

ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Чулков В.С., Синицкий А.И., Верейна Н.К., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С., Мартынов С.А., Ткаченко П.Е.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, e-mail: vschulkov@rambler.ru

Цель исследования: изучить факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения у пациентов молодого возраста. Проводились клинический осмотр, лабораторные исследования с оценкой липидного и углеводного обмена, адипокинов и показателей гемостаза. **Дизайн исследования:** поперечный срез. В исследование включен 251 пациент. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 – метаболически здоровый фенотип с нормальной массой тела – 62 человека (возраст 24,5 [22–31] года); группа 2 – метаболически нездоровый фенотип с нормальной массой тела – 57 человек (возраст 28 [23–38] лет); группа 3 – метаболически здоровое ожирение – 16 человек (возраст 30 [24–36] лет); группа 4 – метаболически нездоровое ожирение – 116 человек (возраст 36 [28,5–41] лет). Использовался пакет статистических программ MedCalc (Version 19.5; Бельгия, 2020). Применялись t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни; критерий Краскелла–Уоллиса, критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными принимались значения $p < 0,05$. Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена и изменения гемостаза в сторону тромботического риска выявлены в группе молодых пациентов с метаболически нездоровым ожирением. У лиц молодого возраста наиболее значимые линейные корреляции были определены между окружностью талии, систолическим и диастолическим артериальным давлением, с одной стороны, а также сывороточными концентрациями холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, лептина, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа – с другой. В группах пациентов с ожирением выявлена более высокая частота артериальной гипертензии в сочетании с дисбалансом адипокинов и изменениями показателей гемостаза по сравнению с обследованными, имеющими нормальную массу тела.

Ключевые слова: кардиометаболический риск, артериальная гипертензия, ожирение, фенотипы, молодой возраст.

FACTORS OF CARDIOMETABOLIC RISK IN VARIOUS PHENOTYPES OF OBESITY IN THE YOUNG

Chulkov V.S., Sinitskiy A.I., Vereina N.K., Gavrilova E.S., Chulkov V.I.S., Martynov S.A., Tkachenko P.E.

South Ural State Medical University Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: vschulkov@rambler.ru

Objective: To study cardiometabolic risk factors in various phenotypes of obesity at young adults. **Material and methods:** clinical examination, laboratory tests, including lipids and carbohydrates, adipokines and hemostasis state parameters. **Study design:** cross-sectional study. The study included 251 patients. All patients were divided into 4 groups: group 1 – metabolically healthy individuals with normal body weight ($n=62$), aged 24,5 [22–31] years; group 2 – metabolically unhealthy individuals with normal body weight ($n=57$), aged 28 [23–38] years; group 3 – metabolically healthy obesity ($n=16$), aged 30 [24–36] years; group 4 – metabolically unhealthy obesity ($n=116$), aged 36 [28,5–41] years. MedCalc statistical software package (Version 19.5; Belgium, 2020). Student's t-test, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test, Pearson χ^2 (chi-square) test, Fisher's exact test, Spearman's test were used. For all types of analysis, $p < 0.05$ were taken as statistically significant. The most significant changes of carbohydrate and lipid metabolism and some hemostasis parameters were found in metabolically unhealthy obesity group. In young individuals the most significant linear correlations were found between waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, on the one hand, and serum concentrations of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, leptin, fibrinogen, and type 1 plasminogen activator inhibitor- on the other hand. A higher incidence of arterial hypertension in combination with an imbalance of adipokines and hemostasis state compared with a normal body weight groups.

Keywords: cardiometabolic risk, hypertension, obesity, phenotypes, young adults.

В соответствии с проводимыми в нашей стране исследованиями, на фоне высокой частоты артериальной гипертензии (АГ) среди молодых людей особенно значимо увеличивается распространенность ожирения. Так, за последние десятилетия она возросла на треть у женщин и в 2,5 раза у мужчин [1, 2]. Ожирение традиционно ассоциировано с такими состояниями, как инсулинорезистентность, АГ, дислипидемия и гипергликемия [3, 4]. В то же время примерно 35% людей с ожирением метаболически здоровы [5]. Напротив, многие лица с нормальным весом могут иметь различные метаболические нарушения [6]. Так, результаты одного исследования показали, что лица как с нормальным весом, так и с ожирением, но с измененными метаболическими показателями имеют различной степени нарушения в распределении жировой ткани, особенно висцерального жира и жира в печени, нарушения секреции инсулина и инсулинорезистентности, утолщение толщины комплекса интима-медиа на фоне факторов генетической предрасположенности [7]. По данным метаанализа 2017 г., среди пациентов с метаболически здоровым ожирением отмечалось увеличение частоты сердечно-сосудистых событий и случаев общей смертности на 24% по сравнению с пациентами с нормальным весом [8]. Аналогичные результаты были получены при изучении риска развития сахарного диабета (СД) у данной категории пациентов: риск увеличивался в среднем в 4 раза в сравнении с лицами, имеющими нормальный вес [9]. Взаимосвязь метаболических и кардиоваскулярных факторов, объединенных общими механизмами взаимной интерференции, определяет современную концепцию кардиометаболического риска [1]. Изучение особенностей распределения факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения у лиц молодого возраста представляется актуальным.

Цель исследования: изучить факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения у пациентов молодого возраста.

Материал и методы исследования. Тип исследования – поперечный срез. В исследование включен 251 пациент, отобранный за период 2013–2016 гг.: группа 1 – метаболически здоровый фенотип с нормальной массой тела (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м²) – 62 человека (возраст 24,5 [22–31] года; 24 мужчины и 38 женщин); группа 2 – метаболически нездоровый фенотип с нормальной массой тела – 57 человек (возраст 28 [23–38] лет, 27 мужчин и 30 женщин); группа 3 – метаболически здоровое ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²) – 16 человек (возраст 30 [24–36] лет; 11 мужчин и 5 женщин); группа 4 – метаболически нездоровое ожирение – 116 человек (возраст 36 [28,5–41] лет; 62 мужчины и 54 женщины) [10].

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения: молодой возраст 18–44 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические (вторичные) АГ; ассоциированные с АГ клинические состояния, включая хроническую болезнь почек С4–С5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/м²) и/или СД с поражением органов-мишеней; диффузные болезни соединительной ткани; острые или хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами; беременность, период лактации.

Проводился осмотр всех пациентов с оценкой окружности талии, расчетом индекса массы тела [11], измерением артериального давления в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1, 2]. Все пациенты в присутствии врача заполняли специально разработанную анкету, которая включала в себя блоки вопросов о наследственном анамнезе, табакокурении, наличии сопутствующих заболеваний, поведенческих факторах [12]. На момент обследования ни один из пациентов, включенных в исследование, не принимал антигипертензивных препаратов, а также препаратов, влияющих на углеводный и липидный обмен, в постоянном режиме.

Лабораторные методы диагностики представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лабораторные методы диагностики

	Показатели	Реактивы	Метод (оборудование)
1	Глюкоза, ммоль/л	Вектор-Бест (Россия)	Биохимический Sapphire 400 Hirose Electronics System (Япония)
2	Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	Monobind (США)	Иммуноферментный Biochem Analette (НТИ, США)
3	Общий холестерин (ОХ)	Ольвекс-Диагностикум (Россия)	Биохимический Sapphire 400 Hirose Electronics System (Япония)
4	Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП)	Ольвекс-Диагностикум (Россия)	Биохимический Sapphire 400 Hirose Electronics System (Япония)
5	Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)	Ольвекс-Диагностикум (Россия)	Биохимический Sapphire 400 Hirose Electronics System (Япония)
6	Триглицериды	Ольвекс-Диагностикум (Россия)	Биохимический Sapphire 400 Hirose Electronics System (Япония)
7	Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Siemens (Германия)	Sysmex CA-1500 (Япония)

8	Тромбиновое время, с	Siemens (Германия)	Sysmex CA-1500 (Япония)
9	Фибриноген, г/л	Siemens (Германия)	Sysmex CA-1500 (Япония)
10	Активность антитромбина, %	Siemens (Германия)	Sysmex CA-1500 (Япония)
11	Активность плазминогена, %	Технология-Стандарт (Барнаул)	Амидолитический Sysmex CA-1500 (Япония)
12	Д-димер, нг/мл	Technoclone (Германия)	Иммуноферментный Bio-Rad 680 (США)
13	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, нг/мл	Bender MedSystems (Германия)	Иммуноферментный Biochem Analette (НТИ, США)
14	Лептин, нг/мл	Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада)	Иммуноферментный Biochem Analette (НТИ, США)
15	Адипонектин, мкг/мл	AssayPro (США)	Иммуноферментный Biochem Analette (НТИ, США)

Критерием метаболического нездоровья принималось отклонение хотя бы одного из перечисленных лабораторных показателей: общий холестерин ≤ 5 ммоль/л; триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) $\geq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\geq 1,2$ ммоль/л у женщин; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ≤ 3 ммоль/л; индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) $\leq 2,8$ [10].

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета MedCalc (Version 19.5; Бельгия, 2020). В зависимости от типа данных количественные показатели представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), медианы и интерквартильного размаха (Me ; Q_{25} - Q_{75}). Применялись t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни; критерий Краскелла–Уоллиса, критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными принимались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Общая характеристика пациентов и особенности распределения факторов кардиометаболического риска представлены в таблице 2.

Таблица 2

Общая характеристика пациентов и распределение факторов кардиометаболического риска

Показатель	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=16)	Группа 4 (n=116)
Возраст, лет	30 [24–36]	28 [23–38]	30 [24–36]	36 [28,5–41] *** ## &
Мужчины, абс (%)	24 (38,7)	27 (47,4)	11 (68,8)	62 (53,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	21,4±2,2	22,2±2,8	28,4±2,7 ** #	31,8±4,8 *** ## &
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	114,8±12,4	118,6±12,9	123,3±11,9	126,1±10,1
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	76,1±7,5	76,8±7,8	80,3±5,4	81,1±6,8
Отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, абс (%)	44 (71)	38 (66,7)	9 (50,0)	81 (68,1)
Артериальная гипертензия, абс (%)	10 (16,1)	19 (33,3)	8 (50,0) **	58 (50,0) *** ##
Табакокурение, абс (%)	6 (9,7)	5 (8,8)	3 (18,8)	35 (29,3) *** ##
Примечание	* – p<0,05 при сравнении групп 1 и 2; ** – при сравнении групп 1 и 3; # – при сравнении групп 2 и 3; ## – при сравнении групп 2 и 4; & – при сравнении групп 3 и 4			

Пациенты в группе метаболически нездорового ожирения (группа 4) оказались достоверно старше по сравнению с представителями других групп при отсутствии значимых гендерных различий. По средним величинам САД и ДАД группы также не отличались. В группах с ожирением чаще выявлялась АГ, а в группе метаболически нездорового ожирения – табакокурение по сравнению с другими группами. Несмотря на высокую частоту отягощенной наследственности по АГ, внутригрупповых различий не было выявлено. Различия по величине ИМТ определялись особенностями распределения по группам. Схожие результаты были получены в свежем исследовании с включением 2287 пациентов по данным национального регистра Чили в возрасте 18–65 лет [13].

Показатели метаболического профиля среди пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели метаболического профиля среди пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=16)	Группа 4 (n=116)
------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------

Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±0,4	5,1±0,5	5,3±0,6	5,5±0,6 *** ## &
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	9,6; 6,5–9,4	19,7; 12,7–45,5 *#	7,9; 5,6–9,9	16,2; 10,5–37,5 *** &
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	1,7; 1,4–2,1	4,2; 2,9–11,0 *#	1,8; 1,1–2,4	3,7; 2,2–6,3 *** &
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,6	5,1±0,2 *#	4,6±0,6	5,6±1,1 *** &
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,1±0,6	2,8±1,1	2,1±0,7	3,5±1,1 *** ## &
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	2,1±0,5	1,9±0,7	1,8±0,5	1,4±0,5 ***
Триглицериды, ммоль/л	0,8±0,3	1,0±0,5	0,9±0,2	1,6±0,8 *** ## &

Наиболее высокие концентрации глюкозы, инсулина и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR были выявлены в группах с метаболически нездоровым профилем (группы 2 и 4) по сравнению с другими группами. Наиболее высокие концентрации триглицеридов и ХС-ЛПНП, а также наиболее низкие значения ХС-ЛПВП были выявлены в группе с метаболически нездоровым ожирением (группа 4) по сравнению с другими группами. Полученные данные совпадают с аналогичными данными зарубежных и отечественных авторов [9, 13, 14], однако большинство схожих исследований включает в себя пациентов более старшего возраста.

Концентрации адипокинов и показатели гемостаза у пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Концентрации адипокинов и показатели гемостаза у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=16)	Группа 4 (n=116)
Лептин, нг/мл	10,0; 5,1–15,5	15,1; 5,5–21,5	25,7; 4,7–37,2 ** #	33,8; 13–59,4 *** ## &
Адипонектин, мкг/мл	9,1; 7,5–12,2	8,7; 7,2–10,5	7,9; 5,2–12,4 **	7,9; 4,9–10,2 *** ## &
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	35,8±4,6	35,9±3,5	36,4±4,1	36,4±5,4
Тромбиновое время, с	16,4±1,2	16,7±1,2	16,1±0,9	16,8±1,5
Антитромбин, %	106,8±12,0	104,0±10,1	104,8±18,7	102,8±13,8

Фибриноген, г/л	3,5±0,8	3,7±1,0	3,5±1,0	4,1±0,9 *** ## &
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	308,6; 211,7–415,7	342,3; 222,2–490,0	371,0; 273,1–621,0	464,5; 285,1–628,5 *** ## &
Д-димер, нг/мл	57,1; 40,5–100,0	65,4; 38,0–99,8	183,7; 95,7–408,3	82,2; 41,3–157,6
Плазминоген, %	114,1 94,2–129,2	113,3; 98,5–127,3	102,7; 98,0–107,8	108,5; 92,5–117,9

Наряду с выявленными нарушениями углеводного и липидного обмена наиболее высокая концентрация лептина и более низкая концентрация адипонектина были обнаружены в группах с метаболически нездоровыми фенотипами (группы 3 и 4) по сравнению с другими группами.

При изучении показателей гемостаза мы не выявили внутригрупповых различий при сравнении показателей АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени. В то же время в группе 4 наиболее высокие значения были получены по концентрациям фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в сравнении с другими группами при отсутствии различий показателей Д-димера и плазминогена, отражающих состояние фибринолитической системы.

При проведении линейного корреляционного анализа с помощью метода ранговой корреляции у молодых лиц с метаболически здоровым фенотипом нами были получены положительные линейные корреляции умеренной силы между ингибитором активатора плазминогена 1-го типа и систолическим ($r=0,337$, $p=0,04$) и диастолическим АД ($r=0,314$, $p=0,022$), а также отрицательные ассоциации между окружностью талии и Хс-ЛПВП ($r=-0,374$, $p=0,003$). Среди молодых лиц с метаболически нездоровым фенотипом наиболее значимые положительные линейные корреляции умеренной силы были выявлены между концентрациями лептина и фибриногена ($r=0,490$, $p=0,003$), а также систолическим АД и Хс-ЛПВП ($r=0,307$, $p=0,02$). В группе молодых людей с метаболически здоровым ожирением была выявлена единственная отрицательная корреляция умеренной силы между окружностью талии и холестерином ЛПВП ($r=-0,599$, $p=0,031$), что связано, прежде всего, с малочисленностью группы. Среди метаболически нездоровых молодых с ожирением наиболее значимые линейные корреляции умеренной силы были получены между диастолическим АД и фибриногеном ($r=0,346$, $p<0,001$), а также индексом массы тела и лептином ($r=0,521$, $p<0,001$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты дополняют современные представления о метаболических нарушениях у лиц молодого возраста. Метаболически нездоровый фенотип свойственен не только лицам, страдающим ожирением, но и лицам с нормальной массой тела. У молодых людей с нормальным весом так же, как и у лиц, страдающих ожирением, могут выявляться кардиометаболические сдвиги, что позволяет своевременно диагностировать данные нарушения и реализовывать эффективные стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

Выводы

1. Наиболее выраженные кардиометаболические нарушения, включающие изменения показателей углеводного и липидного обмена и протромботические сдвиги некоторых показателей гемостаза, выявлены в группе молодых пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

2. У молодых лиц с метаболически здоровым ожирением определены более высокая частота сочетания ожирения с артериальной гипертензией и более низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

3. У лиц молодого возраста наиболее значимые ассоциации были выявлены между индексом массы тела, окружностью массы тела, с одной стороны, и лептином, ингибитором активатора плазминогена 1-го типа, холестерином липопротеинов низкой плотности и холестерином липопротеинов высокой плотности – с другой.

Список литературы

1. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 4. №132. С. 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. 136 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. №2. С. 104-112. DOI: 10.14341/dm2004116-17.
4. Чулков В.С., Ленец Е.А., Чулков Вл.С., Гаврилова Е.С., Минина Е.Е., Жданова О.В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. №4. С. 371-382. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.

5. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017. vol. 376. no 3. P. 254-266. DOI: 10.1056/NEJMra1514009.
6. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., Siddiqui M.S., Elagizi A., Lavie C.J. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vascular Health and Risk Management.* 2019. vol. 15. P. 89-100. DOI: 10.2147/VHRM.S168946.
7. Stefan N., Schick F., Haring H.U. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell. Metab.* 2017. vol. 26. P. 292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.
8. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013. Vol. 159. P. 758-769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
9. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes. Rev.* 2014. vol. 15. no. 6. P. 504-515. DOI: 10.1111/obr.12157.
10. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004. vol. 30. no 6. P. 569-572. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
11. ГОСТ Р 52623.1-2008. Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования. [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52623-1-2008> (дата обращения: 29.12.2020).
12. Чулков В.С., Вереина Н.К., Чулков В.С. Факторы, ассоциированные с поражением сердца и почек, при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении в молодом возрасте // *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28561> (дата обращения: 29.12.2020). DOI: 10.17513/spno.28561.
13. Fernandez-Verdejo R., Moya-Osorio J.L., Fuentes-Lopez E., Galgani J.E. Metabolic health and its association with lifestyle habits according to nutritional status in Chile: A cross-sectional study from the National Health Survey 2016-2017. *PLoS ONE.* 2020. V. 15(7). P. e0236451. DOI: 10.1371/journal.pone.0236451.
14. Rotar O., Boyarinova M., Orlov A., Solntsev V., Konradi A., Baranova E., Shlyakhto E., Zhernakova Y., Chazova I., Shalnova S., Deev A., Boytsov S. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *European Journal of Epidemiology.* 2017. vol. 32. no 3. P. 251-254.