УДК 616-056.527-053.82(84)-055.1+612.015.38+616.379-008.64-092+577.125.8
DOI: 10.56871/6801.2022.83.31.001

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

© Дмитрий Юрьевич Сердюков[1, 2], Даниил Александрович Соколов[1], Борис Анатольевич Чумак[1], Владислав Тадеевич Дыдышко[1], Алексей Анатольевич Михайлов[1], Игорь Иванович Жирков[1]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

Контактная информация: Дмитрий Юрьевич Сердюков — д.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии; профессор кафедры внутренних болезней. E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Поступила: 21.02.2022 **Одобрена: 28.03.2022** **Принята к печати: 18.05.2022**

Резюме. Для развития профилактической медицины необходимо больше сведений о механизмах влияния различных типов ожирения на развитие метаболических нарушений и изменений со стороны других систем и органов через 3–5 лет от момента их диагностики. *Цель исследования*: уточнить влияние метаболических типов ожирения на частоту развития сахарного диабета 2-го типа, предиабета и атеросклероза у молодых мужчин после 3–4-летнего периода активного наблюдения. *Материал и методы.* Были обследованы 93 мужчины 30–45 лет, проходившие обследование первично и повторно через 3–4 года. Оценивался анамнез, антропометрия, данные липидного и углеводного обмена; показатели эхокардиографии и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий; исследована частота новых случаев метаболического синдрома (МС), предиабета, сахарного диабета (СД) 2-го типа, субклинического атеросклероза. Были сформированы 4 группы: МС — 25 мужчин, 20 мужчин с метаболически здоровым ожирением (МЗО), 20 мужчин с метаболически нейтральным ожирением (МНО) и 28 человек без ожирения (контроль). *Результаты.* В динамике частота пациентов с МС увеличилась с 27% (25 мужчин), общее количество мужчин с МС увеличилось до 36% (34 пациента) — 18 человек с первичной инсулинорезистентностью и 16 мужчин из других групп (8 — МЗО, по 4 — контроль и МНО). Предиабет при первичном обследовании был диагностирован у 15 человек (16% выборки); после курации — 24 случая (26% выборки). Частота атеросклероза сонных артерий возросла с 18 (19%) до 37 человек (40%). За период наблюдения у 3 пациентов с МС был выявлен СД 2-го типа. *Выводы.* Риск 3-летнего развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза максимален у пациентов с инсулинорезистентностью и метаболически здоровым типом ожирения, минимален — при нормальной массе тела и ожирении метаболически нейтрального типа.

Ключевые слова: метаболически нейтральное ожирение; метаболически здоровое ожирение; метаболический синдром; предиабет; сахарный диабет; субклинический атеросклероз; лептин.

PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF THE PROGRESSION OF METABOLIC DISORDERS AND ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG MEN WITH VARIOUS TYPES OF ABDOMINAL OBESITY

© Dmitry Yu. Serdyukov[1, 2], Daniil A. Sokolov[1], Boris A. Chumak[1], Vladislav T. Dydyshko[1], Alexey A. Mikhailov[1], Igor I. Zhirkov[1]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6
[2] Saint-Petersburg Medical and Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, lit. A

Contact information: Dmitry Yu. Serdyukov — D.M., Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Professor of the Department of Internal Diseases. E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Received: 21.02.2022 **Revised: 28.03.2022** **Accepted: 18.05.2022**

Abstract. For the development of preventive medicine, more information is needed about the mechanisms of influence of various types of obesity on the development of metabolic disorders and changes in other systems and organs 3–5 years after their diagnosis. *Objective*. To clarify the effect of metabolic obesity types on the incidence of diabetes mellitus type 2, prediabetes and atherosclerosis in young men after 3–4 year active observation. *Material and methods*. Have been examined 93 men aged 30–45 have initially and repeatedly after 3–4 years. Have been evaluated anamnesis morbi, anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism; have been investigated echo cardiography and complex intima-media thick ness of the carotid arteries; the frequency of new cases of metabolic syndrome (MS), prediabetes, diabetes mellitus (DM) type 2, subclinical atherosclerosis. It has been formed 4 groups: MS — 25 men, 20 men with metabolically healthy obesity (MHO), 20 men with metabolically neutral obesity (MNO) and 28 people without obesity (control). *Results*. In dynamics, the frequency of patients with MS increased from 27% (25 men) to 36% (34 patients) the total number of men with MS — 18 people with primary insulin resistance and 16 men from other groups (8 — MHO, 4 — control and MNO). Prediabetes during the initial examination was diagnosed in 15 people (16% of the sample); after curation — 24 cases (26% of the sample). The incidence of atherosclerosis of the carotid arteries increased from 18 (19%) to 37 people (40%). There was detected diabetes mellites type 2 in 3 patients with MS during the observation period. *Conclusions*. The risk of 3-year development of new cases of prediabetes, diabetes mellites type 2 and atherosclerosis is maximum in patients with insulin resistance and metabolically healthy type of obesity, minimal — with normal body weight and obesity of metabolically neutral type.

Key words: metabolically neutral obesity; metabolically healthy obesity; metabolic syndrome; prediabetes; diabetes mellitus; subclinical atherosclerosis; leptin.

ВВЕДЕНИЕ

Современное общество характеризуется развитием обширной сети общепита, широкой доступностью готовых блюд с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и низкой физической активностью населения. Перечисленные факты лежат в основе высокой частоты абдоминального ожирения (АО) в мире и Российской Федерации (РФ). Так, в нашей стране избыточная масса тела зарегистрирована у 26,6% мужчин и 30,8% женщин [2, 4]. При этом в рутинной медицинской практике не учитывается метаболическая (адипокиновая) активность жировой ткани, а данные о долгосрочном влиянии метаболически здорового (МЗО) и метаболически нейтрального ожирения (МНО) на обменные процессы и состояние системы кровообращения отсутствуют. Ожидается, что в РФ кривая ожирения к 2030 году достигнет 33% у мужчин и 26% у женщин [5, 6].

Ожирение может являться либо основным фактором риска, либо дополнительным при возникновении заболевания, особенно при сахарном диабете (СД) 2-го типа [1]. Расстройства основных обменных процессов, такие как дислипидемия (ДЛП) и нарушения гликемии на фоне АО оказывают системное влияние на развитие новых заболеваний, при этом увеличивают негативное воздействие на уже имеющиеся. При метаболическом синдроме (МС) вероятность возникновения осложнений со стороны системы кровообращения возрастает в 2 раза; смертность среди мужского населения увеличивается в 2, а женского — в 5 раз [3]. ДЛП как частый спутник АО инициирует развитие атеросклероза, оказывая отрицательное воздействие на органы и системы [7].

В современной литературе отсутствуют научные сведения о механизмах влияния различных типов ожирения на развитие метаболических нарушений и изменений со стороны других систем и органов через 3–5 лет от момента их диагностики, что послужило основой для представленной научной работы [8–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить влияние метаболических типов ожирения на частоту развития сахарного диабета 2-го типа, предиабета и атеросклероза у молодых мужчин после 3–4-летнего периода активного наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 93 мужчины в возрасте от 30 до 45 лет, проходившие обследование в клинике госпитальной

терапии первично и повторно через 3–4 года. Оценивался анамнез, антропометрия, данные липидного и углеводного обмена; были проанализированы ряд параметров сердечно-сосудистой системы в динамике; исследована частота новых случаев МС, предиабета, СД 2-го типа, субклинического атеросклероза. В исследование не включались пациенты, у которых на первичном этапе обследования выявлялись клинические признаки ассоциированных клинических состояний, ишемической болезни сердца, СД 2-го типа, другая некомпенсированная эндокринная патология. Из исследования исключались мужчины, у которых не осуществлялось повторное обследование.

АО выявляли при повышении ИМТ ≥30 кг/м^2 и окружности талии (ОТ) >94 см. Для выделения группы пациентов с МС использовались критерии NCEP ATP III. В группу пациентов с МЗО включались мужчины с ИМТ ≥30 кг/м^2 с наличием двух и менее компонентов МС. Метаболически нейтральный тип ожирения диагностировали у пациентов с АО без инсулинорезистентности (два и менее компонентов МС) и уровнем лептина <3,5 нг/мл.

Были сформированы 4 группы: 25 мужчин с МС, 20 мужчин с МЗО, 20 мужчин МНО и 28 человек без ожирения (контроль). Был проведен первичный анализ их биохимических показателей и данных ультразвукового исследования сердца и сонных артерий. По результатам обследования при наличии показаний (артериальная гипертензия (АГ), ДЛП, атеросклероз сонных артерий, предиабет на фоне высокого сердечно-сосудистого риска) пациентам назначалась медикаментозная терапия и модификация образа жизни (режим труда, отдыха и питания, нормализация массы тела и физической активности, отказ от курения).

При коррекции АГ приоритет отдавался препаратам группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сартанов, блокаторов медленных кальциевых каналов. В случаях ДЛП рекомендовалась гиполипидемическая диета, и при ее неэффективности — прием аторвастатина 20–40 мг либо розувастатина 10–20 мг. Пациентам с предиабетом по показаниям назначалась терапия метформином после консультации с эндокринологом. Спустя 3 года было проведено повторное обследование, включавшее оценку тех же параметров.

Данные в исследовании были обработаны в пакете статистического программного обеспечения Statistica 10.0 for Windows. Для оценки различий между 4 группами использовался дисперсионный анализ с определением средних значений (М) и 95% доверительного интервала (ДИ), а также апостериорные сравнения с помощью критерия наименьшей значимости разности. Качественные признаки анализировались с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Исследование было одобрено этическим комитетом ВМедА (протокол № 229 от 01.11.2021 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в таблице 1. Мужчины всех представленных групп относились к категории молодого возраста и были сравнимы по этому показателю (p >0,05). Срок курации у обследованных составил 3–4 года без достоверной межгрупповой разницы (p >0,05).

При уточнении анамнеза факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний АГ исходно была диагностирована у 80% пациентов с МС (наибольшая частота), у 46% мужчин группы контроля и 25% пациентов с МЗО и МНО (χ^2=32, p <0,001). Ее длительность также достоверно была больше в группе МС при сравнении с контролем (p=0,009). Абсолютные значения уровня артериального давления были выше у пациентов с МС при сравнении со всеми группами. После курации в этой же группе отмечалось достоверное уменьшение данного показателя, в остальных группах полученные значения сохранились без существенных изменений (табл. 1).

Курили 40% мужчин группы МС, 25% пациентов групп контроля и МНО 20% представителей с МЗО (p >0,05). После периода активного наблюдения частота курения в выборке и исследуемых группах не изменилась (p >0,05).

АО было диагностировано во всех группах, исключая контроль. Его длительность и выраженность по показателю ИМТ первично не имела межгрупповых различий (p >0,05). В динамике отмечалось незначительное снижение массы у пациентов с МНО при сравнении с МС (p=0,01). ОТ была наибольшей у мужчин с МС при сравнении с контролем и другими метаболическими видами ожирения. Достоверной внутригрупповой динамики параметров ожирения не наблюдалось.

Медикаментозное лечение (антигипертензивная, гиполипидемическая терапия) было показано всем пациентам группы МС из-за наличия АГ, высокой частоты ДЛП и категории риска сердечно-сосудистых осложнений. В группах МНО, МЗО и контроля нуждаемость преимущественно в антигипертензивной терапии составила 25–35% без значимых межгрупповых различий (p >0,05). Приверженность лечению была наибольшей в группе МС — 40%, наименьшей в группе контроля и МНО — 10–12%.

Динамика показателей обмена холестерина, глюкозы и мочевой кислоты в зависимости от типа ожирения представлена в таблице 2.

Первично наиболее выраженные атерогенные изменения липидного спектра были определены у мужчин с МС. В этой группе средние значения общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГЛ) достоверно превышали аналогичные показатели группы контроля. Оптимальные параметры липидограммы были характерны для пациентов с метаболически нейтральным и метаболически здоровым типами ожирения, при этом лучшее соотношение ЛПНП, ТГЛ и ЛПВП было выявлено у мужчин с МНО.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов (М — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО (n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, p	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	42 [39,5–45]	39 [33–44]	41 [37–45]	41 [38–44]		
Срок курации, лет	3,2 [2,9–3,6]	3,3 [2,7–3,9]	3,0 [2,9–3,5]	3,5 [3–3,9]		
Длительность АО, лет	5,6 [3,6–7,6]	4,3 [2,7–5,9]	3,5 [2,4–4,6]	0		
Длительность АГ, лет	7 [4,5–9,3]	5,5 [2,6–8]	6 [2,3–10]	3,5 [2–5,4]	$p_{МС/контроль}$=0,009	
ИМТ, кг/м^2 первично повторно	31,9 [30,2–33,5] 31,7 [30–33,3]	30,6 [29–32,4] 30,9 [28–33,5]	30,1 [29–31,2] 29 [27,8–32]	24,4 [23,4–25,4] 25,7 [24,4–27]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/контроль}$<0,001 $p_{МНО/контроль}$<0,001	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/контроль}$<0,001 $p_{МНО/контроль}$=0,004 $p_{МНО/МС}$=0,01
ОТ, см первично повторно	102,2 [99–105] 103 [99–107]	96,5 [91–102] 99,4 [91,5–107,4]	95,5 [93–98] 95 [93,6–97,4]	83,4 [81–86] 86,6 [82,5–90,6]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/контроль}$<0,001 $p_{МНО/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/МС}$=0,014 $p_{МНО/МС}$=0,004	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/контроль}$<0,001 $p_{МНО/контроль}$=0,007 $p_{МНО/МС}$=0,02
САД, мм рт. ст. первично повторно	157 [150–164] 143 [138–147] p=0,02	130 [118–142] 133 [127–139]	135 [119–145] 132 [123–142]	141 [133–149] 135 [129–140]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/МС}$<0,001 $p_{МНО/МС}$<0,001	$p_{МС/контроль}$=0,012 $p_{МЗО/МС}$=0,023 $p_{МНО/МС}$=0,017
ДАД, мм рт. ст. первично повторно	99 [94,8–103] 93 [90–95] p=0,009	87 [76,4–97,5] 90 [85–95]	88 [77–98] 85 [81–89]	90 [85,7–94] 86 [83–90]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/МС}$<0,001 $p_{МНО/МС}$<0,001	$p_{МС/контроль}$=0,03 $p_{МНО/МС}$=0,007

Примечания. В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при p >0,05 его значение в таблице не указывалось. АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление.

Значения гликемии натощак были достоверно выше у мужчин с МС при сравнении с группами контроля (p=0,004), МЗО (p=0,01) и МНО (p=0,02). Нагрузочная гликемия в выборке находилась в пределах нормальных средних величин без межгрупповых различий (p >0,05). Уровень мочевой кислоты превышал норму у пациентов с МС (p=0,003) и МЗО, его нормальные значения были определены в группах контроля и МНО.

На фоне немедикаментозных и медикаментозных лечебных мероприятий в большинстве исследованных групп отмечалась отрицательная динамика. Достоверные изменения липидного спектра были выявлены у мужчин групп МС и контроля (ЛПНП, коэффициент атерогенности (КА)). Для пациентов с МНО указанная отрицательная динамика была нехарактерна. В динамике на фоне МС у обследованных мужчин возросли средние значения гликемии натощак.

С помощью ультразвуковых методов первично всем обследованным была проведена оценка структуры и функции сердца и сонных артерий (табл. 3). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и его относительная толщина (ОТС ЛЖ) как проявления гипертрофии были значимо выше на фоне МС при сравнении с контролем (p=0,035 и p=0,004 соответственно). У мужчин с МС и МЗО регистрировались более высокие показатели индекса объема левого предсердия (ЛП) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) при сравнении с группой контроля (p=0,05). Систолическая и диастолическая функции ЛЖ в группах были в пределах нормы (p>0,05).

При повторном обследовании определялось прогрессирующее увеличение ИММ ЛЖ у мужчин группы МС и МЗО, достоверно превышавших значения контрольной группы (p=0,002, p=0,03 соответственно). При оценке внутригрупповой динамики отмечалось значимое повышение ИММ ЛЖ у пациентов с явлениями МС (p=0,04). Аналогично происходило увеличение показателя ОТС для групп МС и МЗО. Ремоделирование (дилатация) ЛП (РЛП) было более характерно при МС и МЗО, чем при МНО и нормальной массе тела. После периода курации значимый прирост показателя ТИМ был у мужчин с МС и МЗО при сравнении с их исходными значениями (p <0,001), а также с группами МНО и контроля (табл. 3). Отрицательной меж- и внутригрупповой динамики в отношении диастолической функции ЛЖ (E/A) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ не было выявлено (p >0,05).

Таблица 2

Изменения некоторых метаболических параметров в исследуемых группах (М — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО(n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, p	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
Общий ХС, ммоль/л первично повторно	5,8 [5,4–6,2] 6,0 [5,7–6,4]	4,3 [3,4–5,5] 5,0 [4,5–5,6] p=0,01	4,7 [3,9–5,5] 4,8 [4,3–5,3]	5,1 [4,7–5,4] 5,5 [5,0–6,0] p=0,006	$p_{МЗО/МС}$ <0,001 $p_{МНО/МС}$<0,001 $p_{МС/контроль}$=0,002 $p_{МЗО/контроль}$=0,02	$p_{МЗО/МС}$ =0,002 $p_{МНО/МС}$<0,001 $p_{МС/контроль}$=0,035 $p_{МНО/контроль}$=0,03
ЛПВП, ммоль/л первично повторно	1,2 [1,1–1,4] 1,2 [1,0–1,4]	1,1 [0,9–1,3] 1,3 [0,7–1,8]	1,4 [1,1–1,5] 1,4 [1,0–1,6]	1,4 [1,3–1,6] 1,2 [1,0–1,6]	$p_{МС/контроль}$=0,046 $p_{МЗО/контроль}$=0,007	
ЛПНП, ммоль/л первично повторно	3,8 [3,2–3,9] 4,2 [3,8–4,5] p<0,001	3,6 [2,9–4,1] 3,5 [2,7–4,1]	2,9 [1,7–4,1] 3,1 [2,6–3,6]	3,1 [2,6–3,5] 3,5 [3,0–3,9] p=0,012		$p_{МС/контроль}$=0,02 $p_{МНО/МС}$=0,006 $p_{МЗО/МС}$=0,05
ЛПОНП, ммоль/л первично повторно	1,1 [0,8–1,3] 1,1 [0,9–1,3]	0,6 [0,4–0,7] 0,6 [0,5–0,7]	0,7 [0,6–0,8] 0,7 [0,6–0,9]	0,6 [0,5–0,7] 0,7 [0,6–1,0]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/МС}$=0,002 $p_{МНО/МС}$=0,03	$p_{МС/контроль}$=0,015 $p_{МЗО/МС}$=0,014 $p_{МНО/МС}$=0,045
ТГЛ, ммоль/л первично повторно	2,0 [1,6–2,53] 2,2 [1,7–2,7]	1,5 [1,3–1,7] 1,6 [1,3–1,9]	1,2 [0,9–1,5] 1,4 [1,2–1,6]	1,3 [1,0–1,5] 1,5 [1,2–1,8]	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МНО/МС}$=0,005	$p_{МС/контроль}$=0,014 $p_{МНО/МС}$=0,037
КА первично повторно	3,6 [2,8–4,4] 4,1 [3,4–4,7] p=0,05	3,4 [2,0–4,7] 3,3 [1,9–4,5]	3,3 [2,2–4,0] 3,3 [2,4–3,9]	2,3 [1,8–2,7] 3,2 [2,5–4,0] p=0,004	$p_{МС/контроль}$=0,001 $p_{МЗО/контроль}$=0,05	$p_{МС/контроль}$=0,047 $p_{МЗО/МС}$=0,05 $p_{МНО/МС}$=0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л первично повторно	5,6 [5,5–6,0] 5,7 [5,4–5,9]	5,1 [4,7–5,4] 5,2 [4,7–5,7]	5,2 [4,9–5,5] 5,0 [4,7–5,3]	5,1 [4,8–5,3] 5,2 [5,0–5,4]	$p_{МС/контроль}$=0,004 $p_{МЗО/МС}$=0,01 $p_{МНО/МС}$=0,02	$p_{МС/контроль}$=0,002 $p_{МЗО/МС}$=0,02 $p_{МНО/МС}$=0,01
Двухчасовая гликемия, ммоль/л первично повторно	6,0 [4,8–6,4] 6,5 [5,7–7,2]	5,9 [5,0–6,3] 5,7 [4,5–6,9]	5,8 [4,7–6,0] 5,6 [5,1–6,0]	5,6 [5,5–6,0] 5,4 [5,0–5,8]		$p_{МС/контроль}$=0,008 $p_{МНО/МС}$=0,05

Примечания. В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при p >0,05 его значение в таблице не указывалось. КА — коэффициент атерогенности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ТГЛ — триглицериды; ХС — холестерин.

При первичном обследовании у 27% пациентов выборки (25 мужчин) был диагностирован МС, что позволило сформировать соответствующую группу. За период курации и проведенного немедикаментозного и медикаментозного лечения структура инсулинорезистентности в выборке изменилась за счет некоторого уменьшения числа пациентов исходной группы МС и появления указанных метаболических нарушений в других группах (рис. 1). Общее количество мужчин с МС увеличилось до 34 (36% от общей выборки), при этом большая их часть первично уже имела инсулинорезистентность (18 человек), у 16 (8 — МЗО, по 4 — контроль и МНО) человек эти нарушения возникли в динамике.

Лабораторные признаки предиабета при первичном обследовании по результатам глюкозотолерантного теста были диагностированы у 15 человек (16% от общей выборки) (рис. 2). После курации 3–4 года и повторном скрининге той же выборки отмечалось общее увеличение случаев предиабета до 24 случаев (26% выборки) преимущественно за счет пациентов с МС и МЗО (рис. 2).

Исходно частота атеросклероза сонных артерий в выборке составила 18 случаев (19%). После курации изменения сосудистой стенки были выявлены у 37 человек (40%). Таким образом, распространенность начального атеросклероза увеличилась в 2 раза (рис. 3).

При первичном обследовании в выборке лабораторных признаков СД 2-го типа не было. За период наблюдения 3–4 года были диагностированы 3 случая этого заболевания (3%). Три указанных пациента исходно и при повторном медицинском обследовании имели признаки МС и входили в соответствующую группу (12% от группы).

Таблица 3

Изменения ультразвуковых характеристик сердца и сонных артерий в исследуемых группах (M — 95% ДИ)

Показатель	МС (n=25)	МЗО (n=20)	МНО (n=20)	Контроль (n=28)	Значимость различий, p	
					первично	повторно
1	2	3	4	5	6	7
ИММ ЛЖ, г/м^2 первично повторно	 110 [100–121] 124 [93–154] p=0,04	 106 [100–111] 111 [98–124]	 100 [91–109] 105 [93–116]	 96 [88–103] 95 [86–100]	$p_{МС/контроль}$=0,035	$p_{МС/контроль}$=0,002 $p_{МЗО/контроль}$=0,03
ОТС первично повторно	 0,42 [0,38–0,45] 0,44 [0,39–0,5]	 0,35 [0,3–0,4] 0,40 [0,33–0,47]	 0,35 [0,34–0,37] 0,35 [0,32–0,38]	 0,36 [0,33–0,39] 0,36 [0,32–0,4]	$p_{МС/контроль}$=0,004 $p_{МЗО/МС}$=0,01 $p_{МНО/МС}$=0,01	$p_{МС/контроль}$=0,001 $p_{МНО/МС}$=0,003
Индекс объема ЛП, мл/м^2 первично повторно	 32 [19–44] 37 [27–53]	 32 [21–42] 35 [27–41]	 29 [23–36] 31 [26–36]	 24 [20–27] 29 [25–35]	$p_{МС/контроль}$=0,05 $p_{МЗО/контроль}$=0,05	$p_{МС/контроль}$=0,005 $p_{МЗО/контроль}$=0,01 $p_{МНО/МС}$=0,02 $p_{МНО/МЗО}$=0,05
E/A первично повторно	 1,4 [1,2–1,5] 1,2 [1,1–1,3]	 1,4 [1,1–1,7] 1,2 [1,0–1,3]	 1,3 [1,2–1,5] 1,2 [1,1–1,3]	 1,3 [1,2–1,6] 1,4 [1,2–1,5]		
ФВ, % первично повторно	 66 [64–69] 67 [64–72]	 66 [62–70] 67 [63–72]	 63 [55–74] 64 [61–65]	 66 [63–68] 66 [64–69]		
ТИМ, мм первично повторно	 0,96 [0,65–1,28] 1,19 [0,95–1,4] p<0,001	 0,65 [0,53–0,72] 0,82 [0,72–0,92] p<0,001	 0,8 [0,65–0,9] 0,85 [0,74–0,96]	 0,7 [0,65–0,8] 0,77 [0,64–0,91]	$p_{МС/контроль}$=0,05 $p_{МЗО/МС}$=0,05	$p_{МС/контроль}$<0,001 $p_{МЗО/МС}$=0,01 $p_{МНО/МС}$=0,014

Примечания. В столбцах 6 и 7 представлена межгрупповая значимость различий при первичном обследовании и в динамике; внизу столбцов — внутригрупповая значимость различий; при p >0,05 его значение в таблице не указывалось. ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; МНО — метаболически нейтральное ожирение; МС — метаболический синдром; ОТС — относительная толщина; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; ФВ — фракция выброса.

Таким образом, по результатам проведенного исследования в изученной выборке пациентов после периода активного наблюдения было определено увеличение частоты выявления МС в 1,4 раза, предиабета в 1,6 раза, начального атеросклероза — в 2 раза. Зарегистрировано 3 случая СД 2-го типа. Указанные негативные изменения были характерны преимущественно для мужчин с первично диагностированным МС и МЗО. Меньшая частота указанных неблагоприятных явлений была в группах контроля и при метаболически нейтральном типе ожирения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные нами результаты подтверждают социальную и медицинскую значимость проблемы ожирения, МС и связанного с ними СД 2-го типа [8, 9]. Эти заболевания вносят существенный негативный вклад в общее «бремя» болезней цивилизации [13]. По результатам проекта ЭССЕ РФ у 27% мужчин до 45 лет были выявлены признаки ожирения [2], в США — у 32,3% [18]. Отмечено увеличение частоты АО с возрастом. Согласно исследованию ОптимА-1, среди военнослужащих-мужчин молодого возраста и до 55 лет частота ожирения составила 47% [3, 10].

В настоящее время обсуждается концепция «метаболически здорового» типа ожирения, т.е. АО без инсулинорезистентности. До сих пор не определены его четкие критерии: ряд исследователей трактует МНО как ожирение с двумя возможными компонентами МС; по другим данным указывают один компонент или полное отсутствие МС, что, естественно, находит отражение в получаемых результатах и формулируемых выводах [2, 4, 6, 8]. Недостатком представленной концепции, на наш взгляд, является то, что при этом типе ожирения никак не учитывается уровень адипокинов, что делает невозможным оценку функциональной активности жировой ткани. В этой связи нами в 2020 г. был впервые предложен термин «метаболически нейтральное ожирение», под которым мы понимали выявленное абдоминальное ожирение при отсутствии признаков инсулинорезистентности (АГ, ДЛП, нарушения углеводного обмена) и с уровнем лептина плазмы крови меньше 3,5 нг/мл. Данный показатель и соответствующее числовое значение было получено нами при обследовании 590 мужчин и выполнении ROC-анализа и дисперсионного анализа с чувствительностью 75% и специфичностью 77% [8–12]. Было предположено, что при этом типе ожирения риск развития обменных расстройств и прогрессирования атеросклероза будет меньше, чем при метаболически здоровом

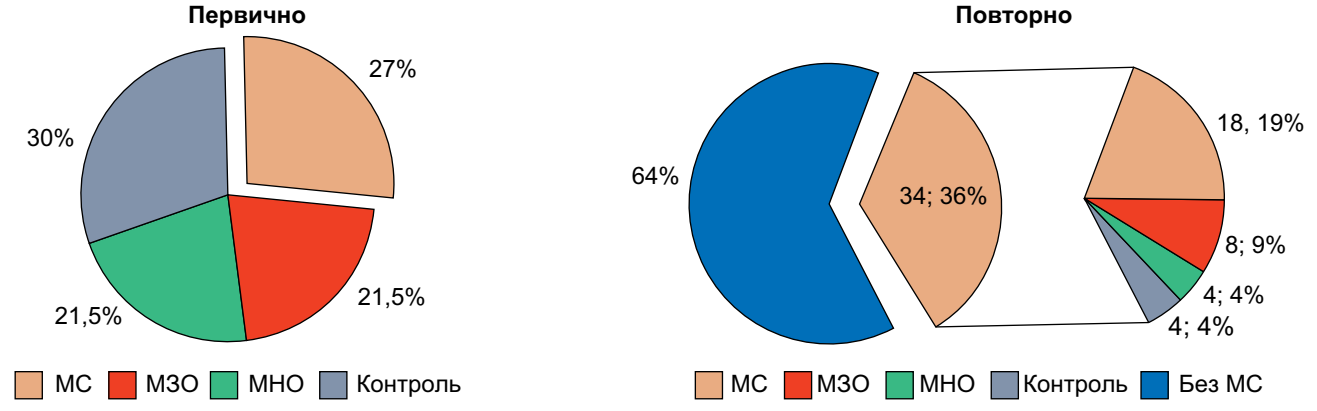


Рис. 1. Увеличение частоты метаболического синдрома в выборке в динамике

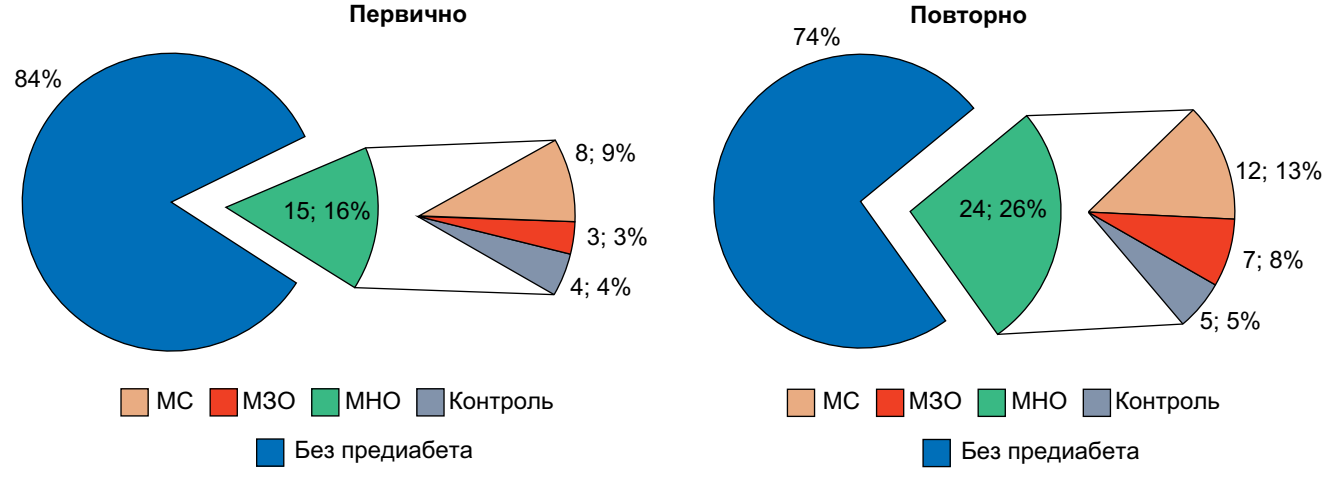


Рис. 2. Распространенность предиабета в выборке и исследуемых группах

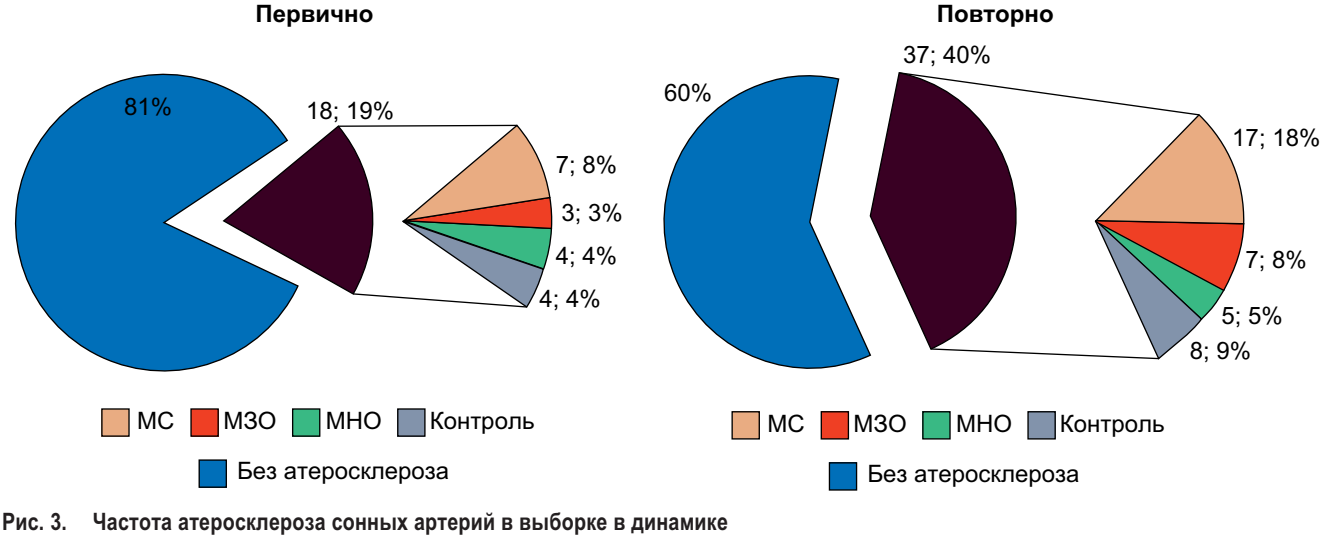


Рис. 3. Частота атеросклероза сонных артерий в выборке в динамике

типе ожирения. С этой целью было выполнено представленное проспективное исследование.

По данным исследования CARDIA, частота МЗО у его участников составила 47% [16], по данным О. Ротарь и соавт. [17] — у 43% мужчин 25–65 лет. При этом риск сердечно-сосудистых осложнений в этой категории был в 1,45 раза выше по сравнению с обследованными с нормальной массой тела без метаболических расстройств, но в 2 раза ниже, чем

у пациентов с нарушениями метаболизма и нормальной массой тела [18].

Исходно более высокие значения артериального давления и параметров ожирения (ИМТ, ОТ) были выявлены на фоне МС. После рекомендаций по модификации образа жизни и назначения антигипертензивной терапии именно в этой группе отмечалась достоверная динамика в виде снижения САД и ДАД. Следует отметить, что значимых изменений массы тела, ИМТ и ОТ по итогам курации ни в одной из групп с различными метаболическими типами ожирения достичь не удалось.

При первичном обследовании наибольшая частота ДЛП, предиабета и их сочетания была выявлена при МС, что не противоречит литературным данным [14, 15]. Отсутствие этих изменений было характерно для мужчин с МНО. Полученный факт подтверждает, что нормальный уровень адипокинов жировой ткани ассоциируется с оптимальными значениями углеводного и липидного обмена. После периода наблюдения в этой группе сохранялись те же параметры в отношении углеводного обмена и комбинированных расстройств на фоне отрицательной динамики у пациентов с исходным МС и МЗО. Показано, что с возрастом по мере увеличения длительности анамнеза МЗО у 45% пациентов трансформируется в МС, что позволяет определять этот тип в качестве начальной стадии АО, более характерной для молодых людей [8, 9].

По итогам курации в выборке увеличилась частота МС на 9%, при этом рост происходил преимущественно за счет мужчин группы МЗО. Ряд пациентов с изначальной инсулинорезистентностью благодаря эффективности проводимой антигипертензивной терапии достигли нормотензии и перестали относиться к категории МС. Возникновение инсулинорезистентности в группе контроля и МНО было в 2 раза реже, чем при ожирении без оценки адипокиновой активности (МЗО).

Исходная частота предиабета в выборке составила 16%. В исследовании NATION, посвященном этой важной проблеме, распространенность начальных нарушений гликемии составила 19,3% [4]. При повторном обследовании был выявлен рост этого показателя до 26% за счет пациентов с МС и МЗО, за исключением группы с МНО.

Развитие диабета спустя 3–4 года врачебного наблюдения отмечалось только у пациентов с исходным МС и составило 12% от группы и 3% от общей выборки. Литературные данные свидетельствуют, что при наличии метаболических нарушений (предиабет, АГ, МС) повышают риск 5-летнего возникновения СД 2-го типа от 15 до 35,5% в общей популяции от 18 до 75 лет [15, 16].

Признаки ультразвуковых изменений сердца и сонных артерий чаще проявлялись при МС. Следует отметить, что в этой группе на фоне курации отмечалась самая выраженная негативная динамика. Аналогичные, но менее выраженные изменения также были характерны для группы МЗО. Наименьшее прогрессирование ремоделирования сердца и атеросклероза сонных артерий через 3–4 года было обнаружено у мужчин с метаболически нейтральным типом ожирения. Частота выявления начального атеросклероза в выборке возросла в 2 раза с 19 до 40%. В исследовании ОптимА-1 распространенность атеросклеротических изменений сонных артерий у мужчин молодого возраста составила 20%, что соответствовало полученным первичным данным [3, 10].

Было установлено, что на фоне МНО отмечаются практически оптимальные, сравнимые с контролем значения липидного обмена, гликемии, морфофункционального состояния сердца и эндотелия крупных артерий. Важно, что выявленная тенденция сохраняется в этой группе и спустя 3–4 года, что позволяет выстраивать прогноз для этой категории мужчин. В то же время неблагоприятные изменения метаболизма, ремоделирование системы кровообращения и прогрессирование этих нарушений были наиболее выражены при МС. На фоне МЗО исходно большинство исследованных показателей были сравнимы с МНО и контролем, однако за период курации происходило их быстрое ухудшение. Данное явление можно объяснить наличием невыявленной дисфункции жировой ткани, активность которой при МЗО не учитывается.

Таким образом, выделение «метаболически нейтрального» типа ожирения считается нами практически обоснованным, так как позволяет определить тот этап заболевания, на котором частота нарушений со стороны метаболизма и сердечно-сосудистой системы и риск развития осложнений еще минимальны. Другие типы ожирения с наличием инсулинорезистентности и/или уровнем лептина >3,5 нг/мл должны требовать более агрессивной коррекции образа жизни, и, возможно, раннего старта медикаментозной терапии, так как сопряжены с более высоким риском предиабета, СД 2-го типа и атеросклероза сонных артерий.

ВЫВОДЫ

1. Метаболически нейтральный тип ожирения вследствие сбалансированной секреции лептина характеризуется минимальной частотой нарушений липидного и углеводного обмена, а также изменений со стороны системы кровообращения.

2. Риск 3-летнего развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и начального атеросклероза максимален у пациентов с ранее диагностированной инсулинорезистентностью и метаболически здоровым типом ожирения, минимален — при нормальной массе тела и ожирении метаболически нейтрального типа.

3. Определение метаболически нейтрального типа ожирения с помощью оценки уровня лептина и исключения инсулинорезистентности является важным диагностическим шагом, позволяющим прогнозировать вероятность развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений и стратифицировать пациентов, нуждающихся в активных лечебно-профилактических мероприятиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста. Известия Российской военно-медицинской академии. 2021; 40: 27–32.
2. Бояринова М.А. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Кардиология. 2016; 8: 40–5.
3. Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. Ранняя диагностика атеросклероза у военнослужащих-мужчин. ВМЖ. 2018; 11: 15–21.
4. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскуляр. терапия и профилакт. 2017: 10 (Прилож. 2).
5. Мустафина С.В. и др. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. Ожирение и метаболизм. 2018; 15: 31–7.
6. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр. 2013: 42.
7. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клинической медицины. 2015; 1: 75–86.
8. Сердюков, Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А. и др. Абдоминальное ожирение и метаболическая активность адипоцитов: критерии «здоровья» и «нейтральности». Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021; 2: 199–206.
9. Сердюков Д.Ю. Доклиническая диагностика атеросклероза в молодом возрасте. Российский биомедицинский журнал. 2018; 4: 693–704.
10. Сердюков, Д.Ю. Гордиенко А.В., Жирков И.И. и др. Критерии диагностики метаболически нейтрального ожирения у военнослужащих-мужчин. Вестник Военно-медицинский журнал. 2021; 342: 26–31.
11. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А. Способ диагностики метаболических нарушений. Патент RU 2747906 C1.
12. Соколов Д.А., Сердюков Д.Ю. Характеристика и распространенность метаболически нейтрального типа ожирения у военнослужащих. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021; 40: 300–4.
13. Arunkumar E.A. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Science. 2017; 18: 181–202.
14. Barsukov A.V. et al. Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of different age groups. Advances in Gerontology. 2015; 5: 99–106.
15. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J. 2020; 41: 255–323.
16. Punthakee Z., Goldenberg P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes. 2018; 42: 10–5.
17. Rotar O. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. European Journal of Epidemiology. 2017; 32: 251–4.
18. Virani S.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update A Report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141: 139–596.

REFERENCES

1. Babyuk A.E., Dydyshko V.T. Giperurikemiya i otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u voyennosluzhashchikh-muzhchin molodogo i srednego vozrasta. [Hyperuricemia and assessment of the state of the cardiovascular system in men of young and middle-aged military personnel]. Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2021; 40: 27–32. (in Russian).
2. Boyarinova M.A. i dr. Adipokiny i metabolicheski zdorovoye ozhireniye u zhiteley Sankt-Peterburga (v ramkakh epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). [Adipocities and metabolically healthy obesity among residents of St. Petersburg (as part of an epidemiological study of the ESSU-RF)]. Kardiologiy. 2016; 8: 40–5. (in Russian).
3. Gordiyenko A.V., Serdyukov D.Yu. Rannyaya diagnostika ateroskleroza u voyennosluzhashchikh-muzhchin. [Early diagnosis of atherosclerosis in men servicemen]. VMZH. 2018; 11: 15–21. (in Russian).
4. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: natsional'nyye rekomendatsii. [Cardiovascular Prevention: National Recommendations]. Kardiovaskulyar. terapiya i profilakt. 2017: 10(Prilozh. 2). (in Russian).
5. Mustafina S.V. i dr. Rasprostranennost' metabolicheski zdorovogo ozhireniya po dannym epidemiologicheskogo obsledovaniya vyborki 45–69 let g. Novosibirska. [The prevalence of metabolically healthy obesity according to epidemiological examination of the sample of 45–69 years of Novosibirsk]. Ozhireniye i metabolizm. 2018; 15: 31–7. (in Russian).
6. Rekomendatsii ekspertov Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. [Recommendations of experts of the Russian Cardiology Society for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. 3-y peresmotr. 2013: 42. (in Russian).
7. Romantsova T.I., Ostrovskaya Ye.V. Metabolicheski zdorovoye ozhireniye: definitsii, protektivnyye faktory, klinicheskaya znachimost'. [Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015; 1: 75–86. (in Russian).
8. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Sokolov D.A. i dr. Abdominal'noye ozhireniye i metabolicheskaya aktivnost' adipotsitov: kriterii «zdorov'ya» i «neytral'nosti». [Abdominal obesity and metabolic activity of adipocytes: «Health» and «neutrality» criteria]. Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii. 2021; 2: 199–206. (in Russian).

9. Serdyukov D.Yu. Doklinicheskaya diagnostika ateroskleroza v molodom vozraste [Preclinical diagnosis of atherosclerosis at a young age]. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2018; 4: 693–704. (in Russian).
10. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Zhirkov I.I. i dr. Kriterii diagnostiki metabolicheski neytral'nogo ozhireniya u voyennosluzhashchikh-muzhchin. [Criteria for the diagnosis of metabolic neutral obesity in men servicemen]. Vestnik Voyenno-meditsinskiy zhurnal. 2021; 342: 26–31. (in Russian).
11. Serdyukov D.Yu., Gordiyenko A.V., Sokolov D.A. Sposob diagnostiki metabolicheskikh narusheniy. [Method for diagnosing metabolic disorders]. Patent RU 2747906 C1. (in Russian).
12. Sokolov D.A., Serdyukov D.Yu. Kharakteristika i rasprostranennost' metabolicheski neytral'nogo tipa ozhireniya u voyennosluzhashchikh. [Characteristics and prevalence of a metabolic neutral type of obesity in servicemen]. Izvestiya Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii. 2021; 40: 300–4. (in Russian).
13. Arunkumar E.A. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Science. 2017; 18: 181–202.
14. Barsukov A.V. et al. Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of different age groups. Advances in Gerontology. 2015; 5: 99–106.
15. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J. 2020; 41: 255–323.
16. Punthakee Z., Goldenberg P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes. 2018; 42: 10–5.
17. Rotar O. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. European Journal of Epidemiology. 2017; 32: 251–4.
18. Virani S.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update A Report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141: 139–596.