 0,438-0,812$ ). В то же время при CMDS 3 этот вид дислипидемии был самым частым, и его частота была значительно выше, чем при CMDS 1 и CMDS 2 ( $p = 0,015$ ,  $p = 0,025$  соответственно).

Статистически значимая разница в частоте ГХС установлена только между CMDS 0 и CMDS 2, CMDS 3 ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,031$  соответственно). При этом в группе с CMDS 3 ГХС встречалась реже других нарушений липидного обмена.

Несмотря на исходное отсутствие ГТГ и снижения ХС-ЛПВП при CMDS 0, на последующих стадиях кардиометаболического риска отмечается прямое неуклонное нарастание частоты их встречаемости (от CMDS 1 к CMDS 3 для ГТГ  $p = 0,001-0,000$  и для снижения ХС-ЛПВП  $p = 0,000-0,005$ ).

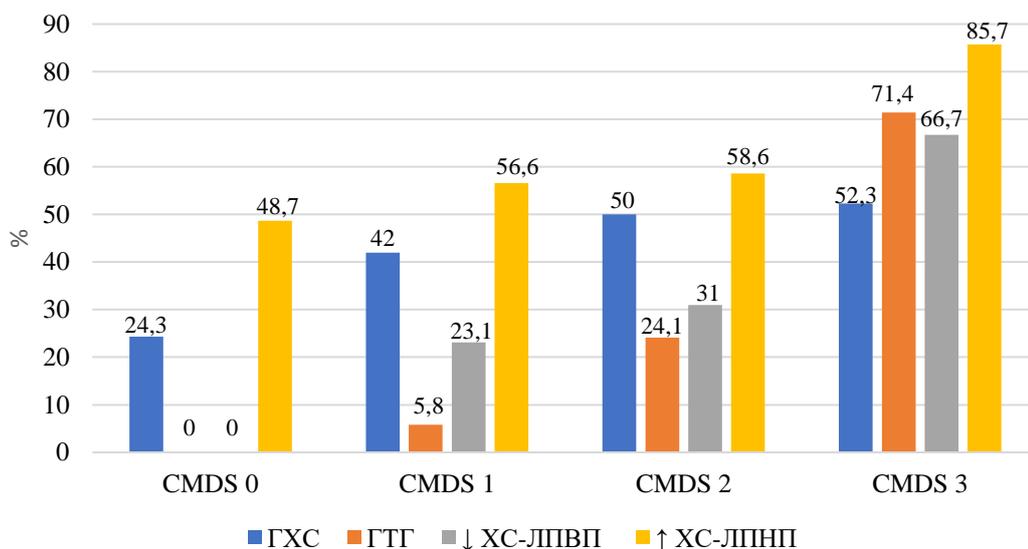


Рис. 1. Частота нарушений липидного обмена при разных стадиях CMDS в молодом возрасте. Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группами CMDS 0, CMDS 1, CMDS 2

Для интегральной оценки атерогенности липидного профиля на разных стадиях CMDS мы провели анализ частоты повышения ХС-неЛВП  $> 3,4$  ммоль/л и индекса атерогенности  $> 3$ . Как видно на рисунке 2, частота встречаемости обоих интегральных показателей атерогенности нарастала одновременно с увеличением кардиометаболического риска. Статистически значимые различия при сравнении частоты нарушений показателя при сравнении группы CMDS 3 с CMDS 0, CMDS 1 и CMDS 2 установлены только для индекса атерогенности ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

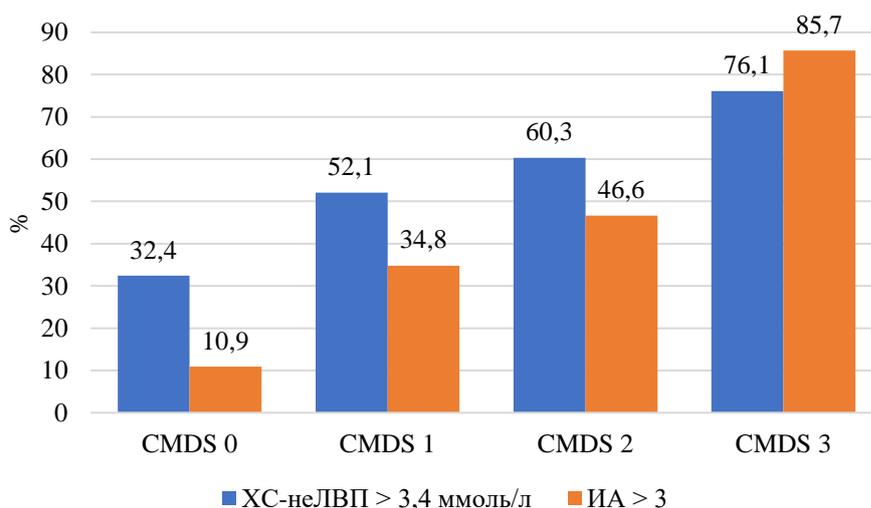


Рис. 2. Частота повышения интегральных показателей атерогенности липидного профиля при разных стадиях CMDS в молодом возрасте. Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группами CMDS 0, CMDS 1, CMDS 2

Статистически значимых различий в частоте повышения ХС-неЛВП при CMDS 3 и CMDS 2 не получено ( $p = 0,193$ ). В то же время с CMDS 0 и CMDS 1 выявлена статистически значимая разница ( $p = 0,05$  и  $p = 0,001$  соответственно).

Количественные значения ХС-неЛВП и индекса атерогенности увеличивались по мере увеличения стадии CMDS ( $r_{K-W} = 0,000$  и  $r_{K-W} = 0,000$  соответственно) и были выше у лиц с CMDS 3 (Me = 3,92 [3,32-4,67] ммоль/л и Me = 3,76 [3,02-4,68] Ед соответственно) при сравнении с данными при CMDS 0 (Me = 3,0 [2,45-3,55] ммоль/л,  $p = 0,000$  и Me = 2,12 [1,73-2,51] Ед,  $p = 0,000$  соответственно), CMDS 1 (Me = 3,49 [2,68-4,14] ммоль/л,  $p = 0,006$  и Me = 2,71 [2,08-3,30] Ед,  $p = 0,000$  соответственно) и CMDS 2 (Me = 3,75 [2,88-4,82] ммоль/л,  $p = 0,246$  и Me = 2,9 [2,41-3,78] Ед,  $p = 0,007$  соответственно), рисунок 3.

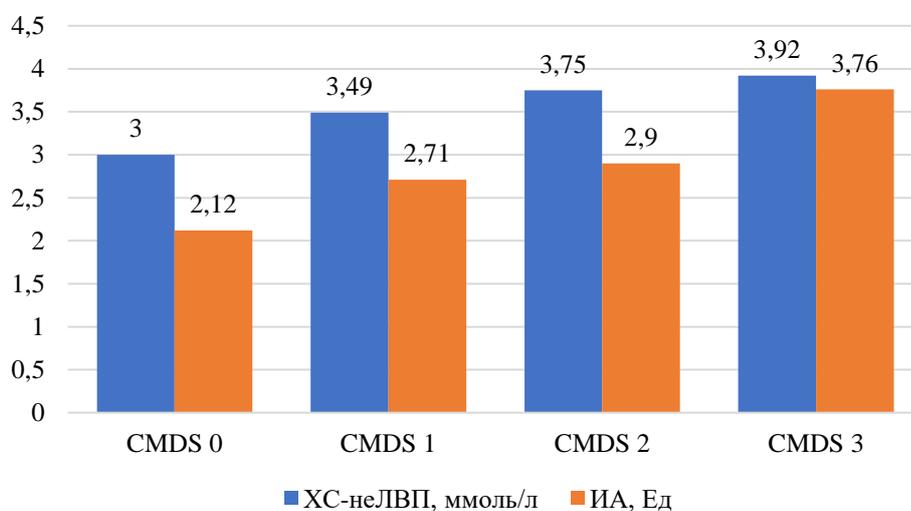


Рис. 3. Медианы интегральных показателей атерогенности липидного профиля на разных стадиях CMDS в молодом возрасте

Анализ частоты сочетаний различных нарушений липидного обмена (ГХС, ГТГ, ↓ ХС-ЛПВП, ↑ ХС-ЛПНП) во всей массе обследованных (рис. 4) показал, что у каждого третьего установлены одновременно минимум два нарушения липидного обмена. Практически каждый пятый имел три или четыре атерогенных изменения липидного профиля одновременно.

Сопоставление частоты сочетаний нарушений липидного обмена (НЛО) на разных стадиях CMDS (табл. 1) продемонстрировало явное нарастание множественных изменений липидного профиля с увеличением кардиометаболического риска. Фактически каждый пациент при CMDS 3 имел хотя бы одно нарушение липидного обмена. Одновременное наличие четырех нарушений липидного обмена (ГХС, ГТГ, ↓ ХС-ЛПВП, ↑ ХС-ЛПНП) диагностировано у каждого пятого пациента из группы CMDS 3 и было чаще, чем в группе CMDS 2. У лиц, относящихся к CMDS 1 и CMDS 0, такого сочетания не установлено.

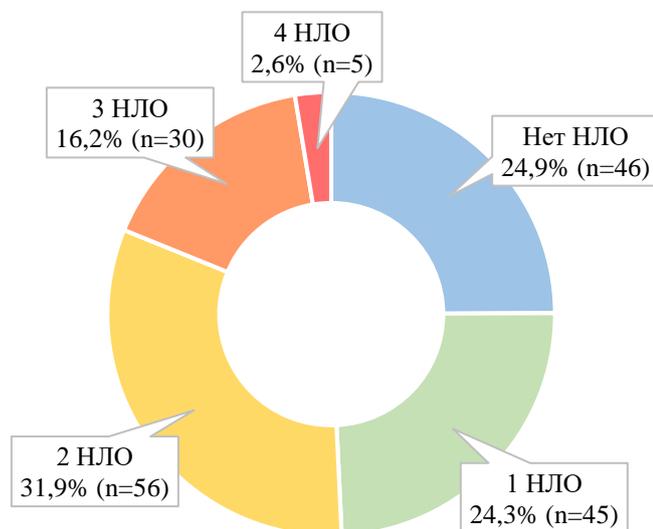


Рис. 4. Характеристика липидного профиля по сочетанию нарушений липидного обмена в общей когорте. Примечание: НЛО – нарушение липидного обмена

Выявлено также увеличение частоты сочетаний трех видов нарушений липидного обмена от CMDS 1 к CMDS 3 ( $p = 0,000$ ). При CMDS 0 четыре из десяти пациентов не имели дислипидемии, чаще наблюдалось одно нарушение липидного обмена (таблица).

Характеристика липидного профиля по сочетанию нарушений липидного обмена на разных стадиях CMDS в молодом возрасте

Количество дислипидемий	CMDS 0	CMDS 1	CMDS 2	CMDS 3	$p_{1,4}$	$p_{2,4}$	$p_{3,4}$
	(n = 37)	(n = 69)	(n = 58)	(n = 21)			
	1	2	3	4			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Нет НЛО	15 (40,5)	17 (24,6)	14 (24,1)	0 (0)	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>	<b>0,013</b>
Одно любое НЛО	13 (35,1)	20 (28,9)	12 (20,6)	0 (0)	<b>0,002</b>	<b>0,005</b>	<b>0,024</b>
Два любых НЛО	9 (24,3)	27 (39,1)	14 (24,1)	9 (42,8)	0,143	0,760	0,106
Три любых НЛО	0 (0)	5 (7,2)	17 (29,3)	8 (38,1)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,458
Четыре любых НЛО	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	4 (19,0)	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>

Примечание: n – число лиц, соответствующих критерию; % – частота выявления критерия;  $p_{1,4}$  – показатель статистической значимости между CMDS 0 и CMDS 3;  $p_{2,4}$  – показатель статистической значимости между CMDS 1 и CMDS 3;  $p_{3,4}$  – показатель статистической значимости между CMDS 2 и CMDS 3.

### Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют неоднородность липидного профиля в массе относительно здоровых молодых людей. Являясь «пулом» проведения первичной профилактики, этот контингент также требует дифференцированного подхода к ее

проведению с учетом имеющихся факторов риска и связанных с ними нарушений липидного обмена.

Относящиеся к группе наиболее высокого кардиометаболического риска, CMDS 3, пациенты, помимо других классификационных критериев этой стадии – факторов кардиометаболического риска (повышенное АД, абдоминальное ожирение, предиабет), имели два и более нарушения липидного обмена, наиболее высокие уровни интегральных индексов атерогенности. Высокая частота дислипидемий наблюдалась также при CMDS 2, а средние значения ХС-неЛВП не отличались от такового при CMDS 3.

Эти выводы свидетельствуют о том, что молодые люди с повышенным артериальным давлением, абдоминальным ожирением и предиабетом в различных сочетаниях нуждаются в более детальном изучении липидного профиля с целью его всесторонней полноценной коррекции. Тем более, что частота повышения холестерина как в общей когорте, так и при CMDS 3 была ниже всех остальных нарушений липидного обмена (ГТГ, ↓ ХС-ЛПВП, ↑ ХС-ЛПНП). Соответственно существует реальный риск пропустить атерогенную дислипидемию у молодых лиц с уже повышенным за счет других факторов кардиометаболическим риском. Таким образом, наши результаты свидетельствуют в пользу необходимости комплексного подхода к оценке и коррекции нарушений липидного обмена. Это, наряду с модификацией остальных кардиометаболических факторов риска, позволит максимально уменьшить вероятность развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

#### *Ограничения исследования*

Несмотря на строгие критерии невключения, наше исследование было одномоментным без проспективного наблюдения. В связи с чем термин «риск» мы используем исключительно в контексте применения классификации CMDS, позволяющей оценивать риск будущих осложнений и смерти.

### **Список литературы**

1. Jung J.Y., Oh C.-M., Choi J.-M., Ryoo J.-H., Park S.K. Long-term risk of hypertension in normoglycemia and prediabetes, and their relation to the change of glycemic state // American journal of hypertension. 2018. Vol. 31, Is. 9. P. 1042-1048. DOI: 10.1093/ajh/hpy094.
2. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020. Vol. 396, Is. 10258. P. 1223-1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 201-250.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European journal of preventive cardiology. 2022. Vol. 29, Is. 1. P. 5-115. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab154.
5. Shaya G.E., Leucker T.M., Jones S.R., Martin S.S., Toth P.P. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond // Trends in cardiovascular medicine. 2022. Vol. 32, Is. 4. P. 181-194. DOI:10.1016/j.tcm.2021.04.002.
6. Ponte-Negretti C.I., Wyss F., Piskorz D., Santos R.D., Villar R., Lorenzatti A., Lopez-Jaramillo P., Toth P.P., Amaro A.J., Rodrigo A.K., Lanas F., Urina-Triana M., Lara J., Valdes T.O., Gomez-Mancebo J.R., Bryce A., Cobos S.L., Puente-Barragan A., Ullauri-Solorzano V.E., Medina-Palomino F.A., Lozada A.F., Duran M., Berrospi P., Miranda D., Badimon J.J., Gonzalez J.R., Libby P. Latin american consensus on management of residual cardiometabolic risk. a consensus paper prepared by the latin american academy for the study of lipids and cardiometabolic risk (ALALIP) endorsed by the inter-american society of cardiology (IASC), the international atherosclerosis society (IAS), and the pan-american college of endothelium (PACE) // Archivos de cardiologia de Mexico. 2021. Vol. 92, Is. 1. P. 99-112. DOI:10.24875/ACM.21000005.
7. Keirns B.H., Sciarrillo C.M., Koemel N.A., Emerson S.R. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk // Journal of nutritional science. 2021. Vol. 10. P. e75. DOI: 10.1017 / jns.2021.73.
8. Moller D.E., Kaufman K.D. Metabolic Syndrome: a clinical and molecular perspective // Annual review of medicine. 2005. Vol. 56, Is. 1. P. 45–62. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104751.
9. Mechanick J.I., Farkouh M.E., Newman J.D., Garvey W.T. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers // Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 75, Is. 5. P. 525-538. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.044.
10. Neeland I.J., Poirier P., Despres J.-P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity // Circulation. 2018. Vol. 137, Is. 13. P. 1391-1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
11. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The vasculature in prediabetes // Circulation research. 2018. Vol. 122, Is. 8. P. 1135-1150. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
12. Makover M.E., Shapiro M.D., Toth P.P. There is urgent need to treat atherosclerotic cardiovascular disease risk earlier, more intensively, and with greater precision: A review of current practice and recommendations for improved effectiveness // American journal of preventive cardiology. 2022. Vol. 12. P. 100371. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100371.

13. Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. The progression of cardiometabolic disease: Validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity // *Obesity*. 2014. Vol. 22, Is. 1. P. 110-118. DOI:10.1002 / oby.20585.
14. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых Национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 4. С. 7-13.