

На правах рукописи

Винтер Дарья Алексеевна

**ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ ПО
ДАНЫМ КОГОРТНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

3.1.19. Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мустафина Светлана Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

Квиткова Людмила Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии (г. Кемерово)

доктор медицинских наук,

Пинхасов Борис Борисович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии (г. Новосибирск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

Защита диссертации состоится «27» мая 2022 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожирение является серьезной проблемой для Российского и мирового здравоохранения и распространенность его растет с годами как в мире, так и в России (World Obesity Federation, 2020; Баланова Ю.А. и соавт., 2014). Исследования последних лет указывают на неоднородность ожирения и кардиометаболических рисков (Баланова Ю.А. и соавт., 2014; Драпкина О.М. и соавт., 2016). В результате накопления информации об ожирении появилась концепция метаболически здорового фенотипа ожирения (МЗФО), так как некоторые исследования показали, что ожирение не всегда влечет за собой метаболические нарушения и повышенный риск кардиометаболических осложнений и сахарного диабета 2 типа (СД2) (Iacobini C. et al., 2019, Smith G.I. et al., 2019). Поиск новых показателей для прогнозирования развития осложнений у пациентов с ожирением очень актуален для клиницистов, так как проблема снижения веса до целевых значений остается нерешенной до настоящего времени (Драпкина О.М. и соавт., 2016; Шулькина С.Г. и соавт., 2018; Симонова Г.И. и соавт., 2020). Осложняет анализ оценки распространенности МЗФО и его исходов отсутствие общепринятых критериев для определения метаболически здорового фенотипа ожирения, поэтому до настоящего времени ведутся исследования о прогнозе и динамике МЗФО (Романцова Т.И. и соавт., 2015; Островская Е.В. и соавт., 2017). Результаты исследований, характеризующие риск сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти у пациентов с МЗФО, крайне противоречивы. Представлены работы, что лица с МЗФО, по сравнению с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФО), имеют более низкий риск СД2 и ССЗ (Luo D. et al., 2014), в тоже время, по другим исследованиям таких данных не получено (Aung K. et al., 2014; Hinnouho G.M. et al., 2013). Опубликованы исследовательские работы свидетельствующие, что МЗФО не является метаболически стабильным состоянием (Appleton S.L. et al., 2013; Soriguer F. et al., 2013).

Таким образом, представляется актуальным изучение распространенности фенотипов ожирения, динамики метаболических показателей, исследование вклада социальных и поведенческих факторов риска в метаболическое фенотипирование лиц, страдающих ожирением, влияние на риск развития кардиометаболических событий. Изучение различных фенотипов ожирения позволит оптимизировать стратегии профилактики и лечения.

Степень разработанности темы диссертации. Важно признать, что в мировой литературе в настоящее время нет общепризнанного мнения о том, что люди с МЗФО действительно здоровы (Jung C.H. et al., 2017). Распространенность МЗФО широко варьирует в зависимости от используемых классификаций (Романцова Т.И. и соавт., 2015; Островская Е.В. и соавт., 2017; Бояринова М.А. и соавт., 2021). Нет реальной эпидемиологической картины по распространенности МЗФО в Сибири. Опубликованные данные европейских исследователей противоречивы относительно риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, связанных с МЗФО по сравнению с метаболически нездоровыми лицами (Jung C.H. et al., 2017; Бояринова М.А. и соавт., 2021). В России есть единичные исследования, которые касаются метаболически здорового фенотипа ожирения на популяционном уровне и его динамики в течение

времени (Бояринова М.А. и соавт., 2021). Данные о вкладе МЗФО в риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и СД2 получены в ходе популяционных исследований на европейских и американских популяциях (Hsueh Y.W. et al., 2020; Nilsson P.M. et al., 2020). Поэтому для понимания вклада МЗФО в риск развития инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа нам нужны проспективные популяционные исследования по ожирению в разных регионах и возрастах России.

Цель исследования. Изучить распространенность, динамику метаболических фенотипов ожирения у мужчин и женщин 45–69 лет и риск развития сахарного диабета 2 типа и инфаркта миокарда по данным когортного проспективного исследования.

Задачи исследования.

1. Изучить распространенность метаболических фенотипов ожирения у мужчин и женщин 45–69 лет.
2. Оценить динамику метаболических показателей у лиц с МЗФО по данным проспективного исследования.
3. Провести оценку риска развития инфаркта миокарда у лиц с разным фенотипом ожирения по данным проспективного исследования.
4. Определить риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с разным фенотипом ожирения по данным проспективного исследования.

Научная новизна. Впервые в Сибири на популяционном уровне изучена распространенность разных метаболических фенотипов ожирения и показано преобладание МНЗФО у лиц 45–69 лет. Выявлено снижение частоты МЗФО среди женщин старше 55 лет ($p < 0,001$). Впервые в Сибири на популяционном уровне изучены половозрастные характеристики частоты МЗФО у лиц 45–69 лет, обнаружено, что у женщин в отличие от мужчин, выше частота МЗФО ($p < 0,01$) и она снижается с возрастом. По результатам 12-летнего проспективного исследования показано, что метаболически здоровое ожирение является нестабильным фенотипом с прогрессированием метаболических нарушений у большинства мужчин и женщин старше 45 лет. Впервые показаны гендерные различия в факторах риска, увеличивающих риск развития МНЗФО. У мужчин значимыми оказались возраст, физическая активность < 3 ч/неделю и глюкоза крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Впервые в России по результатам проспективного когортного исследования проведено изучение кардиометаболических рисков, ассоциированных с разными фенотипами ожирения. Показано, что у женщин, независимо от типа ожирения, сопоставим риск развития новых случаев инфаркта миокарда. У мужчин с МЗФО (по критерию NCEP ATP III, 2001 г.) по сравнению с МНЗФО в 1,9 раза ниже риск развития инфаркта миокарда. У лиц обоего пола с МЗФО (по всем изучаемым критериям), риск развития СД2 вдвое ниже по сравнению с МНЗФО.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены показатели распространенности фенотипов ожирения и показана отрицательная динамика перехода МЗФО в МНЗФО по данным когортного проспективного исследования. Результаты и методология представленного исследования могут быть полезны при планировании и проведении проспективных эпидемиологических исследований для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Результаты исследования позволяют выделить значимые факторы риска перехода МЗФО в МНЗФО в течение 12 лет. Выявлены следующие факторы риска: у мужчин – возраст, физическая активность < 3 ч/неделю и глюкоза крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин – уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Результаты исследования по выявлению модифицируемых факторов риска могут послужить теоретической основой для разработки профилактических программ с целью предупреждения перехода из метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип.

Полученные данные о комплексе метаболических факторов риска и социально-поведенческих факторах риска у лиц с ожирением в риск развития инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа, таких как образование и МНЗФО по критериям NСЕР АТР III, 2001 и IDF, 2005 дают основу для создания профилактических программ для снижения риска развития новых случаев инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа.

Методология и методы исследования. Методология данной работы основана на материалах российской ветви международного проекта НАPIEE «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе». Настоящий анализ одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 75 от 15.12.2017. Первый этап имеет кросс-секционный одномоментный дизайн. Исходно, в 2003–2005 гг. в проекте НАPIEE было обследовано 9 360 человек. В анализ включены все лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² – 3 197 человек. На этом этапе была изучена частота и характеристика МЗФО в зависимости от разных классификаций, социальные, поведенческие и кардиометаболические факторы риска у лиц с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом ожирения. Второй этап – наблюдательное когортное проспективное исследование, включающее в себя анализ динамики метаболических фенотипов ожирения, регистрацию новых случаев ИМ, новых случаев СД2.

Положения, выносимые на защиту.

1. Среди лиц 45–69 лет с ожирением преобладает МНЗФО. Получены разные значения частоты МЗФО в зависимости от выбранных критериев, с наибольшим показателем 42 % по критерию NСЕР АТР III, 2001. У женщин частота МЗФО выше, чем у мужчин. В старших возрастных группах у женщин частота метаболически здорового ожирения ниже, чем в более молодых группах. У мужчин и женщин с МЗФО достоверно ниже частота гипоХС-ЛПВП, гиперТГ и гипергликемии, чем у лиц с МНЗФО.

2. По результатам 12-летнего проспективного исследования фенотип метаболически здорового ожирения является нестабильным состоянием – более чем у 50 % мужчин и женщин развивается МНЗФО. Увеличивают риск перехода МЗФО в МНЗФО у мужчин: возраст, низкая физическая активность, гипергликемия натощак, у женщин – повышенный уровень артериального давления.

3. Мужчины с метаболически здоровым фенотипом ожирения имеют ниже риск возникновения инфаркта миокарда по сравнению с лицами с МНЗФО (по критериям NСЕР АТР III, 2001).

4. Мужчины и женщины с метаболически здоровым фенотипом ожирения имеют в два раза ниже риск развития новых случаев СД2 типа по сравнению с лицами с МНЗФО (по всем изучаемым классификациям).

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки ($n = 3197$), сформированной из материала международного проекта НАРИЕЕ. Стандартизованные методы исследования, лабораторные исследования с контролем качества по протоколу международного проекта являются свидетельством высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Используются современные методы статистической обработки данных, которые включали современные методы анализа (дескриптивный анализ, однофакторный и многофакторный анализ). Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях из списка ВАК и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация и внедрение материалов диссертационной работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов: на 4-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016); на 2-й Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет – макро- и микрососудистые осложнения» (Москва, 2017); на 6-м съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2018); на 8-м Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); на 9-й Межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний «Наука-практике» (Кемерово, 2019); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); на 3-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019); на Конгрессе ESC 2020 «The Digital Experience» (Амстердам, 2020).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, из них 3 статьи индексированы в базах данных Web of Science и/или Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитированной литературы включает 15 отечественных и 151 иностранных источников. Работа содержит 36 рисунков и 21 таблицу.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в разработке плана исследования. Автором проведен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования. Проведен сбор конечных точек – новые случаи СД2. Статистическая обработка произведена совместно с математиком НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ст. науч. сотр. Щербаковой Л.В. Сбор, формирование базы конечных точек выполнен совместно с сотрудниками городского регистра сахарного диабета (рук. к.м.н., доцент Сазонова О.В.). Автор выполнила анализ и научную интерпретацию полученных результатов. Написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных

перечнем ВАК, индексированных в Scopus, в сборниках тезисов, где отражены результаты диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно в 2003–2005 гг. в проекте HAPIEE «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе», (принципиальные исследователи – проф., д.м.н., С.К. Малютина и акад. РАН, д.м.н. Ю.П. Никитин) было обследовано 9 360 человек. В данную работу были отобраны все лица с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², всего (n = 3 280) человек. Из них у 83 обследуемых отсутствовали необходимые лабораторные данные для дальнейшего выделения фенотипов ожирения, а именно: у 80 человек не было данных глюкозы крови (ГК); у 1 человека отсутствовал показатель холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП); у 1 человека – нет данных об уровне триглицеридов (ТГ) и у 1 человека – отсутствовали данные об уровне артериального давления (АД). Данные лица исключены из анализа. Итого в заключительный анализ вошло 3 197 человек (857 мужчин – 26,8% и 2 340 женщин – 73,2%) от 45 до 69 лет. Средний возраст мужчин – (58,2 ± 6,8) лет, средний возраст женщин – (58,7 ± 7,0) лет.

Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 75 от 15.12.2017. Дизайн исследования: кросс-секционное, «проспективное» (рисунок 1).

I этап имеет кросс-секционный дизайн.

Всем участникам проекта было проведено обследование, которое включало: сбор информации с помощью структурированного опросника проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>), клинический осмотр и биохимический анализ. Анализировались следующие данные: возраст; антропометрия (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ); показатели систолического артериального давления (САД); диастолического артериального давления (ДАД); уровень общего холестерина (ОХС); уровень ТГ; холестерина липопротеидов высокой плотности; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП); глюкозы плазмы крови натощак (ГК); медицинская история о наличии АГ. По данным анкетирования были проанализированы социально-поведенческие параметры: курение; уровень образования; семейное положение и физическая активность. Конечными точками считались впервые возникший СД2 и новые случаи ИМ.

II этап проспективного исследования включает в себя анализ данных первого скрининга (2003–2005 гг.) и третьего скрининга (2015–2017 гг.). На третий скрининг из 3 197 человек пришло 1 275 человек (39,8 %), смертность от всех причин составила 494 человека – 15,4 % (рисунок 1).

В подгруппе 2.1 проведен анализ динамики метаболических фенотипов ожирения. Для проспективного анализа лиц с МЗФО, с целью наблюдения за дальнейшей динамикой различных фенотипов ожирения, сформирована подвыборка лиц, обследованных дважды на первом (2003–2005 гг.) и третьем скрининге (2015–2017 гг.). Всего проанализировано (n = 1 275) человек (276 мужчин – 22 %, 999 женщин – 78 %). Средний период наблюдения составил 12,3 лет (Mediana = 12,3); (SD = 0,7).

В подгруппе 2.2 изучался риск развития новых случаев ИМ, для этого сформирована подвыборка (n = 2906) человек (мужчин – 704 (24,3 %), женщин – 2 202

(75,7 %) без предшествующего ИМ в анамнезе. Новые случаи инфаркта миокарда регистрировались в период наблюдения с 2003–2017 гг. Средний период наблюдения составил 13,6 лет (Mediana = 13,6); (SD = 1,6). Случаи вновь возникшего инфаркта миокарда собраны по данным программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (рук. д.м.н., проф. Гафаров В.В.), «Регистра смертности», результатам двух повторных обследований (2006–2008 и 2015–2017 гг.) и двух почтовых опросов в когорте за 13,6 лет наблюдения. Кодировку диагнозов выполняли по Международной классификации болезней, 10-й пересмотр (МКБ-10). Всего зарегистрировано 108 новых случаев ИМ.

В подгруппе 2.3 проводилась оценка риска новых случаев СД2. Подвыборка лиц без СД2 в анамнезе с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² составила (n = 1958) человек (мужчины – 450 (23,0 %), женщины – 1508 (73,0 %)). Новые случаи СД2 диагностировались в период за 2003–2017 гг. Средний период наблюдения составил 12,1 год (Mediana = 12,1); (SD = 3,09). В исследование включались лица, кто был на первом и на третьем скрининге той же выборки, и их данные есть в «Городском регистре сахарного диабета» (рук. к.м.н. Сазонова О.В.). Сахарный диабет по эпидемиологическим критериям диагностирован при уровнях глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999). Всего зарегистрировано 543 новых случая СД2.

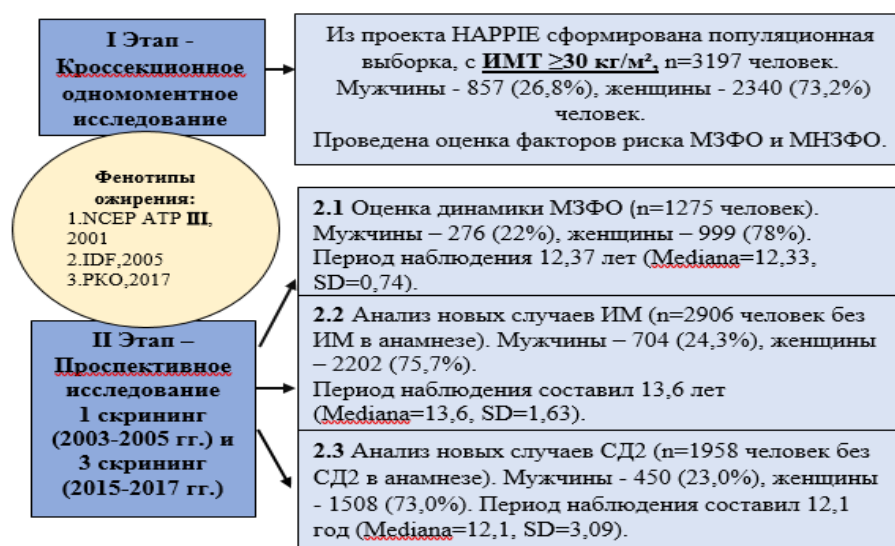


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем участникам исследования на базовом скрининге проведено обследование, которое включало антропометрическое, клиническое, биохимическое обследование и анкетирование.

Антропометрические измерения включали в себя измерение роста, веса, окружности талии и вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост(м)}^2$. Ожирение было классифицировано на основании критериев (WHO, 1997), ИМТ более 30 кг/м² – ожирение. В данной работе изучено несколько вариантов абдоминального ожирения (АО): АО¹ – ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин по критериям NCEP ATR III, 2001 (JAMA, 2001); АО² – ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин по критериям IDF, 2005 (K. G. M. M. Alberti et al., 2006).

Измерение АД проводилось трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений.

Кровь для биохимических исследований брали путем венепункции из локтевой вены с помощью вакутейнеров натошак. Содержание ТГ и ХС-ЛПВП, ГК определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «KoneLab 300». Концентрация ХС-ЛПНП вычислена по формуле Friedewald W.T. (1972): (ХС-ЛПНП = общий холестерин (ОХС) – (ТГ/2,2 + ХС-ЛПВП)) мг/дл. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови (ГК) осуществлялся по формуле (EASD, 2005): $ГК \text{ (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

Из структурированных опросников взята информация о табакокурении, потреблении алкоголя, семейном статусе и образовании. Курящими считались лица, выкуривающие не менее одной сигареты (папиросы) в день, курение в прошлом – люди, бросившие курить 3 месяца назад и более. По частоте курения было выделено 3 группы: курение в настоящем времени; никогда не курил; курение в прошлом. Потребление алкоголя. В качестве индикатора потребления алкоголя оценивали типичную разовую дозу алкоголя за одну сессию. Напитки конвертировали в чистый этанол в граммах. Была подсчитана средняя доза алкоголя за 1 прием и потребление аналогичных доз за 1 день. В соответствии с уровнем образования все обследованные были разделены на 4 группы – начальным, средним, профессиональным и с высшим образованием. По семейному статусу было выделено 2 группы: одинокие – т.е. разведенные, вдовцы (вдовы) и женатые (замужние) лица; неодинокие – т.е. живущие в зарегистрированном или незарегистрированном браке. Уровень физической активности оценивали с помощью стандартных опросников «НАРІЕЕ». Всем респондентам был задан вопрос: сколько часов в неделю Вы обычно занимаетесь спортом (спорт, игры, быстрая ходьба)? Затем все обследованные были разделены на 2 группы – те, кто имеет физическую активность > 3 часов в неделю и те, кто имеет физическую активность < 3 часов в неделю.

Для изучения метаболически здорового фенотипа ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) были использованы три варианта критериев:

1. (IDF, 2005) $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2 + ОТ \geq 94 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ у женщин + наличие или отсутствие одного из следующих компонентов метаболического синдрома: $ТГ \geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ или предшествующее лечение гиперТГ; ХС-ЛПВП – $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин или предшествующее лечение гипоХСЛВП; АД $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ или предшествующая антигипертензивная терапия АГ; Глюкоза плазмы натошак $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$ или наличие СД2.

2. (NCEP ATR III, 2001) $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2 + < 3$ любых компонента МС: $ОТ > 102 \text{ см}$ у мужчин и $> 88 \text{ см}$ у женщин; $ТГ \geq 1,7 \text{ ммоль/л}$; ХС-ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин; АД $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$; Глюкоза плазмы крови $\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$ или предшествующее лечение.

3. (РКО, 2017) $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2 +$ показатель индекса окружность талии/окружность бедер $\leq 0,9$ у мужчин и $ОТ/ОБ \leq 0,85$ у женщин.

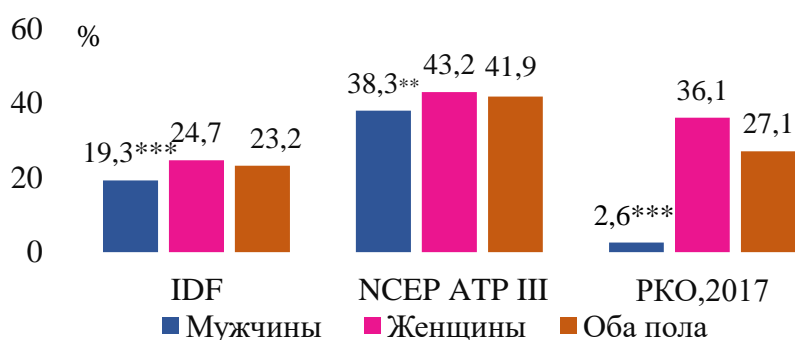
Статистический анализ проведен с помощью пакета программ SPSS 13.0 for Windows. Для оценки нормальности распределения использовался критерий

Колмогорова-Смирнова. Уровень статистической значимости различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп, если анализировалось более двух групп с нормальным распределением – ANOVA с поправкой Бонферони. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n, %). С помощью возраст стандартизованных однофакторных и многофакторных моделей Кокс регрессионного анализа проведена оценка вклада факторов риска в развитие СД2, ИМ и МНЗФО у лиц с ожирением, использован показатель – hazard ratio (HR). (HR = 1) рассматривали как отсутствие ассоциации, (HR > 1) – как «фактор повышенного риска развития СД2, ИМ и МНЗФО», (HR < 1) – как «фактор пониженного риска развития СД2, ИМ и МНЗФО». В модели включались как непрерывные переменные, так и категориальные. В качестве непрерывной переменной использовался возраст (на 1 год). В качестве категориальных переменных использовались: АД < 130/85 vs АД \geq 130/85 мм рт. ст.; ОХС < 4,5 vs \geq 4,5 ммоль/л; ХС ЛПВП \geq 1,0 (1,3) vs < 1,0 (1,3) ммоль/л; ТГ < 1,7 vs \geq 1,7 ммоль/л; ГПН < 5,6 (6,1) vs \geq 5,6 (6,1) ммоль/л; ОТ₁ < 102 (88) vs \geq 102 (88) см, ОТ₂ < 94 (80) vs \geq 94 (80) см; физическая активность < 3 ч/нед. vs \geq 3 ч/нед; никогда не курил vs курящий в настоящее время; никогда не курил vs курящий в прошлом; высшее образование vs начального, профессионального, среднего; одинокие vs неодиноких; потребление этанола < 30 (20) г. vs \geq 30 (20) г; комплекс МЗФО vs МНЗФО.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения у лиц с ожирением г. Новосибирска 45-69 лет

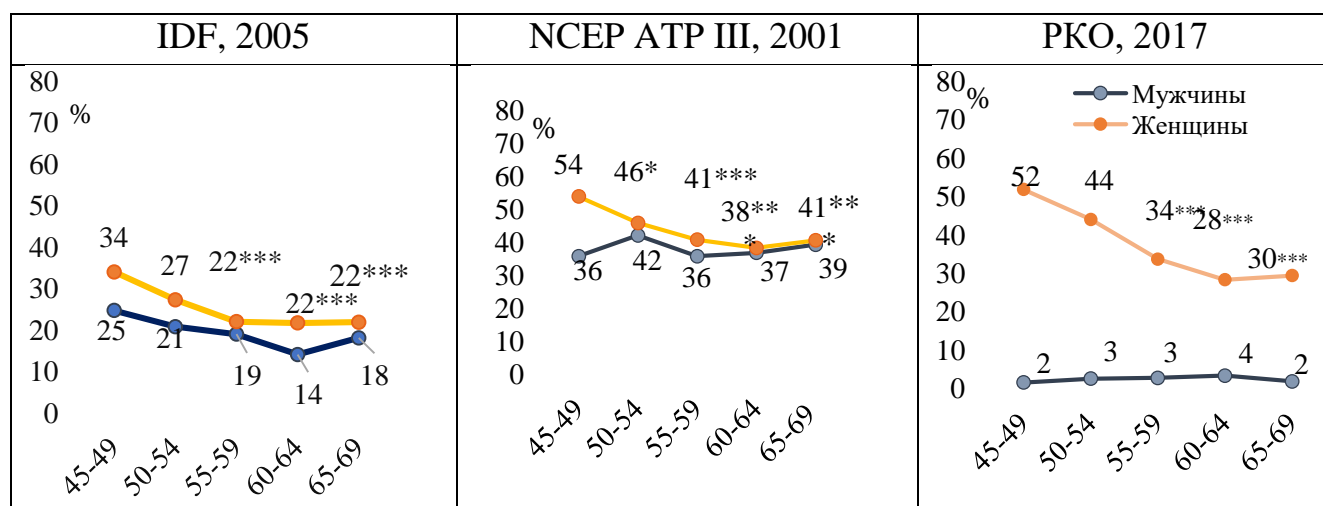
Распространенность метаболически здорового фенотипа ожирения существенно различается в зависимости от используемых критериев. Наиболее распространен этот фенотип по критериями NCEP АТР III, 2001 – 41,9 % (n = 1 338) человек, затем по IDF, 2005 – 23,2 % (n = 743) человека, РКО, 2017 – 27,1 % (n = 867) человек (p < 0,001), рисунок 2. У женщин МЗФО определяется чаще, чем у мужчин (p < 0,01).



Примечание: ** – p < 0,01, ***–p – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами.

Рисунок 2 – Распространенность метаболически здорового фенотипа ожирения по различным классификациям

Поскольку возраст и пол являются важными факторами в развитии осложнений ожирения, проведен анализ частоты МЗФО в разных возрастных группах (рисунок 3). У женщин наибольшая частота МЗФО определена в возрастном диапазоне 45–49 лет – 34,1 % (IDF, 2005); 54,0 % (NCEP АТР III); 51,9 % (РКО, 2017). В возрасте старше 55 лет у женщин значимо реже по сравнению с возрастом 45–49 лет встречается МЗФО ($p < 0,001$). У мужчин не получено статистической значимости различий в частоте МЗФО во всех возрастных группах ($p > 0,05$).



Примечание: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$) статистическая значимость различий частоты МЗФО в возрастных диапазонах по сравнению с возрастом 45–49 лет.

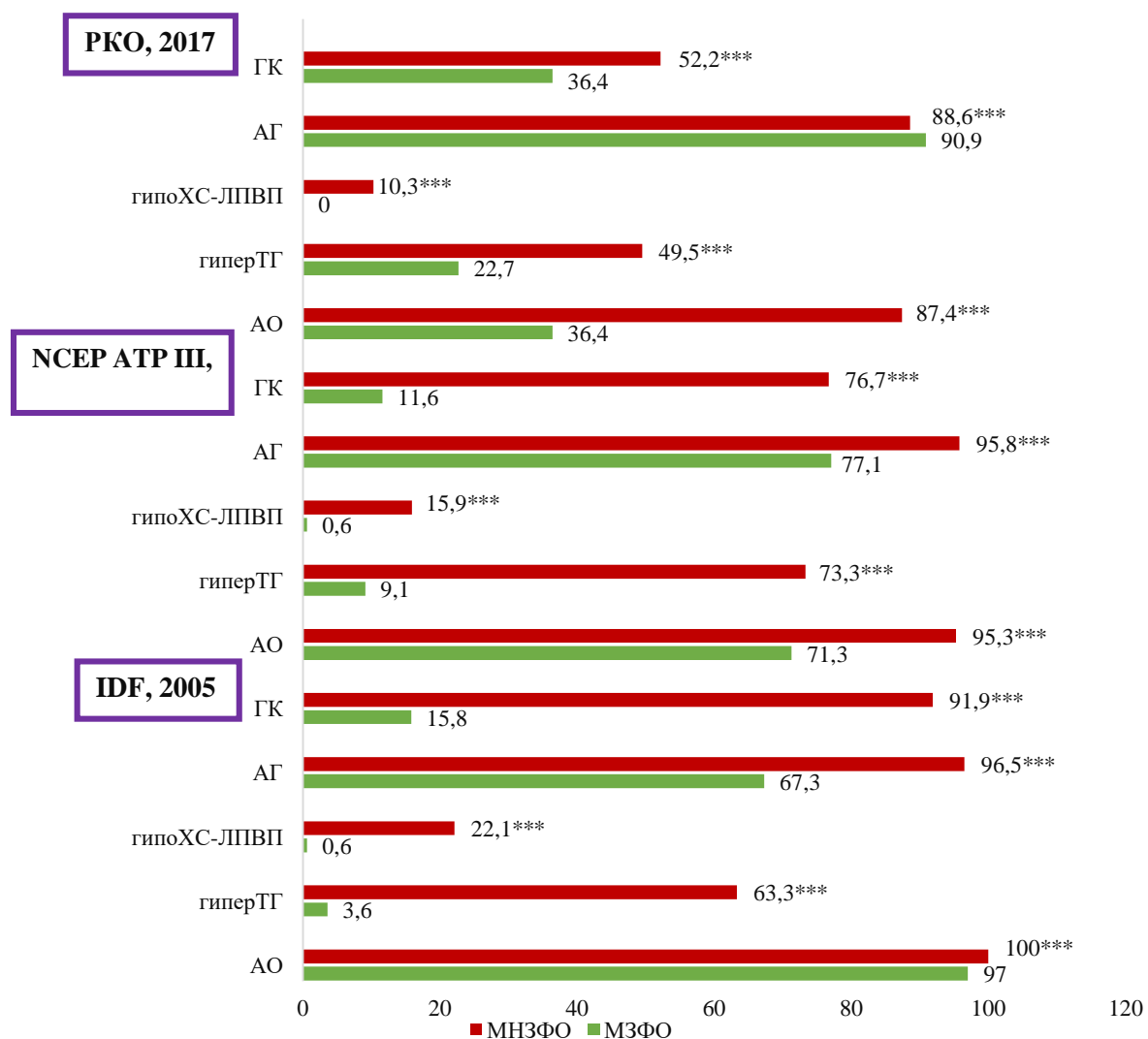
Рисунок 3 – Половозрастная характеристика частоты МЗФО у мужчин и женщин 45-69 лет

Таким образом, у обследованных с ожирением МЗФО преобладает над МНЗФО, а частота широко варьирует в зависимости от используемой классификации. Установлено, что у женщин частота МЗФО выше, чем у мужчин, но она снижается в более старших возрастных группах.

Характеристика кардиометаболических факторов риска у лиц с различным фенотипом ожирения

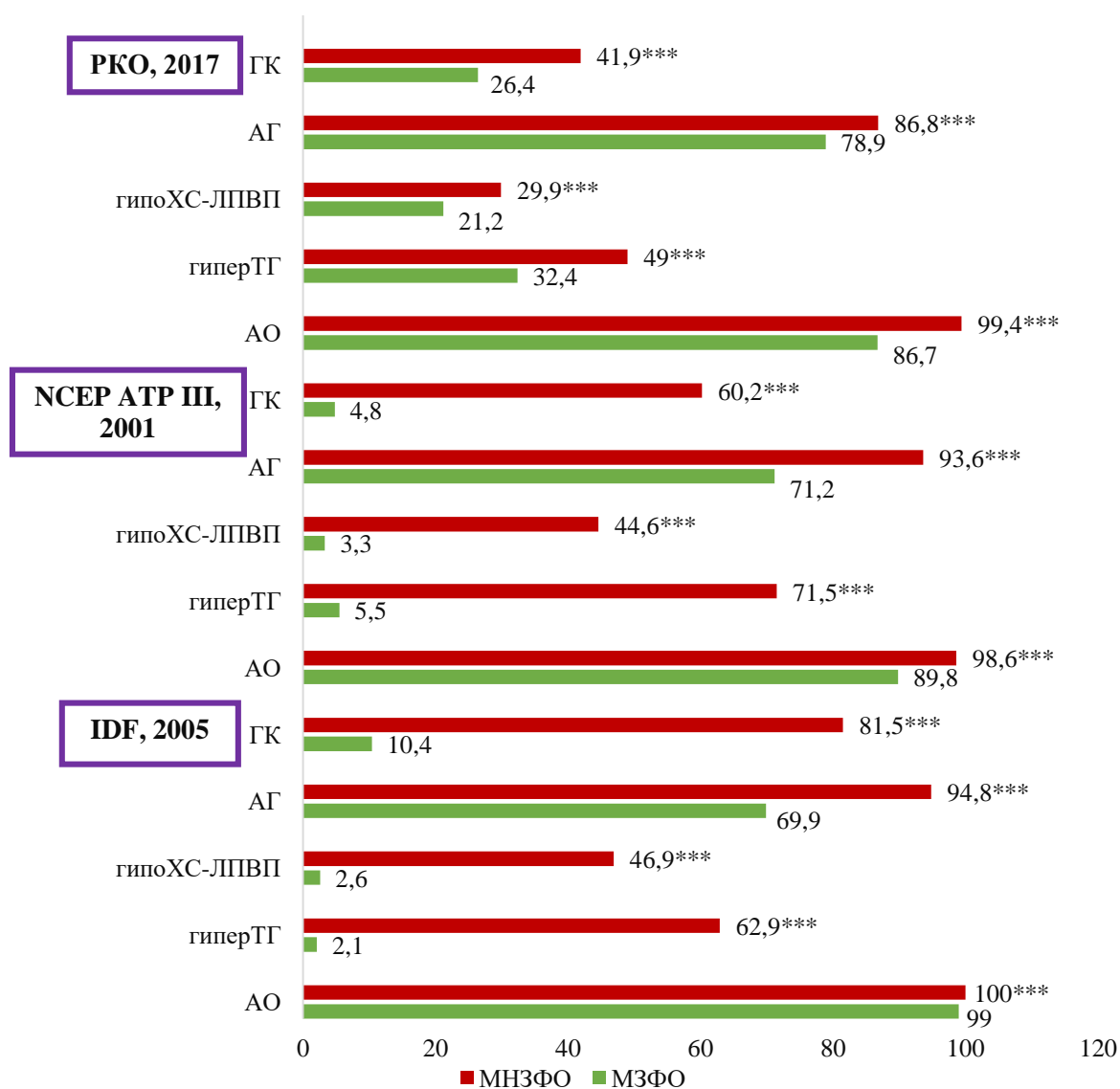
По результатам исследования выявлено, что у лиц с МЗФО частота всех компонентов МС ниже, чем в группе с МНЗФО по всем изучаемым классификациям (рисунок 4, 5). Наибольшая разница получена по критериям NCEP АТР III, 2001 частота гипергликемии ниже у метаболически здоровых лиц по сравнению с нездоровыми и составила 11,6 % у мужчин и 4,8 % у женщин и 76,7 % и 60,2 % соответственно ($p < 0,001$); гипоХС-ЛПВП: 0,6 % у мужчин; 3,3 % у женщин и 44,6 и 15,9 %

соответственно; частота гиперТГ: 9,1 % у мужчин и 5,5 % у женщин и 73,3 % и 71,5 % ($p < 0,001$).



Примечание: ***– ($p < 0,001$) статистическая значимость различий между группой МЗФО/МНЗФО.

Рисунок 4 – Частота компонентов МС у мужчин с разным фенотипом ожирения по различным критериям



Примечание: *** – ($p < 0,001$) статистическая значимость различий между группой МЗФО/МНЗФО.

Рисунок 5 – Частота компонентов МС у женщин с разным фенотипом ожирения по различным критериям

Динамика фенотипов ожирения

По данным литературы, метаболически здоровый фенотип ожирения, скорее всего, представляет собой временное состояние, однако риск развития кардиометаболических заболеваний у людей с этим фенотипом может быть ниже по сравнению с МНЗФО (Konieczna J. et al., 2019; Elias-Lopez D. et al., 2021). С другой стороны, МНЗФО, посредством изменения образа жизни и медицинских вмешательств, может быть модифицирован в МЗФО. В связи с этим изучение изменений МЗФО с годами является важной задачей.

Благодаря уникальной возможности проспективного исследования когорты, мы смогли проанализировать изменения МЗФО за 12 лет наблюдения. Выявлено, что все фенотипы ожирения подвержены изменениям с течением времени, более чем у половины участников развивается «нездоровый фенотип ожирения». Самый высокий процент

перехода метаболически здорового фенотипа в МНЗФО определен у лиц с МЗФО по критериям NCEP АТР III, 2001 – 59,4 %, затем следуют лица по критериям IDF, 2005 – 59,0 % и по критериям РКО, 2017 – 51,2 %. При этом, очень малое количество участников улучшает свой метаболический профиль и переходит из МНЗФО в МЗФО, максимальный процент 13,5 % по критериям IDF, 2005 у женщин, а минимальный процент 1,1 % по критериям РКО, 2017 у мужчин (таблица 1).

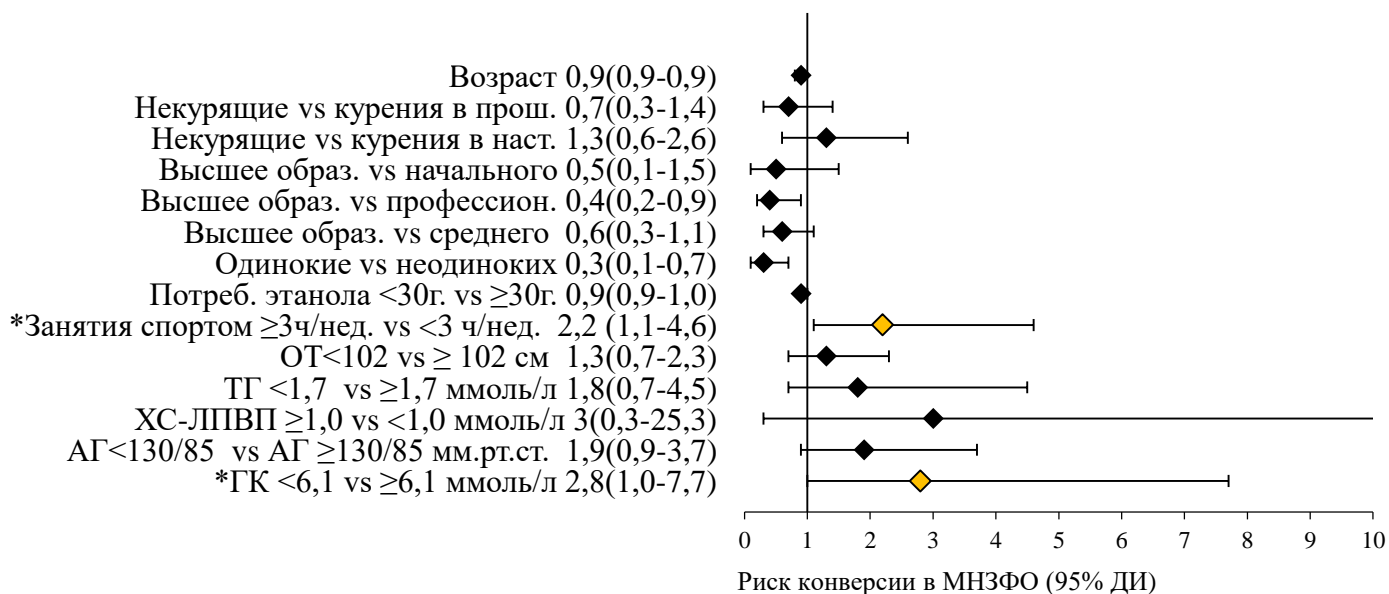
Таблица 1 – Половые различия динамики метаболически здорового фенотипа ожирения за 12 лет наблюдения

Скрининг 1 (2003–2005 гг.)		Скрининг 3 (2015–2017 гг.)			
Фенотипы ожирения		МЗФО, n (%)	МНЗФО, n (%)	ИМТ < 30 кг/м ² , n (%)	
МЗФО	Мужчины	IDF (n-55)	12 (21,8)	37 (67,3)	6 (10,9)
		NCEP АТР III (n-112)	20 (17,9)	75 (67,0)	17 (15,2)
		РКО, (n-7)	—	6 (85,7)	1 (14,3)
	Женщины	IDF (n-274)	87 (31,8)	157 (57,3)	30 (10,9)
		NCEP АТР III, (n-465)	135 (29,0)	268 (57,6)	62 (13,3)
		РКО, (n-382)	138 (36,1)	193 (50,5)	51 (13,4)
		p м/ж, IDF,	0,144	0,171	0,993
p м/ж, NCEP АТР III	0,017	0,071	0,610		
p м/ж, РКО	—	0,065	0,943		
МНЗФО	Мужчины	IDF, 2005, (n-221)	14 (6,3)	171 (77,4)	36 (16,3)
		NCEP АТР III, (n-164)	9 (5,5)	130 (79,3)	25 (15,2)
		РКО, (n-268)	3 (1,1)	224 (83,6)	41 (15,3)
	Женщины	IDF, (n-724)	98 (13,5)	526 (72,7)	100 (13,8)
		NCEP АТР III, (n-533)	52 (9,8)	413 (77,5)	68 (12,8)
		РКО, (n-617)	47 (7,6)	491 (79,6)	79 (12,8)
	p	м/ж, IDF	0,004	0,163	0,359
м/ж, NCEP АТР III		0,091	0,631	0,413	
м/ж, РКО		0,0001	0,165	0,320	

В женской выборке с МНЗФО по критериям IDF, 2005 и РКО, 2017 через 12,3 лет наблюдения достоверно выше процент лиц, перешедших в МЗФО, чем в мужской выборке 13,5 % и 6,3 % ($p = 0,004$), соответственно и 7,6 % против 1,1 % ($p = 0,0001$). В группе с метаболически здоровым ожирением женщины существенно чаще сохраняли этот фенотип по критериям NCEP АТР III, 2001 чем мужчины – 29 % и 17,9 % соответственно ($p = 0,017$) (таблица 1).

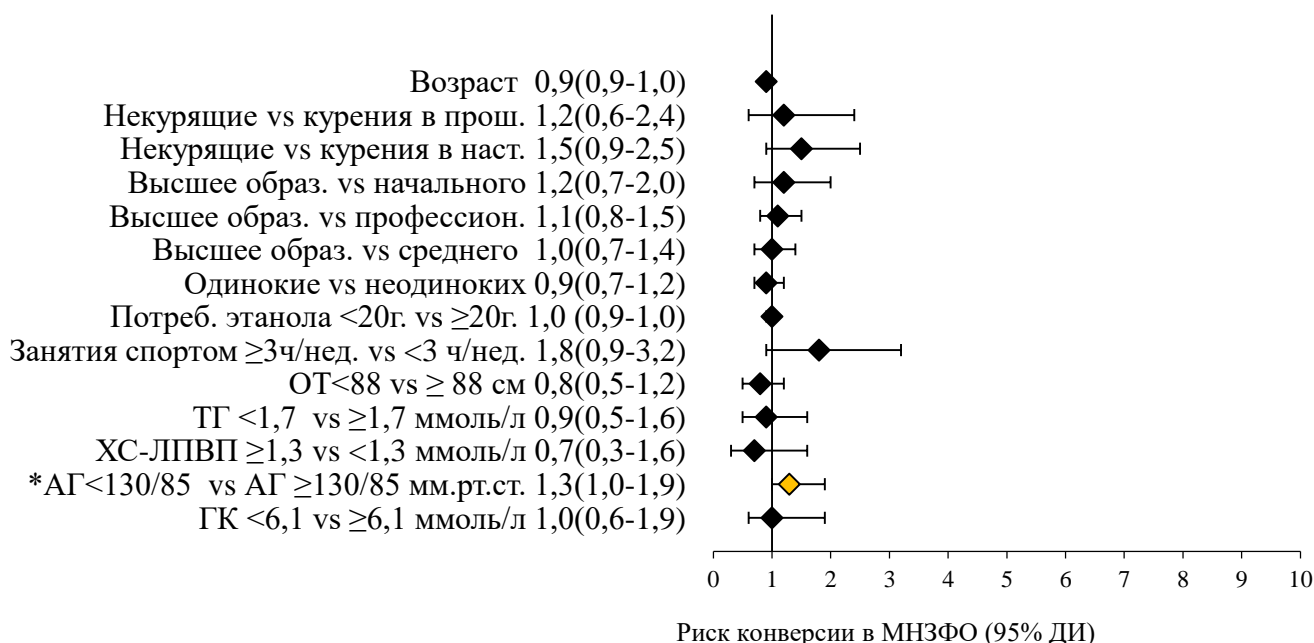
Последние литературные данные свидетельствуют о том, что МЗФО связан со здоровым образом жизни, включая качество диеты и регулярную физическую активность (P. Corres, 2020; J. Matta, 2016). Женщины чаще имеют МЗФО как стабильный, так и нестабильный, в то время как мужчины были более склонны к МНЗФО с годами (S.M. Samhi, 2019), важно оценить какие факторы риска ухудшают прогноз с годами. Нами были изучены риски метаболического нездоровья для лиц с ожирением. В моделях, в

качестве независимых переменных были использованы компоненты МС, социально-поведенческие и общепризнанные факторы риска, данные представлены на рисунках 6,7. У мужчин риск развития МНЗФО за 12-летний период наблюдения значимо выше при гиподинамии HR 2,2(1,1;4,6), нарушениях углеводного обмена HR 2,8(1,0;7,7). У женщин, риск конверсии из МЗФО в МНЗФО увеличивается при наличии АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) HR 1,3(1,0;1,9).



Примечание: * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 6 – Риск развития метаболически нездорового ожирения у мужчин



Примечание: * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 7 – Риск развития метаболически нездорового ожирения у женщин

Таким образом, выявлено, что в целом МЗФО является транзиторным состоянием. Более половины обследованных, у которых на момент первого скрининга определялся МЗФО, в дальнейшем развили МНЗФО, наиболее высокие цифры выявлены у мужчин по

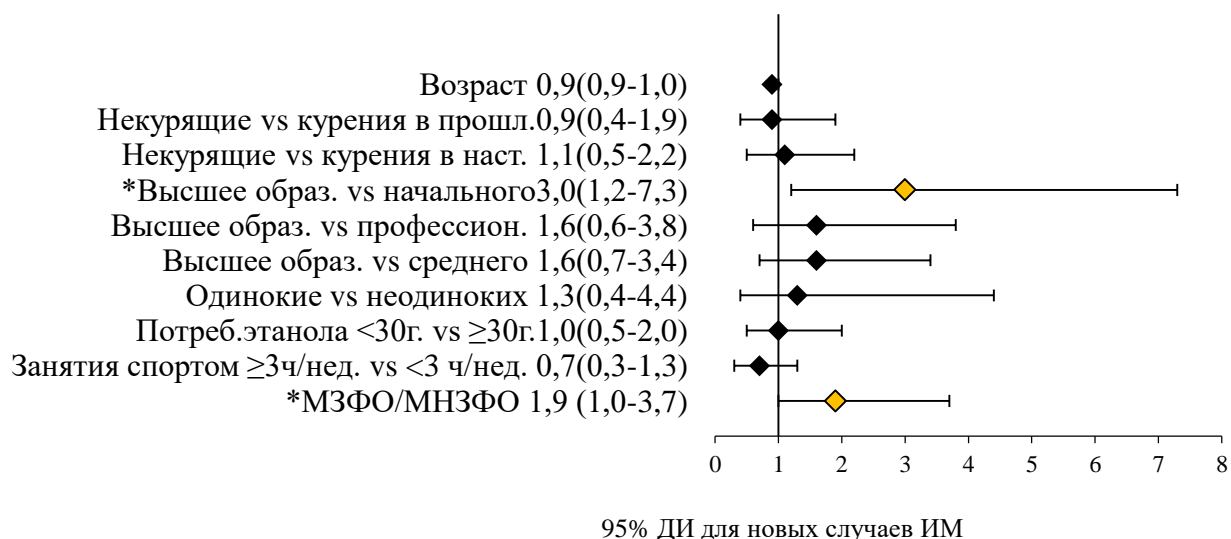
критериям IDF, 2005 – 67,3 %, у женщин по критериям NCEP АТР III, 2001 – 57,6 %, по критериям IDF, 2005 – 57,3 %. Стоит отметить, что от 1,0 до 13,5 % лиц улучшают свой метаболический профиль, от 17,9 до 36,1 % метаболически здоровых участников сохраняют свое метаболическое здоровье в течение 12-летнего периода наблюдения. Полученные нами данные показывают важность таких профилактических мероприятий по предупреждению развития МНЗФО, как регулярная физическая активность ≥ 3 ч/нед. и поддержание уровня глюкозы крови $< 6,1$ ммоль/л у мужчин, а у женщин снижение уровня АД $< 130/85$ мм рт. ст.

Риск развития инфаркта миокарда у лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения по данным проспективного исследования

Риск развития кардиометаболических нарушений и, в частности, инфаркта миокарда у лиц с МЗФО широко обсуждается и не имеет однозначного мнения по данным литературы. Предыдущие когортные исследования показали, что МЗФО ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами с метаболически здоровым нормальным весом. Однако риск ССЗ у лиц с МЗФО значительно ниже, чем у лиц с МНЗФО (N. Eckel, 2016; A. Mirzababaei, 2019; T. L. Yeh, 2019). Проанализирована частота и риск развития новых случаев инфаркта миокарда у лиц с различными фенотипами ожирения. В мужской группе частота впервые возникшего ИМ у лиц с МЗФО ниже статистически значимо только в группе NCEP АТР III, 2001 по сравнению с МНЗФО: 4,4 % против 8,3 % ($p = 0,039$), а у женщин по критериям РКО, 2017: 1,6 % против 3,0% ($p = 0,035$). По остальным классификациям частота ИМ у мужчин и женщин сопоставима в группах МЗФО и МНЗФО ($p > 0,05$).

Для определения независимых прогностических предикторов ИМ у лиц с ожирением использованы однофакторные и многофакторные модели рисков с использованием регрессии Кокса. При однофакторном анализе выявлено, что риск развития инфаркта миокарда у мужчин статистически значимо увеличивается при гипергликемии $\geq 6,1$ ммоль/л в 2,2 раза 95 % ДИ (1,2;4,0); ($p = 0,009$) и при наличии комплекса МНЗФО по классификации NCEP АТР III, 2001 в 1,9 раз 95 % ДИ (1,0;3,6); ($p = 0,046$). В женской выборке риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 9,4 раза 95% ДИ (1,3;68,0); ($p = 0,027$) у лиц с уровнем АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., при курении в настоящее время – 1,1 раз 95 % ДИ (1,0–5,9); ($p = 0,034$) и у женщин со средним уровнем образования по сравнению с высшим в 2,8 раза, 95 % ДИ (1,1–7,4); ($p = 0,035$).

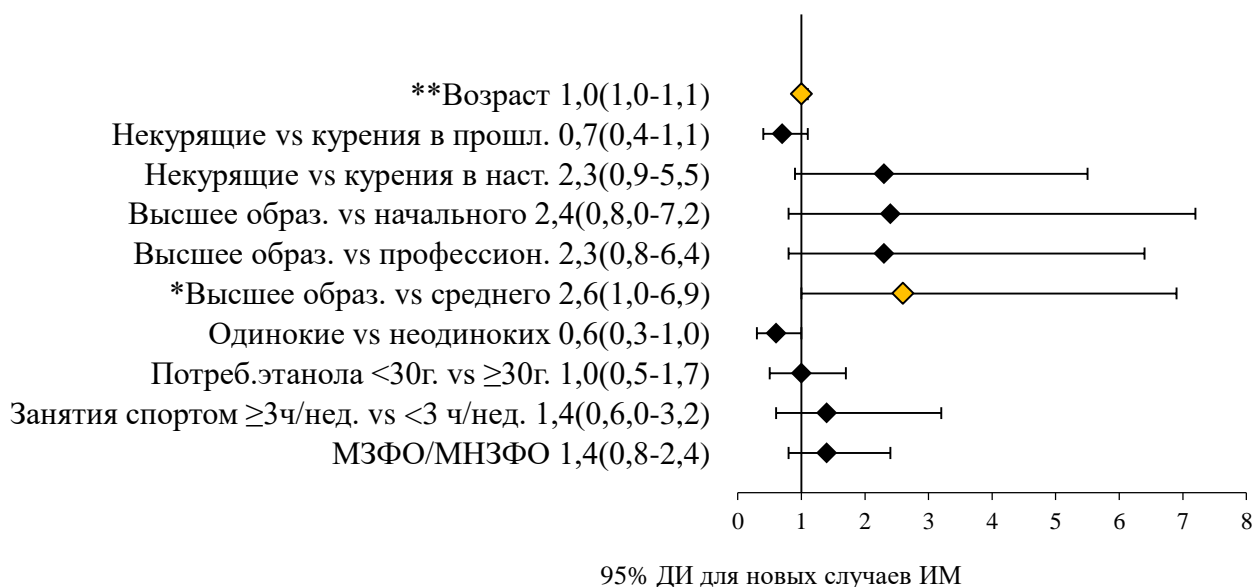
В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса где были объединены социально-поведенческие факторы риска и фенотипы ожирения получено, что у мужчин шанс развития ИМ увеличивает наличие МНЗФО по критериям NCEP АТР III, 2001 в 1,9 раз 95 % ДИ (1,0;3,7) и начальный уровень образования в 3,0 раза 95 % ДИ (1,2;4,0); ($p < 0,05$) (рисунок 8).



Примечание: * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 8 – Риск развития инфаркта миокарда у мужчин по данным Кокс регрессионного анализа, критерии NCEP АТР III, 2001

У женщин с МЗФО и МНЗФО риск развития новых случаев инфаркта миокарда сопоставим: по критериям IDF, 2005 – ($HR = 1,4$; 95 % ДИ 0,7–2,9), NCEP АТР III, 2001 г – ($HR = 1,4$; 95 % ДИ 0,8–2,4) (рисунок 9).



Примечание: ** – ($p < 0,01$); * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 9 – Риск развития инфаркта миокарда у женщин по данным Кокс регрессионного анализа, критерии NCEP АТР III, 2001

Таким образом, выявлено, что шанс развития новых случаев ИМ за 13,6 лет наблюдения выше у мужчин с МНЗФО по критериям NCEP АТР III, 2001, а у женщин по всем изучаемым классификациям в группах МЗФО и МНЗФО шанс возникновения ИМ значимо не отличался.

Риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения по данным проспективного исследования

Проанализирована частота и риск развития новых случаев сахарного диабета 2 типа у лиц с различными фенотипами ожирения. Получено, что у лиц с МЗФО частота новых случаев СД2 в среднем в 2 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО по всем классификациям, таблица 2.

Таблица 2 – Частота развития новых случаев сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом ожирения по различным классификациям

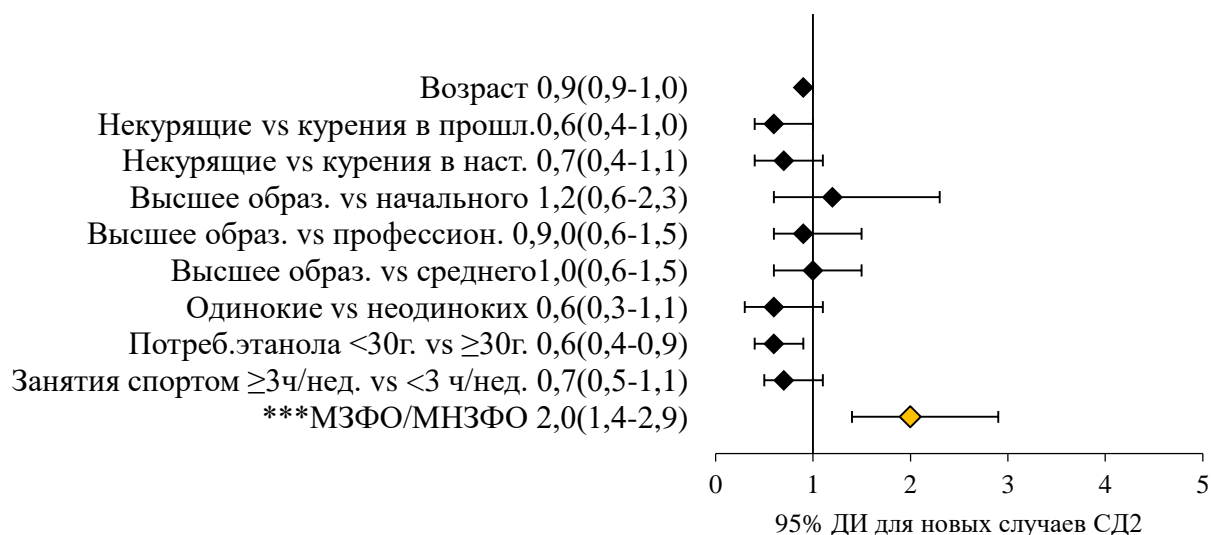
Критерии	Мужчины				p	Женщины				p
	МЗФО		МНЗФО			МЗФО		МНЗФО		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
IDF, 2005	19	12,9	120	27,1	0,001	66	11,8	338	25,0	0,001
NCEP АТР III, 2001	46	16,4	93	30,2	0,001	132	13,6	272	28,9	0,001
РКО, 2017	1	6,3	138	24,1	0,001	109	14,5	295	25,5	0,001

Нами проведен анализ, с помощью однофакторной Кокс регрессии со стандартизацией по возрасту, с целью выявления вклада в риск развития СД2 отдельных компонентов МС и/или комплекса МЗФО. Выявлено, что риск развития СД2 у мужчин статистически значимо увеличивается при гипергликемии $\geq 5,6$ ммоль/л в 1,8 раза 95 % ДИ (1,2–2,8); ($p = 0,005$), при уровне глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, в 1,7 раза, 95 % ДИ(1,2–2,3): ($p = 0,003$), у лиц с гиперТГ $\geq 1,7$ ммоль/л риск развития СД2 повышается в 1,4 раза 95 % ДИ (1,0;2,0); ($p = 0,036$). Присутствие АО ≥ 102 см увеличивает риск СД2 в 3,0 раза 95 % ДИ (1,5;5,9); ($p = 0,001$). Мужчины с МНЗФО, классифицированным в соответствии с критериями IDF, демонстрируют увеличение риска в 2,2 раза 95 % ДИ (1,4;3,6), по сравнению с МЗФО ($p = 0,001$), по критериям NCEP АТР III, 2001, (ОШ = 1,92); 95 % ДИ (1,4;2,7); ($p < 0,0001$).

У женщин с ожирением риск развития СД2 ассоциировано с такими факторами как: гипергликемия глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л увеличивает шанс развития СД2 в 2,3 раза 95 % ДИ (1,8;2,8); ($p < 0,0001$), уровень глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л (HR = 2,6) 95 % ДИ (2,1;3,2); ($p < 0,0001$), гиперТГ (HR = 1,7) 95 % ДИ (1,4;2,0), гипоХС-ЛПВП (HR = 1,5) 95 % ДИ (1,2;1,8); ($p < 0,0001$), АО по критериям NCEP АТР III, 2001 (≥ 88 см) в 3,8 раз (1,8;7,9), ($p = 0,001$), АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. (HR = 1,7) 95 % ДИ (1,3;2,3) начальный уровень vs высшего образования (HR = 1,4) 95 % ДИ (1,1;1,8);($p = 0,019$). МНЗФО, классифицированный в соответствии с критериями IDF, демонстрирует

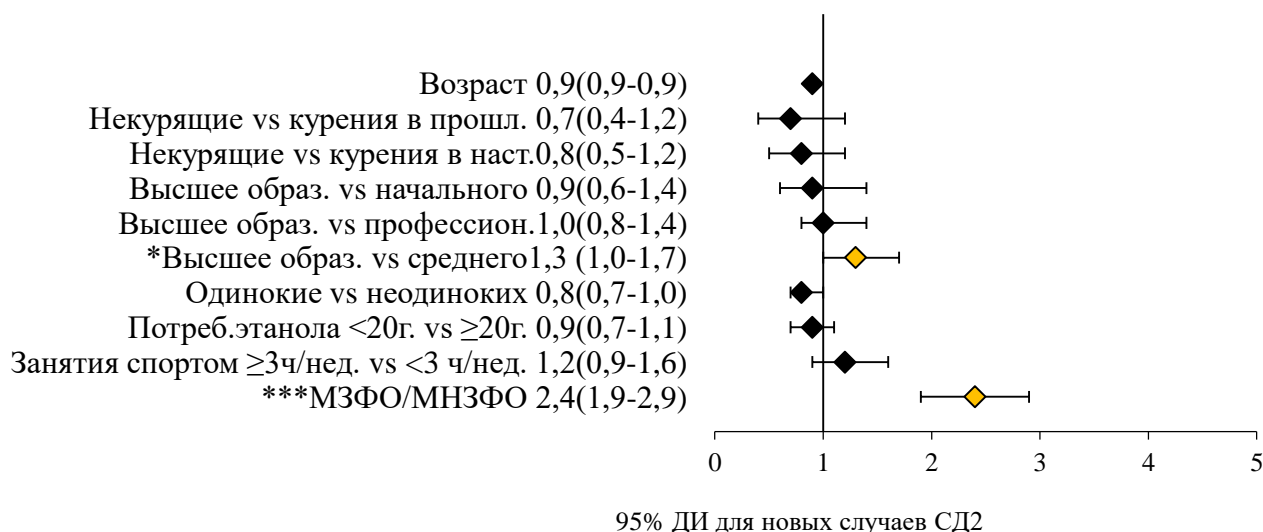
увеличение риска в 2,3 раза 95 % ДИ (1,8;3,0) по сравнению с МЗФО ($p < 0,0001$), по критериям NCEP АТР III, 2001 (HR = 2,4) 95 % ДИ (2,0;3,0); ($p < 0,0001$).

Следующим этапом сформированы модели, где были проанализированы социально-поведенческие факторы риска и фенотипы ожирения. В модели включались следующие переменные: комплекс МЗФО vs МНЗФО, табакокурение, образование, семейный статус, употребление алкоголя и занятия спортом, рисунок 10, 11.



Примечание: *** – ($p < 0,001$); * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 10 – Риск развития сахарного диабета 2 типа у мужчин по данным Кокс регрессионного анализа, критерии NCEP АТР III, 2001



Примечание: *** – ($p < 0,001$); * – ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий.

Рисунок 11 – Риск развития сахарного диабета 2 типа у женщин по данным Кокс регрессионного анализа, критерии NCEP АТР III, 2001

Выявлено, что риск развития СД2 в среднем в 2,2 раза выше у мужчин и женщин с МНЗФО по сравнению с МЗФО по всем исследуемым классификациям ($p < 0,001$). У мужчин МНЗФО, классифицированный в соответствии с критериями IDF, демонстрирует

увеличение риска в 2,3 раза 95 % ДИ (1,4;3,8) по сравнению с МЗФО ($p < 0,0001$), по критериям NCEP АТР III, 2001; (HR = 2,0) 95 % ДИ (1,4;2,9); ($p < 0,0001$).

В женской выборке МНЗФО, по критериям IDF, демонстрирует увеличение риска в 2,3 раза 95 % ДИ (1,7;3,0) по сравнению с МЗФО ($p < 0,0001$), по критериям NCEP АТР III, 2001, (HR = 2,4) 95 % ДИ (1,4;2,9); ($p < 0,0001$). У женщин дополнительно увеличивает шанс развития СД2 в 1,3 раза средний уровень образования vs высшего по всем используемым классификациям.

По данным литературы показатель ОТ является лучшим маркером определения рисков для здоровья, чем, например, ИМТ и отдельно взятые компоненты МС, что возможно, лучше отражает эффект воспаления, вызванного адипоцитами, соответственно, может нести риски в плане возникновения таких осложнений, как СД2 типа и/или ССЗ (H. Caspard et al., 2018), поэтому проанализированы лица с ожирением, у которых среди прочих компонентов МС присутствовал или отсутствовал такой компонент, как АО. Выявлено, что у лиц с АО, даже в присутствии 1 компонента МС, риск развития СД2 статистически значимо выше в 2 раза ($p = 0,008$) по сравнению с лицами, у которых была нормальная окружность талии, причем, люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, даже несмотря на увеличение числа компонентов МС ($p \geq 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – Риск развития СД2 при разном количестве компонентов МС при абдоминальном ожирении и без

Количество компонентов МС	ИМТ ≥ 30 кг/м ² АО(-), n = 240		ИМТ ≥ 30 кг/м ² АО(+), n = 2957	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
0 компонентов	1,0	—	—	1,0
1 компонент	0,4(0,09;1,7)	0,225	2,0(1,2;3,3)	0,008
2 компонента	0,5(0,1;2,4)	0,393	3,2(1,9;5,4)	< 0,001
3 компонента	0,4(0,07;2,9)	0,411	4,4(2,6;7,4)	< 0,001
4 компонента	4,2(0,4;42,7)	0,217	6,2(3,5;11,0)	< 0,001
5 компонентов	—	—	—	—

Таким образом, получено, что шанс развития новых случаев СД за 12 летний период наблюдения в 2 раза выше у мужчин и женщин с МНЗФО ($p < 0,001$). Установлено, что у лиц с АО, даже в присутствии 1 компонента МС, риск развития СД2 выше в 2 раза ($p = 0,008$) по сравнению с лицами, у которых была нормальная ОТ, причем, люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, несмотря на увеличение числа компонентов МС ($p \geq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что распространенность МЗФО широко варьирует, в зависимости от используемой классификации. При этом у женщин МЗФО выявляется чаще, чем у мужчин по всем анализируемым классификациям. Как у мужчин, так и у женщин с МЗФО достоверно ниже частота гипоХС-ЛПВП, гиперТГ и гипергликемии, чем у лиц с МНЗФО. По результатам 12-летнего проспективного исследования фенотип метаболически здорового ожирения является нестабильным состоянием. У мужчин риск развития МНЗФО увеличивается с возрастом при уровне физической активности < 3 ч/неделю и при уровне глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин вклад в развитие МНЗФО вносит только уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Риск развития новых случаев инфаркта миокарда в группе МЗФО сопоставим с группой МНЗФО по критериям IDF, 2005 и по критериям NCEP АТР III, 2001 у женщин. У мужчин с МЗФО (по критерию NCEP АТР III, 2001) по сравнению с МНЗФО в 1,9 раза ниже риск развития инфаркта миокарда. У лиц с МЗФО по всем изучаемым критериям риск развития СД2 вдвое ниже по сравнению с МНЗФО. В группе без АО не выявлено риска развития СД2 с увеличением количества компонентов МС, в отличие от группы с АО, когда при наличии уже одного любого компонента МС риск развития СД2 увеличивается в 2 раза.

ВЫВОДЫ

1. Среди лиц 45–69 лет с ожирением выявлено преобладание МНЗФО, частота МЗФО составила 42 % (по критерию NCEP АТР III, 2001), 27,1 % (по критерию РКО, 2017), 23,2 % (по критерию IDF, 2005). У женщин в отличие от мужчин выше частота МЗФО: 43,2 и 38,3 % (по критерию NCEP АТР III, 2001); 36,1 и 2,6 % (РКО, 2017); 24,7 и 19,3 %, (IDF, 2005); ($p < 0,001$). В старших возрастных группах у женщин отмечается снижение частоты МЗФО ($p < 0,001$).

2. У мужчин и женщин с МЗФО достоверно ниже, чем в группе сравнения частота гипоХС-ЛПВП, гиперТГ, гипергликемия. По критериям NCEP АТР III, 2001 частота гипоХС-ЛПВП: 0,6 % у мужчин; 3,3 % у женщин и 44,6 и 15,9 % соответственно; гиперТГ: 9,1 % у мужчин, 5,5 % у женщин и 73,3 % и 71,5 % и гипергликемии: 11,6 % у мужчин и 4,8 % у женщин и 76,7 % и 60,2 % соответственно ($p < 0,001$).

3. Метаболически здоровый фенотип ожирения является нестабильным состоянием, с ухудшением метаболических показателей по результатам 12-летнего проспективного исследования: 67,0 % мужчин и 57,3 % женщин с МЗФО (по критерию IDF, 2005 г.) перешел в категорию МНЗФО. У мужчин риск развития МНЗФО увеличивается при уровне физической активности < 3 ч/неделю и при показателе глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, у женщин риск развития МНЗФО ассоциируется с уровнем АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.

4. У женщин с МЗФО и МНЗФО риск развития новых случаев инфаркта миокарда сопоставим: по критериям IDF, 2005 – (ОШ = 1,4) 95 % ДИ (0,7–2,9); NCEP АТР III, 2001 г. – (ОШ = 1,4) 95 % ДИ (0,8–2,4). У мужчин с МЗФО (по критерию NCEP АТР III, 2001 г.) по сравнению с МНЗФО в 1,9 раза ниже риск развития инфаркта миокарда (ОШ=1,9) 95 % ДИ (1,0–3,7).

5. У лиц с МЗФО (по всем изучаемым критериям) риск развития СД2 вдвое ниже по сравнению с МНЗФО. Среди лиц с ожирением риск развития СД2 увеличивается в 2 раза, если одним из критериев МЗФО является ОТ ≥ 102 см у мужчин, и ОТ ≥ 88 см у женщин по сравнению с лицами без абдоминального ожирения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о более низких рисках развития сахарного диабета и инфаркта миокарда у лиц с МЗФО являются основой для активного использования в практике врачей классификации ожирения по фенотипам и разработки профилактических программ для сохранения МЗФО и перехода из нездорового фенотипа ожирения в здоровый фенотип.

2. Рекомендовано мужчинам расширение физической активности более 3 часов в неделю и профилактика и/или коррекция уже наступивших нарушений углеводного обмена, для женщин поддержание уровня АД ниже уровня 130/85 мм рт. ст. с целью сохранения метаболического здоровья.

3. Мужчинам с МНЗФО по критериям NCEP ATR III, 2001 рекомендована коррекция компонентов МС до здорового фенотипа ожирения для снижения риска ИМ.

4. Для уменьшения риска развития СД2 рекомендовано лицам МНЗФО корректировать компоненты метаболического синдрома с целью перехода из МНЗФО в МЗФО.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Метаболически здоровое ожирение и атеросклероз – ассоциированные заболевания / Д. А. Козупеева, С. В. Мустафина // **Атеросклероз**. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 42–47.

2. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска / С. В. Мустафина, Л. В. Щербакова, Д. А. Козупеева, С. К. Малютина, Ю. И. Рагино, О. Д. Рымар // **Ожирение и метаболизм**. – 2018. – Т. 15, №4. – С. 31-37.

3. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования / С. В. Мустафина, Д. А. Винтер, О. Д. Рымар, Л. В. Щербакова, В. В. Гафаров, Д. О. Панов, Е. А. Громова, А. В. Гафарова, Е. Г. Веревкин, Т. И. Никитенко, М. Vobak, С. К. Малютина // **Российский кардиологический журнал**. – 2019. – № 6. – С. 109–114.

4. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения / С. В. Мустафина, Д. А. Винтер, Л. В. Щербакова, С. К. Малютина, Ю. И. Рагино, О. Д. Рымар // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 76–84.

5. Кардиометаболические факторы риска у лиц с ожирением и риск развития сахарного диабета 2 типа в 12-летнем проспективном исследовании / С. В. Мустафина, Д. А. Винтер, О. Д. Рымар, Л. В. Щербакова, О. В. Сазонова, С. К. Малютина // **Атеросклероз**. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 52–61.

6. Association between the phenotype of metabolically healthy obesity and the risk of myocardial infarction / S. K. Malyutina, S. V. Mustafina, D. A. Vinter [et al.] // Abstract on

ESC Congress 2020 – The Digital Experience (Amsterdam (Netherlands), August 29–September 1, 2020).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АО	– абдоминальное ожирение
ГиперТГ	– гипертриглицеридемия
ГипоХС-ЛПВП	– сниженный холестерин липопротеидов высокой плотности
ГК	– глюкоза плазмы крови натощак
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
Индекс ОТ/ОБ	– индекс окружности талии к окружности бедер
МЗФО	– метаболически здоровый фенотип ожирения
МНЗФО	– метаболически нездоровый фенотип ожирения
МС	– метаболический синдром
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
РКО, 2017	– Российское кардиологическое общество
САД	– систолическое артериальное давление
СД2	– сахарный диабет 2 типа
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФВ	– фракция выброса
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
IDF, 2005	– Международная федерация Диабета
NCER АТР III, 2001	– Национальная образовательная программа по изучению холестерина