

Нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме

Полякова Е. А.

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме, особое внимание уделено вопросам метаболических эффектов гиполлипидемической терапии.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Полякова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-3231-6152.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
polyakova_ea@yahoo.com

АпоС-III — аполипопротеин CIII, АпоВ — аполипопротеин В, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1, ДИ — доверительный

интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), МБПТ — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, мЛНП — малые плотные липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ЭНПЖ — экзокринная недостаточность поджелудочной железы, СЕП — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — углеводный элемент-связывающий белок, LDLR — рецептор ЛНП, SREBP-1c — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1c, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, FOXO1 — белок Forkhead box O1.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Полякова Е. А. Нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6539. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6539. EDN: ZADOHU

Lipid metabolism disorders in metabolic syndrome

Polyakova E. A.

The article analyzes modern concepts of the pathogenesis, diagnostics and impact on the prognosis of lipid metabolism disorders in metabolic syndrome. An overview of modern diagnostic potential, non-drug and drug therapy of lipid metabolism disorders in metabolic syndrome is given. Special attention is paid to metabolic effects of lipid-lowering therapy.

Keywords: lipid metabolism disorders, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152.

Corresponding author:
polyakova_ea@yahoo.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Polyakova E. A. Lipid metabolism disorders in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6539. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6539. EDN: ZADOHU

Нарушения липидного обмена включены в диагностические критерии метаболического синдрома (МС) и представлены повышением уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л и снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛВП) у мужчин $< 1,0$ ммоль/л, у женщин $< 1,2$ ммоль/л [1].

Атерогенная дислипидемия при МС представлена триадой в виде повышения уровней малых плотных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (мЛНП) и ТГ в совокупности со снижением уровня ЛВП [2]. По эпидемиологическим данным, в 60-87% случаев при МС выявляется по крайней мере один из трех ком-

понентов атерогенной дислипидемии [1]. Данная триада является ярким проявлением МС, патогенез которой обусловлен резистентностью к инсулину, вызывая развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (АССЗ) [3]. Установлено, что инсулинорезистентность является одним из ключевых факторов, ответственным за патогенез дислипидемии при МС, проявляясь сниженной чувствительностью к инсулину в печени, мышцах и жировой ткани [3].

Лечение дислипидемии при МС должно иметь главной целью достижение оптимального уровня ЛНП и ТГ, являющегося стратегией снижения риска АССЗ.

Клиническое ведение таких пациентов включает рекомендации по коррекции диеты и образа жизни в сочетании с медикаментозным лечением в соответствии с индивидуальным сердечно-сосудистым риском [4]. Статины являются терапией первой линии, за которой следует назначение лекарственных препаратов других групп в качестве комбинированной терапии, если монотерапия статинами не приводит к достижению целевых показателей ЛНП или сопровождается развитием нежелательных явлений. Новые нестатиновые препараты, такие как бемпедоевая кислота и пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) таргетные препараты, являются средствами второй линии для снижения остаточного риска развития и прогрессирования АССЗ при неэффективности и непереносимости статинов.

Некоторые сахароснижающие препараты с кардиопротективным потенциалом имеют дополнительные преимущества в коррекции дислипидемии при МС и могут снижать риск АССЗ у пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Эпидемиология

Нарушения липидного обмена при МС представляют собой важную проблему общественного здоровья, поскольку они способствуют развитию ССЗ, СД2 и других метаболических нарушений. Существуют расовые и этнические различия в частоте и выраженности дислипидемии. Например, у людей определенных этнических групп, таких как латиноамериканцы или афроамериканцы, могут наблюдаться более высокие уровни ТГ и низкие уровни ЛВП по сравнению с другими группами [5].

С точки зрения эпидемиологии нарушения липидного обмена при МС имеют тенденцию к характерному увеличению в популяциях с неудовлетворительными социально-экономическими условиями, что связано с изменениями в образе жизни и питании. С увеличением глобализации и урбанизации наблюдается увеличение числа случаев МС, что вызывает обеспокоенность и подчеркивает необходимость внедрения мер профилактического характера [6].

Таким образом, понимание эпидемиологии нарушений липидного обмена при МС является ключевым для разработки эффективных стратегий общественного здоровья, направленных на предотвращение ССЗ, их осложнений.

Особенности патогенеза

Инсулинорезистентность, тесно связанная с висцеральным ожирением [5], является сложным дисметаболическим процессом в т.ч. при МС, имеющим несколько механизмов [6]. При инсулинорезистентных состояниях в основе развития атерогенной дислипидемии лежат три основных события: (1) гиперпродукция липопротеинов очень низкой плотности

(ЛОНП), (2) нарушение катаболизма атерогенных аполипопротеинов В (АпоВ) содержащих частиц липопротеинов и (3) гиперкатаболизм ЛВП.

Избыточная продукция ЛОНП

Установлено, что резистентность к инсулину связана с повышенной скоростью продукции в печени ЛОНП богатых ТГ [7, 8] и является отличительной чертой дислипидемии при МС [4]. Поскольку роль ЛОНП заключается в транспортировке избыточной энергии, преимущественно в форме ТГ из печени, закономерно, что сборка и секреция ЛОНП являются субстрат-зависимым процессом, который в значительной степени зависит от уровня ТГ [3]. Хорошо известно, что повышенное содержание свободных жирных кислот стимулирует продукцию ЛОНП и приводит к включению в их состав вновь синтезированных ТГ [9, 10]. Как показано на рисунке 1, значительный вклад избытка жирных кислот в печени как субстрата синтеза ТГ происходит из-за процессов липолиза, происходящих в висцеральной, особенно в интраабдоминальной жировой ткани [11], где в условиях резистентности к инсулину не происходит утилизации избытка ТГ, опосредованного липазой [12]. Другим важным источником жирных кислот является липогенез *de novo* в печени, ассоциированный с резистентностью к инсулину [11, 13]. Гипергликемия при инсулинорезистентности приводит к активации в гепатоцитах углевод связывающего фактора транскрипции, опосредованного глюкозой (белок связывающий углеводный элемент, ChREBP), который запускает экспрессию различных липогенных ферментов, участвующих в липогенезе *de novo* [14]. Инсулинорезистентность усиливает глюконеогенез в печени, т.к. инсулин не приводит к ингибированию фактора транскрипции Forkhead box protein O1 (FOXO1), тем самым поддерживая гипергликемию и липогенез *de novo*, посредством активации ChREBP или других метаболических путей, таких как синтез мочевой кислоты [15]. Инсулин, действуя через рецептор X на гепатоцитах (LXR) [16], играет центральную роль в регуляции экспрессии и активности ChREBP [17], а также экспрессии белка 1с, связывающего регуляторный элемент стерола печени (SREBP-1с) [18] (рис. 1). SREBP-1с является ключевым звеном регуляции генов, участвующих в липогенезе *de novo*, включая ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу жирных кислот, длинноцепочечную жирную ацил-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу 1 (SCD1) [19]. Инсулин также увеличивает протеолитическую обработку SREBP-1с до его зрелой ядерной формы через LXR-независимый механизм [20].

Регуляция сборки и секреции ЛОНП в гепатоцитах является основным процессом, влияющим на их содержание в крови. Микросомальный белок-переносчик ТГ (МБПТ), впервые описанный Веттерау и Зильверсмитом в 1984г [21], расположен в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и тонкой кишки,

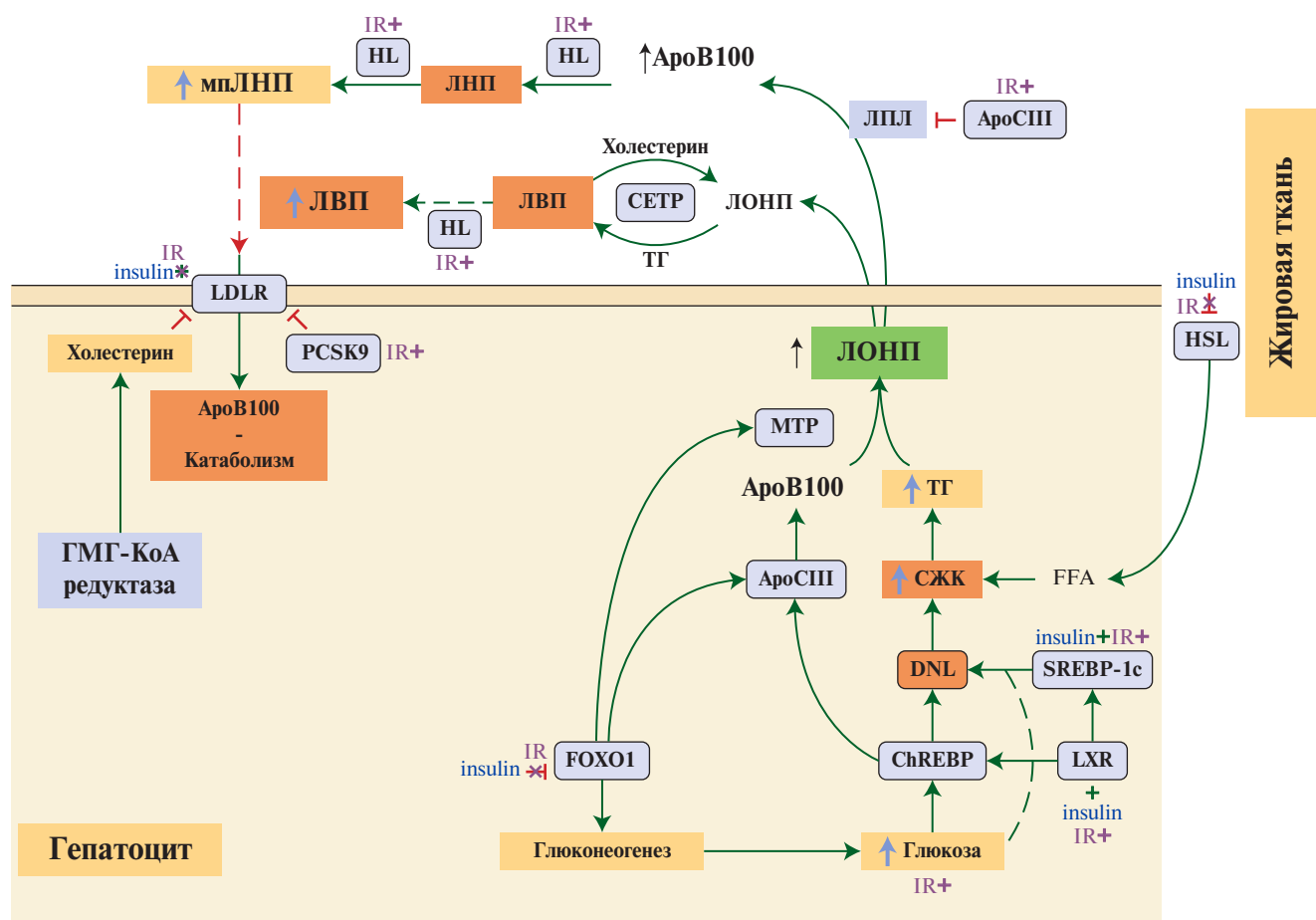


Рис. 1. Роль инсулинорезистентности в развитии атерогенной дислипидемии.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, мЛНП — малые плотные ЛНП, СЖК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, CETP — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — белок связывающий углеводный элемент, DNL — липогенез *de novo*, FOXO1 — белок Forkhead box O1, HL — печеночная липаза, HSL — гормонально-чувствительная липаза, LDLR — рецептор ЛНП, LXR — печеночный X рецептор, MTP — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, SREBP-1c — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1c.

хотя недавние исследования также показали его присутствие в других органах [22]. Исследование пациентов с абетапопротеинемией и изучение мышей показывают, что МБПТ необходим для сборки и секреции липопротеинов, содержащих частицу АпоВ, таких как ЛОНП [23, 24], отчасти за счет ускорения переноса нейтральных липидов к частице АпоВ [25, 26]. Инсулин отрицательно регулирует экспрессию МБПТ, возможно, путем ингибирования FOXO1 и предотвращения его транслокации в ядро для активации промотора МБПТ [27]. Следовательно, в состоянии резистентности к инсулину неспособность инсулина ингибировать FOXO1 и экспрессию МБПТ приводит к ускорению сборки и секреции ЛОНП (рис. 1). Инсулин также негативно регулирует секрецию АпоВ посредством других механизмов [28], таких как ингибирование активности апо-липопротеина СIII (АпоС-III) в процессе созревания АпоВ [29] и подавление лизосомальной деградации ЛОНП [30]. Установлено, что эти механизмы угнетены при инсулинорезистентности [28].

Нарушение катаболизма ремнантных АпоВ содержащих частиц липопротеинов

Частицы АпоВ (например, ЛОНП, ЛНП, хиломикроны (ХМ)) удаляются из кровотока в первую очередь печенью; этот процесс стимулируется инсулином [31] и нарушается при резистентности к инсулину [32]. Инсулин стимулирует экспрессию рецептора ЛНП (LDLR) в печени [33], который связывается с белками АпоВ100 и АпоЕ для обратного захвата ремнантных форм липопротеинов из крови в гепатоцит [34]. PCSK9, вырабатываемая печенью, связывается с LDLR в месте конъюгации эпидермального фактора роста, инициируя эндоцитоз и последующую лизосомальную деградацию LDLR, тем самым предотвращая рециркуляцию LDLR на поверхность гепатоцита, что приводит к менее эффективному удалению частиц ЛНП из крови [35]. Как показано на рисунке 1, неблагоприятные эффекты инсулинорезистентности на доступность LDLR поддерживаются двойным механизмом действия — в то время как печеночная инсулино-

резистентность ухудшает стимулируемую инсулином продукцию LDLR [32], синтез PCSK9 увеличивается в условиях инсулинорезистентности [36], что приводит к снижению рециркуляции и экспрессии LDLR на поверхности гепатоцита и, соответственно, снижению клиренса АпоВ содержащих частиц [37].

АпоС-III — это гликопротеин, который в основном вырабатывается печенью и является белковым компонентом ЛВП, а также липопротеинов, богатых ТГ (ЛОНП и ХМ) [38]. АпоС-III отрицательно регулирует катаболизм циркулирующих ЛОНП и ХМ, ингибируя липолитическую активность липопротеинлипазы [39]. АпоС-III также ингибирует LDLR-опосредованный печеночный клиренс частиц богатых ТГ [40]. В печени экспрессия АпоС-III ингибируется инсулином посредством ингибирования FOXO1 [41] и стимулируется глюкозой частично через факторы транскрипции HNF-4 α и ChREBP [42]. Следовательно, инсулинорезистентность при МС и повышенные концентрации АпоС-III в плазме связаны с увеличением содержания атерогенных ремнантных форм липопротеинов в плазме [43] (рис. 1). Печеночная липаза — это фермент, который гидролизует ТГ из липопротеинов плазмы и, таким образом, участвует в метаболизме богатых ТГ остатков липопротеинов и ЛВП [44]. Печеночная липаза, которая сверхактивна при резистентности к инсулину, ремоделирует богатые ТГ частицы ЛОНП, преобразует липопротеины промежуточной плотности в частицы ЛНП и опосредует гидролиз обогащенных ТГ ЛНП, способствуя их превращению в мЛНП [44]. Инсулинорезистентность связана с повышенной активностью печеночной липазы, что приводит к ускоренному образованию мЛНП [45]. Частицы мЛНП наиболее атерогенны из-за их повышенного окисления, низкой аффинности к рецептору ЛНП и повышенного захвата макрофагами в эндотелии, что приводит к их менее эффективной элиминации из крови [46] (рис. 1).

Гиперкатаболизм ЛВП

При МС снижение уровня ЛВП взаимосвязано с ускоренным катаболизмом этих частиц [47], особенно с активностью белка-переносчика эфиров холестерина (ХС) (СЕТР), возрастающей в условиях инсулинорезистентности [48]. СЕТР — это гликопротеин, который участвует в переносе эфиров ХС от ЛВП в АпоВ содержащие липопротеины: ЛНП, ЛОНП и ХМ в обмен на ТГ. Повышенные уровни акцепторных АпоВ содержащих частиц липопротеинов при инсулинорезистентности сопровождаются увеличением скорости [49] опосредованного СЕТР обогащения ТГ в ЛВП, одновременно с их обеднением эфирами ХС [50]. Такое обогащение ТГ делает частицы ЛВП более восприимчивыми к гидролизу сверхактивными печёночными липазами [51], что еще больше уменьшает их размер [52]. Эти бедные липидами частицы АроА-I подвержены более быстрому катаболизму в почках [53] (рис. 1).

При МС в условиях резистентности к инсулину эндотелиальная липаза также играет важную роль в снижении уровня ЛВП [54]. Эндотелиальная липаза секретируется эндотелиоцитами, участвуя в гидролизе фосфолипидов в ЛВП [55]. Эксперименты на мышах показали, что повышенная экспрессия данной липазы ассоциируется со значительно более низким уровнем ЛВП [56] за счет увеличения их катаболизма [57], тогда как ингибирование [58] или генетическая делеция [56] эндотелиальной липазы приводит к повышению уровня ЛВП за счет снижения скорости катаболизма. Варианты гена эндотелиальной липазы с потерей функции связаны с протективным фенотипом более высокого уровня ЛВП в крови [59]. Имеются данные, показывающие, что эндотелиальная липаза регулируется инсулином. Инкубация эндотелиальных клеток аорты человека с инсулином показала дозозависимое снижение экспрессии гена данной липазы. Концентрация эндотелиальной липазы в сыворотке крови значительно снизилась у пациентов с СД2 после начала инсулинотерапии [60]. Следовательно, стимулированное инсулином ингибирование экспрессии гена эндотелиальной липазы может быть нарушено в состоянии резистентности к инсулину и у пациентов с МС, тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и обратно пропорционально ЛВП [54, 61].

Особенности атерогенной дислипидемии при МС в патогенезе ССЗ

Дислипидемия является основным фактором риска ССЗ, в основном за счет развития атеросклероза [62, 63]. Связывание ЛНП, содержащих Апо-B100, с отрицательно заряженными протеогликанами внеклеточного матрикса приводит к удержанию частиц ЛНП в интима артериальной стенки, где они подвержены окислению активными формами кислорода и ферментами, выделяемыми воспалительными клетками. Окисленные ЛНП вызывают дальнейшее воспаление и инфильтрацию иммунными клетками интимы артерий, фагоцитоз макрофагами ЛНП и их трансформацию в пенистые клетки [62], завершаясь образованием фиброатероматозных бляшек, быстрый рост которых приводит к нестабильности покрышки, создавая риск тромбоза и острых сердечно-сосудистых осложнений [64]. Помимо концентрации ЛНП, тип частиц ЛНП также определяет риск прогрессирования АССЗ. Так, мЛНП являются наиболее атерогенным, что клинически продемонстрировано в Фрамингемском исследовании [65]. Повышенный атерогенный потенциал мЛНП объясняется их более длительной экспозицией в плазме крови, они более уязвимы для окислительных модификаций, их меньший размер облегчает быстрый захват и удержание пенистыми клетками [66].

Помимо ЛНП, богатые ТГ ремнантные АроВ100 содержащие частицы (например, ЛОНП, ХМ, липопротеины промежуточной плотности) также способ-

ствуют образованию пенистых клеток и атеросклеротической бляшки. Концентрация ТГ в крови является суррогатным маркером уровня ремнантных форм [67]. Гипертриглицеридемия, являясь одним из компонентов МС, ассоциирована с увеличением частоты АССЗ, ишемической болезни сердца и смерти [68, 69]. Кроме того, богатые ТГ АпоВ100 содержащие частицы поддерживают воспалительную реакцию в интиме [70], в т.ч. из-за содержащегося в них АпоС-III [71].

Низкая концентрация ЛВП в плазме у пациентов с МС поддерживает высокий риск АССЗ [72]. ЛВП обеспечивают отток ХС из пенистых клеток, действуя через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1), дополнительно снижая провоспалительные реакции макрофагов, нагруженных ХС [73]. Также ЛВП стимулируют эндотелиальный синтез оксида азота, снижают экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и, таким образом, препятствуют процессам хронического воспаления [74]. Помимо вазопротективных эффектов, появляются новые доказательства того, что ЛВП положительно регулируют гомеостаз глюкозы [47]. Низкое содержание ЛВП в крови и его основного белкового компонента АпоА-I ассоциировано с риском развития СД2 [75, 76]. Кроме того, в недавнем клиническом исследовании было показано, что инфузия экзогенного ЛВП пациентам с СД2 ассоциируется со снижением уровня глюкозы в плазме за счет нормализации уровня инсулина, а также активации АМР-активируемой протеинкиназы в скелетной мускулатуре [77]. Установлено, что ЛВП предотвращают липотоксичность β -клеток поджелудочной железы, их апоптоз и воспаление [78].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз течения атеросклероза при МС во многом зависят от контроля и достижения целевых показателей как ХС ЛНП, так и липопротеинов не высокой плотности [3]. Тем не менее даже при исходно невысоком уровне ЛНП и регулярной гиполипидемической терапии возможно прогрессирование атеросклероза [3, 4]. Одной из причин его прогрессирования и развития АССЗ как в общей популяции, так и у больных МС является повышенный уровень липопротеина(а) (ЛП(а)) [4, 5, 6]. Оптимальным уровнем ЛП(а) в сыворотке крови считается значение $<0,5$ г/л, <30 мг/дл или <75 нмоль/л. В соответствии с рекомендациями Минздрава России "Нарушения липидного обмена" 2023г, уровень ЛП(а) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска [3, 6, 10].

Особенности течения

Наличие МС является независимым фактором риска АССЗ [1, 5, 28]. Течение дислипидемии при МС зависит от индивидуальных особенностей пациента, факторов риска, генетических особенностей, совокупности других компонентов синдрома и наличия сопут-

ствующих заболеваний. У пациентов с дислипидемией при МС необходимо проводить стратификацию риска АССЗ, исключая субклинические признаки атеросклероза у бессимптомных пациентов. Мужчины чаще страдают абдоминальным ожирением и имеют более высокий риск развития АССЗ. У женщин МС чаще развивается в период перименопаузы и может быть связан с физиологическим снижением уровня эстрогенов.

Особенности диагностики

Для диагностики дислипидемии у пациентов с МС необходимо исследовать липидный профиль крови стандартным биохимическим методом с оценкой уровня ХС липопротеинов не высокой плотности, как для дополнительной оценки риска в системе SCORE2, так и для более точной оценки атерогенного потенциала крови при повышении ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л.

Общепринято оценивать образцы крови для анализа липидов натощак, однако изменения концентрации липидов плазмы крови незначительны в зависимости от приема пищи [23, 24]. Однако у лиц с гипертриглицеридемией забор крови рекомендуется проводить натощак.

Референсный метод определения уровня ХС ЛНП является многостадийным:

- 1) ультрацентрифугирование в плотности 1,006 г/мл в течение 18 ч для удаления липопротеидов, богатых ТГ (ХМ и ЛОНП);
- 2) выделение донной фракции (плотности 1,006 г/мл) и преципитация в ней липопротеидов, содержащих апоВ, смесью гепарин и $MnCl_2$ для выделения ЛВП;
- 3) определение концентрации ХС в донной фракции и супернатанте референсным методом для определения ХС (модифицированный метод Абея-Кендалла);
- 4) вычисление ХС ЛНП как разности для значений ХС в донной фракции и ХС ЛВП. Препаративное выделение методом ультрацентрифугирования в солевом растворе определенной плотности позволяет изолировать ЛНП и определить их состав. Длительность и трудоемкость ультрацентрифугирования привела к разработке методов, более доступных для лабораторной практики. Самым распространенным способом определения уровня ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае необходимо определить уровень ХС, ТГ и ХС ЛВП в крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации липопротеидов, содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычислить значение концентрации ХС ЛНП по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП\ (в\ мг/дл) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/5$, $ХС\ ЛНП\ (в\ ммоль/л) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$.

В основе этой формулы лежат два допущения:

- 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП;
- 2) массовое отношение ТГ/ХС в ЛОНП равно 5:1.

Формула Фридвальда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ <200 мг/дл, при концентрации

200–400 мг/дл возможна ошибка расчетов. Применение этой формулы при концентрации ТГ >400 мг/дл, наличии ХМ, дислипидемии III типа приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить сопоставимые результаты. В таком случае необходимо применять прямые методы выделения ЛНП или метод электрофореза, пригодные для использования в клинико-диагностической лаборатории [5]. Исследовать уровень липидов с целью скрининга для определения риска не обязательно натошак. Однако при таком определении уровня липидов риск может быть недооценен у больных СД2, т.к. в одном исследовании пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС ЛНП после приема пищи [8]. В последующем, для уточненной и дальнейшей характеристики тяжелых дислипидемий, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натошак.

В случаях, когда трактовка сердечно-сосудистого риска у пациента с МС вызывает затруднения (сомнения) рекомендовано лабораторное исследование уровня атерогенного аполипопротеина В100. Любому взрослому, в т.ч. пациенту с МС, рекомендовано измерить хотя бы раз в жизни уровень ЛП(а) в крови.

Особенности лечения

Лечение дислипидемии при МС является неотъемлемой частью снижения риска ССЗ, при этом снижение ЛНП и ТГ является основной целью снижения риска ССЗ. Вмешательство по снижению ЛНП должно изначально быть сосредоточено на изменении образа жизни, включая коррекцию массы тела, диетотерапию и физическую активность, а при необходимости и фармакологическую терапию [79]. Целевые показатели ХС ЛНП у пациентов с МС зависят от индивидуального риска ССЗ. Так, в рекомендациях РКО 2023г, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу (ESC/EAS) 2019г по нарушениям липидного обмена указано, что: при низком или умеренном риске ССЗ целевые показатели ЛНП составляют <3,0 ммоль/л и <2,6 ммоль/л, соответственно; для пациентов высокого или очень высокого риска ССЗ целевые значения ЛНП составляют <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л, соответственно, или снижение уровня ЛНП на ≥50% от исходного уровня [80]. Аналогично, рекомендации Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2018г целью коррекции дислипидемии ставят достижение индивидуального уровня ХС ЛНП на основании стратификации риска ССЗ. Однако в отличие от рекомендаций РКО и ESC/EAS, не приводится целевой показатель ЛНП, указывая, что для лиц с промежуточным или высоким риском ССЗ необходимо снижать уровень ЛНП на 30–49% и ≥50% от исходного, соответственно [81]. Для пациентов с МС рекомендовано достижение целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л.

Диета и образ жизни

Контроль массы тела у пациентов с дислипидемией при МС ассоциируется с регрессом коронарного атеросклероза и снижением смертности от ССЗ [82] благодаря модификации ряда факторов риска, включая резистентность к инсулину и дислипидемию [83]. Метаанализ 70 исследований показал, что диетотерапия абдоминального ожирения значительно снижает уровень атерогенных фракций липопротеинов в плазме крови, когда каждое снижение массы тела на 1 кг ассоциируется со снижением общего ХС, ЛНП и ТГ на 0,05 ммоль/л, 0,02 ммоль/л и 0,0015 ммоль/л, соответственно [84]. Коррекция массы тела является одной из наиболее важных целей снижения кардиометаболического риска при МС [85], однако поддержание оптимального ИМТ является сложной задачей, и многие пациенты не удерживают оптимальный достигнутый вес [86].

Ограничение потребления насыщенных жирных кислот (НЖК) в рационе — ключевой принцип в диетотерапии МС. Избыток НЖК ассоциируется с повышением уровня ЛНП [87] и повышенным риском ССЗ [88]. Однако недавние метаанализы показали неоднозначные результаты относительно влияния НЖК на повышение риска ССЗ, описывая их вклад в риск ССЗ, включая химическую гетерогенность, тип основного вещества в продукте, индивидуальную изменчивость в реакции пациентов и диетический дисбаланс остальных нутриентов [89]. В то время как большинство эпидемиологических и клинических данных исследований подтверждают необходимость замены НЖК полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) для снижения риска ССЗ, замена НЖК диетическими углеводами не приводит к уменьшению риска ССЗ и даже может повысить риск [90–92]. У людей с резистентностью к инсулину, избыточным весом и ожирением отмечается более низкая чувствительность к НЖК и повышенная чувствительность к углеводам [89], что может вызывать и усугубить атерогенную дислипидемию [93]. Влияние высокого потребления углеводов на атерогенную дислипидемию и недавнее исследование, связывающее высокое потребление глюкозы с повышенной смертностью от ССЗ [94], отражено в консенсусе Консультативного комитета по диетическим рекомендациям США 2020г в отношении ограничения как простых углеводов, так и НЖК максимум до 10% каждого от общей потребляемой энергии [95]. Произошел сдвиг от акцента на конкретных макронутриентах в рационе к здоровым моделям питания для снижения риска ССЗ [85]. Было показано, что такие диеты, как средиземноморская диета [96], диета Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [97] и диета Portfolio [98], снижают риск дислипидемии и ССЗ. Более того, имеются веские доказательства того, что потребление определенных пищевых продуктов, таких как растворимая клетчатка псиллиум,

цельные семена льна, томаты и миндаль, могут умеренно снижать концентрацию ЛНП. Эти результаты требуют более углубленных исследований и могут стать основой разработки будущих рекомендаций по питанию при дислипидемии [99].

Метаанализ исследований аэробных тренировок последовательно показал возможность повышения концентрации ЛВП [100]. Аэробные тренировки оказывают минимальное влияние на концентрации ЛНП [101], если только нет сопутствующего снижения массы тела [102]. Было доказано, что аэробные тренировки и коррекция диеты оптимальны для пациентов с МС, улучшая артериальное давление, состав тела, уровень ТГ и концентрацию ЛВП в крови [103]. Известны исследования, касающиеся преимуществ силовых тренировок для профилей липидов и липопротеинов крови при МС. Так, метаанализ 29 исследований показал, что прогрессивные силовые тренировки значительно снижают уровни общего ХС, ЛНП и ТГ, но не наблюдается никаких изменений в содержании ЛВП [104]. Физические упражнения оказывают благоприятное влияние на некоторые факторы риска ССЗ, связанные с МС [105]. Возможные основные механизмы снижения уровня липидов и липопротеинов в крови и улучшения характеристик МС, вероятно, включают борьбу с саркопенией и поддержание массы скелетной мускулатуры, более высокую скорость метаболизма в состоянии покоя, улучшенную чувствительность к инсулину и повышенный метаболизм жиров [103]. Недавний метаанализ показывает, что комбинированные упражнения (аэробные и анаэробные) являются наиболее эффективным выбором для улучшения параметров метаболического здоровья при МС и снижения риска ССЗ [106]. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии от 2019г по лечению дислипидемии, рекомендуемый объем физической активности составляет 150–300 мин аэробных упражнений средней интенсивности и упражнений высокой интенсивности, задействующих основные группы мышц, по меньшей мере 2 раза в нед. [107].

Пациентам с дислипидемией и МС для профилактики АССЗ рекомендуется отказаться от курения или обратиться за консультацией по вопросам отказа от курения. Пациентам с МС, которые регулярно курят табак или используют альтернативные источники доставки никотина, рекомендован полный отказ от никотина при каждом посещении лечащего врача. У пациентов с МС с сильной никотиновой зависимостью, которые регулярно курят табак, полный переход на употребление никотин-содержащих продуктов, исключая курение табака, рекомендован как способ снижения рисков и путь к прекращению курения, хотя риск длительного употребления и неизвестная долгосрочная безопасность требуют последующего наблюдения.

В отношении употребления алкоголя пациентами с дислипидемией и МС существуют общие рекомендации и мнение журнала *The New England Journal of Medicine* 1993г, которое звучит все так же: "теперь, кажется, мало кто сомневается, что польза умеренного употребления алкоголя существует". Несмотря на то, что в исследованиях использовались различные определения умеренного употребления алкоголя, снижение риска на 10–15% по сравнению с отсутствием употребления алкоголя выявлялось во многих исследованиях. Анализ потребления алкоголя сложен, любая потенциальная польза сводится к нулю у умеренно пьющими людьми, которые периодически злоупотребляют алкоголем. Всемирная организация здравоохранения указывает, что "никакой уровень потребления алкоголя не является безопасным для нашего здоровья". АНА в отношении такого компонента МС, как АГ, считает, что умеренное употребление алкоголя может способствовать повышению уровня артериального давления. АНА считает необходимым проведение исследований, которые могут подтвердить пользу или, по крайней мере, отсутствие риска относительно умеренного употребления алкоголя. Что касается рекомендаций для пациентов с дислипидемией и МС — следует подчеркнуть риски, особенно для тех пациентов, которые употребляют большее количество алкоголя, чем умеренно.

Особенности лечения

Приоритетом лекарственной терапии дислипидемии у пациентов с МС является снижение уровня ЛНП в соответствии с риском ССЗ и рекомендуемым целям лечения. Если в условиях первичной профилактики АССЗ коррекция образа жизни не приводит к снижению уровня ЛНП, следующим шагом следует рассмотреть лекарственную терапию. Для лиц из зоны вторичной профилактики АССЗ, т.е. с высоким и более высоким риском лекарственная терапия должна быть начата одновременно с коррекцией образа жизни. Статины рекомендуются в качестве первой линии терапии в большинстве случаев [79]. Сравнительная эффективность различных гиполипидемических препаратов и их комбинаций в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП представлена в таблице 1.

Статины

Статины — блокаторы ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, экспрессируемого в гепатоцитах, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественник ХС [108]. Как показано на рисунке 2, терапия статинами истощает печеночный внутриклеточный пул ХС и повышает регуляцию рецептора ЛНП, что, в свою очередь, увеличивает катаболизм частиц ЛНП и снижает уровень циркулирующих ЛНП в крови [108]. Статины снижают уровень ХС ЛНП от 30% до более чем 50% в зависимости

Таблица 1

Сравнительная эффективность различных гиполипидемических препаратов и их комбинаций [79]

Терапия	Снижение ХС ЛНП в % от исходного уровня
Умеренная терапия статином	≈30
Интенсивная терапия статином	≈50
Бемпедовая кислота	≈25
Бемпедовая кислота со статином	≈60
Бемпедовая кислота с эзетимибом	≈40
Бемпедовая кислота со статином и эзетимибом	≈70
Интенсивная терапия статином + эзетимиб	≈65
Алирокумаб/эволокумаб/инклисиран	≈60

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

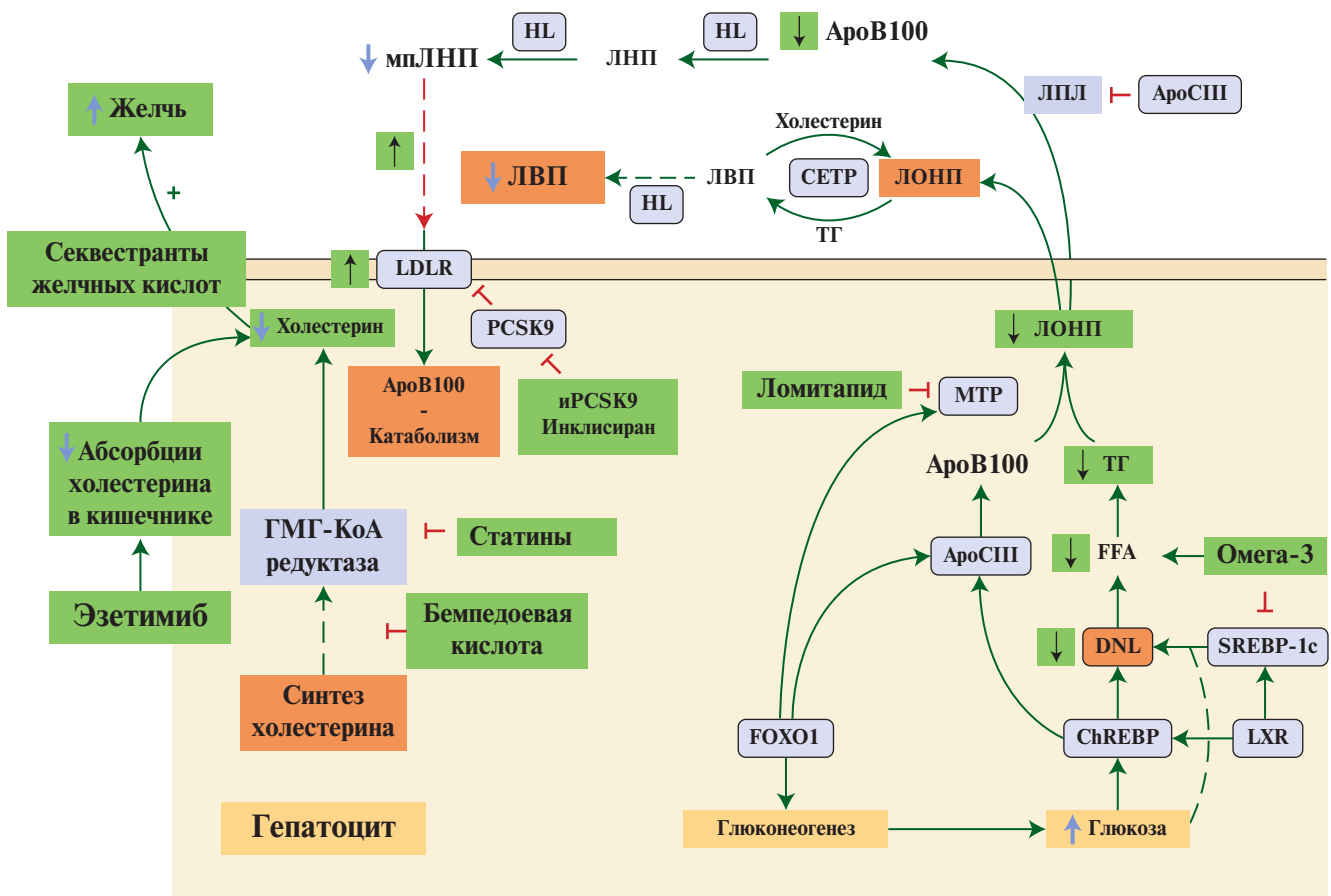


Рис. 2. Механизм действия различных препаратов для лечения атерогенной дислипидемии при МС.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, мЛНП — малые плотные ЛНП, СЖК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, CETP — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — углеводный элемент-связывающий белок, DNL — липогенез *de novo*, FOXO1 — белок Forkhead box O1, HL — печеночная липаза, LDLR — рецептор ЛНП, LPL — липопротеинлипаза, LXR — печеночный X рецептор, MTP — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PUFAs — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, SREBP-1c — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1c.

от интенсивности дозирования и молекулы статина [80]. Это, в свою очередь, снижает воздействие атерогенных эффектов ЛНП на артериальную стенку [64]. Метаанализ 27 рандомизированных исследований статинов показал, что при каждом снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л наблюдалось значительное снижение смертности от всех причин на 9% и снижение риска основ-

ных коронарных событий на 24% [109]. Хотя статины, как правило, очень хорошо переносятся, они связаны со специфическими побочными эффектами, такими как боль в мышцах, рабдомиолиз, повышение уровня печеночных ферментов и некоторый риск развития СД2 [80]. У пациентов с нежелательной лекарственной реакцией на статины, или в некоторых группах

пациентов, таких как беременные или планирующие беременность, и у пациентов с высоким риском диабета, существуют другие классы гиполипидемических препаратов, которые обычно назначают в монотерапии или в сочетании со статинами.

Гиполипидемическая эффективность различных представителей класса статинов сопоставима, как, например, между эквивалентными дозами аторвастатина и розувастатина [155]. В клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена аторвастатин и розувастатин занимают равные позиции [156]. Частота прерывания пациентами терапии статинами в клинических исследованиях сопоставима с плацебо [157]. Важно учесть, что диабетогенный потенциал аторвастатина реализуется лишь при назначении препарата в режиме высокоинтенсивной терапии [158]. Также у пациентов с МС и нарушением функции почек коррекции дозы аторвастатина не требуется [159]. Режим приема статинов удобен для пациентов — один раз независимо от времени суток, желательно в одно и то же время [159, 160].

Назначение пациенту с дислипидемией и МС многоцелевой политаблетки, содержащей два антигипертензивных препарата и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, может повысить приверженность для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Назначение многоцелевой политаблетки ("полипилл") позволяет повысить приверженность к лечению, обеспечивая ежедневный прием эффективных комбинаций сразу нескольких препаратов в достаточных дозах, и является эффективным способом медикаментозной коррекции факторов риска и компонентов МС при дислипидемии в первичной и вторичной профилактике [161].

Эзетимиб

Вторая линия терапии дислипидемии при МС включает назначение эзетимиба. Ингибиторы абсорбции ХС снижают всасывание экзогенного пищевого ХС или реабсорбцию билиарного ХС из тонкого кишечника и печени, соответственно, путем ингибирования белка переноса стеролов Ниманна-Пика С1-Like 1 (NPC1L1) [110] (рис. 2). В настоящее время эзетимиб является единственным одобренным ингибитором абсорбции ХС для клинического применения [79]. Эзетимиб при использовании в сочетании со статинами снижает уровень ХС ЛНП в среднем на дополнительные 23% по сравнению с монотерапией статинами [111]. Более того, в исследовании IMPROVE-IT, в котором приняли участие 18144 пациента с острым коронарным синдромом, терапия статинами в сочетании с эзетимибом привела к значительно более низкому риску сердечно-сосудистых событий, чем при монотерапии статинами, с показателем смертности от ССЗ, основных коронарных событий или нефатального инсульта на 2% [112]. В других рандомизированных исследованиях эзетимиб хорошо переносился и был эффективен в снижении

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при использовании в качестве монотерапии у пациентов в возрасте 75 лет и старше [113] и в сочетании со статином у пациентов с почечной недостаточностью [114]. Эзетимиб рекомендуется в качестве терапии второй линии в сочетании со статинами и в монотерапии пациентам с непереносимостью статинов [80].

Ингибиторы PCSK9

Третья линия терапии дислипидемии при МС представлена PCSK9 таргетными препаратами. Циркулирующий PCSK9 нацелен на рецептор ЛНП, приводя к его лизосомальной деградации и снижая способность захвата ЛНП гепатоцитами [35]. В настоящее время ингибиторы PCSK9 (рис. 2) применяются для парентерального введения и представлены моноклональными антителами и малой интерферирующей РНК (инклизиромом) [35]. Два моноклональных антитела были одобрены для клинического использования: эволокумаб и алирокумаб. Эти препараты обычно вводятся подкожно каждые 2 нед. [79]. Оба препарата были показаны в крупных рандомизированных исследованиях, таких как исследования ODYSSEY OUTCOME и FOURIER, для эффективного снижения концентрации ХС ЛНП, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании в сочетании с терапией статинами по сравнению с терапией только статинами [115, 116]. Из-за высокой стоимости лечения препараты третьей линии экономически оправданы только для пациентов с дислипидемией при МС и очень высоким риском ССЗ, их использование рекомендуется после того, как ответ на статины и эзетимиб будет не полным [80].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, коlestипол и колесевелам, не зарегистрированы для применения в России. Препараты являются неабсорбируемыми и неперевариваемыми положительно заряженными полимерными смолами. Они связываются с желчными кислотами в просвете кишечника, предотвращая их реабсорбцию в энтерогепатическую циркуляцию и приводя к их повышенной экскреции с калом. Это перенаправляет печеночный ХС в синтез желчи и истощает внутрипеченочные запасы ХС, что приводит к повышению регуляции активности ЛНП и увеличению удаления частиц ЛНП из циркуляции [117] (рис. 2). Метаанализ 15 исследований показал, что секвестранты желчных кислот значительно снижают уровни общего ХС и ХС ЛНП, одновременно повышая уровни ХС ЛВП и ТГ [118]. Другой метаанализ 9 исследований показал, что сочетание статина с секвестрантом желчных кислот снижает ХС ЛНП в среднем на 16,2% по сравнению с использованием только статина [119]. Несмотря на доказательства снижения конечных точек ССЗ и длительный послужной список безопасности, их практическое использование ограничено из-за неблагоприятных желудочно-кишечных эффектов даже при низких дозах. Более того, поскольку

секвестранты желчных кислот имеют серьезные лекарственные взаимодействия из-за способности этих агентов связываться с различными препаратами, необходимо учитывать время дозировки при назначении этих агентов с другими лекарствами. Поскольку секвестранты желчных кислот повышают уровень ТГ в сыворотке, их следует избегать у лиц с гипертриглицеридемией [79, 80]. Однако они полезны для лечения определенных групп пациентов, которым традиционная терапия статинами может быть не рекомендована. Было показано, что колесевелам обладает способностью снижать уровень глюкозы, возможно, из-за повышенной активности печеночных рецепторов X и повышенной секреции инкретинов [120]. Колесевелам также хорошо переносится в качестве долгосрочной терапии для пациентов с МС и СД2 [121].

Ломитапид

Лечение семейных форм гиперхолестеринемии, которые могут быть выявлены у пациентов с МС требуют особого подхода. Большинство доступных в настоящее время гиполипидемических препаратов требуют наличия по крайней мере частичного функционирования рецептора ЛНП для реализации их эффекта, эти методы лечения часто лишь частично эффективны для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, поскольку, часто наблюдаются мутации с потерей функции в обеих копиях гена рецептора ЛНП и полным отсутствием функции этого рецептора [122]. МБПТ необходим для сборки и секреции липопротеинов, содержащих апоВ, таких как ЛОНП [23, 24], отчасти за счет ускорения переноса нейтральных липидов к частице апоВ [25, 26] в печени. Ломитапид, пока еще не зарегистрированный в России, является ингибитором МБПТ, связывающимся непосредственно с МБПТ, что приводит к снижению продукции ЛОНП и его последующего продукта — ЛНП [122] (рис. 2). Вследствие своего механизма действия назначение ломитапида ассоциируется с таким нежелательным явлением, как повышение уровня аланинаминотрансферазы [80]. В настоящее время ломитапид одобрен в качестве варианта лечения для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В 78-нед. открытом исследовании с участием 29 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией ломитапид в максимально переносимой дозе снизил уровень ХС ЛНП на 50% и ТГ на 70% [123, 124].

Фибраты

Одним из частых проявлений дислипидемии при МС является повышение уровня ТГ. Фибраты направлены на коррекцию гипертриглицеридемии и являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом альфа (PPAR-α), который оказывает разностороннее действие на метаболизм жирных кислот и липопротеинов. Как следствие, фибраты могут снижать уровень ТГ на 20-50% [125], а их эффект в отношении снижения ЛНП незначителен — до 20% [126].

В исследовании ECLIPSE-REAL (10705 пациентов с МС; наблюдение 12 лет) получали комбинированное лечение (статины и фенофибрат), риск основных сердечно-сосудистых осложнений был ниже на 36% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,58-0,93; $p=0,01$) на комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами в группе пациентов с гипертриглицеридемией [125]. Дополнительный анализ исследования ECLIPSE-REAL DR продемонстрировал, что помимо снижения риска ССЗ у пациентов с МС, на фоне терапии снижается относительный риск прогрессирования диабетической ретинопатии =0,88 (95% ДИ: 0,81-0,96) [125].

Использование микронизированного фенофибрата рекомендуется для лечения пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией ($>5,0$ ммоль/л) для снижения риска развития острого панкреатита в качестве монотерапии [80, 127], также может рассматриваться в качестве дополнительной терапии со статинами для пациентов с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л, и в т.ч. повышенным уровнем ЛНП при МС с высоким и очень высоким риском ССЗ, которым может потребоваться второй препарат для коррекции гипертриглицеридемии [79].

С целью повышения приверженности терапии нарушений липидного обмена для терапии пациентов со смешанной дислипидемией рационально отдавать предпочтение фиксированной комбинации фенофибрат+статины. На данный момент в России зарегистрирован препарат розувастатин 10 мг + фенофибрат [128].

Омега-3 ПНЖК

Повышение уровня ТГ при МС являются одним показаний для назначения омега-3 ПНЖК, которые участвуют в окислении жирных кислот посредством активации членов семейства рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом. Эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота являются одними из наиболее широко изученных омега-3 ПНЖК для их потенциального клинического применения [129]. Однако доказательства снижения риска ССЗ были неоднозначными. В исследовании REDUCE-IT, в котором участвовало 8179 пациентов с повышенным уровнем ТГ, проходивших терапию статинами, риск ишемических событий, включая смерть от ССЗ, был значительно ниже среди тех, кто получал 4 грамма этиловых эфиров эйкозапентаеновой кислоты в сутки [129, 130]. По данным исследования DEFAT trial при 3-летнем наблюдении отмечено сопоставимое снижение уровня ТГ в плазме крови, которое наблюдалось на фоне приема как комбинации этиловых эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, так и монопрепарата этиловых эфиров эйкозапентаеновой кислоты [79, 130].

При повышении уровня ТГ 1,7-5,0 ммоль/л лекарственный препарат омега-3 ПНЖК рекомендо-

ван в дозе от 2 г до 4 г в сутки в монотерапии или в сочетании с терапией статинами или фенофибратом [80]. Для терапии гипертриглицеридемии могут использоваться только лекарственные формы омега-3 ПНЖК. Биологически активные добавки не одобрены для лечения заболеваний [131].

В связи с высокой заболеваемостью хронической болезнью почек в группе пациентов с МС, необходимо отметить, что терапия лекарственным препаратом омега-3 ПНЖК не требует коррекции дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [132]. Более того по данным систематического обзора и метаанализа продемонстрирована польза применения омега-3 ПНЖК у пациентов с хронической болезнью почек в виде значимого снижения уровня ТГ.

Ниацин

Ниацин, также известный как витамин В₃, способен повышать уровень ХС ЛВП, в дополнение к его умеренному эффекту снижения ТГ и ХС ЛНП. Доза 2 г ниацина пролонгированного действия может снизить уровень ХС ЛНП и ТГ на 16% и 32%, соответственно, тогда как уровень ХС ЛВП повышается на 24% [133]. Одним из крупных ранних клинических исследований, изучающих долгосрочную безопасность и эффективность ниацина в качестве монотерапии в достатинтовую эпоху, было показано, что при среднем наблюдении в течение 15 лет, через 9 лет после окончания исследования, смертность от всех причин в группе ниацина была на 11% ниже, чем в группе плацебо. Эта долгосрочная польза ниацина, возникающая после отмены препарата, может быть результатом раннего благоприятного эффекта ниацина на снижение нефатального повторного инфаркта и его эффекта в отношении дислипидемии [133]. Однако с появлением статинов попытки добавления ниацина в качестве более эффективной терапии для снижения риска АССЗ не показали дополнительного влияния на исходы ССЗ [134-136]. Более того, ниацин обладает рядом побочных эффектов, которые включают приливы, ухудшение толерантности к глюкозе, повышение уровня печеночных ферментов, тошноту и рвоту [132]. Таким образом, его использование значительно сократилось, и ниацин не рекомендован для коррекции дислипидемий [79].

Бемпедоевая кислота

Существуют альтернативные методы коррекции дислипидемии при МС у пациентов с непереносимостью статинов или недостаточной их эффективностью. Так, бемпедоевая кислота — лекарственный препарат, зарегистрированный в России в 2024г, является синтетическим пролекарством жирной кислоты, которая при метаболизме в печени ингибирует фермент АТФ-цитратлиазу, являющийся частью пути биосинтеза ХС выше ГМГ-КоА [137] (рис. 2). Бемпедоевая кислота при добавлении к существующей терапии эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов снизила уровень

ХС ЛНП на 28,5%, что значимо больше, чем при приеме плацебо [138]. Назначение бемпедоевой кислоты при совместном назначении со статинами также дополнительно снижало уровень ХС ЛНП на 18% [139]. Недавнее клиническое исследование CLEAR Outcomes показало, что у пациентов с непереносимостью статинов лечение бемпедоевой кислотой было связано с более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и хорошо переносилось [140]. Более того, благодаря специфичности действия в печени, использование бемпедоевой кислоты позволяет избежать побочных эффектов, связанных с рабдомиолизом и гепатотоксичностью, которые являются основной причиной непереносимости статинов [137]. Бемпедоевая кислота в настоящее время одобрена для клинического использования как в качестве монотерапии, так и в сочетании с эзетимибом, статинами и PCSK9 таргетными препаратами [79].

Инклизиран

Инклизиран — это ингибитор PCSK9 нового поколения, использующий технологию малых интерферирующих РНК (siRNA) для специфического ингибирования синтеза PCSK9 в печени [141] (рис. 2). Инклизиран отличается длительным действием, требуя подкожного введения один раз каждые 6 мес. по сравнению с одним разом каждые 2-4 нед. при использовании моноклональных антител [79]. Метаанализ трех рандомизированных клинических испытаний с участием 3660 пациентов показал, что инклизиран снизил уровень ХС ЛНП на 51% и обеспечивал снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24% [142]. Недавнее расширенное исследование одного из клинических исследований семейства ORION (ORION-3) показало, что ежегодное двухкратное назначение инклизирана обеспечивало устойчивое снижение уровня ХС ЛНП и клинически хорошо переносилось пациентами в течение 4 лет наблюдения [143].

Возможности сахароснижающих препаратов в коррекции дислипидемии при МС

МС — доказано повышает риск ССЗ. Во всем мире ССЗ выявлены у 32,2% пациентов с СД2, причем ишемическая болезнь сердца является одним из основных проявлений [144]. Помимо препаратов, снижающих уровень ЛНП и ТГ, описанных выше, по крайней мере два препарата для лечения СД2 дополнительно снижают риск ССЗ, улучшая липидный метаболизм.

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)

Агонисты рецептора ГПП-1 представляют собой класс препаратов — аналогов гормона инкретина ГПП-1, активирующего рецептор ГПП-1. Помимо своей способности снижать уровень глюкозы при СД2, агонисты рецептора ГПП-1, такие как лираглутид

и семаглутид, как было показано в недавних клинических испытаниях LEADER и SUSTAIN-6, значительно снижают неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 [145, 146]. Одним из возможных механизмов является улучшение метаболизма липопротеинов. Лираглутид снижает постпрандиальный уровень ТГ и аполипопротеина В48 (ключевого компонента ХМ) [147], ТГ натощак и увеличивает катаболизм остатков апоВ100 у лиц с СД2 [148]. Эксперименты на мышах показали, что лираглутид изменяет экспрессию генов, участвующих в катаболизме липопротеинов, содержащих апоВ100, например, снижая экспрессию мРНК PCSK9 в печени [148]. В дополнение к их влиянию на метаболизм липидов агонисты ГПП-1 также способствуют снижению артериального давления, улучшают функцию эндотелия и уменьшают воспаление, являющиеся компонентами МС и ключевыми факторами в развитии ССЗ [149].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2)

Ингибиторы НГЛТ2 представляют собой класс противодиабетических препаратов, которые ингибируют действие НГЛТ2 в проксимальных канальцах почек, предотвращая реабсорбцию глюкозы и, таким образом, снижая уровень глюкозы в крови [150]. В клиническом исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов с СД2, принимавших иНГЛТ2 эмпаглифлозин, наблюдалось снижение относительного риска смерти от ССЗ на 38% и 35% и госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо [151]. В то время как иНГЛТ2 способствуют умеренному повышению ЛВП и ЛНП, было показано, что уровни мЛНП снижаются [152]. Помимо воздействия на липидный метаболизм иНГЛТ2 также оказывают ряд плеiotропных эффектов: снижение нагрузки на миокард, снижение фиброза миокарда [153] и жировой дистрофии печени [154].

Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с МС в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

Существует тесная взаимосвязь между МС и НАЖБП. Наличие сопутствующей НАЖБП может негативно влиять на резистентность к инсулину, значимо ухудшать контроль атерогенных фракций ХС и уровня глюкозы в крови у пациентов с СД2, а также увеличивать риск развития ССЗ [155].

Перспективной терапевтической стратегией для пациентов с МС и НАЖБП является адеметионин. В ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние применения препарата в данной группе пациентов. Так, адеметионин оказывал положительное влияние на клиническую картину заболевания, что выражалось в снижении симптомов астении, диспептического синдрома, а также на

биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, ХС). При оценке данных ультразвукового исследования печени наблюдалось уменьшение степени стеатоза, а при оценке основных антропометрических показателей — достоверное уменьшение ИМТ и окружности талии [155]. В другом мультицентровом наблюдательном исследовании с участием 250 пациентов с НАЖБП и сопутствующим внутрипеченочным холестазом, было продемонстрировано, что 6-нед. прием адеметионина сопровождался значимым снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [156].

МС ассоциируется со стеатозом поджелудочной железы (неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы). Метаанализ 11 исследований, в которых участвовало 12675 человек, показал распространенность последней в популяции 33% (95% ДИ: 24-41%) [157]. При этом экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) отмечается у 9-56% таких пациентов. При МС и ЭНПЖ показана заместительная терапия панкреатическими ферментами в виде минимикросфер, с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты, в стартовой дозировке 40000-50000 ЕД на основной прием пищи и половина этой дозы (20000-25000 ЕД) во время перекусов. Заместительная ферментная терапия улучшает абсорбцию жиров и белков. Она положительно влияет на симптомы мальдигестии и мальабсорбции (тяжесть, боль в животе, диарея, стеаторея, вздутие, метеоризм), нутритивный статус, качество и продолжительность жизни пациентов с ЭНПЖ. Также возможно эмпирическое назначение заместительной ферментной терапии, а ответ на нее может служить дополнительным подтверждением диагноза ЭНПЖ [158].

Метаболическая нейтральность терапии МС

Учитывая многокомпонентность МС и необходимость коррекции каждого из них, целесообразно учитывать отсутствие влияние препаратов на параметры липидного и углеводного обмена, т.е. метаболическую нейтральность. Так, при коррекции АГ важным положительным аспектом терапии как ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), так и блокаторов кальциевых каналов (БКК) является их метаболическая нейтральность. По данным исследований, при длительном применении препаратов из классов иАПФ и БКК у больных с артериальной гипертензией количество новых случаев сахарного диабета значимо меньше по сравнению с группами больных, получавших диуретики, бета-адреноблокаторы [163-165]. иАПФ и БКК не влияют на уровень мочевой кислоты [166], не оказывают неблагоприятного влияния на показатели липидного обмена, особенно у пациентов с СД2. Упрощение схем приема препарата, предпочтение фиксированным комбинациям и использование

политаблетки могут повысить приверженность пациентов с МС к лекарственной терапии [161].

Заключение

Атерогенная дислипидемия при МС, определяемая как повышение уровней ТГ и мЛНП и снижением ЛВП, является ключевым компонентом МС. Инсулинорезистентность, ответственная за патогенез МС, стимулирует развитие дислипидемии через избыточный синтез частиц ЛОНП, нарушение катаболизма АроВ содержащих липопротеинов и повышенный катаболизм ЛВП. Дислипидемия при МС является ведущим фактором риска АССЗ. мЛНП и богатые ТГ остатки АроВ100 инфильтрируют артериальную интиму, что, в свою очередь, вызывает воспаление и инфильтрацию иммунными клетками и образование пенистых клеток и в конечном итоге образование фиброатероматозных бляшек. Напротив, ЛВП предотвращают атерогенез, удаляя ХС из пенистых клеток через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1. Кроме того, ЛВП предотвращают липотоксичность β -клеток поджелудочной железы, вызванной избытком ХС, тем самым снижая прогрессирование нарушений метаболизма глюкозы. Следовательно, низкие уровни ЛВП при атерогенной дислипидемии не оказывают кардиопротекторного и антигипергликемического эффектов, увеличивая риск ССЗ и СД2, соответственно. Несмотря на установленное значение для каждого компонента дислипидемической триады в их вкладе в ССЗ, снижение уровня ЛНП оказалось единственной эффективной стратегией снижения риска ССЗ. Так, снижение уровня ТГ значимо для профилактики острого панкреатита, в то время как повышение уровня ЛВП не приводит к значительному

снижению неблагоприятных исходов ССЗ. Таким образом, при лечении дислипидемии снижение уровня ЛНП является основной целью для снижения риска осложнений. Лечение дислипидемии при МС должно включать коррекцию образа жизни и лекарственную терапию в зависимости от индивидуального риска ССЗ. Статины, которые подавляют выработку ХС ЛНП через ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, являются терапией первой линии. Однако для тех пациентов, кто не переносит статины, а также для пациентов, которым требуется дополнительное снижение уровня ЛНП при максимально переносимых дозах статинов, необходимо рассмотреть интенсификацию терапии. В настоящее время исследования сосредоточены на разработке более эффективных альтернатив статинам с хорошим профилем безопасности и эффективности, при этом бемпедоевая кислота и инклисиран являются перспективными кандидатами. У пациентов с СД2, имеющих высокий риск развития ССЗ, препараты для снижения уровня глюкозы, такие как агонисты рецепторов ГПП-1 и иНГЛТ2, обладают дополнительными кардиопротективными эффектами. Разработка препаратов с разнонаправленным механизмом действия (коррекция дислипидемии, снижение уровня глюкозы, снижение массы тела и уменьшение окружности талии) и улучшением сердечно-сосудистого прогноза может произвести революцию в подходах к лечению МС и значительно снизить смертность от ССЗ, улучшая приверженность к терапии и качество жизни пациентов.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Pan WH, Yeh WT, Weng LC. Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:37-42.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16. doi:10.1001/jama.288.21.2709.
- Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(9):353-63. doi:10.1016/j.tem.2011.04.007.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1225-36. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160192.
- Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med.* 2007;120(2 Suppl 1):S3-8; discussion S29-32. doi:10.1016/j.amjmed.2006.11.012.
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852-71. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017.
- Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, et al. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1982;31(3):217-25. doi:10.2337/diab.31.3.217.
- Duvillard L, Pont F, Florentin E, et al. Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(8):685-94.
- Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(1):158-66. doi:10.1172/JCI117633.
- Boquist S, Hamsten A, Karpe F, et al. Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men. *Diabetologia.* 2000;43(2):185-93. doi:10.1007/s001250050028.
- Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(2):424-31. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.038.
- Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(5):e110-4. doi:10.1007/BF03347469.
- Diraion F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab.* 2003;29(5):478-85. doi:10.1016/s1262-3636(07)70061-7.
- Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, et al. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.* 2014;63(7):895-902. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.003.
- Onyango AN. Excessive gluconeogenesis causes the hepatic insulin resistance paradox and its sequelae. *Heliyon.* 2022;8(12):e12294. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12294.
- Tobin KA, Ulven SM, Schuster GU, et al. Liver X receptors as insulin-mediating factors in fatty acid and cholesterol biosynthesis. *J Biol Chem.* 2002;277(12):10691-7. doi:10.1074/jbc.M109771200.
- Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem.* 2007;282(1):743-51. doi:10.1074/jbc.M605023200.
- Higuchi N, Kato M, Shundo Y, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2008;38(11):1122-9. doi:10.1111/j.1872-034X.2008.00382.x.
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1125-31. doi:10.1172/JCI15593.

20. Hegarty BD, Bobard A, Hainault I, et al. Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(3):791-6. doi:10.1073/pnas.0405067102.
21. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem*. 1984;259(17):10863-6.
22. Iqbal J, Jahangir Z, Al-Qarni AA. Microsomal Triglyceride Transfer Protein: From Lipid Metabolism to Metabolic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1276:37-52. doi:10.1007/978-981-15-6082-8_4.
23. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999-1001. doi:10.1126/science.1439810.
24. Raabe M, Véniant MM, Sullivan MA, et al. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1287-98. doi:10.1172/JCI6576.
25. Jamil H, Dickson JK Jr, Chu CH, et al. Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport. *J Biol Chem*. 1995;270(12):6549-54. doi:10.1074/jbc.270.12.6549.
26. Patel SB, Grundy SM. Interactions between microsomal triglyceride transfer protein and apolipoprotein B within the endoplasmic reticulum in a heterologous expression system. *J Biol Chem*. 1996;271(31):18686-94. doi:10.1074/jbc.271.31.18686.
27. Kamagata A, Qu S, Perdomo G, et al. FoxO1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2347-64. doi:10.1172/JCI32914.
28. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(8):391-7. doi:10.1016/j.tem.2013.04.001.
29. Yao Z. Human apolipoprotein C-III — a new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(2):133-40. doi:10.2174/1871529X11202020133.
30. Chamberlain JM, O'Dell C, Sparks CE, et al. Insulin suppression of apolipoprotein B in McArdle RH7777 cells involves increased sortilin 1 interaction and lysosomal targeting. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;430(1):66-71. doi:10.1016/j.bbrc.2012.11.022.
31. Mazzone T, Foster D, Chait A. In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*. 1984;33(4):333-8. doi:10.2337/diab.33.4.333.
32. Howard BV, Abbott WG, Beltz WF, et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism*. 1987;36(9):870-7. doi:10.1016/0026-0495(87)90096-5.
33. Wade DP, Knight BL, Soutar AK. Regulation of low-density-lipoprotein-receptor mRNA by insulin in human hepatoma Hep G2 cells. *Eur J Biochem*. 1989;181(3):727-31. doi:10.1111/j.1432-1033.1989.tb14784.x.
34. Go GW, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):19-28.
35. Rakipovski G, Hovingh GK, Nyberg M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition as the next statin? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(6):340-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000718.
36. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
37. Duvalard L, Florentin E, Lizard G, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1540-4. doi:10.2337/diacare.26.5.1540.
38. Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(2):119-25. doi:10.1097/MED.0000000000000136.
39. Larsson M, Vorrjö E, Talmud P, et al. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J Biol Chem*. 2013;288(47):33997-4008. doi:10.1074/jbc.M113.495366.
40. Sehayeck E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem*. 1991;266(27):18259-67.
41. Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism. *J Clin Invest*. 2004;114(10):1493-503. doi:10.1172/JCI19992.
42. Caron S, Verrijken A, Mertens I, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(3):513-9. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220723.
43. Chan PC, Watts GF, Barrett PH, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem*. 2002;48(2):278-83.
44. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, et al. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(10):1001-11. doi:10.5551/jat.31617.
45. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2831-7. doi:10.1210/jcem.86.6.7586.
46. Toth PP. Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):653-7. doi:10.2174/15701611113119990125.
47. Xepapadaki E, Nikdima I, Sagiadinou EC, et al. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? *Diabetologia*. 2021;64(9):1917-26. doi:10.1007/s00125-021-05509-0.
48. Dullaart RP, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, et al. Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(3):188-94. doi:10.1111/j.1365-2362.1994.tb00987.x.
49. Toh SA, Rader DJ. Dyslipidemia in insulin resistance: clinical challenges and adipocentric therapeutic frontiers. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):1007-22. doi:10.1586/14779072.6.7.1007.
50. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):13-27. doi:10.1161/01.atv.21.1.13.
51. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem*. 2003;36(6):421-9. doi:10.1016/s0009-9120(03)00078-x.
52. Thuren T. Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11(3):277-83. doi:10.1097/00041433-200006000-00008.
53. Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J, et al. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1743-52. doi:10.1172/JCI116384.
54. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med*. 2006;3(2):e22. doi:10.1371/journal.pmed.0030022.
55. Knapp M, Gorski J. Endothelial lipase: regulation and biological function. *J Physiol Pharmacol*. 2022;73(3). doi:10.26402/jpp.2022.3.01.
56. Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest*. 2003;111(3):347-55. doi:10.1172/JCI16306.
57. Maugeais C, Tietge UJ, Broedl UC, et al. Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation*. 2003;108(17):2121-6. doi:10.1161/01.CIR.0000092889.24713.DC.
58. Jin W, Millar JS, Broedl U, et al. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest*. 2003;111(3):357-62. doi:10.1172/JCI16146.
59. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S, et al. Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(4):1042-50. doi:10.1172/JCI37176.
60. Shiu SW, Tan KC, Huang Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and endothelial lipase. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):441-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.012.
61. Klobučar I, Stadler JT, Klobučar L, et al. Associations between Endothelial Lipase, High-Density Lipoprotein, and Endothelial Function Differ in Healthy Volunteers and Metabolic Syndrome Patients. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2073. doi:10.3390/ijms24032073.
62. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. doi:10.1038/nm.2538.
63. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
64. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
65. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019140. doi:10.1161/JAHA.120.019140.
66. Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, et al. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):299. doi:10.3390/medicina58020299.
67. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
68. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308. doi:10.1001/jama.298.3.299.
69. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16. doi:10.1001/jama.298.3.309.
70. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008.
71. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-33. doi:10.1038/s41586-021-03392-8.
72. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62(5):707-14. doi:10.1016/0002-9343(77)90874-9.
73. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589.
74. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):48-60. doi:10.1038/nrcardio.2015.124.
75. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):362-8. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.009.
76. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010.

77. Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF, et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2103-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843219.
78. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, et al. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(3):178-85. doi:10.1097/MOL.0b013e328339387b.
79. Sergienko IV, Kurochkina NS, Prus YuA, et al. Lipid-lowering therapy. Moscow: E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 2024. 47 p. (In Russ.) Сергиенко И. В., Курочкина Н. С., Прус Ю. А. и др. Гиполипидемическая терапия. М.: Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова, 2024. 47 с. ISBN: 978-5-93856-824-2.
80. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
81. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
82. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 1:S5-9.
83. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. The metabolic and pharmacologic bases for treating atherogenic dyslipidaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(3):369-85. doi:10.1016/j.beem.2013.10.001.
84. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8. doi:10.1093/ajcn/56.2.320.
85. Siri-Tarino PW, Krauss RM. Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):323-8. doi:10.1097/MOL.0000000000000310.
86. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1188-96. doi:10.1038/ijo.2015.59.
87. Dietschy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr*. 1998;128(2 Suppl):444S-448S. doi:10.1093/jn/128.2.444S.
88. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;460:1-392.
89. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, et al. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:517-43. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034449.
90. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):911-9. doi:10.1161/01.atv.12.8.911.
91. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1764-8. doi:10.3945/ajcn.2009.29099.
92. Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Lépine MC, et al. Substitution of dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids for saturated fatty acids decreases LDL apolipoprotein B-100 production rate in men with dyslipidemia associated with insulin resistance: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(1):26-34. doi:10.1093/ajcn/nqx013.
93. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79. doi:10.3945/ajcn.113.081521.
94. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):516-24. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563.
95. Sneltselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, et al. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025: Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key Recommendations. *Nutr Today*. 2021;56(6):287-95. doi:10.1097/NT.0000000000000512.
96. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk: Beyond Traditional Risk Factors. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(5):788-801. doi:10.1080/10408398.2012.726660.
97. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, et al. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):341-7. doi:10.3945/ajcn.115.123281.
98. Jenkins DJ, Chiavaroli L, Wong JM, et al. Adding monounsaturated fatty acids to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *CMAJ*. 2010;182(18):1961-7. doi:10.1503/cmaj.092128.
99. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(5):1325-38. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.032.
100. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008. doi:10.1001/archinte.167.10.999.
101. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(8):881-93. doi:10.1038/sj.ijo.0802959.
102. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, et al. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22(6):385-98. doi:10.1097/00008483-200211000-00002.
103. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(4):253-9. doi:10.1249/JSR.0000000000000073.
104. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009;48(1):9-19. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.010.
105. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, et al. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2013;43(2):121-33. doi:10.1007/s40279-012-0003-z.
106. Liang M, Pan Y, Zhong T, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1523-33. doi:10.31083/j.rcm2204156.
107. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, et al. Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78(2):e26-e37. doi:10.1161/HYP.0000000000000196.
108. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-87. doi:10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x.
109. Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
110. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27. doi:10.2147/VHRM.S33664.
111. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
112. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
113. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992-1003. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
114. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
115. Lee S, Cannon CP. Combination Lipid-Lowering Therapies for the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(7):55. doi:10.1007/s11886-018-0997-4.
116. Civeira F, Pedro-Botet J. Cost-effectiveness evaluation of the use of PCSK9 inhibitors. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(6):369-71. doi:10.1016/j.endien.2021.05.003.
117. Islam MS, Sharif A, Kwan N, et al. Bile Acid Sequestrants for Hypercholesterolemia Treatment Using Sustainable Biopolymers: Recent Advances and Future Perspectives. *Mol Pharm*. 2022;19(5):1248-72. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00007.
118. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;227:850-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.011.
119. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, et al. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *Am J Med*. 2020;133(11):1322-7. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.056.
120. Aggarwal S, Loomba RS, Arora RR. Efficacy of colessevelam on lowering glycemia and lipids. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59(2):198-205. doi:10.1097/FJC.0b013e31823a109f.
121. Goldfine AB, Fonseca VA, Jones MR, et al. Long-term Safety and Tolerability of Colesevelam HCl in Subjects with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(1):23-30. doi:10.1055/s-0029-1241195.
122. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1261-8. doi:10.1080/14656566.2017.1340941.
123. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
124. Blom DJ, Avera MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136(3):332-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
125. Kim NH, Choi J, Kim YH, et al. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101428. doi:10.1016/j.diabet.2023.101428.

126. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122(10):962.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.030.
127. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007;154(5):943-53. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.011.
128. Arutyunov GP, Drapkina OM, Kobalava ZhD, et al. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6074. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д. и др. Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6074. doi:10.15829/1560-4071-2024-6074.
129. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipidol.* 2021;15(4):556-68. doi:10.1016/j.jacl.2021.05.007.
130. Seza A, Unosawa S, Taoka M, et al. Long-Term Comparison of Ethyl Icosapentate vs. Omega-3-Acid Ethyl in Patients With Cardiovascular Disease and Hypertriglyceridemia (DEFAT Trial). *Circ J.* 2019;83(6):1368-76. doi:10.1253/circj.CJ-18-0764.
131. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268-80. doi:10.1001/jama.2020.22258.
132. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):354-66. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.005.
133. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6):1245-55. doi:10.1016/s0735-1097(86)80293-5.
134. Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67. doi:10.1056/NEJMoa1107579.
135. Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12. doi:10.1056/NEJMoa1300955.
136. Abdul-Rahman T, Bukhari SMA, Herrera EC, et al. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(12):101342. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101342.
137. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):791-801. doi:10.1007/s11883-022-01054-2.
138. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
139. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1124-35. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314.
140. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-64. doi:10.1056/NEJMoa2215024.
141. Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219-30. doi:10.1007/s40256-023-00568-7.
142. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
143. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109-19. doi:10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
144. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
145. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
146. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
147. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1040-8. doi:10.1111/dom.12133.
148. Vergès B, Duvalard L, Pais de Barros JP, et al. Liraglutide Increases the Catabolism of Apolipoprotein B100-Containing Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes and Reduces Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression. *Diabetes Care.* 2021;44(4):1027-37. doi:10.2337/dc20-1843.
149. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiovascular risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt B):2814-21. doi:10.1016/j.bbdis.2018.05.012.
150. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:777861. doi:10.3389/fmed.2021.777861.
151. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
152. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(11):1113-21. doi:10.1080/17425255.2018.1541348.
153. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
154. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(2):298-305. doi:10.2337/dc19-0641.
155. Polyakova OA, Kozgunova LD, Ostroumova OD. Metabolically associated fatty liver disease: the role of ademetonine. *Pharmateca.* 2023;30(1/2):54-62. (In Russ.) Полякова О.А., Козгунова Л.Д., Остроумова О.Д. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль адеметионина. *Фарматека.* 2023;30(1/2):54-62. doi:10.18565/pharmateca.2023.1-2.54-62.
156. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetonine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
157. Mahyoub MA, Elhoumed M, Maqul AH, et al. Fatty infiltration of the pancreas: a systematic concept analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1227188. doi:10.3389/fmed.2023.1227188.
158. Dominguez-Muñoz JE, Vujanovic M, de la Iglesia D, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025;13(1):125-72. doi:10.1002/ueg.212674.
159. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
160. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
161. Piano MR, Marcus GM, Aycock DM, et al. Alcohol Use and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2025;152(1):e7-e21. doi:10.1161/CIR.0000000000001341.
162. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:257-61. doi:10.2147/DMSO.S49767.
163. Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):509-12. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.071.
164. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
165. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):628-32. doi:10.1055/s-0042-113183.
166. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva. 12th issue. M.; 2025. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М.; 2025.