

# ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ИТОГИ ПЯТИЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош\*, О. О. Шархун

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Сочетание факторов риска, объединенных понятием метаболический синдром (МС), увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. При наличии инсулинорезистентности (ИР) происходит сложение эффектов каждого из факторов риска, что увеличивает вероятность развития кардио-васкулярной патологии и ее осложнений.

**Цель.** По итогам 5-летнего наблюдения определить влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов МС.

**Материал и методы.** Проведено амбулаторное обследование 711 клинически здоровых пациентов в возрасте 20-65 лет (327 мужчин и 384 женщины). Средний ИМТ не превышал 34,5 кг/м<sup>2</sup>. Для оценки состояния липидного и углеводного обмена определяли показатели биохимического анализа крови. ИР диагностировали по индексу HOMA-IR, превышающему 2,6 балла.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с ИР достоверно чаще встречается сочетание трех и более составляющих МС ( $p < 0,01$ ). Среди обследованных пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину количество многокомпонентного синдрома наблюдается в 69,7% случаев, что в 1,8 раза чаще, чем в группе с сохраненной чувствительностью тканей к инсулину при включении в исследование.

**Заключение.** Наблюдения за пациентами с ИР показывают, что при отсутствии коррекции метаболических нарушений отмечается развитие многокомпонентных нарушений, объединенных рамками МС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, артериальная гипертония, сахарный диабет.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):132-138**

## The influence of insulin resistance on the formation and progression of metabolic syndrome components (the results of a five-year study)

G.E. Roytberg, J.V. Dorosh\*, O.O. Sharkhun

Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The combination of risk factors that make up a metabolic syndrome increases the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. In the presence of insulin resistance the effects of risk factors combine, thereby increasing the probability of the development of cardiovascular disease and its complications.

**Aim.** To study the effect of insulin resistance on the formation and progression of metabolic syndrome components on the basis of a 5-year follow-up.

**Material and methods.** An outpatient examination of clinically healthy patients aged 20-65 years ( $n=711$ ; 327 men and 384 women) was conducted. The average body mass index did not exceed 34.5 kg/m<sup>2</sup>. Biochemical blood analysis was performed to assess the state of lipid and carbohydrate metabolism. Insulin resistance was diagnosed using HOMA-IR > 2.6.

**Results.** It has been detected that patients with insulin resistance have significantly higher incidence of the combination of three or more components of the metabolic syndrome ( $p < 0.01$ ). The incidence of multicomponent syndrome among the examined patients with insulin resistance was 69.7%, which is 1.8 times higher than in patients with initially preserved tissue sensitivity to insulin.

**Conclusion.** The follow-up study of patients with insulin resistance shows that in the absence of correction of metabolic disorders, the development of multicomponent disorders that make up a metabolic syndrome occurs.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, hypertension, diabetes.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):132-138**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jdorosh@yandex.ru

Эксперты международных организаций расценивают метаболический синдром (МС) как «пандемию XXI века» [1]. По данным различных авторов встречаемость данного состояния у лиц в старшей возрастной категории составляет от 20 до 30% [2]. Существует точка зрения, что формирование МС генетически детерминировано. Наряду с этим доказано влияние факторов внешней среды, из которых наиболее значимыми являются избыточное питание, гиподинамия, артериальная гипертония, стресс и гормональный дисбаланс [2-4].

К настоящему времени накоплен значимый клинический материал и научно-экспериментальные данные, указывающие на первичное изменение углеводного об-

мена, проявляющееся инсулинорезистентностью (ИР), при формировании МС [2,5-7].

Снижение чувствительности тканей к инсулину – гетерогенное состояние. Физиологические причины развития ИР продолжают исследоваться. Предполагается, что существует нарушение передачи сигнала от рецептора инсулина к его мишеням. В процессе формирования и прогрессирования МС состояние ИР может возникать одновременно в основных органах-мишенях (мышечная, жировая ткани, печень), либо независимо в каждом из них, но затем приобретает системный характер с поражением всех заинтересованных тканей и систем, что и определяет разнообразие клинических проявлений [8-10].

Основными компонентами МС [11] являются абдоминальное ожирение (АО), нарушения углеводного обмена (НУО), артериальная гипертония (АГ), атерогенная дислипидемия (ДЛ). Прогрессирование этих состояний приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета (СД) 2 типа, являющихся лидерами в структуре смертности среди на-

Сведения об авторах:

**Ройтберг Григорий Ефимович** – д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой терапии и семейной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Дорош Жанна Валентиновна** – к.м.н., доцент той же кафедры

**Шархун Ольга Олеговна** – к.м.н., доцент той же кафедры

селения РФ. Хронический и постепенно прогрессирующий характер МС объясняет большие экономические затраты, направленные на коррекцию заболеваний-исходов данного синдрома. Фенотипическая гетерогенность МС затрудняет разработку универсальной программы диагностики и лечения [12]. Определение значимого фактора на этапе доклинических изменений при МС позволит не только оптимизировать диагностику, но и предложить новую стратегию лечения данной категории пациентов.

Цель исследования: по итогам 5-летнего наблюдения определить влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома.

## Материал и методы

Согласно дизайну исследования на первом этапе работы (2006-2007 гг.) на базе поликлиники ОАО «Медицина» проведено амбулаторное обследование 1985 клинически здоровых пациентов в возрасте 20-65 лет (1090 мужчин и 895 женщин). Через пять лет от начала исследования (2011-2012 гг.), для контрольного осмотра были приглашены пациенты, обследованные на первом этапе. Из общей группы была утрачена связь с 784 пациентами, 112 пациентов отказались от проведения обследования по немедицинским причинам. При обследовании на втором этапе из исследования были исключены женщины, наблюдающиеся по беременности и в период лактации ( $n=18$ ), а также женщины, находящиеся на заместительной гормональной терапии в связи с развитием климактерического синдрома ( $n=75$ ). Кроме того, в исследование не включались пациенты с декомпенсацией соматических заболеваний, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, или пациенты, находящиеся в процессе активной лекарственной терапии (заболевания щитовидной железы, бронхо-легочные инфекции, заболевания печени и поджелудочной железы, неврологические заболевания;  $n=211$ ); у 74 пациентов в течение 5 лет было установлено злокачественное заболевание. Таким образом, группа наблюдения составила 711 человек.

Критериями исключения из исследования были: нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 1 и 2 типов и нарушение регуляции обмена глюкозы, требующее лекарственной терапии), нарушения липидного обмена (в том числе врожденные нарушения и прием гиполипидемических препаратов), артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции, ишемическая болезнь сердца, ожирение II, III степени, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, беременность, прием гормональной заместительной терапии.

Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Протокол ис-

следования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам проводилась оценка антропометрических показателей. С помощью опросников оценивали дополнительные факторы риска – курение, прием алкоголя, физическую активность и диетические пристрастия.

Исследование лабораторных показателей осуществлялось натощак после 8-часового периода голода в период от 8 до 10 часов. Исследование сыворотки венозной крови проводили на автоанализаторе «Konelab 20» (Финляндия) наборами реактивов «Thermo Clinical Labsystems». Определяли показатели липидного и углеводного спектра крови: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак проводилось иммуноферментным методом на автоанализаторе «Immuliteone, DPC» (США). ИР оценивали при помощи модели оценки гомеостаза – НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, обычно определяется как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения [2]. В нашем исследовании на первом этапе наблюдения пороговое значение НОМА-IR составило 2,6 балла. ИР предполагалась при величине НОМА-IR > 2,6 баллов, значение НОМА-IR ≤ 2,6 баллов предполагалось у инсулиночувствительных (ИЧ) субъектов.

Через пять лет от начала исследования (2011-2012 гг.) проведено контрольное клиничко-лабораторное исследование по программе первого этапа. «Точками контроля» на втором этапе являлись следующие состояния и заболевания:

1. Абдоминальное ожирение по показателю ОТ, превышающему нормальные значения (для мужчин >94 см, для женщин >80 см) [11].

2. Нарушения углеводного обмена, диагностированные по критериям ВОЗ (1999-2006 гг.) [1], включающие СД 2 типа и нарушения регуляции глюкозы (НРГ) в виде нарушения толерантности к глюкозе и гликемии натощак. ИР диагностировалась по критерию, выбранному на первом этапе наблюдения – индекс НОМА-IR > 2,6 баллов.

3. Нарушения липидного обмена (дислипидемии), диагностированные по критериям ВНОК (2012) [13].

4. Ишемическая болезнь сердца.

5. Артериальная гипертензия, диагностированная по рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (2013) [14].

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу (2006-2007 гг.)

Возраст, лет	Количество пациентов (n=711)	Мужчины (n=327)	Женщины (n=384)
20-45	424	185	239
46-55	203	108	95
56-65	84	34	50

**Статистические методы.** Результаты исследования обрабатывались при помощи статистического пакета SPSS 20.0. Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проведена методом  $\chi^2$ . Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Значимость различия частоты встречаемости компонентов МС в группах пациентов с сохраненной и нарушенной чувствительностью к инсулину представлена в виде относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты

Распределение по возрастным группам представлено в табл. 1.

Средний индекс массы тела (ИМТ) и объем талии (ОТ) в 2006-2007 гг. составили в первой возрастной группе  $23,8 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> и  $87,1 \pm 12,9$  см, во второй –  $25,3 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup> и  $84,7 \pm 10,2$  см, в старшей возрастной группе –  $24,3 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup> и  $80,8 \pm 9,4$  см. Значимых различий по дополнительным факторам риска между возрастными группами получено не было.

Таблица 2. Клинические исходы и метаболические нарушения у пациентов с сохраненной и нарушенной инсулиночувствительностью через 5 лет

Возрастные группы	Выявленные случаи				
	АО	НУО	ДЛ	АГ	ИБС
<b>1 группа (n=424)</b>	<b>82 (19,3%)</b>	<b>29 (6,8%)</b>	<b>41 (9,7%)</b>	<b>36 (8,5%)</b>	<b>0</b>
Мужчины (n=185)	33	13	27	21	0
ИР (n=30)	6	3	8	8	
ИЧ (n=155)	27	10	19	13	
Женщины (n=239)	49	16	14	15	0
ИР (n=37)	9	9	2	2	
ИЧ (n=202)	40	7	12	13	
<b>2 группа (n=203)</b>	<b>63 (31,0%)</b>	<b>54 (26,6%)</b>	<b>64 (31,5%)</b>	<b>71 (35,0%)</b>	<b>5 (2,5%)</b>
Мужчины (n=108)	34	22	34	46	4
ИР (n=19)	16	10	14	16	4
ИЧ (n=89)	18	12	20	30	0
Женщины (n=95)	29	32	30	25	1
ИР (n=15)	8	14	8	5	1
ИЧ (n=80)	21	18	22	20	0
<b>3 группа (n=84)</b>	<b>37 (44,1%)</b>	<b>41 (48,8%)</b>	<b>46 (54,8%)</b>	<b>42 (50,0%)</b>	<b>25 (29,8%)</b>
Мужчины (n=34)	16	23	21	14	16
ИР (n=8)	7	6	7	3	4
ИЧ (n=26)	9	17	14	11	12
Женщины (n=50)	21	18	25	28	9
ИР (n=12)	5	6	6	9	3
ИЧ (n=38)	16	12	19	19	6
<b>Итого по всем группам</b>	<b>182 (25,6%)</b>	<b>124 (17,4%)</b>	<b>151 (21,2%)</b>	<b>149 (21,0%)</b>	<b>30 (4,2%)</b>

АО – абдоминальное ожирение; НУО – нарушения углеводного обмена; ДЛ – дислипидемия; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИР – инсулинорезистентные; ИЧ – инсулиночувствительные

Средний возраст пациентов через пять лет от начала исследования составил  $41,9 \pm 10,9$  лет для мужчин и  $43,3 \pm 11,1$  лет – для женщин. Показатель ИМТ и ОТ составили  $26,1 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup> и  $91,6 \pm 10,8$  см;  $26,6 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> и  $87,4 \pm 9,3$  см;  $27,3 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> и  $85,8 \pm 11,1$  см в изучаемых возрастных группах, соответственно.

Количество клинических исходов в различных возрастных группах среди мужчин и женщин с сохраненной и нарушенной инсулиночувствительностью представлено в табл. 2.

Всего в нашем исследовании пациентов с НОМА-IR >2,6 баллов на первом этапе было 121 человек, таким образом, 17,02% пациентов имели исходную нарушенную чувствительность тканей к инсулину. Остальные 590 пациента (82,98%) были инсулиночувствительными с НОМА-IR  $\leq 2,6$  баллов.

Через 5 лет наблюдения признаки АО были выявлены у 182 пациентов, что составило 25,6%. Среди пациентов с ИР АО обнаруживалось значительно чаще ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов без ИР: 42,2% (51 из 121 ИР-пациентов) против 22,2% (131 из 590 ИЧ-пациентов). Отмечалась тенденция к увеличению ОТ и формированию АО с возрастом: 19,3%, 31,0% и 44,1% в представленных группах, соответственно.

Нарушения углеводного обмена через 5 лет наблюдения были выявлены в 124 случаях (17,4%). Среди ИР-пациентов нарушения углеводного обмена встречались также значительно чаще ( $p < 0,01$ ): у 44 из 121 ИР-пациентов (36,4%). Среди ИЧ-пациентов нарушения данного вида обмена веществ выявлялись реже – всего в 13,6% случаев (80 из 590 человек).

Через 5 лет наблюдения в общей группе было выявлено 16 случаев СД 2 типа (2,3%). При этом до приглашения на 2-ой этап исследования диагноз был установлен у 11 пациентов, а у 5 человек диабет был выявлен впервые. В первой возрастной группе СД 2 типа был диагностирован в 1,4% случаев (6 пациентов: 2 мужчины и 4 женщины). Следует отметить, что среди пациентов с диагностированным на 2-ом этапе СД 2 типа, у 5-ти человек (3 мужчины и 2 женщины) отмечались НРГ в виде гипергликемии натощак и/или нарушенной толерантности к углеводам на первом этапе обследования. Во второй возрастной группе СД 2 типа был диагностирован у 4 пациентов (2,0%) – у 1 мужчины и 3 женщин. Все пациенты были инсулинорезистентными, а двое имели гипергликемию натощак на 1 этапе обследования. Наибольшее количество случаев СД 2 было выявлено в 3 возрастной группе – 7,1% – 6 человек, из которых 5 человек (3 мужчины и 2 женщины) имели ИР, и 4 человека имели лабораторные признаки нарушения углеводного обмена 5 лет назад.

Признаки ДЛ были обнаружены в 21,2% случаев. В качестве дислипидемии оценивались различные ва-

рианты нарушения липидного обмена: повышение уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. Значимо чаще ( $p < 0,01$ ) признаки ДЛ формировались у пациентов с ИР. Из 121 ИР-пациента нарушения липидного обмена через 5 лет были выявлены у 45 пациента, что составило 37,2%, у ИЧ-пациентов данные нарушения были отмечены лишь в 18,0% случаев ( $n = 106$ ).

В нашем наблюдении среди 711 человек, которые на момент включения в исследование не имели АГ, требующей медикаментозной коррекции, в течение 5 лет наблюдения у 149 (21%) пациентов была диагностирована АГ и назначена антигипертензивная терапия (в различных стандартных сочетаниях). Среди пациентов с ИР повышение артериального давления встречалось достоверно чаще ( $p < 0,01$ ), и составило 35,5% против 18,0% у ИЧ пациентов.

Частота выявления ИБС в течение 5 лет различалась в возрастных группах. Так, среди пациентов 1 группы заболевание зарегистрировано не было. Во второй группе было 5 пациентов с ИБС (4 мужчины и 1 женщина). Все эти пациенты имели нарушения углеводного обмена: у 3 пациентов (2 мужчины и 1 женщина) имел место сахарный диабет, у 2 пациентов – нарушенная толерантность к углеводам. Кроме того, у 3 пациентов отмечалось сочетание АО, АГ и ДЛ; у 2 пациентов – признаки ДЛ, НУО и АГ. В третьей возрастной группе было 25 (29,8%) пациентов с установленной ИБС. Среди мужчин этой группы ИБС отмечалась чаще: у 16 из 34 человек (47,1%), среди женщин – у 9 из 50 пациенток (18,0%). Среди пациентов с ИБС 7 пациентов имели ИР (28,0%), остальные 18 пациентов имели сохраненную чувствительность к инсулину. Однако все пациенты имели сочетание ИБС с другими метаболическими нарушениями: у 9 пациентов ИБС сочеталась с АО, НУО, ДЛ и АГ, у 4 пациентов – с АО, ДЛ и АГ, у 12 пациентов – с НУО, ДЛ и АГ.

Метаболический синдром представляет гетерогенное состояние, в котором определяющим является сочетание его компонентов. Предполагается, что высокий уровень заболеваемости и смертности в этой группе связан с элементом, объединяющим все составляющие МС – инсулинорезистентностью. Для изучения влияния ИР на формирование полного МС были сформированы фенотипические группы пациентов с различными сочетаниями его компонентов. Как указывалось выше, в качестве изучаемых составляющих выбраны наиболее значимые и часто встречающиеся факторы – АО, АГ, ДЛ, ИБС и НУО (табл. 3).

У пациентов с ИР значительно чаще встречается сочетание трех и более составляющих МС ( $p < 0,01$ ). Среди обследованных пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину количество многокомпонентного син-

Таблица 3. Исследуемые фенотипы и их встречаемость в различных возрастных группах

Исследуемый фенотип	Возрастная группа 20-45 лет (n=101)		Возрастная группа 46-55 лет (n=102)		Возрастная группа 56-65 лет (n=49)	
	ИР пациенты (n=21)	ИЧ пациенты (n=80)	ИР пациенты (n=31)	ИЧ пациенты (n=71)	ИР пациенты (n=14)	ИЧ пациенты (n=35)
АО+АГ+ДЛ+НУО+ИБС	-	-	2	-	4	5
АО+АГ+ДЛ+НУО	3	-	4	5	3	7
АО+АГ+ДЛ+ИБС	-	-	1	-	1	3
АГ+ДЛ+ИБС+НУО	-	-	2	-	2	10
АО+ДЛ+НУО	2	2	4	3	2	5
АО+АГ+ДЛ	1	8	3	7	1	3
АО+АГ+НУО	2	3	4	4	1	2
АГ+ДЛ+НУО	-	-	4	6	-	-
АГ+ДЛ	1	1	-	8	-	-
АО+ДЛ	1	16	2	6	-	-
АО+АГ	2	10	-	9	-	-
АО+НУО	1	4	4	5	-	-
ДЛ+НУО	2	4	-	7	-	-
АО	3	24	-	-	-	-
НУО	2	4	-	-	-	-
АГ	1	4	1	11	-	-

АО – абдоминальное ожирение; АГ – артериальная гипертензия; ДЛ – дислипидемия; НУО – нарушения углеводного обмена; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИР – инсулинорезистентные; ИЧ – инсулиночувствительные

Таблица 4. Результаты расчета относительного риска (ОР) развития у пациентов различных фенотипов при исходной нарушенной чувствительности к инсулину

Фенотип	ОР	95% ДИ	Z-статистика	p
АО+АГ+ДЛ+ НУО+ИБС (ИР6, ИЧ5)	5,8512	1,8149-18,8641	2,958	0,0031
АО+АГ+ДЛ+ НУО (ИР10, ИЧ12)	4,0634	1,7966-9,1900	3,367	0,0008
АО+АГ+ДЛ+ ИБС (ИР2 ИЧ3)	3,2507	0,5490-19,2473	1,299	0,1939
АГ+ДЛ+ИБС+ НУО (ИР4, ИЧ10)	1,9504	0,6220-6,1164	1,146	0,2520
АО+ДЛ+НУО (ИР8 ИЧ10)	3,9008	1,5719-9,6803	2,935	0,0033
АО+АГ+ДЛ (ИР5, ИЧ18)	1,3545	0,5128-3,5777	0,612	0,5404
АО+АГ+НУО (ИР7, ИЧ9)	3,7925	1,4403-9,9862	2,6999	0,0070
АГ+ДЛ+НУО (ИР4, ИЧ6)	3,2507	0,9314-11,3456	1,849	0,0645
АГ+ДЛ (ИР1, ИЧ9)	0,5418	0,0693-4,2370	0,584	0,5592
АО+ДЛ (ИР3, ИЧ22)	0,6649	0,2022-2,1864	0,672	0,5016
АО+АГ (ИР2, ИЧ19)	0,5133	0,1211-2,1747	0,905	0,3653
АО+НУО (ИР5, ИЧ9)	2,7089	0,9240-7,9418	1,816	0,0694
ДЛ+НУО (ИР2, ИЧ11)	0,8866	0,1990-3,9491	0,158	0,8745
АО (ИР3, ИЧ24)	0,6095	0,1865-1,9919	0,819	0,4125
НУО (ИР2, ИЧ4)	2,4380	0,4516-13,1614	1,036	0,3002
АГ (ИР2, ИЧ15)	0,6501	0,1506-2,8062	0,577	0,5639

АО – абдоминальное ожирение; АГ – артериальная гипертензия; ДЛ – дислипидемия; НУО – нарушения углеводного обмена; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИР – инсулинорезистентные; ИЧ – инсулиночувствительные

дрома наблюдается в 69,7% случаев, что в 1,8 раза больше, чем в группе с сохраненной чувствительностью тканей к инсулину. При этом от молодой к старшей возрастным группам количество пациентов с многокомпонентным МС увеличивается: 20,8% (n=21), 48,0% (n=49) и 100% (n=49) в изучаемых возрастных группах, соответственно.

Индивидуальное сочетание компонентов МС определяет фенотип пациента, который оказывает влияние на прогноз заболевания. Для оценки значимости и достоверности влияния ИР на риск развития заболеваний и их сочетаний был использован метод расчета относительных рисков (ОР) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Результаты показали (табл. 4), что через пять лет риск развития многокомпонентного метаболического синдрома, включающего АО, АГ, ДЛ, НУО и ИБС у пациентов с исходной инсулинорезистентностью, почти в 6 раз (ОР 5,85) выше, чем у пациентов с сохраненной чувствительностью к инсулину на этапе включения в исследование, с 95% доверительным интервалом от 1,81 до 18,86 (p=0,0031). Сходные данные получены при четырехфакторном фенотипе, включающем АО, АГ, ДЛ и НУО, риск возникновения которого в группе с ИР с 95% доверительным интервалом от 1,80 до 9,19 в 4 раз выше (ОР 4,06), чем в группе инсулиночувствительных пациентов (p=0,0008). При оценке возникновения трехкомпонентного сочетания выявлено, что при ИР, диагностированной пять лет назад, риск возникновения АО и НУО в сочетании с ДЛ (ОР 3,90) или АГ (ОР 3,79) почти в 4 раза выше, чем в группе с исходно сохраненной чувствительностью к инсулину (95% ДИ от 1,57 до 9,68; p=0,0033 при сочетании с ДЛ, и 95% ДИ от 1,44 до 9,99; p=0,0070 при возникновении АГ).

Также наблюдалась близкая к статистически значимой ассоциация риска развития трехкомпонентного фенотипа – АГ, ДЛ и НУО при ОР 3,25 (95% ДИ от 0,93 до 11,3; p=0,0645) и двухкомпонентного сочетания – АО и НУО при ОР 2,71 (95% ДИ от 0,92 до 7,94; p=0,0694) при наличии ИР. При остальных фенотипах отношение шансов не являлось достоверно значимым. Полученные данные показали, что наличие ИР при включении в исследование достоверно повышает риск развития многокомпонентного фенотипа (три, четыре и пять составляющих), постоянными составляющими которого являются АО и НУО.

## Обсуждение

Сочетание факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках развития МС является патогенетически обусловленным. При наличии инсулинорезистентности происходит сложение эффектов каждого из факторов риска, при этом вероятность раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний и риск смерти от них увеличивается в среднем в 3-4 раза [15]. В нашем исследовании выявлено, что диагностированные заболевания (СД, АГ, ИБС) и метаболические изменения (нарушения регуляции углеводов и дислипидемии), являющиеся компонентами МС, чаще наблюдались у пациентов с ИР независимо от возрастной группы. При этом изменение углеводного обмена в виде формирования гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к углеводам чаще выявлялись у лиц женского пола, в то время как нарушения липидного обмена, формирование АГ и ИБС чаще встречались у мужчин младшей и средней возрастных групп. В старшей возрастной группе данные нарушения встречались одинаково часто независимо от гендерного признака.

Для оценки влияния инсулинорезистентности на формирование заболеваний-исходов МС изучена связь отдельно взятых компонентов и их сочетаний с наличием ИР при включении пациентов в исследование. Взаимосвязь с различными фенотипами оценивалась при помощи расчета ОР и их 95% доверительных интервалов.

Через пять лет наблюдения совместное развитие трех и более компонентов МС наблюдалось в 3 раза чаще в группе пациентов с диагностированной ИР на этапе включения – 38,0% против 12,4% у пациентов с сохраненной чувствительностью к инсулину. Следует отметить, что постоянными составляющими многокомпонентного фенотипа МС у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину являются АО и НУО.

В старшей возрастной группе наблюдалось сочетание трех и более компонентов МС, случаев возникновения изолированного компонента в этой подгруппе отмечено не было. В возрастной группе до 55 лет среди ИЧ-пациентов отмечалось преобладание одно- и двухкомпонентного синдрома – 74,8% против 38,5% в группе ИР-пациентов.

## Заключение

Основные компоненты МС представляют объединенные ИР факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2 типа [2,5-7]. Наличие нарушенной чувствительности к инсулину усиливает выраженность каждого из компонентов синдрома. В нашем исследовании показано, что наличие ИР у соматически здорового пациента при пятилетнем наблюдении определяет развитие многокомпонентного МС, достигая трехкратного увеличения риска в инсулинорезистентной группе.

В дебюте МС отдельные его компоненты представляют донозологические состояния. Решающим звеном в дальнейшем прогрессировании синдрома является изменение чувствительности к инсулину. Дли-

тельное наблюдение за пациентами с ИР показывают, что спонтанное выздоровление происходит редко, при этом многократно возрастает риск развития многокомпонентных нарушений, повышающих смертность от ССЗ и СД 2 типа [16-19]. Выявленные закономерности определяют необходимость раннего вмешательства, направленного не только на изменение образа жизни, но и на медикаментозную коррекцию доклинических на-

рушений чувствительности к инсулину, что в дальнейшем позволит успешно решать задачи персонализированной патогенетической медицины XXI века.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-21.
2. Roytberg GE. Metabolic syndrome. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian (Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ; 2007).
3. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance. Sakharnyy Diabet 2014; (2): 29-40. Russian (Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный Диабет 2014; (2): 29-40).
4. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link. Atherosclerosis 2000;148(2):209-14.
5. Roytberg GE, Ushakova TI, Dorosh JV. Role of insulin resistance in the diagnosis of metabolic syndrome. Kardiologiya 2004; (3): 94-101. Russian (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома. Кардиология 2004; (3): 94-101).
6. Roytberg GE, Ushakova TI, Sharhun OO, Dorosh JV. The integrated approach to the diagnosis of metabolic syndrome in clinical practice. Kardiologiya 2012; 10: 45-50. Russian (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. Кардиология 2012; 10: 45-50).
7. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, et al. Features of the new metabolic index in the evaluation of insulin resistance in clinical practice. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (3): 264-74. Russian (Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(3): 264-74).
8. Shangraw R.E., Jahoor F., Miyoshi H., et al. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. Metabolism 1989;38(10):983-9.
9. Snel M., Jonker J.T., Schoones J., et al. Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions. International Journal of Endocrinology 2012;12:1-18.
10. Schwartz M.W., Seeley R.J., Tschöp M.H., et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. Nature 2013;503(7474):59-66.
11. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian guidelines. 2nd revision. Prakticheskaya Meditsina 2010; 44: 81-101. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. 2-й пересмотр. Практическая Медицина 2010; 44: 81-101).
12. Suntsov YI, Dedov II. The State Register of diabetes - the basic information system to calculate the economic costs of the state for diabetes and forecasting. Sakharnyy Diabet 2005; 2: 2-5. Russian (Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр сахарного диабета – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный Диабет 2005; 2: 2-5).
13. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 5th revision. Available at <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa2012full.pdf>. Accessed by 02/04/2015. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр. Доступно на <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa2012full.pdf>. Проверено 02.04.2015).
14. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines (2013). Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. Accessed by 02/04/2015. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации (2013). Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. Проверено 02.04.2015).
15. Hong Y., Jin X., Mo J. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. J Intern Med 2007; 262(1): 113-23.
16. Suntsov YI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology and prognosis of diabetes prevalence in the Russian Federation. Sakharnyy Diabet 2011; 1; 15-9. Russian (Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет 2011; 1; 15-9).
17. Liu M., Pan C., Jin M. A. Chinese diabetes risk score for screening of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance. Diabetes Technol Ther 2011;13(5):501-7.
18. Noble D.L., Mathur R., Dent T., Meads C., Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. BMJ 2011;343:d7163.
19. Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva JA, et al. Optimization of screening for early detection of disorders of carbohydrate metabolism. Sakharnyy Diabet 2014; 1: 8-14. Russian (Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А., и др. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. Сахарный Диабет 2014; 1: 8-14).

Поступила: 23.12.2014  
Принята в печать: 13.02.2015