

Прием лекарств

- Пероральные эстрогены
- Стероиды
- Тамоксифен
- Атипичные нейролептики
- Антиретровирусная терапия
- Секвестранты желчных кислот
- Тиазиды
- Бета-блокаторы
- Циклоспорин
- Сиrolimus
- Производные ретиноевой кислоты.

Независимо от генетической основы, тяжесть ГТГ (и, следовательно, склонность к развитию панкреатита) увеличивается за счет потребления продуктов с высоким содержанием жиров, алкоголя, препаратов, содержащих эстроген, беременности,

ожирения и резистентности к инсулину, диабета, гипотиреоза или лекарств, которые увеличивают ЛПОНП секрецию (например, стероиды).

Клинические особенности, связанные с синдромом хиломикронемии:

- Боль в животе.
- Рецидивирующий острый панкреатит.
- Гепатоспленомегалия.
- Эруптивный ксантомадоз.
- Липемия сетчатки.
- Усталость.
- Потеря памяти.
- Депрессия.
- Рвота и диарея.
- Протеинурия.
- Анемия.

Глава 3.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

3.1. Взаимосвязь патогенеза сахарного диабета и гипертриглицеридемии

ИР является важнейшим, но не единственным фактором развития диабетической дислипидемии (табл. 3). В норме инсулин регулирует концентрацию ЛПОНП в сыворотке крови, подавляя выработку ЛПОНП печенью и стимулируя выведение ЛПОНП путем активации ЛПН. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что ИР, но не гиперинсулинемия, стимулирует выработку ЛПОНП в печени (см. табл. 3).

Повышение уровня липопротеинов богатых ТГ (хиломикроны, ЛПОНП) имеет сложные механизмы формирования (табл. 4).

При СД 2 типа повышены уровни apoC-III, что препятствуют выведению как липопротеин насыщенных ТГ (ТНЛ), так и их остатков, что приводит

к увеличению времени пребывания этих частиц в кровообращении.

Увеличение количества крупных частиц ЛПОНП при СД 2 типа инициирует последовательность событий, которая приводит к образованию атерогенных остатков, мелких плотных ЛПНП и мелких функционально неполноценных частиц ЛПВП, богатых ТГ. Механизмы образования мелких плотных ЛПНП включают следующие этапы: 1) белок переноса эфиров холестерина (СЕТР) облегчает перенос ТГ из ТНЛ в ЛПНП, 2) образующийся в результате богатый ТГ ЛПНП является предпочтительным субстратом для печеночной ЛПЛ повышенный липолиз богатых ТГ ЛНП приводит к образованию бедных холестерином ЛПНП (рис. 1).

Таким образом, у лиц с СД 2 типа стимулируется выработка ЛПОНП и ХМ (ТНЛ-ремнантов). Длительное

Таблица 3

Особая роль инсулина в сравнении с резистентностью к инсулину в основных нарушениях метаболизма ЛПОНП [32]

Нарушения обмена веществ	инсулин	Резистентность к инсулину	Метаболизм ЛПОНП
Поток свободных жирных кислот (СЖК) в печень	↓	↑	Увеличение секреции ЛПОНП
Внутриклеточная деградация apoB	↑	↓	Увеличение секреции ЛПОНП
de novo липогенез	↑	↑ непрямая	Увеличение размера частиц ЛПОНП
Микросомальный белок переноса триглицеридов (МТР)	↓	↑	Стимулирование сборки ЛПОНП
ЛПЛ	↑	↓	Снижение катаболизма ЛПОНП
apoC3	↓	↑	Снижение катаболизма ЛПОНП

Таблица 4

Патогенез диабетической дислипидемии

	ХМ	ЛПОНП
Функция и патофизиология	Циркулируют в плазме после приема пищи [32] ХМ временно вырабатываются в тонком кишечнике после приема жиров с пищей. На выработку ХМ влияет количество пищевых жиров, чувствительность энтероцитов к инсулину. Выработка ХМ регулируется инсулином и циркулирующим СЖК. Удаляются ХМ путем гидролиза под действие ЛПЛ [32] Транспортируют экзогенные ТГ из кишечника в жировую ткань	Присутствуют в плазме как натощак, так и при приеме пищи. Транспортируют эндогенные ТГ из печени в жировую ткань и мышцы
При СД 2 типа	ХМ повышены. А. Перепроизводство ХМ: повышена экспрессия NPC1L1 (С1-подобный 1 Ниманна-Пика (NPC1L1) — опосредует всасывание холестерина в кишечнике и облегчает транспорт холестерина через печень; повышена экспрессия МТР (Микросомальный белок переноса ТГ играет центральную роль в формировании ХМ) Б. Дефект катаболизма: при развитии ИР снижается активность ЛПЛ (удаляет ТГ из ХМ, формируя остатки частиц) за счет ингибирующего действия повышенной секреции apoC3; снижена экспрессия ABCG5/ G8 [АТФ-связывающие кассетные (ABC) белки G5/G8 — стимулируют выведение холестерина из кишечника]	ЛПОНП Повышены. А. Перепроизводство ЛПОНП. Основными источниками ТГ натощак в печени являются: 1) жирные кислоты, полученные из жировой ткани и поступающие в печень: циркулирующие СЖК является основным источником ТГ ЛПОНП 2) жирные кислоты, полученные из остатков ХМ и ЛПОНП, поглощаемых печенью 3) жирные кислоты, продуцируемые печеночным липогенезом <i>de novo</i> . Этот механизм повышения ЛПОНП характеризуется не столько увеличением количества частиц ЛПОНП, сколько увеличенным размером частиц ЛПОНП (ЛПОНП 1 типа) с повышением содержания ТГ в частице; доля продукции ТГ ЛПОНП через липогенез <i>de novo</i> незначительна [32] Б. Дефект катаболизма: вызван снижением активности ЛПЛ (вследствие дефицита инсулина или ИР) особенно в жировой ткани; повышением уровня apoC3 (стимулируется ИР путем активации FOXO1) [32]

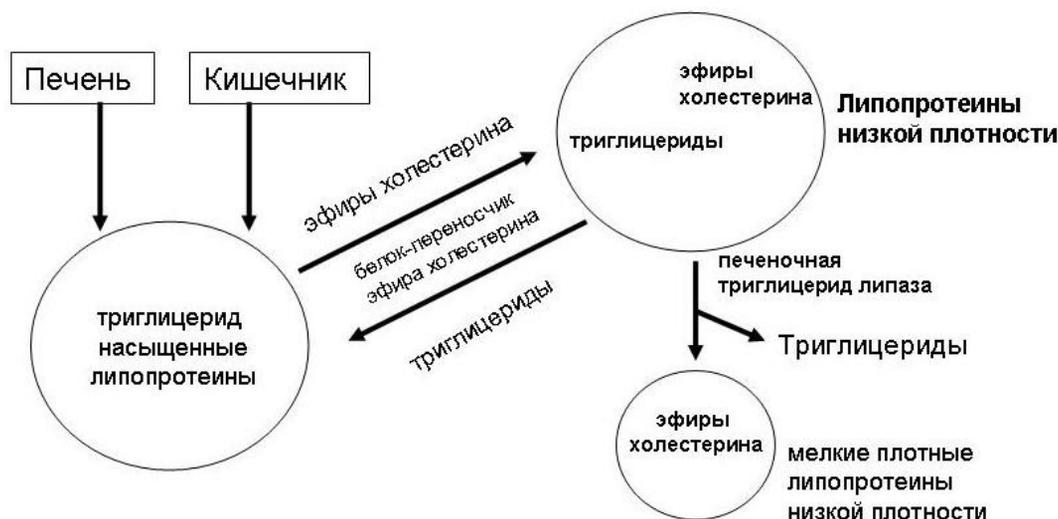


Рис. 1. Перепроизводство ТНЛ приводит к образованию небольших плотных ЛПНП при потере ТГ с помощью печеночной липазы [32]

пребывание ТНЛ в циркуляции способствует избыточному переносу ТГ в ЛНП и сопутствующему переносу сложных эфиров холестерина (СЕ) в ТНЛ под действием белка переноса сложных эфиров холестерина (СЕТР). Опосредованный печеночной ТГ-липазой гидролиз основного ТГ приводит к образованию частиц ЛПНП с низким содержанием

холестерина (небольших плотных ЛНП). Обедненные холестерином подвиды малых плотных ЛНП и богатые холестерином подвиды ЛПВП-2 особенно подвержены влиянию инсулинорезистентности и могут быть названы "метаболическими ЛПНП и ЛПВП" соответственно [32].

3.2. Клинические проявления гипертриглицеридемии

Хотя ХС ЛПНП является общепризнанным фактором риска развития атеросклероза, а статины остаются терапией первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска, очевидным, что существует "остаточный риск" ССЗ, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. У каждого седьмого пациента с СД, принимающего статины, в конечном итоге, в течение 5 лет возникает сердечно-сосудистое событие [24]. Несмотря на контролируемый статинами уровень ХС ЛПНП, сердечно-сосудистые события регистрируются чаще среди пациентов с СД и высоким уровнем ТГ, которые, как и ТГ насыщенные ремнанты, определены как важные факторы остаточного сердечно-сосудистого риска [10].

Связь повышенного уровня ТГ и риска ССЗ в популяции больных СД 2 типа не является точно установленной и окончательно подтвержденной. Ряд исследований продемонстрировали, что высокие уровни ТГ связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с длительным СД 2 типа [33]. В проведенном метаанализе было включено 31 исследование, в котором приняли участие 132 044 пациента с СД 2 типа, и произошло 10 733 сердечно-сосудистых события. Объединенное отношение рисков (ОР) (95% ДИ) для ССЗ с увеличением исходного уровня ТГ по \log ТГ на 1 ммоль/л и отнесенного к категории самого высокого и самого низкого уровня ТГ при СД 2 типа составило 1,06 (1,02; 1,09), 1,30 (1,18; 1,42) и 1,30 (1,16; 1,46), что соответствует увеличению риска ССЗ на 6%, 30% и 30% соответственно. Объединенный ОР (95% ДИ) ССЗ для прироста ТГ на 1 ммоль/л в восьми исследованиях и категорий ТГ в трех исследованиях составил 1,03 (0,98; 1,08) и 1,39 (0,92; 2,1) у пациентов с СД 2 типа, скорректированных на другие параметры липидов соответственно. Был сделан вывод, что у пациентов с СД 2 типа повышенный уровень ТГ не может служить независимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, но тем не менее более высокие уровни ТГ в сыворотке, как правило, связаны с повышенным риском ССЗ [34].

Появившиеся новые данные в эпидемиологии теперь позволяют предположить, что липопротеины с высоким содержанием ТГ, являются сильными и независимыми предикторами АССЗ и смертности от всех причин, а также что содержание в них холестерина или остаточный холестерин также являются сильными предикторами АССЗ. У 27% взрослых уровень ТГ превышает 2 ммоль/л (176 мг/дл), а у 21% уровень остаточного холестерина превышает 1 ммоль/л (39 мг/дл). Для лиц в общей популяции с уровнем ТГ не натошак 6,6 ммоль/л (580 мг/

дл) по сравнению с лицами с уровнями 0,8 ммоль/л (70 мг/дл) риск инфаркта миокарда был в 5,1 раза выше, в 3,2 раза для ИБС, в 3,2 раза для ишемического инсульта и в 2,2 раза для смертности от всех причин. Кроме того, генетические исследования с использованием менделевской схемы рандомизации, подхода, который сводит к минимуму проблемы, связанные со смешиванием и обратной причинно-следственной связью, теперь демонстрируют, что липопротеины, богатые ТГ, причинно-связаны с ССЗ и смертностью от всех причин [35].

Недавние исследования показали, что такой показатель, как триглицерид-глюкозный индекс (ТГ индекс) тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и развитием диабета [36]. Например, у субъектов с нормогликемией в верхнем квартиле ТГ индекса риск развития диабета был в семь раз выше в 8,8-летнем последующем исследовании [37]. Ряд перекрестных исследований продемонстрировал, что ТГ индекс связан с суррогатами сердечно-сосудистого риска, включая жесткость артерий [38] и кальцификацию коронарных артерий [39]. Учитывая, что недиабетическая гипергликемия и высокий уровень ТГ способствуют ССЗ, ТГ индекс имеет клиническое значение для скрининга людей без явных метаболических нарушений на предмет будущего риска ССЗ. ТГ индекс рассчитывается как натуральный логорифм (\ln) $[\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{показатель глюкозы (мг/дл)} / 2]$ (перевод $\text{ТГ ммоль/л} \times 88,5 = \text{мг/дл}$, $\text{глюкоза ммоль/л} \times 18 = \text{мг/дл}$) [40]. В крупном проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения высокий кумулятивный ТГ индекс был связан с более высоким риском сердечной недостаточности (СН). По данным метаанализа 2023 года [41] по семи исследованиям, сравнивавших группу с самым высоким ТГ индексом и группой с самым низким ТГ индексом, выявлялся значительно повышенный риск СН в первой группе (ОР 1,21: 95% ДИ от 1,14 до 1,29, $p < 0,01$). Такой же результат для риска СН был получен при увеличении ТГ индекса на одну единицу (ОР 1,17, 95% ДИ от 1,08 до 1,26). Аналогичным образом, более высокий ТГ индекс был связан с более высокой частотой возникновения СН у пациентов с СД 2 типа или ИБС. Кроме того, частота нежелательных явлений (повторная госпитализация и смертность) у пациентов с СН была связана с ТГ индексом.

Исследователи подтвердили эффективность ТГ индекса в сочетании с антропометрическими измерениями, такими как окружность талии (ТГ индекс-ОТ= ТГ индекс \times окружность талии (ОТ) в см), индекс массы тела (ТГ индекс-ИМТ = ТГ индекс \times

ИМТ) или соотношение ТГ индекса и окружности бедер (ТГ индекс-ОБ = ТГ индекс x окружности бедер (ОБ) в см.). ТГ индекс можно использовать и у пациентов, страдающих диабетом [40].

В отличие от известных моделей индексов ИР «Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance» (HOMA-IR) и «Quantitative insulin sensitivity check index» (QUICKI), уровень инсулина не нужно оценивать при использовании ТГ индекса. Это делает ТГ индекс легко измеряемым, простым и экономически эффективным методом оценки ИР. Уровни ТГ измеряются ферментативными методами, которые проверены и стандартизированы в дополнение к чувствительности к инсулину, функционированию островков Лангергаса и уровню глюкозы. Показатели, основанные только на уровне глюкозы в крови, могут иметь проблемы, связанные с дискриминационным диапазоном чувствительности к инсулину у здоровых людей и требуют коррекции. Новые липидные комбинированные антропометрические индексы, полученные путем слияния ТГ-индекса и антропометрических оценок, таких как ТГ индекс-ОТ, ТГ индекс-ИМТ и ТГ индекс-ОБ, могут считаться эффективными предикторами ИР [40].

ОП — широко распространенное заболевание, связанное с местными (некрозами, абсцессами и псевдокистами) и системными осложнениями, такими как стойкая одиночная или мультисистемная органная недостаточность [41–44]. Широко описано, что панкреонекроз является одним из тяжелых осложнений ОП, смертность от которого достигает 35% [45–47]. В связи с этим раннее выявление пациентов с повышенным риском панкреонекроза имеет решающее значение для начала таких вмешательств, как агрессивная инфузионная терапия, профилактика органной недостаточности, профилактика инфекций или более ранняя

госпитализация в отделение интенсивной терапии [48–50].

ГТГ является известной этиологией ОП у пациентов ТГ 10 ммоль/л и выше, однако точный механизм патофизиологии четко не определен. Наиболее распространенная теория состоит в том, что избыток ТГ гидролизует липазой поджелудочной железы, образуя высокие концентрации свободных жирных кислот [51]. Комплексы свободных жирных кислот и мицелл повреждают эндотелий сосудов поджелудочной железы и ацинарные клетки. Возникающая в результате ишемия создает кислую среду, приводящую к высвобождению и активации липазы и протеаз поджелудочной железы, что приводит к усилению самопереваривания [52]. Избыток свободных жирных кислот также вызывает дисфункцию β -клеток из-за нарушения функции митохондрий [53]. Побочное повреждение β -клеток поджелудочной железы может привести к диабету типа 3с и потере секреции инсулина [54, 55]. Некоторые исследования также предполагают, что диабет увеличивает тяжесть ОП [56], а инсулин защищает ацинарные клетки от клеточного повреждения [57, 58].

ГТГ обычно присутствует на ранней стадии ОП, не вызванного ГТГ, и его клиническое значение остается неясным. Некоторые исследования показали, что повышение ТГ при поступлении пациентов с ОП предсказывает плохой прогноз и местные и системные осложнения [59–63].

Во время эпизодов ОП рекомендуется:

- Полное голодание в течение первых нескольких дней с парентеральной поддержкой жидкости и обезболиванием.
- Внутривенное введение инсулина больным СД. Плазмаферез (ПА) или удаление плазмы, как правило, не рекомендуются.

Глава 4.

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Многофакторный анализ сердечно-сосудистых событий в одном из исследований выявил на 34,9% более высокую частоту возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий за единицу времени в когорте с высоким уровнем ТГ от 2,26 до 5,64 ммоль/л ($n = 13411$ пациентов) по сравнению с когортами сравнения с ТГ $< 1,7$ ммоль/л ($n = 32506$ пациентов) (ОР: 1,35; $p < 0,001$) [64], показав значительно более высокий риск нефатального инфарк-

та миокарда (ИМ) (ОР: 1,35; $p < 0,001$), нефатального инсульта (ОР: 1,27; $p < 0,001$) и необходимости коронарной реваскуляризации (ОР: 1,51; $p < 0,001$), но не был связан с нестабильной стенокардией или сердечно-сосудистой смертью [64]. Мужской пол (ОР: 1,36; $p < 0,001$), СД (ОР: 1,46; $p < 0,001$) и АССЗ (ОР: 2,30; $p < 0,001$) также были значимыми предикторами серьезных сердечно-сосудистых событий в этой модели, как и более молодой возраст, кото-