

УДК 616.13-004.6-036

DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-116-126

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.А. Мамадумаров

Аннотация. Атеросклероз – патогенный процесс отложения липидов в сосудах, сужения просвета артерий, расширения и нестабильности бляшек, представляет собой основной фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В основе атеросклероза лежат побочные продукты метаболизма липидов, липопротеины, содержащие триглицериды, фосфолипиды и холестерин, а также изменения, которые они претерпевают, что, в конечном итоге, приводит к активации макрофагов, образованию пенных клеток и другим последующим атеросклеротическим изменениям. Разнообразные метаболические и иммунные механизмы, играющие роль в тромбовоспалительной патофизиологии атеросклероза, обусловлены нарушениями естественного метаболизма холестерина, триглицерида и липопротеинов в организме с сопутствующими заболеваниями и факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия и ожирение, способствующими критическим изменениям сердечно-сосудистой системы с запуском порочного круга накопления липопротеинов, образования пенных клеток и воспалительной реакции. Нарушения липидного обмена, в том числе высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, повышенный уровень триглицерида и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, тем самым внося свой вклад в этот процесс. Соотношения триглицерида, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, общего холестерина являются независимыми предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В обзорной статье представлены данные научных исследований, посвященных прогностическому значению различных форм дислипидемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: дислипидемия; прогностическое значение; общий холестерин; триглицериды; холестерин липопротеинов низкой плотности; холестерин липопротеинов высокой плотности.

ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУЛАРЫНЫН ӨНҮГҮШҮНДӨ ДИСЛИПИДЕМИЯНЫН АР КАНДАЙ ФОРМАЛАРЫНЫН БОЛЖОЛДУУ МААНИСИ

М.А. Мамадумаров

Аннотация. Атеросклероз – бул тамырларда липиддердин топтолушу, артериялардын тарышы, сезгенүүлөрдүн кеңейиши жана туруксуздугунун патогендүү процесси жана жүрөк-кан тамыр ооруларынын жана өлүмдүн негизги фактору болуп саналат. Атеросклероз липиддик метаболизмдин кошумча продукттарына, триглицериддерди, фосфолипиддерди жана холестеролду камтыган липопротеиндерге жана алар дуушар болгон өзгөрүүлөргө негизделет, бул акыр аягында макрофагдардын активдешүүсүнө, көбүк клеткаларынын пайда болушуна жана башка кийинки атеросклеротикалык өзгөрүүлөргө алып келет. Атеросклероздун тромбдордун сезгенүү патофизиологиясында роль ойногон ар кандай метаболикалык жана иммундук механизмдер липопротеиддердин топтолушунун каардуу циклин, көбүктүү клеткалардын пайда болушун жана сезгенүү реакциясын баштоо менен жүрөк-кан тамыр системасынын олуттуу өзгөрүшүнө өбөлгө түзүүчү тамеки чегүү, артериялык гипертензия жана семирүү сыяктуу коштоочу оорулар жана тобокелдик факторлору менен организмдеги холестериндин, триглицериддин жана липопротеиддердин табигый метаболизмдин бузулушу менен шартталган. Липиддик зат алмашуунун бузулушу, анын ичинде тыгыздыгы аз липопротеин холестеролунун жогорку деңгээли, триглицериддин деңгээлинин жогорулашы жана жогорку тыгыздыктагы липопротеин холестеролунун төмөндүгү жүрөк-кан тамыр ооруларынын көбөйүү коркунучу менен байланыштуу, ошону менен бул процесске өбөлгө түзөт. Триглицериддердин, жалпы холестеролдун, аз тыгыздыктагы липопротеиддердин, жогорку тыгыздыктагы липопротеиддердин жалпы холестеролунун катышы жүрөк-кан тамыр тобокелдигинин көз карандысыз алдын ала көрсөткүчтөрү болуп саналат. Обзордук макалада жүрөк-кан тамыр ооруларынын өнүгүшүндө дислипидемиянын ар кандай формаларынын болжолдуу мааниси боюнча илимий изилдөөлөрдүн маалыматтары берилген.

Түйүндүү сөздөр: дислипидемия; болжолдуу мааниси; жалпы холестерин; триглицериддер; төмөнкү тыгыздыктагы липопротеин холестерини; жогорку тыгыздыктагы липопротеин холестерини.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VARIOUS FORMS OF DYSLIPIDEMIA IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

M.A. Mamadumarov

Abstract. Atherosclerosis, a pathogenic process of lipid deposition in vessels, narrowing of the lumen of the arteries, expansion and instability of plaques, is a major factor in cardiovascular morbidity and mortality. Atherosclerosis is based on the by-products of lipid metabolism, lipoproteins containing triglycerides, phospholipids and cholesterol, and the changes they undergo, which ultimately leads to the activation of macrophages, the formation of foam cells and other subsequent atherosclerotic changes. A variety of metabolic and immune mechanisms that play a role in the thromboinflammatory pathophysiology of atherosclerosis are caused by disturbances in the natural metabolism of cholesterol, triglycerides and lipoproteins in the body with concomitant diseases and risk factors, such as smoking, arterial hypertension and obesity, contributing to critical changes in the cardiovascular system starting a vicious cycle of lipoprotein accumulation, foam cell formation, and an inflammatory response. Lipid disorders, including high low-density lipoprotein cholesterol, elevated triglycerides, and low high-density lipoprotein, are associated with an increased risk of cardiovascular events, thereby contributing to this process. The ratios of triglycerides, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, TC/HDL-C, and LDL-C/HDL-C are independent predictors of cardiovascular disease risk. The review article presents data from scientific studies on the prognostic value of various forms of dyslipidemia in the development of cardiovascular disease.

Keywords: dyslipidemia; prognostic value; total cholesterol; triglycerides; low-density lipoprotein cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol.

Введение. Атеросклероз, патогенный процесс отложения липидов в сосудах, сужения просвета артерий, расширения и нестабильности бляшек, представляет собой основной фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, включая инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию, транзиторные ишемические атаки, ишемический и геморрагический инсульт [1]. В основе атеросклероза лежат побочные продукты метаболизма липидов, липопротеины, содержащие триглицериды (ТГ), фосфолипиды и холестерин (ХС), а также изменения, которые они претерпевают, что, в конечном итоге, приводит к активации макрофагов, образованию пенных клеток и другим последующим атеросклеротическим изменениям [2]. Разнообразные метаболические и иммунные механизмы, играющие роль в тромбовоспалительной патофизиологии атеросклероза, обусловлены нарушениями естественного метаболизма ХС, ТГ и липопротеинов в организме с сопутствующими заболеваниями и факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия и ожирение, способствующими критическим изменениям сердечно-сосудистой системы (ССС) с запуском порочного круга накопления липопротеинов, образования пенных клеток и воспалительной реакции.

Острые и хронические клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза являются результатом совокупности разнообразных

метаболических и иммунологических механизмов, в том числе и дислипидемии, которые в конечном итоге приводят в действие образование полос жирных кислот и сопутствующую активацию воспалительных клеток, повреждение эндотелия, пролиферацию гладких мышц, сосудистый фиброз и инфаркт и некроз органов-мишеней [3]. Атеросклеротические ССЗ охватывают состояния, несущие огромную заболеваемость и смертность, и представляют собой острые и хронические клинические проявления прогрессирующего патогенного процесса, который инициируется воспалительными реакциями на дислипидемию. Стратегии, направленные на первичную профилактику ССЗ, предоставляют хорошую возможность уменьшить их возникновение и бремя. Нарушения липидного обмена, в том числе высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), повышенный уровень ТГ и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, тем самым внося свой вклад в этот процесс. Соотношения ТГ, общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП являются независимыми предикторами риска ССЗ. В обзорной статье представлены прогностические особенности различных типов дислипидемии в развитии сердечно-сосудистых событий, что будет иметь важное значение в разработке тактики лечения данной категории пациентов.

Для пациентов, имеющих атеросклеротические ССЗ (вторичная профилактика), снижение уровня холестерина (ХС) приводит к последовательному снижению смертности от ССЗ и сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин, а также у пациентов среднего и пожилого возраста. Среди пациентов без ССЗ (первичная профилактика) также хорошо задокументированы данные о снижении частоты атеросклеротических ССЗ при применении статинов. Липопротеины включают липиды и белок и могут транспортироваться в плазме как таковые для доставки холестерина, триглицеридов и жирорастворимых витаминов в соответствующие органы по мере необходимости. В прошлом нарушения липопротеинов были прерогативой специализированных врачей-липидологов. Тем не менее польза статинов, особенно в снижении сердечно-сосудистых событий, облегчила лечение гиперхолестеринемии (ГХС) семейными врачами и врачами внутренних болезней. Несмотря на этот сдвиг парадигмы, количество пациентов, которым могли бы помочь гиполипидемические препараты и которые не получают надлежащего лечения, что может вызывать серьезную озабоченность. Следовательно, своевременная оценка прогностического значения, диагностика и лечение нарушений липопротеинов имеют первостепенное значение в борьбе с эпидемией ССЗ атеросклеротического генеза. Дислипидемия является первичным, широко признанным независимым основным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и может даже быть предпосылкой для ИБС, возникающей до того, как вступают в действие другие основные факторы риска [4]. Дислипидемия может быть определена как повышенный уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ) или сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке. Соотношения ТГ, общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП являются независимыми предикторами риска ССЗ, причем научные данные о роли каждого вида дислипидемии в развитии

сердечно-сосудистых событий неоднозначно, что требует дальнейших исследований.

Гиперхолестеринемия. С момента первых отчетов Фрамингемского исследования [5] общий холестерин сыворотки (ОХС) стал стандартом оценки факторов риска в эпидемиологии человека и клинической медицине и, как таковой, включен в диаграмму систематической оценки коронарного риска (SCORE), предсказывающую риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний в европеоидной популяции [6]. Согласно шкале SCORE, 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий увеличивается примерно в 4 раза в возрасте от 50 до 65 лет при условии, что другие факторы риска, включая ТС, остаются постоянными [7]. Это четырехкратное увеличение риска в течение 15 лет поднимает вопрос о том, имеет ли ТС, измеренный в прошлом, например, в возрасте 50 лет, более высокую диагностическую ценность по сравнению с более поздними измерениями, например, в возрасте 65 лет.

Leisher A. и соавторы при проведении проспективного исследования в австрийской когорте пациентов, перенесших коронарную ангиографию, обнаружили, что ОХС измеренный 15 лет назад был значимым предиктором коронарного атеросклероза при ангиографии, сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности во время наблюдения [8]. По сравнению с измерением, ОХС на исходном уровне, измеренный 15 годами ранее, был значительно более ценным по отношению к прогнозу сердечно-сосудистых событий по сравнению с концентрациями ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, измеренными на исходном уровне исследования. Авторы также отмечают, что ОХС снижается с возрастом и классическое значение в атерогенезе ОХС выражено у лиц среднего возраста [8]. Схожие данные возрастных изменений уровня ОХС были выявлены и в других предыдущих крупных исследованиях, где было показано, что снижение ОХС совпадает с возрастом [9–12]. Несмотря на то, что ОХС снижается также у субъектов, не принимающих гиполипидемические препараты [10], лечение статинами является движущей силой этого снижения. Снижение ОХС с возрастом варьирует от умеренного [9] до значительного

[11, 12]. Более того, в исследовании Leisherer A. и соавторов ОХС пожилых пациентов не был связан с их сердечно-сосудистым риском. Этот вывод аналогичен предыдущим наблюдательным исследованиям, в которых сообщалось, что причинно-следственная связь между холестерином (ОХС и ХС-ЛПНП) и ССЗ отсутствовала или даже была обратной в пожилом возрасте [13, 14]. Следовательно, реальный сердечно-сосудистый риск может быть недооценен [15].

Тем не менее результаты исследования Leisherer A. и соавторов четко рекомендуют, чтобы определение ОХС было выполнено в среднем возрасте или даже раньше и сохранено на более поздний период жизни, когда прогнозирование сердечно-сосудистого риска становится более серьезной проблемой [8]. Точно так же результаты исследования Framingham показали, что траектории ОХС, которые включали измерения ТС за 35-летний период, улучшили прогноз возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания больше, чем использование одного измерения ТС [16].

Таким образом, для достижения максимальной пользы измерения ОХС не должны ограничиваться пациентами с очевидным высоким сердечно-сосудистым риском, а должны проводиться регулярно, особенно у молодых и здоровых людей. Следовательно, можно сделать вывод, что снижение ОХС между средним и пожилым возрастом не обязательно связано с лучшим исходом, и что текущие показания данного показателя дислипидемии у пациентов в пожилом возрасте не подходят для прогнозирования сердечно-сосудистого риска.

Холестерин липопротеинов низкой плотности. В настоящее время основной целью лечения дислипидемии является снижение уровня ХС-ЛПНП в сыворотке [17]. ХС-ЛПНП в настоящее время в значительной степени заменил ОХС в качестве основного измерения липидов для оценки риска, связанного с атерогенными липопротеинами. ХС-ЛПНП является мерой общего содержания ХС в частицах ЛПНП, отражающей как количество частиц ЛПНП, так и их индивидуальное содержание ХС. Большинство современных руководств включают ХС-ЛПНП в качестве основной мишени для начала

и корректировки гиполипидемических вмешательств [18–21]. ХС-ЛПНП считается основным фактором риска частоты реваскуляризации, ишемических инсультов, атеротромботического процесса и смерти от ССЗ [22], и в руководствах по ССЗ в США, а также в Европе ХС-ЛПНП рассматривается как важный модифицируемый фактор риска [22, 23]. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в том числе двумя недавними клиническими испытаниями ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина-9 (PCSK9) [24]. Эти исследования показали, что риск ССЗ был существенно снижен у пациентов с высоким риском атеросклеротических ССЗ при терапии статинами [25, 26]. В ряде исследований была продемонстрирована прямая связь между ХС-ЛПНП и заболеваемостью ССЗ [11, 27]. Также было показано, что повышенный уровень ОХ (гиперхолестеринемия), особенно ХС-ЛПНП, способствует процессу атеросклероза, приводя к отложению ХС и жирных кислот в стенке артерии, в то время как ХС-ЛПВП обычно считается защитным и восстанавливающим фактором [28–31].

Эпидемиологические исследования подтвердили, что холестерин ЛПНП является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска. Исследование Framingham Heart Study показало, что мужчины и женщины более чем в 1,5 раза более склонны к развитию клинически значимой ИБС, если их уровень холестерина ЛПНП > 160 мг/дл, по сравнению с контрольной популяцией с уровнем холестерина ЛПНП < 130 мг/дл [11]. В исследовании «Риск атеросклероза в сообществах» (ARIC) риск развития ИБС повышался примерно на 40 % на каждые 39 мг/дл прироста Х-ЛПНП [32].

Исследователи Inter Heart сообщили о более высокой распространенности дислипидемии среди участников исследования, проживающих в пяти странах Южной Азии (45 %) по сравнению с участниками из других 47 стран, представленных в этом исследовании (35 %). [33] Большинство западных исследований [34, 35] и данные NHANES [36] подчеркнули важность повышенного уровня ЛПНП и ОХ в развитии ИБС по сравнению с атерогенной дислипидемией. Это еще раз подчеркивает важность низкого

уровня ЛПВП и высокого уровня ТГ у индийского населения как факторов риска ССЗ по сравнению с западным населением, что также было подчеркнуто другими исследователями [37–39].

Таким образом, контроль уровня ХС-ЛПНП является краеугольным камнем профилактики ССЗ. ХС-ЛПНП используется в качестве скринингового теста, диагностического маркера семейной гиперхолестеринемии (СГ), цели диетотерапии, лекарств и афереза, а также цели адекватной помощи в амбулаторных условиях [40].

Гипертриглицеридемия. Гипертриглицеридемия вызвана дефектами метаболизма ТГ и обычно проявляется аномально высокими его уровнями в плазме. Хотя роль гипертриглицеридемии может не привлекать такого внимания, как роль ХС плазмы при инсульте, считается, что ТГ плазмы, особенно ТГ не натошак, коррелируют с риском ишемического инсульта. Гипертриглицеридемия может увеличить риск ишемического инсульта, способствуя атеросклерозу и тромбозу и повышая вязкость крови. Более того, гипертриглицеридемия может иметь некоторые защитные эффекты у пациентов, уже перенесших инсульт, с участием пока неясных механизмов [41]. ТГ плазмы в основном существуют в липопротеинах, богатых ТГ (ЛТГ), таких как хиломикроны (ХМ), ЛПОНП и их остаточные частицы. ТГ слишком велики, чтобы проникнуть в интиму артерий, и поэтому не могут привести к развитию атеросклероза при значительной гипертриглицеридемии (> 4450 мг/дл). Напротив, при повышенных концентрациях ТГ от легкой до умеренной (178–890 мг/дл) ТГ достаточно малы, чтобы проникнуть в стенку артерии и, таким образом, могут накапливаться и вызывать атеросклероз [42–44]. Поскольку большинство клеток могут расщеплять ТГ, а клеток, способных расщеплять ХС, не существует, содержание ХС в ТГ, скорее всего, является причиной атеросклероза и ССЗ, а не повышения уровня ТГ как такового.

Следует отметить, что даже когда ХС-ЛПНП хорошо регулируется, в основном при терапии статинами, остаточный риск ССЗ все еще существует, и это связано с нарушениями других липидных компонентов, а именно ТГ и ХС-ЛПВП. Повышенный ТГ в плазме и сниженный

уровень ХС-ЛПВП связаны с метаболическим синдромом (МС) и ССЗ, а их соотношение ТГ/ХС-ЛПВП было предложено в качестве нового биомаркера для прогнозирования риска обоих клинических состояний. Любой фактор, нарушающий метаболический процесс ТГ, может привести к гипертриглицеридемии [45, 46]. Погранично высокие уровни ТГ (от 1,70 до 2,25 ммоль/л) в основном связаны с приобретенными факторами, такими как избыточный вес и ожирение, отсутствие физической активности, курение сигарет, чрезмерное употребление алкоголя и высокое потребление углеводов. Высокие значения ТГ (от 2,26 до 5,64 ммоль/л) обычно являются результатом сочетания приобретенных и генетических факторов. Несколько человек в этой классификации имеют резистентность к инсулину и МС. Семейная кластеризация также наблюдалась по трем паттернам: семейная комбинированная гиперлипидемия, гипертриглицеридемия и дисбеталипопротеинемия. Очень высокие ТГ ($\geq 5,65$ ммоль/л) обычно обозначают как катаболические дефекты ЛТГ, также связанные как с приобретенными, так и с генетическими факторами. Однако генетические факторы могут играть более доминирующую роль, поскольку в этой классификации часто наблюдаются явные генетические изменения [45, 46].

Данные наблюдений Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) показали, что процент взрослых в возрасте 60 лет и старше с повышенным уровнем ТГ (≥ 150 мг/дл) увеличился более чем в 5 раз по сравнению с периодом 1976 г. – 2006 [47]. Во многом это связано с ростом заболеваемости диабетом и ожирением [48]. Среди лиц с диабетом 2 типа или МС смешанная дислипидемия характеризуется низким уровнем ХС-ЛПВП, повышенным уровнем ТГ и липопротеинов, содержащих атерогенный аполипопротеин В (апо-В). Именно резистентность к инсулину является ключевым фактором этого аномального профиля липидов [49–51]. Действуя вместе, эти метаболические нарушения способствуют повышенному отложению ХС в стенке артерии, что приводит к повышенному риску атеросклеротического заболевания. Таким образом, само

собой разумеется, что сочетание повышенного уровня ХС-ЛПНП и ТГ может способствовать развитию атеросклероза в большей степени, чем один только уровень ХС-ЛПНП. Исследования PROVE IT-TIMI-22 не только продемонстрировали самый высокий риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и рецидивирующего острого коронарного синдрома у пациентов с сочетанием повышенного уровня ХС-ЛПНП и ТГ, но и наиболее благоприятный прогноз у пациентов, у которых были получены самые низкие уровни ХС-ЛПНП и ТГ на фоне лечения (< 70 и 150 мг/дл, соответственно) [52].

Гипертриглицеридемия как один из корректируемых остаточных факторов сердечно-сосудистого риска в последнее время вновь становится одной из надежных терапевтических мишеней, особенно с учетом этнической принадлежности. У азиатов, таких как корейцы, китайцы и японцы, распространенность гипертриглицеридемии была выше, чем гиперхолестеринемия среди корейского, китайского населения, а также у японских мужчин [53–56]. Кроме того, корейское национальное исследование 2007 г. также показало, что 33,2 % населения в целом страдали гипертриглицеридемией (триглицериды ≥ 150 мг/дл), а 50,2 % из них имели низкий уровень ХС-ЛПВП (мужчины – < 40 мг/дл, женщины – < 50 мг/дл) [57]. Важно отметить, что именно гипертриглицеридемия и остаточный ХС могут быть причиной ССЗ, а не низкий уровень холестерина ЛПВП.

Остаточный ХС представляет собой содержание ХС в липопротеинах, обогащенных триглицеридами. Остаточный ХС можно рассчитать по формуле

$$\text{Остаточный ХС} = \text{ОХС не натошак} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ХС-ЛПНП}.$$

Недавнее исследование показало, что уровни остаточного ХС в ТГ являются причиной ИБС независимо от снижения уровня ХС-ЛПВП [58]. Поскольку уровень ТГ в значительной степени коррелирует с количеством остаточного ХС в ТГ ($r = 0,96$), количество ТГ может отражать уровень остаточного ХС [53]. Таким образом, уровень ТГ является биомаркером циркулирующих ТГ и их метаболических остатков [54].

Несколько исследований показали, что повышенный уровень ТГ коррелирует с повышенным риском развития ССЗ. В анализе 1836 последовательных пациентов, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий, риск смерти от ССЗ в течение последующих 10 лет был значительно связан с более высокими уровнями ТГ ($P = 0,002$), даже после поправки на ОХС и ХС ЛПВП [59].

В исследовании «Сильное сердце» сообщалось о влиянии ТГ на проспективную когорту из 3216 коренных американцев, в котором было обнаружено, что повышенный (≥ 150 мг/дл) уровень ТГ натошак и низкий (< 40 мг/дл) уровень ЛПВП-Х были связаны с повышенным риском возникновения ИБС и ишемического инсульта, особенно у лиц с диабетом или уровнем ХС-ЛПНП ≥ 130 мг/дл, независимо от других факторов риска [60]. Недавний анализ исследования риска атеросклероза в сообществах и исследования Framingham Offspring показал, что риск атеросклеротических ССЗ быстро возрастал во всем диапазоне уровней ТГ, начиная с уровня ниже 100 мг/дл [60].

Анализ Копенгагенского городского исследования сердца показал, что увеличение RLP не натошак на 39 мг/дл было связано с 2,8-кратным риском развития ИБС [58]. Аналогичные результаты были получены при анализе исследований Jackson Heart и Framingham Offspring Cohort [61]. Даже после поправки на другие факторы риска сердечно-сосудистых событий повышенное значение RLP оставалось предиктором ИБС (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,00–1,39).

Следует отметить, что причинно-следственная связь между повышенным уровнем ТГ и ССЗ является спорной, поскольку испытания методов лечения, снижающих уровень гипертриглицеридемии, не показали значительного влияния на сердечно-сосудистые исходы. Однако гипертриглицеридемия связана с атерогенезом и риском острых сердечно-сосудистых событий, которые сохраняются, несмотря на оптимальное лечение статинами. Хотя большинство исследований ТГ-снижающих препаратов были отрицательными, в исследованиях никотиновой кислоты и фибратов анализ подгрупп пациентов с более высоким исходным уровнем ТГ и более

низкими уровнями ХС-ЛПВП свидетельствует о снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений [48]. Исследование REDUCE-IT показало, что добавление очищенной рецептурной эйкозопентаеновой кислоты (икозапентэтил) 4 г/день у пациентов с высоким риском с уровнем ТГ 135–499 мг/дл и оптимизированное лечение статинами значительно снижали сердечно-сосудистые события по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,75; 95 % доверительный интервал 0,68–0,83. Польза наблюдалась независимо от исходного уровня и уровня ТГ во время лечения, что позволяет предположить, что в этом роль могли играть и другие эффекты эйкозопентаеновой кислоты, помимо снижения уровня ТГ [54].

Таким образом, повышенные уровни ТГ представляют собой фактор риска развития повторного инсульта или других сердечно-сосудистых событий, в том числе на фоне приема терапии статинов.

Холестерин липопротеинов высокой плотности. С момента первого открытия обратной корреляции между уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ИБС в 1950-х гг. были отмечены жизненный цикл ЛПВП, его роль в атеросклерозе и терапевтическая модификация его уровней. Фрамингемское исследование и другие последующие исследования показали, что ХС-ЛПВП является независимым фактором сердечно-сосудистого риска и что повышение ХС-ЛПВП всего на 10 мг/л приводит к снижению риска на 2–3 % [51]. Однако следет отметить, что повышение уровня ХС-ЛПВП не оправдало первоначально завышенных ожиданий, оно все же должно быть жизнеспособным терапевтическим вариантом для тех, кто остается в группе высокого сердечно-сосудистого риска, особенно потому, что нельзя игнорировать результаты Фрамингемского исследования и других последующих исследований [61].

Многие обсервационные исследования показали, что низкие уровни ХС-ЛПВП связаны с повышенным риском ИБС [48–61]. Фрамингемское исследование было первым и наиболее важным эпидемиологическим исследованием, показавшим сильную, градуированную,

независимую обратную связь между ХС-ЛПВП и ССЗ и общей смертностью [61]. Защитный эффект ХС-ЛПВП на ССС обычно связывают с его важной ролью в транспортировке избыточного ХС из периферических тканей в печень, процесс, также известный как обратный транспорт ХС [8]. Кроме того, ХС-ЛПВП обладают противовоспалительными, антиоксидантными [18] и антитромботическими свойствами [47], что может способствовать его атерозащитному действию.

С другой стороны, последние данные ставят под сомнение, действительно ли ХС-ЛПВП защищает от атеросклероза. Менделевские рандомизационные исследования последовательно показали, что повышенные уровни ХС-ЛПВП не обязательно связаны с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий [33–36]. Действительно, было обнаружено, что пациенты с определенными мутациями в CETP, ABCA1, LIPC и SCARB1 имеют парадоксально повышенный риск ИБС, несмотря на очень высокие концентрации ХС-ЛПВП [59–61]. Это контрастирует с менделевскими исследованиями рандомизации, предполагающими сильную связь между ХС-ЛПВП и повышением риска развития атеросклероза [49].

Крупномасштабные проспективные когортные исследования также противоречат предыдущему обнаружению линейной обратной зависимости между ХС-ЛПВП и ССЗ [43]. Хотя общеизвестно, что низкие уровни ХС-ЛПВП предсказывают повышенный риск ССЗ, данные нескольких когорт выявили плато в обратной связи выше определенных уровней ХС-ЛПВП. Есть даже предположение об увеличении сердечно-сосудистых исходов у людей с чрезвычайно высоким уровнем ХС-ЛПВП. Мета-анализ 68 долгосрочных проспективных когортных исследований, включающих 302430 человек без начальных сосудистых заболеваний, показал, что дальнейшего снижения случаев ИБС при значениях ЛПВП выше ~ 60 мг/дл (1,5 ммоль/л) не наблюдается [60]. Аналогичным образом, в объединенном анализе шести когорт, основанных на сообществах, Wilkins J. и соавторы наблюдали доказательства эффекта плато для коронарного риска при значениях ХС-ЛПВП

> 90 мг/дл у мужчин и 75 мг/дл – у женщин [58]. Lee J. и соавторы [61] исследовали связь значительно повышенных концентраций ХС-ЛПВП в сыворотке крови с исходами в двух крупных популяционных когортах из Дании (52268 – мужчин и 64240 – женщин). Для конечных точек ССЗ они обнаружили плато около значения ХС-ЛПВП 58 мг/дл (1,5 ммоль/л) и 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) для мужчин и женщин, соответственно, причем дальнейшего снижения риска при более высоких концентрациях ХС-ЛПВП не наблюдалось. Следует отметить, что связь между концентрацией ХС-ЛПВП и смертностью от всех причин была U-образной, причем как чрезвычайно высокие (> 97 мг/дл для мужчин, > 116 мг/дл – для женщин), так и низкие концентрации были связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [44]. Аналогичный вывод был сделан Bove W. и соавторами [56], которые оценили взаимосвязь между ХС-ЛПВП и риском смерти в исследовании с участием 1,7 млн ветеранов США, за которым наблюдали более девяти лет. Они обнаружили, что ХС-ЛПВП и риск смертности демонстрируют U-образную связь, где риск смерти увеличивается при низких и высоких уровнях ХС-ЛПВП. Вышеупомянутые данные свидетельствуют о том, что старые и новые наблюдательные исследования дают разные результаты в отношении сердечно-сосудистых эффектов высокого уровня ХС-ЛПВП. На данный момент важно подчеркнуть, что размер выборки лиц с очень высоким уровнем ХС-ЛПВП (т. е. > 80 мг/дл) был очень мал в большинстве более старых исследований, что ограничивает возможность делать выводы о рисках развития ССЗ и общей смертности, связанных с более высокими уровнями ХС-ЛПВП [42]. Кроме того, как упоминалось Madsen C. и соавторами [17], во многих из этих исследований люди были разделены на более крупные группы, такие как квинтили, и основное внимание уделялось низким концентрациям ХС-ЛПВП, что не позволяло выявить ассоциации при более высоких концентрациях.

Аналогичная картина результатов против защитного действия более высокого уровня ХС-ЛПВП была получена в рандомизированных интервенционных исследованиях, проведенных

с никотиновой кислотой, фибратами и ингибиторами белка-переносчика эфира холестерина. Несмотря на эффективность в повышении уровня ХС-ЛПВП, ни один из них не смог снизить смертность от всех причин или сердечно-сосудистые события [19].

Таким образом, более высокий уровень ХС-ЛПВП не обязательно защищает от ССЗ и даже может быть вредным при очень высоких значениях. Действительно, в текущих рекомендациях по дислипидемии Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) подчеркивается, что риск атеросклеротических ССЗ увеличивается, когда ХС-ЛПВП превышает 90 мг/дл (2,3 ммоль/л) [40]. Авторы рекомендаций подчеркивают, что остается неясным почему очень высокие уровни ХС-ЛПВП могут иметь негативные последствия, в то время как более низкие уровни являются предикторами повышенного сердечно-сосудистого риска. По мнению экспертов ESC/EAS, вполне возможно, что концентрация ХС-ЛПВП в плазме не может быть надежным индикатором сосудистой защитной функции со стороны ХС-ЛПВП. Хотя большая часть новых данных свидетельствует о том, что более высокие уровни ХС-ЛПВП не связаны с лучшими исходами, следует отметить, что нейтральные или негативные эффекты очень высокого уровня ХС-ЛПВП еще предстоит доказать.

Заключение. Дислипидемия, наряду с артериальной гипертонией, ожирением и табакокурением, является одним из главных факторов риска, вносящих вклад в общую смертность, поэтому, с учетом печального состояния статистики летальности, борьба с этим состоянием заслуживает самого пристального внимания. Одной из мишеней для коррекции сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике может стать уровень ХС-не-ЛВП, который включает все атерогенные классы липопротеинов.

Поступила: 13.03.23; рецензирована: 28.03.23;
принята: 31.03.23.

Литература.

1. *Wu M.Y., Li C.K., Hou M.F., Chu P.Y.* New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (10): 2034, 1–18.
2. *Rader D.J., Pure E.* Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: Beyond the foam cell // *Cell Metabolism*. 2005; 1 (4): 223–230.
3. *Rafieian-Kopaei M., Setorki M., Douidi M., Baradaran A., Nasri H.* Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes // *International Journal of Preventive Medicine*. 2014; 5 (8): 927–946.
4. *Genest J.G. Jr.* Dyslipidemia and coronary artery disease // *Can J Cardiol*. 2000 Jan; 16 Suppl A:3A–4A. PMID: 10653923.
5. *Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D.* Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // *Ann Epidemiol*. 1992; 2 (1–2): 23–8. DOI: 10.1016/1047-2797(92)90033-m.
6. *Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A. et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24 (11): 987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
7. *Hill J., Agewall S., Baranchuk A. et al.* Medical Misinformation // *Circulation*. 2019 Jan 29; 139 (5): 571–572. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039193.
8. *Leisher A., Ulmer H., Muendlein A. et al.* Value of total cholesterol readings earlier versus later in life to predict cardiovascular risk // *EBioMedicine*. 2021; 67: 103371. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103371.
9. *Eliasson M., Janlert U., Jansson J., Stegmayr B.* Time trends in population cholesterol levels 1986–2004: influence of lipid-lowering drugs, obesity, smoking and educational level. The northern Sweden MONICA study // *J Intern Med*. 2006 Dec; 260 (6): 551–9. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01730.x.
10. *Raiko J., Viikari J., Ilmanen A. et al.* Follow-ups of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study in 2001 and 2007: levels and 6-year changes in risk factors // *J Intern Med*. 2010 Apr; 267 (4): 370–84. DOI: 10.1111/j.1365–2796.2009.02148.x.
11. *Wilson P., Anderson K., Harris T. et al.* Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study // *J Gerontol*. 1994; 49 (6): M252–7. DOI: 10.1093/geronj/49.6.m252.
12. *Carroll M., Lacher D., Sorlie P. et al.* Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002 // *JAMA*. 2005 Oct 12; 294 (14): 1773–81. DOI: 10.1001/jama.294.14.1773.
13. *Weverling-Rijnsburger A., Blauw G., Lagaay A. et al.* Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old // *Lancet*. 1997 Oct 18; 350 (9085): 1119–23. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)04430-9.
14. *Weverling-Rijnsburger A., Jonkers I., van Exel E. et al.* High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age // *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14; 163 (13): 1549–54. DOI: 10.1001/archinte.163.13.1549.
15. *Postmus I., Deelen J., Sedaghat S. et al.* LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study // *Int J Epidemiol*. 2015 Apr; 44 (2): 604–12. DOI: 10.1093/ije/dyv031.
16. *Duncan M., Vasan R., Xanthakis V.* Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years // *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (11): e011433. DOI: 10.1161/JAHA.118.011433.
17. *Hadaegh F., Harati H., Ghanbarian A., Azizi F.* Association of total cholesterol versus other serum lipid parameters with the short-term prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13 (4): 571–7. DOI: 10.1097/01.hjr.0000216552.81882.ca.
18. *DeLong E., DeLong D., Clarke-Pearson D.* Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach // *Biometrics*. 1988; 44 (3): 837–45. PMID: 3203132.
19. *Chambless L., Diao G.* Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction // *Stat Med*. 2006; 25 (20): 3474–86. DOI: 10.1002/sim.2299.
20. *Harrell F., Lee K., Mark D.* Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors // *Stat Med*. 1996; 15 (4): 361–87. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
21. *Robin X., Turck N., Hainard A.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves // *BMC Bioinformatics*. 2011; 12: 77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.
22. *Berman A., Blankstein R.* Optimizing Dyslipidemia Management for the Prevention of Cardiovascular Disease: a Focus on Risk Assessment and Therapeutic Options // *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21 (9): 110. DOI: 10.1007/s11886-019-1175-z.

23. Grundy S., Stone N., Bailey A. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (24): e285–e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
24. Ridker P.M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions // *Lancet.* 2014; 384 (9943): 607–617. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61009-6.
25. Sabatine M., Giugliano R., Keech A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // *N Engl J Med.* 2017; 376 (18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
26. Schwartz G., Steg P., Szarek M. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome // *N Engl J Med.* 2018; 379 (22): 2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
27. Wallace C., Newhouse S., Braund P. et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia // *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (1): 139–49. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001.
28. Klop B., Elte J., Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients.* 2013; 5 (4): 1218–40. DOI: 10.3390/nu5041218.
29. Niroumand S., Khajedaluae M., Khadem-Rezaiyan M. et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease // *Med J Islam Repub Iran.* 2015; 29: 240. PMID: 26793631.
30. Proctor S., Vine D., Mamo J. Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24 (11): 2162–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000143859.75035.5a.
31. Glasser S., Mosher A., Howard G., Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? // *Int J Cardiol.* 2016; 220: 890–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.091.
32. Sharrett A., Ballantyne C., Coady S. et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density sub-fractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* 2001; 104 (10): 1108–13. DOI: 10.1161/hc3501.095214.
33. Karthikeyan G., Teo K., Islam S. et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and risk of a first myocardial infarction among Asians: an analysis from the INTERHEART Study // *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 20; 53 (3): 244–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.041.
34. Neaton J., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Arch Intern Med.* 1992; 152 (1): 56–64. PMID: 1728930.
35. Levy D., Kannel W. Cardiovascular risks: new insights from Framingham // *Am Heart J.* 1988; 116 (1 Pt 2): 266–72. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90099-3.
36. Ninomiya J., L'Italien G., Criqui M. et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* 2004; 109 (1): 42–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000108926.04022.0C.
37. McBride P. Triglycerides and risk for coronary heart disease // *JAMA.* 2007 Jul 18; 298 (3): 336–8. DOI: 10.1001/jama.298.3.336.
38. McKeigue P., Miller G., Marmot M. Coronary heart disease in South Asians overseas: a review // *J Clin Epidemiol.* 1989; 42 (7): 597–609. DOI: 10.1016/0895-4356(89)90002-4.
39. Bhalodkar N., Blum S., Rana T. et al. Comparison of levels of large and small high-density lipoprotein cholesterol in Asian Indian men compared with Caucasian men in the Framingham Offspring Study // *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12): 1561–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.040.
40. Mach F., Baigent C., Catapano A. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J.* 2020 Jan 1; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
41. Liang H., Zhang Q., Hu Y. et al. Hypertriglyceridemia: A Neglected Risk Factor for Ischemic Stroke? // *J Stroke.* 2022 Jan; 24 (1): 21–40. DOI: 10.5853/jos.2021.02831.
42. Nordestgaard B., Varbo A. Triglycerides and cardiovascular diseases // *Lancet.* 2014; 384 (9943): 626–635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
43. Nordestgaard B., Wootton R., Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15 (4): 534–42. DOI: 10.1161/01.atv.15.4.534.

44. Goldberg I., Eckel R., McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (8): 1716–25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226100.
45. Hassing H.C., Surendran R.P., Mooij H.L., Stroes E.S., Nieuwdorp M., Dallinga-Thie G.M. Pathophysiology of hypertriglyceridemia // *Biochim Biophys Acta.* 2012 May; 1821 (5): 826–32. DOI: 10.1016/j.bbali.2011.11.010.
46. Harrison C.M., Goddard J.M., Rittey C.D. The use of regional anaesthetic blockade in a child with recurrent erythromelalgia // *Arch Dis Child.* 2003 Jan; 88 (1): 65–6. DOI: 10.1136/adc.88.1.65. PMID: 12495966; PMCID: PMC1719300.
47. Cohen J.D., Cziraky M.J., Jacobson T.A., Wallace A., Cai C. Changes in the prevalence of abnormal lipid fractions among US adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey II, III and 1999–2006 // *Circulation.* 2008; 118: 1081–2.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Diabetes Surveillance System. URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figpersons.htm> (дата обращения: 04.03.23).
49. Lamarche B., Tchernof A., Mauriège P. et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease // *JAMA.* 1998; 279 (24): 1955–61. DOI: 10.1001/jama.279.24.1955.
50. Sattar N., Williams K., Sniderman A. et al. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Circulation.* 2004; 110 (17): 2687–93. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.
51. Sierra-Johnson J., Somers V., Kuniyoshi F. et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome // *Am J Cardiol.* 2006; 98 (10): 1369–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.029.
52. Miller M., Cannon C., Murphy S. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (7): 724–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
53. Lee M., Kim H., Ahn S. et al. Prevalence of Dyslipidemia among Korean Adults: Korea National Health and Nutrition Survey 1998–2005 // *Diabetes Metab J.* 2012; 36 (1): 43–55. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.1.43.
54. Kim K. Distribution of blood cholesterol profile in untreated Korean population // *Korean Circ J.* 2015; 45 (2): 108–9. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.2.108.
55. Park J., Lee M., Shim J. et al. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population // *Korean Circ J.* 2015; 45 (2): 141–8. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.2.141.
56. Ren J., Grundy S., Liu J. et al. Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: the results of a 15-Year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS) // *Atherosclerosis.* 2010; 211 (1): 327–32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.020.
57. Lim S., Shin H., Song J. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998–2007 // *Diabetes Care.* 2011; 34 (6): 1323–8. DOI: 10.2337/dc10-2109.
58. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease // *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (4): 427–436. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
59. Hegele R., Ginsberg H., Chapman M. et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (8): 655–66. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
60. Kasai T., Miyauchi K., Yanagisawa N. et al. Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease // *Heart.* 2013; 99 (1): 22–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302689.
61. Lee J., Chang P., Zhang Y. et al. Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study // *Diabetes Care.* 2017; 40 (4): 529–537. DOI: 10.2337/dc16-1958.