

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии,
кардиологии и функциональной диагностики с клиникой,
научно-исследовательский институт сердечно-сосудистых заболеваний
научно-клинического исследовательского центра

«Согласовано»

Проректор по научной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, академик РАН

«Утверждено»

Ректор
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, академик РАН

Полушин Ю.С.

Багненко С.Ф.

**Профилактика метаболического синдрома
у больных абдоминальным ожирением
в общемедицинской практике**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург

2018

Учреждение-разработчик:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, научно-исследовательский институт сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра

Под редакцией д.м.н., академик РАН Шляхто Е.В.

Составители:

Д.м.н., доцент Беляева О.Д., д.м.н., доцент Каронова Т.Л., д.м.н., доцент Беркович О.А., к.м.н. Баженова Е.А., к.м.н. Березина А.В., к.м.н. Н.А. Корельская, к.м.н. Полякова Е.А., д.м.н., профессор Баранова Е.И.

Профилактика метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением в
общемедицинской практике/Методические рекомендации. - Санкт-Петербург.- 2018.- С. 29

Рецензент – заведующий кафедрой терапии госпитальной, д.м.н., профессор В.И. Трофимов

В методических рекомендациях рассматриваются основные представления об этиопатогенезе, классификациях, методах диагностики и профилактики метаболического синдрома и абдоминального ожирения.

Методические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей лечебной физкультуры и спортивной медицины для непрерывного медицинского образования.

Содержание

Введение.....	4
Эпидемиология ожирения.....	4
Определение, факторы риска, классификация и диагностика ожирения.....	5
Ожирение и метаболический синдром.....	9
Адипоцитокينات.....	10
Молекулярно-генетические предикторы ожирения и метаболического синдрома.....	11
Профилактика и лечение абдоминального ожирения и метаболического синдрома.....	12
Заключение.....	16
Приложение (рисунки и таблицы).....	18
Список литературы.....	28

Введение

В настоящее время ожирение относится к наиболее важным социально-медицинским проблемам во всем мире. За последние десятилетия резко увеличилось количество людей с этой патологией, как среди взрослого населения, так и среди детей и распространенность ожирения носит характер неинфекционной эпидемии.

Ожирение ассоциируется с целым рядом заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа (СД 2), синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, онкологические заболевания и многие другие. Это существенно ухудшает качество жизни и прогноз больных, может приводить к инвалидизации населения, а также значительно повышает стоимость лечения.

В последние годы одной из часто обсуждаемых междисциплинарных проблем современной медицины является метаболический синдром (МС) - кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, одним из неотъемлемых компонентов которого является абдоминальное ожирение.

Главная задача лечения больных абдоминальным ожирением – снижение массы тела. Немедикаментозное лечение ожирения является единственным общепризнанным методом, в основе которого лежит теория о энергетическом дисбалансе. Согласно этой теории, ожирение развивается в том случае, если энергия, поступающая в организм с пищей, преобладает над расходуемой энергией. Исходя из этого, для создания отрицательного энергетического баланса с целью снижения поступления энергии используется диета, а для увеличения ее расхода – физические нагрузки.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению различных вариантов диет и физических нагрузок и их сочетаний до настоящего времени остается открытым вопрос об оптимальном способе долгосрочного лечения абдоминального ожирения и сопутствующих метаболических расстройств.

Эпидемиология ожирения

Результаты многоцентровых исследований показали двукратное увеличение распространенности ожирения в мире за последние годы. По данным ВОЗ в 2015 году количество больных с избыточным весом и ожирением составило более 1,9 миллиарда человек среди взрослого населения. Предполагается, что к 2030 году 60% населения нашей

планеты (3,3 миллиарда людей) будут иметь повышенную массу тела или ожирение. Более того, по данным ВОЗ, в 2015 году насчитывалось 42 миллиона детей с данной патологией. В России распространенность ожирения также высока. В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» был отмечен рост ожирения со 123,6 до 284,4 человек на 100 тысяч населения за последние 5 лет. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ - РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25224 человек в возрасте 25-64 лет распространенность ожирения в популяции составила 29,7%. В настоящее время в Санкт-Петербурге, по данным некоторых исследователей, доля лиц с абдоминальным ожирением достигает 52,1%.

Определение, факторы риска, классификация и диагностика ожирения

Ожирение — это хроническое гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания.

В клинической медицине ожирение рассматривают как мультифакторное заболевание. При этом первичное ожирение (алиментарно-конституциональное) является наиболее распространенным и встречается в 70–85 % случаев. Для постановки диагноза первичного ожирения, необходимо исключить ожирение, связанное с наследственной, эндокринной и иной патологией (вторичное, симптоматическое). К вторичным формам ожирения относится ожирение при синдроме Кушинга, гипотиреозе, инсулиноме, заболеваниях центральной нервной системы, адипозогинитальная дистрофия, при применении некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, оральных контрацептивов, бета-адреноблокаторов) и др.

Среди факторов, способствующих развитию первичного ожирения, можно выделить *внешние факторы* и *наследственные (генетические)* факторы.

Внешние факторы – это нарушение пищевого поведения (высокая калорийность пищи, употребление жирной пищи, хроническое переедание) и низкая физическая активность.

Расход энергии у человека определяется состоянием адаптивного, пищевого и физического термогенеза. Если адаптивный термогенез представляет собой практически основной обмен, то есть расход энергии для поддержания основных функций организма и зависит от количества бурой жировой ткани, то пищевой и физический термогенез являются дополнительным расходом энергии и зависят от состава пищи и физической

активности. Бурая жировая ткань, имеющаяся в основном у детей и подростков, содержит много окислительных ферментов, участвующих в повышении расхода энергии и уменьшение ее количества с возрастом вносит существенный вклад в снижение адаптивного термогенеза. Известно, что перекармливание ребенка в периоды «пиков» размножения жировых клеток (от одного до двух лет и от семи до одиннадцати лет) приводит к гиперплазии жировой ткани и формированию гиперпластического ожирения.

Кроме этого, в генезе развития ожирения хорошо известна роль таких не модифицируемых факторов, как возраст, вес при рождении и пол (женский).

Результаты более чем 30 исследований свидетельствуют о том, что «наследуемость» ожирения колеблется от 64% до 84%. В развитии ожирения генетические факторы играют либо причинную, либо предрасполагающую роль.

К *генетическим факторам*, которые играют ведущую роль в развитии ожирения, относят мутации в генах, кодирующих белки сигнальной системы, ответственной за регуляцию количества энергии, запасаемой в виде жира в организме. Для генетических форм ожирения, наследуемых по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу характерно развитие морбидного ожирения, прогрессирующего с первых лет жизни, нередко сочетающегося с гипогонадотропным гипогонадизмом. Среди этих мутаций выделяют, в первую очередь, мутации гена лептина, рецептора лептина, проопиомеланокортина (ПОМС), конвертазы-1 прогормона (РС-1), рецептора 4 типа меланокортина (МС4R) и ряда других генов (табл. 1). Однако, такие моногенные случаи редки, а «первичное ожирение» является, по-видимому, синдромом, в развитии которого вовлечено множество взаимодействующих генов, каждый из которых вносит вклад в формирование избыточной массы тела.

В настоящее время существуют различные *классификации* ожирения.

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, диагноз ожирения устанавливается на основании значений индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле, который можно рассчитать по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Так, например, у человека, имеющего рост 1 м 60 см, вес 80,0 кг

$$\text{ИМТ} = 80,0 / 1,62 = 31,25 \text{ кг/м}^2$$

За нормальные показатели принимаются значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², наличие избыточной массы тела определяется при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², критерий ожирения – ИМТ ≥ 30,0 кг/м² (табл. 2).

Следует учитывать, что ИМТ по этой формуле рассчитывается на основании общего веса тела, включающего жировую, мышечную и костную ткань. В итоге существует

вероятность постановки неверного диагноза «ожирение» у людей, имеющих большую мышечную массу и, вследствие этого, повышенный ИМТ. В то же время, наличие нормального показателя ИМТ не исключает наличие избыточного количества жира в организме. Таким образом, установить истинное количество жировой ткани в организме на основании только значений ИМТ зачастую не представляется возможным.

По локализации выделяют два основных вида жира: подкожный и висцеральный. Подкожный жир расположен непосредственно под кожей, а понятие «висцеральный жир» объединяет в себя интраабдоминальный жир, в том числе жир сальника, жир внутренних органов (печени, поджелудочной железы, паранефральный жир, эпикардиальный жир), перимускулярный и периваскулярный жир.

Установлено, что увеличение висцерального жира в наибольшей степени коррелирует с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, и наличие этого типа ожирения является значимым предиктором смерти больных.

В повседневной практике общепринятым тестом для оценки типа распределения жира в организме является измерение окружности талии (ОТ) (рисунок 1 А).

Методика измерения окружности тали представлена на рисунке 1 (Б).

Окружность талии измеряется на уровне середины расстояния между уровнем нижних краев ребер и уровнем гребней подвздошных костей. При увеличении показателя ОТ можно говорить о наличии абдоминального ожирения (АО).

Этот простой, и доступный способ позволяет выявить группу лиц с абдоминальным ожирением даже при нормальном показателе ИМТ.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов NCEP ATP III National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC и ESH, 2007, 2013) абдоминальным ожирением называется такое состояние, при котором окружность талии равна или более 88 см у женщин и 102 см у мужчин европеоидной расы. Критерий абдоминального ожирения при диагностике метаболического синдрома иной – более жесткий. В соответствии с рекомендациями Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2005), Российским рекомендациям по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009), Национальных клинических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», (2017) – абдоминальное ожирение как

компонент метаболического синдрома диагностируется при показателе ОТ равном или более 80 см у женщин и равном или более 94 см у мужчин.

Для оценки ожирения можно использовать и такой показатель, как соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Правила измерения окружности бедер: ОБ измеряют по самой выступающей части ягодиц, держа сантиметровую ленту параллельно полу.

В 2017 году были опубликованы российские национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». Предлагаемая классификация ожирения позволяет провести стратификацию пациентов по риску осложнений ожирения, кардиометаболическому риску с использованием простых методов антропометрического и клинического обследования, оценивать метаболический фенотип ожирения и эффективность проводимого лечения, в результате которого может измениться стадия заболевания (табл. 3).

Результаты ряда крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что не у всех лиц с ожирением имеются метаболические нарушения. Так, в 10 – 40% случаев имеют место нормальные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления, в то же время у 10 – 27% лиц с нормальной массой тела выявляются инсулинорезистентность и дислипидемия. К группе «метаболически здорового ожирения», как правило, относят лиц, не имеющих повышенного артериального давления, лабораторных признаков гипергликемии и дислипидемии, либо имеющих, помимо ожирения, не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину. Для выделения лиц с «метаболически здоровым ожирением» и «метаболически нездоровых лиц с нормальной массой тела» целесообразно ориентироваться на фенотипы ожирения (табл. 4).

В связи с простотой и доступностью определения ОТ, этот способ оценки АО наиболее часто используется в клинической практике, но не может рассматриваться в качестве «золотого стандарта» из-за наличия погрешностей в измерениях и интерпретации результатов. В ряде случаев, в основном при проведении научных исследований, возникает необходимость использования инструментальных методов, позволяющих проводить точную оценку именно количества жировой ткани. В настоящее время к таким методам относятся компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография (МРТ). Использование методик позволяет оценить общее количество и распределение подкожной и висцеральной жировой ткани. Вместе с тем, широкое применение этих методов ограничено их высокой стоимостью, длительностью проведения процедуры (МРТ) и лучевой нагрузкой (для компьютерной томографии). В связи с этим в последнее время ряд

исследователей отдают предпочтение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), преимуществом которой является минимальная доза облучения, получаемая пациентом в ходе исследования, быстрота выполнения и, что немаловажно, невысокая стоимость.

Основным показанием для использования ДРА является определение минеральной плотности костной ткани (МПК) с целью диагностики остеопороза, а также оценка эффективности антиостеопоротической терапии, получаемой больными. Однако наличие программы «сканирование всего тела» позволяет точно определять количество мышечно-соединительной ткани и жировой ткани в организме, а также оценить локализацию и количество (выраженные в граммах и процентах) жировой ткани в отдельных регионах тела. По результатам определения количества жировой ткани, полученного в ходе проведения ДРА, можно произвести расчет так называемого индекса массы жира (ИМЖ), который более достоверно отражает степень избытка жировой ткани, чем ИМТ. Формула расчета ИМЖ аналогична расчету ИМТ и отличается лишь тем, что учитывает не общий вес больного, а только количество жира. Все это позволяет более точно определять количество и распределение жировой ткани и способствует раннему выявлению ожирения у больных. Однако, несмотря на достоинства данного метода, использование его в общей клинической практике остается пока не общепринятым и требует более широкого внедрения (рис. 2).

Ожирение и метаболический синдром

В настоящее время известно, что ожирение часто сочетается с высоким уровнем артериального давления, дислипидемией и нарушением метаболизма глюкозы. В 1988 году G. Reaven был предложен термин «метаболический синдром», включающий в себя абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и гипергликемию. В настоящее время не существует единого подхода к верификации метаболического синдрома (МС). Различные исследовательские группы предлагают свои диагностические критерии метаболического синдрома (ВОЗ, 1998, 1999; ВНОК, 2009; ECIR, 1999; NCEP ATP I II, 2001, 2005; ACE, 2003; IDF, 2005; ESH and ESC, 2007, 2013; IIS 2009) (табл. 5).

Считается, что метаболический синдром – «болезнь цивилизации», в связи с этим наибольшая встречаемость МС отмечается в экономически развитых странах. В США, по данным исследования NHANES III, метаболический синдром диагностирован у 23% взрослого населения. Закономерно, что распространенность МС зависит от используемых критериев для его диагностики. В настоящее время в литературе встречаются немногочисленные сведения о распространенности метаболического синдрома в России. При анализе данных, полученных в исследовании НИКА (Национальное Исследования

риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме), при обследовании 1564 работников банковских офисов Санкт-Петербурга было установлено, что частота МС в обследованной подгруппе в соответствии с критериями IDF (2005) составила 21,5% (17,9% у женщин и 34,6% у мужчин), а в соответствии с критериями АТР III (2005) – 18,8%. По данным, полученным в ходе исследования на кафедре терапии факультетской ПСПбГМУ имени И.П. Павлова встречаемость МС в популяции служащих молодого и среднего возраста (30-55 лет) с абдоминальным ожирением составила от 55,9% до 66,5% (в соответствии с разными критериями).

В настоящее время *патогенез* метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний до настоящего времени не определен, так как роль многочисленных факторов, которые участвуют в возникновении и прогрессировании МС, не вполне идентифицирована.

Адипоцитокينات (адипокины)

Современное представление о роли ожирения в патологии внутренних органов не ограничивается лишь морфологическими изменениями, связанными с накоплением жировой ткани. Как известно, выделяют различные типы жировой ткани: белую, бурую, бежевую. Белая жировая ткань секретирует различные вещества, называемые адипокинами или адипоцитокинами (рисунок 3).

Адипокины в соответствии с основными эффектами подразделяют на молекулы, влияющие главным образом на метаболические процессы (такие, как потребление пищи, массу тела, чувствительность к инсулину), и факторы, модулирующие воспаление, неогенез, влияющие на регуляцию уровня артериального давления и способствующие тромбообразованию.

Считается, что адипоцитокينات играют важную роль в формировании пищевого поведения, регулируемого гипоталамусом. Регуляция адипостата – сложный процесс. Известно, что состояние натошак характеризуется невысоким базальным уровнем инсулина, повышенной секрецией грелина, голодными сокращениями желудка, что, в свою очередь, приводит к стимуляции секреции нейропептида-Υ и стимуляции центра аппетита. Вместе с тем, после приема пищи возникает повышение уровня глюкозы и инсулина крови, подавляется секреция глюкокортикоидов, нейропептида-Υ и угнетается активность центра аппетита.

Адипонектин (Acpr 30, Adipo Q, GBP28) (АН) – адипоцитокин, по химической структуре представляет собой полипептид (244 аминокислоты), имеющий молекулярную массу 30 kDa. В настоящее время доказано, что АН обладает кардиопротективным и инсулинсенситизирующим действием и оказывает антиатерогенные и

противовоспалительные эффекты. У пациентов с ожирением, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа уровень протективного АН в крови нередко снижен. Перед секрецией из адипоцита АН подвергается посттрансляционной модификации (гидроксилирование, гликозилирование и олигомеризация) и присутствует в крови в виде гомомультимеров: тримеров, гексамеров и высокомолекулярных (400–600 кДа) комплексов (ВМАН). Установлено, что разные олигомерные формы АН взаимодействуют с различными его рецепторами в тканях-мишенях и, тем самым, оказывают влияние на различные метаболические процессы в организме.

Лептин (ЛН) - один из основных адипокинов. Лептин был открыт в 1994, представляет собой 16 КДа полипептид, состоящий из 167 аминокислот. Повышенная экспрессия гена лептина (ЛН) была выявлена в подкожной жировой ткани и в сальнике у больных ожирением. В ряде исследований была установлена способность ЛН индуцировать окисление неэстерифицированных жирных кислот и утилизацию глюкозы. Доказано, что в физиологических условиях ЛН модулирует синтез различных пептидов в гипоталамусе, которые участвуют в регуляции аппетита, в частности, ингибирует выработку нейропептида Y, что приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС) и расхода энергии, а также усилению метаболизма глюкозы и жиров в периферических органах и тканях. Содержание ЛН в крови у людей с ожирением повышено и коррелирует с массой тела и количеством жировой ткани: чем больше масса жировой ткани, тем больше секретирует она ЛН, что приводит к гиперлептинемии и лептинорезистентности. При ожирении лептин вызывает эндотелиальную дисфункцию, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, влияет на метаболизм липидов в сосудистой стенке, вызывает воспаление и окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови, снижает параоксоназную активность и уровень холестерина ЛПВП, а также активирует функцию тромбоцитов. У лиц, страдающих ожирением, нередко одновременно выявляются гиперлептинемия и гиперинсулинемия. Лептин, наряду с инсулином, может участвовать в повышении тонуса СНС и способствовать формированию артериальной гипертензии.

В настоящее время также активно изучается роль других адипокинов (оментина 1, резистина, висфатина, ретинол-связывающего протеина-4, адипонутрина, транспортирующего этерифицированного холестерина, фактор некроза опухоли альфа, сосудистого эндотелиального фактора роста и других адипоцитокинов), в развитии различных ассоциированных с ожирением состояниях и метаболическом синдроме.

Молекулярно-генетические предикторы ожирения и метаболического синдрома

Ожирение относится к мультифакторным заболеваниям. Широко применяющийся в последние годы метод полногеномных ассоциаций позволил выявить гены и варианты геномов, связанных с патологическим увеличением массы тела. В настоящее время описаны полиморфные варианты большого количества генов, ассоциированные с повышенным риском ожирения и метаболического синдрома, в частности гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (fat obesity associated protein, *FTO*).

Установлено, что однонуклеотидные замены в гене *FTO* rs9939609, rs1121980, rs1421085 и ряд других могут оказывать влияние на формирование избыточной массы тела и ожирения. Ген, ассоциированный с жировой массой и склонностью к ожирению, локализован на 16 хромосоме (16q12.2), имеет девять экзонов. В настоящее время наиболее изученным является однонуклеотидный полиморфизм rs9939609 гена *FTO*. Частота аллеля А в разных этнических группах отличается. Несмотря на разную частотность, повышенный вес отмечался у всех носителей аллеля А гена *FTO* вне зависимости от этнической принадлежности. Установлено, что гомозиготные носители аллеля А, едят значительно больше, у них медленней появляется чувство насыщения, они предпочитают высококалорийную пищу и имеют более высокий процент жировой массы, чем носители генотипа ТТ.

Установлена связь между полиморфизмами гена адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*) и продукцией их белков (адипонектина и лептина), что может вносить определенный вклад в развитие не только ожирения, но и инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, МС и сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, например, в ряде исследований было показано, что при G276T полиморфизме гена *ADIPOQ* носительство T276T генотипа было протективным в отношении развития ишемической болезни сердца у пациентов с СД 2 типа. Установлено, что у носителей T45 аллеля гена *ADIPOQ* ниже риск развития ИБС, чем у гомозигот по G45 аллелю и гетерозигот.

Профилактика и лечение абдоминального ожирения и метаболического синдрома

В настоящее время современное состояние лечения ожирения остается неудовлетворительным. Причинами этого могут быть отсутствие точных научных представлений о механизмах нарастания избыточной жировой массы тела.

Основным методом лечения ожирения, является немедикаментозный (диета и физические нагрузки) в основе которого лежит создание отрицательного энергетического баланса между поступлением и расходом энергии.

Вместе с тем, у большинства больных даже после успешного лечения наблюдается рецидив заболевания вследствие низкой приверженности больных к лечению, что может быть обусловлено отсутствием индивидуального подхода при назначении диеты и/или физических нагрузок. Другими возможными причинами низкой эффективности лечения ожирения могут быть «побочные эффекты» такие, как ухудшение качества жизни, изменение процесса окисления жиров (ОЖ). Известно, что при снижении массы тела на фоне диеты ОЖ снижается, что приводит к увеличению массы тела при погрешностях в диете. С другой стороны, известно, что у здоровых людей при выполнении физических нагрузок (ФН) ОЖ увеличивается. Данные о возможности модификации процесса ОЖ с помощью физических нагрузок при снижении массы тела у больных АО на сегодняшний день противоречивы.

Хорошо известно, что низкий уровень физической активности и/или сидячий образ жизни является фактором риска ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Применение физических нагрузок (ФН) у больных АО оправдано с нескольких точек зрения: увеличение расхода энергии, улучшение метаболического профиля, уровня физической работоспособности и качества жизни. Однако в настоящее время существуют противоречивые данные о необходимом уровне ФН, обеспечивающих улучшение метаболического профиля больных АО.

Уровень физической работоспособности (ФР) является объективным критерием здоровья человека. Доказано, что при низком уровне ФР заболеваемость и смертность от ССЗ выше как у здоровых, так и у больных с сердечно-сосудистой патологией, чем у людей с нормальным уровнем ФР. С этих позиций оценка физической работоспособности и его изменение на фоне лечения имеет важное значение для оценки стратификации риска ССЗ у больных АО.

Несмотря на огромное количество исследований по изучению различных вариантов диет у больных АО, не существует единой точки зрения о преимуществах той или иной диеты при долгосрочном лечении. Не установлено, насколько необходимо снизить калорийность и жирности питания для улучшения метаболического профиля и снижения риска сердечно-сосудистого МС у больных абдоминальным ожирением.

Нами был проведен комплексный анализ причин низкой приверженности к лечению абдоминального ожирения и метаболического синдрома, определены пороговые значения

изменения характера питания, физической активности и работоспособности, степень снижения антропометрических показателей и изменения адипоцитокинового профиля, необходимые для первичной и вторичной профилактики МС у больных АО.

С этой целью было обследовано 966 человек трудоспособного возраста (от 30 до 55 лет), служащих ряда учреждений Санкт-Петербурга. В соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF, 2005) у 503 обследуемых было выявлено АО. Таким образом, встречаемость АО среди обследуемых лиц составила 52%. При оценке наличия у этих пациентов критериев МС оказалось, что у 91% пациентов был диагностирован МС либо выявлены его отдельные компоненты. 9% пациентов с АО оказались «метаболически здоровыми» людьми. У 66,5% пациентов с АО был выявлен МС.

Наиболее частыми компонентами метаболического синдрома, помимо АО, были артериальная гипертензия (78,6%) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (54,2%).

МС чаще встречался у больных с ожирением 3 степени и у пациентов старше 50 лет. Более чем у половины пациентов выявлены признаки хронического воспаления и субклинические признаки атеросклероза общих сонных артерий. Так, более чем у 55% больных АО уровень С-реактивного белка (СРБ) превышал 3 мг/л, у 61,6% пациентов толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) была более 0,9 мм, а у 39,8% - были выявлены атеросклеротические бляшки в ОСА. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность выявлены у 27% и 75% пациентов, соответственно.

При анализе причин развития ожирения было установлено следующее: наиболее частыми причинами ожирения являются повышенное суточное потребление жиров, снижение физической активности и отягощенная по ожирению наследственность (табл. 6).

В результате динамического наблюдения за больными были установлены факторы, обуславливающие и низкую эффективность лечения ожирения при применении немедикаментозных методов лечения (диета и диета + физические нагрузки). К таким факторам относятся:

- нарушение пищевого поведения (гиперфагическая реакция на стресс);
- низкая физическая активность;
- низкий уровень образования;
- низкий доход.

Нами был разработан алгоритм лечения и профилактики сердечно-сосудистого метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением (с окружностью талии у женщин 80-125 см и у мужчин 94-116 см), который представлен на рисунке 4.

В этом алгоритме представлены изменения характера питания, длительность и интенсивность физических тренировок, необходимые для достижения пороговых значений антропометрических показателей и физической работоспособности (промежуточные цели). Только при достижении этих пороговых значений достигается снижение частоты развития МС или его регрессия.

Так, для эффективного лечения и профилактики метаболического синдрома и его компонентов у мужчин с окружностью талии от 94 до 116 см необходимо снизить калорийность питания не менее, чем на 400 ккал в сутки, суточное потребление жиров на 20 г в сутки, содержание жиров в пищевом рационе от суточной калорийности питания должно быть снижено не менее, чем на 8% и расход энергии на физическую активность необходимо увеличить на 100 ккал в сутки, что соответствует увеличению длительности физических нагрузок на 40 минут в день, а у женщин с окружностью талии от 80 до 125 см эти параметры должны быть изменены: на 200 ккал в сутки; 15 г в сутки; 4%; 50 ккал в сутки или 20 минут в день соответственно.

Поскольку одним из возможных патогенетических механизмов развития МС у больных АО является дисбаланс адипоцитокинов у пациентов, включенных в наше исследование, были определены уровни адипоцитокинов, имеющих диаметрально противоположные эффекты - адипонектина и лептина. Было установлено, что для больных АО характерен дисбаланс адипоцитокинов: снижение уровня адипонектина и увеличение уровня лептина в сыворотке крови (рис. 5,6). Причем наиболее низкий уровень АН в крови был выявлен у больных с ожирением 2 и 3 степени, у пациентов с АГ, МС и субклиническими признаками атеросклероза (рис. 5).

С использованием методов математического анализа было установлено, что снижение уровня адипонектина в крови у женщин с АО ассоциируется с увеличением риска МС. Так при уровне адипонектина в сыворотке крови менее 19 мкг/мл (при нормальном уровне ОАН у больных абдоминальным ожирением более 23 мкг/мл) у женщин с АО в 3 раза увеличивается риск МС. Более того, при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² и уровне общего адипонектина в сыворотке крови менее 12 мкг/мл – риск МС у женщин с АО возрастает почти в 10 раз.

Уровень лептина в сыворотке крови, участвующего в регуляции пищевого поведения, а у больных АО ассоциирующегося с артериальной гипертензией (АГ), инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, был повышен у больных АО с

большой степенью ожирения, АГ, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), признаками хронического воспаления (повышенным уровнем СРБ). У женщин концентрация лептина в сыворотке крови была выше, чем у мужчин (рис. 6). Уровень лептина у больных АО с МС и без него не различался.

Поскольку ожирение, включая и АО, является мультифакторным заболеванием, мы проанализировали встречаемость полиморфных вариантов генов изученных адипоцитокинов (лептина - *LEP*, адипонектина - *ADIPOQ*) и гена, ассоциированного с жировой массой тела и ожирением (*FTO*).

В результате генетического исследования было установлено, что среди больных абдоминальным ожирением было больше людей гомозиготных по аллелю А гена *FTO*, чем среди людей без АО. Риск абдоминального ожирения у лиц с генотипом АА более чем в 2 раза выше, чем у носителей Т аллеля гена *FTO*.

Нами было установлено, что у больных АО носительство генотипа Т45Т гена *ADIPOQ* ассоциируется с увеличением риска метаболического синдрома более чем в 2 раза.

К генетическим факторам, которые увеличивают риск артериальной гипертензии у больных абдоминальным ожирением относятся: носительство генотипа АА (rs 9939609 полиморфизм) гена *FTO* и/или генотипа Т45Т гена *ADIPOQ*.

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена *LEP* у больных АО и МС и в общей популяции не различались.

Заключение

Таким образом, ожирение, развитие которого обусловлено сочетанием внешних и внутренних, в том числе генетических, факторов, является ключевым патогенетическим звеном и компонентом метаболического синдрома.

При определении риска метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением рекомендуется учитывать результаты молекулярно-генетических исследований: уровни адипонектина и лептина, полиморфные варианты генов *ADIPOQ* и *FTO*.

Для первичной и вторичной профилактики МС необходимо знать причины ожирения у каждого конкретного больного, при лечении необходимо учитывать особенности пищевого поведения пациента и уровень его физической активности.

Эффективным немедикаментозным способом лечения абдоминального ожирения является сочетание гипокалорийной сбалансированной по нутриентам диеты с физическими нагрузками средней и высокой интенсивности длительностью не менее 210 минут в неделю. При таком лечении абдоминального ожирения вероятность благоприятной

динамики метаболического синдрома увеличивается в большей степени, чем при лечении только диетой. С целью профилактики метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением необходимо придерживаться предложенного алгоритма профилактики: у мужчин с окружностью талии от 94 до 116 см необходимо снизить калорийность питания не менее, чем на 400 ккал в сутки, суточное потребление жиров на 20 г в сутки, содержание жиров в пищевом рационе от суточной калорийности питания должно быть снижено не менее, чем на 8% и расход энергии на физическую активность необходимо увеличить на 100 ккал в сутки, что соответствует увеличению длительности физических нагрузок на 40 минут в день, а у женщин с окружностью талии от 80 до 125 см эти параметры должны быть изменены: на 200 ккал в сутки; 15 г в сутки; 4%; 50 ккал в сутки или 20 минут в день соответственно.

Приложение 1

Таблица 1. Наследственные формы ожирения (адаптировано из Петеркова В.А, Ремизов О.В, 2006)

Тип мутации	Наследование	Клинические признаки	Биохимические маркеры	Сопутствующие нарушения
Ген лептина LEP	АР	Прогрессирующее с первых лет жизни морбидное ожирение. Выраженная гиперфагия	Неопределяемый уровень лептина. Гиперинсулинемия	Гипогонадотропный гипогонадизм. Ускорение костного созревания
Ген рецептора лептина LEPR	АР	Прогрессирующее с первых лет жизни морбидное ожирение. Выраженная гиперфагия	Гиперлептинемия. Гиперинсулинемия умеренная. Сниженный инсулиноподобный фактор роста-1	Гипогонадотропный гипогонадизм. Сниженные темпы роста. Третичный гипотиреоз. Ускорение костного созревания
Ген проопiomеланокортина POMC	АР	Прогрессирующее с первых лет жизни морбидное ожирение. Гиперфагия	Низкое содержание адренокортикотропного гормона и кортизола	Гипогонадотропный гипогонадизм. Рыжие волосы. Возможна гипогликемия
Ген конвертазы-1 прогормона PC-1	АР	Прогрессирующее с первых лет жизни морбидное ожирение. Гиперфагия	Выраженная гиперпроинсулинемия. Гипоинсулинемия. Повышение уровня проопiomеланокортина. Низкое содержание адренокортикотропного гормона и умеренная гипокортизолемиа. Нормальный стимулированный уровень кортизола	Гипогонадотропный гипогонадизм. Нарушение толерантности к углеводам с эпизодами постпрандиальных гипогликемий
Ген рецептора 4-го типа к меланокортину MC4R	АД	Прогрессирующее с первых лет жизни морбидное ожирение. Гиперфагия	Гиперинсулинемия	Ускорение темпов роста или высокорослость. Часто ускорение костного созревания

Примечание: АР – аутосомнорецессивный тип наследования, АД – аутосомнодоминантный тип наследования

Таблица 2 – Классификация ожирения у взрослых по индексу массы тела (ВОЗ, 1997) (адаптировано из Seidel J.S., Flegal K.M., 1997)

Индекс массы тела, кг/м ²	Типы массы тела
18,5-24,9	Нормальная масса тела
25,0-29,9	Избыточная масса тела
30,0-34,9	Ожирение 1 степени
35,0-39,9	Ожирение 2 степени
40,0 и более	Ожирение 3 степени

Таблица 3. Классификация ожирения (РКО, 2017)

Степень ожирения	ИМТ, кг/м ²	ОТ/ОБ	Метаболический фенотип
Нормальный вес	<25	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	МЗФ
		>0,9 (м) >0,85 (ж)	МНЗФ
Избыточный вес	25-29,9	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	МЗФ
		>0,9 (м) >0,85 (ж)	МНЗФ
Ожирение, степень 1	30-34,9	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	МЗФ
		>0,9 (м) >0,85 (ж)	МНЗФ
Ожирение, степень 2	35-39,9	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	МЗФ
		>0,9 (м) >0,85 (ж)	МНЗФ

Ожирение, степень 3	≥40	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	МЗФ
		>0,9 (м) >0,85 (ж)	МНЗФ

Примечание: МЗФ - метаболически здоровый фенотип; МНЗФ - метаболически нездоровый фенотип; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер

Таблица 4. Фенотипы ожирения

Показатели	ИМТ норма МЗФ	ИМТ >25кг/м ² МЗФ	ИМТ норма МНЗФ	ИМТ >25кг/м ² МНЗФ
Кардиометаболический риск	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
ОТ/ОБ	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	≤0,9 (м) ≤0,85 (ж)	>0,9 (м) >0,85 (ж)	>0,9 (м) >0,85 (ж)
Мышечная масса	N	N	↓	↓↓
Жировая масса	N	↑ Подкожный жир > висцерального	↑↑	↑↑↑ Висцеральный жир > подкожного
Индекс висцерального ожирения	1	↑	↑↑	↑↑↑
НОМА-IR	<2,52	<2,52	>2,52	>2,52
СРБ, мг/л	<3	<3	>3	>3
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	<5,6	<5,6	≥5,6	≥5,6
ТГ, ммоль/л	<1,7	<1,7	≥1,7	≥1,7
ХСЛПВП, ммоль/л	>1,04(м) >1,3 (ж)	>1,04(м) >1,3 (ж)	<1,04(м) <1,3 (ж)	<1,04(м) <1,3 (ж)
↑ АД, мм рт. ст.	<130/85	<130/85	≥130/85	≥130/85

Примечания: МЗФ - метаболически здоровый фенотип; МНЗФ - метаболически нездоровый фенотип; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХСЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; АД – артериальное давление

Таблица 5. Критерии метаболического синдрома

КРИТЕРИИ	ВОЗ (1998/1999)	NCEP-АТФ III (2001)	АНА/NHLBT (2005)	ESH and ESC (2007, 2013)	JIS (2009)	IDF (2005)
Сахарный диабет 2 типа	+	-	+	-	-	-
Глюкоза, (ммоль/л)	+	≥6,1	≥5,6	≥5,6	≥5,6	≥5,6
Экскреция альбумина с мочой (мкг/мин), соотношение альбумин/креатин ин (мг/г)	>20	-	-	-	-	-
Артериальное давление (мм рт. ст.)	> 140/90	≥130/85	≥130/85	≥130/85	≥130/85	≥130/85
Триглицериды (ммоль/л)	> 1.7	≥1,69	≥1,7	≥1,7	≥1,7	≥1,7
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)	М <0.9 Ж <1.0	М <1,03 Ж <1,29	М <1,03 Ж <1,29	М <1,0 Ж <1,2	М <1,0 Ж <1,3	М <1,03 Ж <1,29
Абдоминальное ожирение (ОТ, см)	ОТ/ОБ М >0.90 Ж >0.85	М >102 Ж > 88	М ≥94 Ж ≥ 80	М >102 Ж > 88	М ≥94 Ж ≥ 80	М ≥94 Ж ≥ 80
Принцип диагностики	СД 2, НТГ или гиперглике мия натошак, или ИР (определенн ая методом клемп-тест) + любых 2 и более	Любые 3 и более	Любые 3 и более	Любые 3 и более	Любые 3 и более	Абдомина льное ожирение и любые два

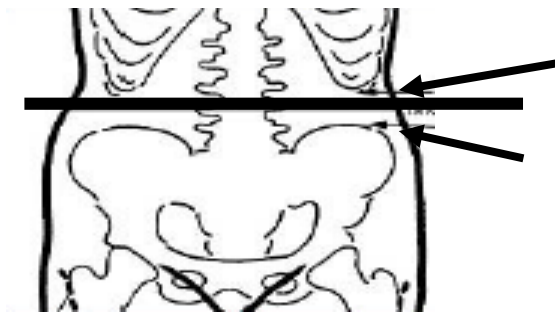
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения; EGIR - Европейская группа по изучению инсулино-резистентности; NCEP-АТР III - Национальная экспертная панель США по определению, оценке и лечению повышенного уровня холестерина крови; АНА/ННЛВТ - Американская ассоциация кардиологов и Национальный институт Сердца, Легких и Крови; ESH and ESC - Европейское кардиологическое общество и Европейское общество по артериальной гипертензии; JIS- Промежуточные согласованные рекомендации; НТГ- нарушение толерантности к глюкозе; ИР – инсулинорезистентность; НТГ- нарушение толерантности к глюкозе; М- мужчины; Ж- женщины; ОТ- окружность талии; ОТ/ОБ - соотношение окружности талии к окружности бедер

Таблица 6. Причины развития ожирения и их встречаемость у больных абдоминальным ожирением

Причины ожирения	Встречаемость (%)
Повышение суточного потребления жиров	80,4
Снижение физической активности	66
Отягощенная наследственность	64,1
Нарушение пищевого поведения	47,31
Низкий уровень образования	41,0
Высокая калорийность питания	37,3
Низкий доход	30,7



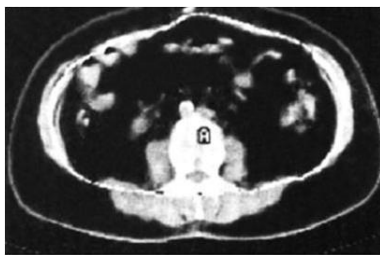
А



Нижний край реберной
Средняя точка
Подвздошный гребень

Рисунок 1. Методика измерения окружности талии (А, Б)

А



Б



Рисунок 2. Инструментальные способы диагностики абдоминального ожирения: компьютерная томография (А), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Б)

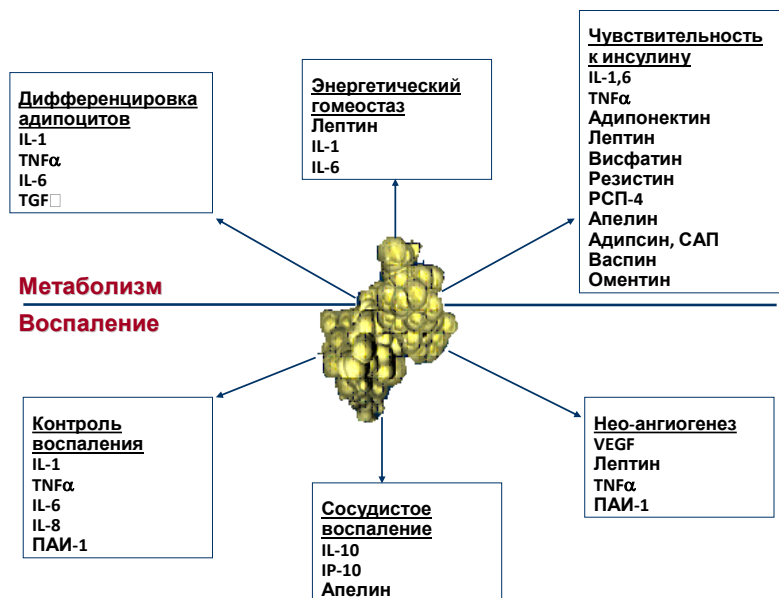


Рисунок 3. Белая жировая ткань – секреторный орган (адаптировано из Thalmann S., Meier C.A., 2007)

Алгоритм первичной и вторичной профилактики метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением
(с окружностью талии у женщин 80-125 см и у мужчин 94-116 см)



Рисунок 4. Алгоритм профилактики метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением

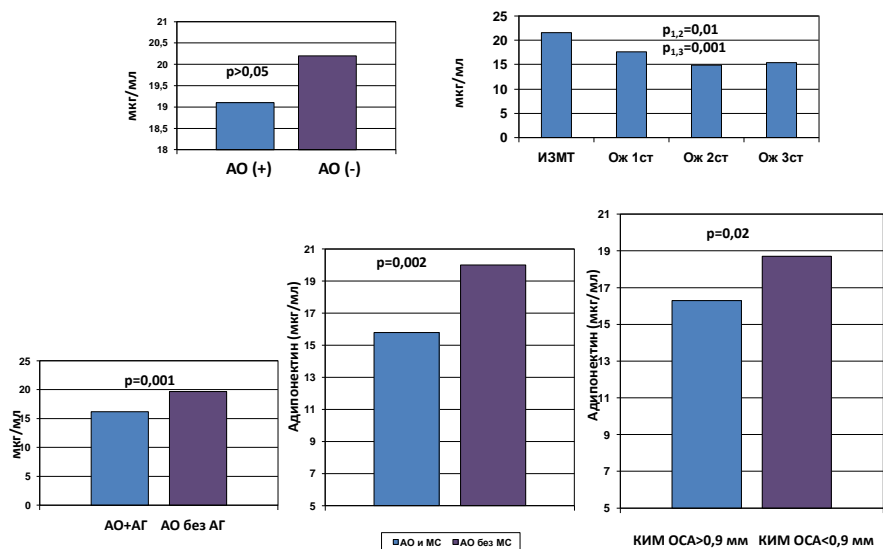


Рисунок 5. Концентрация адипонектина в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (АО – абдоминальное ожирение, ИЗМТ – избыточная масса тела, Ож – ожирение, АГ – артериальная гипертензия, МС – метаболический синдром, КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общих сонных артерий)

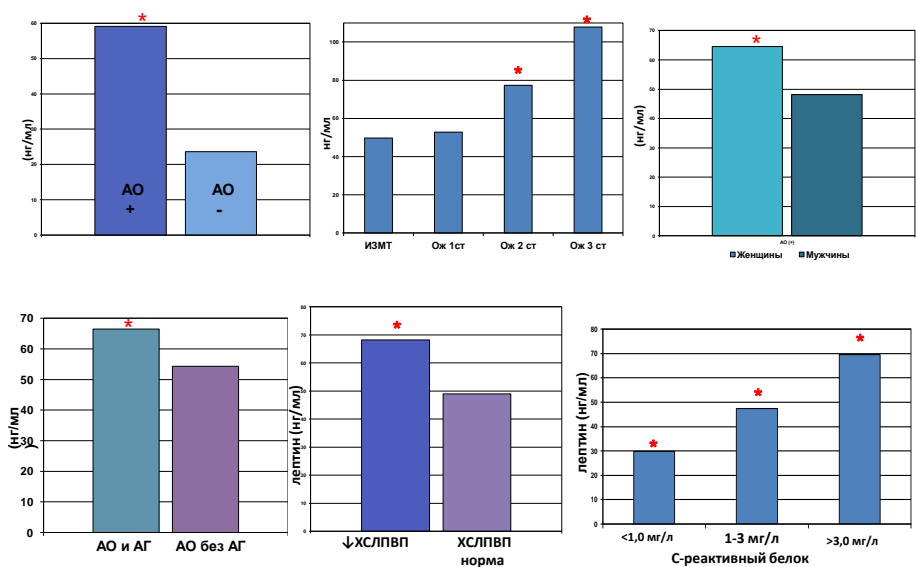


Рисунок 6. Концентрация лептина в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением (АО – абдоминальное ожирение, ИЗМТ – избыточная масса тела, Ож – ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ХСЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности)

Список литературы

1. Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 398 с.
2. Беляева О.Д., Березина А.В., Баженова Е.А. и соавт. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением - жителей Санкт-Петербурга // Артериальная гипертензия. - 2012. - Том 18, № 3. - С. 235-243.
3. ПЕТЕРКОВА В. А., РЕМИЗОВ О. В. ОЖИРЕНИЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ // Ожирение и метаболизм. 2004. №1. С.17-23.
4. Stephen O’Rahilly and I. Sadaf Farooqi. Genetics of obesity// Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci . -2006. -№ 361, Vol. 1471. – P. 1095–1105. doi:10.1098/rstb.2006.1850
5. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и соавт. Уровень адипонектина у больных абдоминальным ожирением - носителей различных генотипов гена адипонектина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2009. - № 4. - С. 36-48.
6. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и соавт. Распространенность метаболического синдрома в разных городах Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 2. - С. 55-63.
7. Рекомендации экспертов Всероссийского Научного Общества Кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Москва, 2009 – С.32
8. Word Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (8 March 2018)
9. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force of the Management of Arterial Hypertension // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34. - P. 2159-2219.
10. Ghantous C.M., Azrak Z., Hanach S. et. al. Differential Role of Leptin and Adiponectin in cardiovascular system // Int J Endocrinol. - 2015; Article ID:534320, p.13
11. Seidel J.S., Flegal K.M. Assessing Obesity: Classification and Epidemiology // British Medical Bulletin. - 1997. - Vol. 53, № 2. - P. 238-252.
12. РКО: Российские национальные клинические рекомендации по «Диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», 2017

13. Hebebrand J., Holm J.-Ch., Woodward E. et al. Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk //Obes Facts. – 2017. -№ 10(4). –P. 284–307.
14. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts).Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)// Eur Heart J. -2016.- № 37(29). – P. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
15. Hu T., Mills K.T., Yao L. Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials// Am J Epidemiol. -2012. - № 176(Suppl 7). -S44–S54. doi: 10.1093/aje/kws264