

Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы

Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева, Е.Н. Ющук, Е.А. Нестерова, М.В. Чирков, О.С. Исаева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме

В статье освещены современные проблемы классификации, патогенеза метаболического синдрома. В настоящее время нет единых критериев классификации метаболического синдрома. Понятие метаболический синдром включает в себя ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гипергликемию или инсулинорезистентность, микроальбуминурию, гиперурикемию. По мнению многих авторов при этом синдроме отмечается эндотелиальная дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка, поражение почек, нарушение реологических свойств крови. Таким образом, это диктует необходимость более тщательного мониторингирования таких пациентов, с обязательным изучением всех видов обмена веществ, в том числе при нагрузке, а также более полного обследования структуры и функции всех органов – мишеней.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, ретинол связывающий пептид.

Metabolic syndrome: new aspects of old problem

Y.A. Vasyuk, I.A. Sadulaeva, E.N. Yuschuk, E.A. Nesterova, M.V. Chirkov, O.S. Isaeva

Resume

Metabolic syndrome includes obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperglycemia or insulin resistance, microalbuminuria, hyperuricemia. Till nowadays there are no clear data of its classification. According to numerous researches metabolic syndrome also includes endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, renal dysfunction, rheological blood pathology. So that, patients with metabolic syndrome demand more careful monitoring with necessary study of metabolism, also during physical training, and more complete examination of target-organs, their structure and functions.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, retinol-binding peptide.

Статья поступила в редакцию: 20.04.07. и принята к печати: 27.04.07.

Еще в 1914 году Г.Ф. Ланг отметил, что артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена. Однако первым, кто в 1988 году объединил эти состояния в единый причинно связанный «Синдром Х», был Джеральд Ривен (G. Reaven) из медицинского центра Стэнфордского университета. Проанализировав данные многочисленных исследований, он пришел к заключению, что в основе гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемии и артериальной гипертензии может лежать снижение чувствительности тканей к инсулину [1]. Термин «метаболический синдром» стал официальным благодаря Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [2] и Третьему докладу Национальной Образовательной Программы США по холестерину (АТР III) [3]. Критерии метаболического синдрома, сформулированные этими организациями, несколько различаются. В частности, в соответствии с критериями АТР III, наличие метаболического синдрома (МС) предполагает: окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин; триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.; холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин; глюкоза сыворотки $\geq 6,1$ ммоль/л (возможно использование её уровня $\geq 5,6$ ммоль/л). А в соответствии с критериями ВОЗ подразумевается сахарный диабет (СД), НТГ, гипергли-

кемия натошак, или инсулинорезистентность (ИР), и по крайней мере, два из следующих критериев: соотношение окружности талии к окружности бедер >0,90 у мужчин и >0,85 у женщин; триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или холестерин ЛПВП <0,9 ммоль/л у мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин; АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.; экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г.

Таким образом, необходимо отметить, что в критериях АТР III отсутствует ИР и микроальбуминурия. Однако до настоящего времени не опубликованы данные о клиническом значении включения или невключения различных критериев в оба определения МС.

Кроме того, Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) предложила свои критерии МС, согласно которым его наличие предполагает выявление двух основных и одного дополнительного критерия [4]. К основным критериям относят: инсулинорезистентность или центральное ожирение (ОТ муж. > 102 см, жен. >88 см), дислипидемию (ХС-ЛВП: жен. < 45 мг/дл, муж. < 35 мг/дл, ТГМ50 мг/дл), артериальную гипертензию (АД > 130/85 мм рт. ст.), нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемию. Дополнительными критериями считаются: гиперкоагуляция, поликистоз яичников, дисфункция эндотелия, микроальбуминурия, ИБС. Как видно из предоставленной информации в критериях метаболического синдрома

существует несколько несогласованных позиций. Например, в рекомендациях ВОЗ 1998 г. диагностическим уровнем АГ являются значения АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., руководства АТР III и ААСЕ используют уровень АД $> 130/85$ мм рт. ст., а в рекомендации ААСЕ включены гиперкоагуляция, поликистоз яичников, дисфункция эндотелия как дополнительные критерии, чего нет в 2-х других рекомендациях. Гиперурикемия, отнесенная к основным диагностическим критериям ААСЕ, отсутствует в двух других рекомендациях. Общими критериями являются центральное ожирение и гипертриглицеридемия.

Более современная классификация была предложена Американской диабетологической ассоциацией (IDF), в которой установлена взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ) с риском сопутствующих заболеваний: ИМТ $< 18,5$ кг/м² определяется как дефицит массы тела, (низкий); ИМТ $= 18,5$ – $24,9$ кг/м² соответствует нормальной массе тела, характерный для популяции; при ИМТ $= 25$ – $29,9$ кг/м² констатируется избыточная масса тела (предожирение или повышенный); при ИМТ $= 30$ – $34,9$ кг/м² ожирение 1-й степени (высокий); ИМТ $= 35$ – $39,9$ кг/м² – ожирение второй степени (очень высокий); ИМТ $= 40$ кг/м² и более – ожирение третьей степени (тяжелое, морбидное течение). При этом IDF даны более низкие показатели объема талии (ОТ): норма ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин – до 94 см. Показатели АД близки показателям классификаций АТР III и ААСЕ [5].

В то же время многие авторы считают, что ключевым моментом формирования МС является ИР, которая запускает порочный круг симптомов, приводящих в итоге к появлению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности [6, 7, 8]. При этом ИР трактуется как снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Для диагностики ИР наиболее простым является определение соотношения глюкозы натощак и инсулина в процессе проведения перорального глюкозотолерантного теста. Наличие СД значительно усиливает патогенное влияние основных факторов риска и предъявляет более жесткие требования к максимально допустимым величинам АД. С другой стороны, контроль АД, гиперлипидемии и гипергликемии положительно отражаются на прогнозе жизни больного.

Однако ИР не возникает спонтанно, а по современным представлениям является инициирующим моментом всего метаболического каскада. При этом ожирение, в свою очередь, предрасполагает к развитию АГ и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с последующим накоплением избыточной массы тела. По данным Фремингемского исследования вероятность развития АГ и другой сердечно-сосудистой патологии у лиц с избыточной массой тела на 50 % выше, чем с нормальной. Исходя из критериев ВОЗ, выявление и определение степени избыточности массы тела также осуществляется по ИМТ. Нормативные величины его составляют 18,5–24,9 кг/м². В настоящее время имеются убедительные данные о том, что ожирение может быть как независимым фактором риска, так и отягощающим моментом, существенно ухудшающим течение

и прогноз как АГ, так и ИБС [9, 10, 11]. При этом отмечается, что риск развития сердечно-сосудистой и общей смертности увеличивается даже при достижении массы тела близкой к верхней границе нормы. По результатам исследования здоровья медицинских сестер (Nurses Health Study), у женщин с ИМТ в пределах верхних границ нормы (от 23 до 24,9 кг/м²) риск развития ИБС был в 2 раза выше, нежели у их коллег с ИМТ менее 21 кг/м² [12].

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе МС. Одни авторы считают, что развитие ожирения и тканевой ИР определяет наследственная предрасположенность в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием и как следствие этого – развитие компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем и блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью [13, 14]. Это еще больше усиливает ИР. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг [15]. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе.

В многочисленных исследованиях выявлены тесные взаимосвязи между уровнем инсулина крови, содержанием в ней атерогенных фракций липидов и количеством висцерального жира [16, 17, 18, 19]. Установлено, что, помимо вышеописанных изменений липидного спектра крови, у инсулинорезистентных больных с абдоминальным ожирением значительно чаще выявляется повышенное содержание в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые являются чрезвычайно атерогенными. В то же время отмечается значительное снижение содержания антиатерогенных ЛПВП. Еще одной особенностью лиц с гиперинсулинемией является длительное сохранение постприандиальной липидемии (гипертриглицеридемия, увеличение числа ремнантов хиломикрон, ЛПОНП и ЛПНП) [20].

Не менее важным является еще один фактор, способствующий развитию дислипидемии у инсулинорезистентных больных – увеличение содержания свободных (неэстерифицированных) жирных кислот в крови. Известно, что неэстерифицированные жирные кислоты стимулируют освобождение инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и уменьшают его печеночный клиренс, а также ухудшают периферическую чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует прогрессированию гиперинсулинемии. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана способность неэстерифицированных жирных кислот уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецепторов в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями. Избыточное поступление неэстерифицированных жирных кислот в печень приводит к усилению синтеза в ней триглицеридов и ЛПОНП, увеличивая их содержание в крови [18, 21, 22].

Поражение печени в виде гепатоза также тесно связано с составляющими МС. Являясь депо гликогена, печень первой реагирует на изменение секреции инсулина [23]. Развитие ИР приводит к блокированию метаболических путей ткани печени и развитию гепатомегалии. При ожирении повышается поступление в печень свободных жирных кислот, что приводит к увеличению выработки в ней липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и повышению атерогенных свойств крови [20].

Сравнительно недавно было проведено исследование, целью которого было изучение влияния МС, стеатоза печени и стеатогепатита на развитие фиброза печени у пациентов с наследственным гемохроматозом [24]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что МС и жировая дистрофия не связаны с развитием фиброза у больных наследственным гемохроматозом. Тем не менее, НТГ может являться важным фактором риска развития фиброза печени у данной категории пациентов [24]. Свободные жирные кислоты, выделяемые жировой тканью, влияют на механизмы действия инсулина, а также на гормоны лептин, резистин и провоспалительный цитокин – фактор некроза опухоли- α [18]. Особенно неблагоприятным является значительное увеличение висцеральной жировой массы. Определенную роль играют процессы, происходящие в скелетной мускулатуре. При МС в мышечной ткани снижено количество капилляров, она состоит, как правило, из мышечных волокон IIb типа и характеризуется низкой активностью синтетазы гликогена [18, 24].

В свою очередь, гиперинсулинемия приводит к развитию АГ за счет усиления реабсорбции натрия в нефронах и задержке жидкости, а также стимуляции симпатoadреналовой системы и повышения содержания внутриклеточного кальция с последующим ремоделированием артерий с утолщением их меди.

По результатам проведенных масштабных исследований было показано, что среди обследуемых с патологическим ожирением примерно 40 % лиц страдают АГ (таблица 1). В экономически развитых странах патологическое ожирение является наиболее частой причиной развития АГ [18, 25].

Кроме того, убедительно показано, что у лиц, страдающих патологическим ожирением, не только выше риск развития АГ для них также характерна гипертрофия левого желудочка. Поэтому у больных артериаль-

ной гипертонией и патологическим ожирением, по мнению некоторых авторов, следует регулярно проводить эхокардиографическое исследование; по данным этих исследований приблизительно у 50 % больных диагностируется гипертрофия левого желудочка, требующая медикаментозной коррекции [26, 27].

Под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина 1, тромбосана А2 и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простациклин и оксид азота [15]. При избыточном ожирении из-за значительного увеличения жировой массы отмечается нарушение функции эндотелия: нарушение дилатации и повышается его пролиферация, нарушение процессов тромбообразования, фибринолиза, снижение противовоспалительных и антиоксидантных функций. Наиболее полно исследованы механизмы дилатации сосудов под влиянием фармакологических препаратов; у лиц, страдающих патологическим ожирением, она нарушена, и тесно связана с ИМТ и инсулиновой резистентностью [28]. Гиперхолестеринемия ассоциирована с высокими показателями эндотелина-1 и повышением активности эндотелиновых рецепторов, вовлеченных в регуляцию тонуса сосудистой стенки и гомеостаза натрия и воды [5].

В последнее время обсуждается еще одна теория патогенеза АГ при ожирении, согласно которой рост АД обусловлен повышением уровня лептина у этих больных. Лептин является гормоном, синтезируемым адипоцитами висцеральной жировой ткани и его уровень тесно коррелирует с ИМТ. Лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса, который тесно связан с паравентрикулярным ядром, стимуляция которого в свою очередь приводит к активации симпатической нервной системы [29].

Также следует иметь в виду, что при дислипидемии, которая имеется у пациентов с МС, могут возникать атеросклеротические изменения почечных артерий, приводящие к развитию реноваскулярной АГ [30, 31, 32, 33].

Типичным для МС является поражение многих органов-мишеней, в том числе почек. В связи с диабетогенными и гипертензивными свойствами мочевой кислоты в синдром предложено также включать гиперурикемию [34].

Почки – важнейший орган, осуществляющий элиминацию из организма метаболитов различных веществ, место выработки целого ряда гормонов и дру-

Таблица 1

ОЖИРЕНИЕ И РИСК РАЗВИТИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заболевание	Относительный риск (RR)	Риск, как следствие ожирения (%)
СД типа 2	11	69
Желчнокаменная болезнь	5,5	50
ИБС	4,0	40
АГ	4,0	40
Застойная сердечная недостаточность	2,0	13
Рак эндометрия	2,5	27
Рак молочных желез	1,3	7
Рак толстого кишечника	1,5	10
Дегенеративные заболевания суставов	2,0	20
Относительный риск и дополнительный риск (доля больных с сопутствующими заболеваниями) по Colditz G.A. [Med Sci Sports Ex, 1999, 31 (Suppl.), p. 663] и Kenchaiah S. [N Engl J Med, 2002, 347, p. 305].		

гих биологически активных веществ, регулирующих водно-электролитный баланс и уровень АД. Одним из первых симптомов поражения почек при МС является микроальбуминурия. Входящие в МС комплекс симптомов АГ и СД приводят к изменениям в клубочковом аппарате почки, повышению внутриклубочкового давления за счет спазма выносящей артериолы и способствуют нарастанию симптомов микроальбуминурии [35]. Доказано, что микроальбуминурия, так же как АГ и СД, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности [11].

Развитие ИР приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и приводит к развитию адаптивной гиперинсулинемии [4]. Именно развитие хронического избытка инсулина в крови большинство исследователей считают “пусковой кнопкой” для возникновения всех заболеваний, входящих в понятие метаболический синдром. Показано, что помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность β -адренорецепторов сосудистой стенки, избыток инсулина (способствуя повышению активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, усилению реабсорбции воды и натрия в почках) принимает непосредственное участие в развитии АГ. Окончательно механизмы возникновения симпатикотонии, обусловленной ИР, не выяснены. Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, что изменяет их функциональное состояние и уменьшает тормозное влияние на активные центры симпатической нервной системы в стволе мозга. Кроме того, инсулин тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями. Некоторые исследователи не исключают, что повышенный ответ симпатической нервной системы на стимуляцию инсулином может быть генетически детерминирован. Определенное значение в развитии АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена, процессы гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки. Так, в проведенных российских исследованиях установлено, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных МС тесно коррелируют с повышенным уровнем инсулина и атерогенных фракций липопротеинов [13, 15].

В последние годы проведено большое количество исследований, выявивших значительные изменения со стороны гемореологических показателей у больных абдоминальным ожирением [22, 24]. Исследованиями установлено наличие склонности к протромботическому состоянию, обусловленному усилением факторов коагуляции, торможением фибринолитической системы, уменьшением антипротромботического потенциала сосудистой стенки и усилением коагулирующей активности свертывающей системы крови. Среди биохимических изменений каскада коагуляции с наибольшим постоянством выявляется увеличение содержания фибриногена и повышение активности ингибитора ак-

тиватора тканевого плазминогена (РАI–1). Предполагается, что РАI–1 продуцируется преимущественно адипоцитами висцерального жира. Он ингибирует тканевый активатор плазминогена, что уменьшает генерацию плазмина из плазминогена и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина. При этом уровень РАI–1 в крови положительно коррелирует с содержанием инсулина и триглицеридов крови. Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови больных ожирением придается влиянию повышенного количества интерлейкина 6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками [18, 22].

Изменения со стороны функциональной активности тромбоцитов крови у больных с МС заключаются прежде всего в повышении их адгезивной и агрегационной способности. Характерным является усиление реакции освобождения из тромбоцитов биологически активных веществ, оказывающих влияние на состояние сосудистой стенки и коагуляцию. Среди факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, наиболее существенными являются тромбоксан A_2 и тромбоцитарный фактор роста. Большинство исследователей полагают, что именно тромбоциты являются основным фактором, определяющим склонность к тромбообразованию при синдроме ИР [24].

Известно, что у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) безболевая ишемия миокарда встречается чаще, чем у лиц без ИНСД. Сахарный диабет выявляется у 25 % больных с безболевой ишемией миокарда, тогда как у пациентов с типичным течением ИБС он встречался только в 3,9 % случаев [36]. Н.А. Беляковым с соавторами было проведено исследование по выявлению ишемических изменений миокарда у пациентов с ИБС, связанной с изменениями липидного спектра сыворотки крови и проявлениями инсулинорезистентности [37]. При этом, у пациентов с более выраженной дислипидемией, отмечались более значимые по количеству и суммарной суточной продолжительности эпизоды смещения сегмента ST, а также преобладание безболевой ишемии миокарда.

В настоящее время в литературе появилась информация о новом маркере метаболического синдрома – ретинол-связывающем протеине 4 (RBP4). Исследователи полагают, что RBP4 может отражать изменения, предшествующие развитию метаболического синдрома [38]. В этом исследовании показано, что уровни ретинол-связывающего белка коррелируют с выраженностью инсулинорезистентности у лиц с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом 2-го типа, а также у лиц без ожирения и сахарного диабета, но с явной наследственной предрасположенностью к нему. Повышенные уровни ретинол-связывающего белка были связаны с различными компонентами метаболического синдрома, включая индекс массы тела, соотношение окружности талии к окружности бедра, повышенным уровнем триглицеридов в крови, повышенным артериальным давлением и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. На фоне физических тренировок уровень ретинол-связывающего белка в плазме крови снижал-

ся только у лиц с тенденцией к снижению инсулинорезистентности. Была выявлена статистически достоверная обратная зависимость между уровнями ретинол-связывающего белка в плазме крови и содержанием транспортного белка глюкозы в адипоцитах. Из этой работы следует, что определение уровня этого показателя в крови может быть использовано при мониторинге динамики и оценке различных методов лечения инсулинорезистентности.

Таким образом, можно констатировать, что патогенез МС остается до конца не изученным и до настоящего времени остается открытым вопрос о том, что же является первичным в развитии этого синдрома? В то же время патологические изменения, сопровождающие МС, такие как абдоминальное ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия, АГ и нарушения гемостаза являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Неудивительно, что у больных с МС при одновременном наличии указанных факторов риска, значительно увеличивается риск развития таких заболеваний, как ИБС, инсульт и окклюзия периферических артерий. Убедительным подтверждением этого является проведенное в Финляндии и Швеции исследование BOTNIA на наличие МС (критерии ВОЗ), в которое было включено 4483 пациентов с АГ, в том числе, часть из них с МС. При этом было показано что, вероятность развития ИБС и инсульта у лиц, страдающих патологическим ожирением, в 3–3,5 раза выше. В отличие от лиц без МС, пациенты с патологическим ожирением умирали в 4 раза чаще, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний – в 5,5 раз чаще; в течение семи лет умер каждый пятый участник исследования. Приведенные данные свидетельствуют, что наличие известных факторов риска и инсулинорезистентности значительно увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний [9]. Это также было показано в другом исследовании, целью которого явилась оценка функции печени, почек и щитовидной железы у больных МС, а также оценка степени нарушения углеводного, пуринового и липидного видов обмена [39]. Была проанализирована динамика липидного профиля, уровня сахара натощак и после пероральной нагрузки 75 г глюкозы, уровня мочевой кислоты крови, мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы у 163 больных с ожирением (ИМТ свыше 30 кг/м²) и у 153 лиц – с нормальной массой тела (ИМТ ниже 25 кг/м²), составивших контрольную группу [39]. Для оценки функции щитовидной железы определялся уровень гормонов щитовидной железы – тиреотропного гормона и свободного тироксина, а также произведено ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Полученные в ходе исследования данные подтвердили значительное нарушение липидного, углеводного и пуринового видов обмена у лиц с абдоминальным ожирением. Выявлены также биохимические изменения, свидетельствующие о нарушениях функции печени и почек. Подобные изменения у данных пациентов могут являться следствием как жировой дистрофии печени и почек, так и результатом влияния дислипидемий и СД.

Резюмируя все вышесказанное можно заключить, что метаболический синдром является распространенным заболеванием, включающим комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, которые в настоящее время до конца не изучены. Необходимы дальнейшие клинические исследования для выявления нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемии миокарда, изменений вариабельности ритма сердца, нарушений ритма и процессов реполяризации миокарда, особенностей его гипертрофии. Значительные отклонения от нормы разнообразных метаболических и гормональных показателей у лиц с ожирением свидетельствуют о полиорганном поражении, характерном для данного заболевания. Это диктует необходимость более тщательного их мониторингирования, с обязательным изучением всех видов обмена веществ, в том числе при нагрузке, а также более полного обследования структуры и функции всех органов – мишеней.

Литература

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
2. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M., Метаболический синдром: время критической оценки. *Артериальная гипертензия*. 2006; 2(12): 99–116.
3. Grundy SM, Brewer H.B., Smith S.C., Lenfant C, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004; 109: 433–438.
4. Кабалава Ж.Д., Толкачева В.В. Гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия. *Сердце*. 2006; 4 (5): 172–176.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Ожирение и метаболический синдром. *Ожирение*. 2006; 15–16.
6. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. *Международ. Мед. Журнал* 1999; 2: 21–4.
7. Митченко О.И. Патогенетические основы метаболического синдрома. *Новая медицина*. 2004; 4: 20–24.
8. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал* 2001; 2: 56–60.
9. Anderson J.W., Konz E.C., Frederich R.C., Wood C.L.: Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74:579–584.
10. Astrup A., Grunwald G.K., Melanson E.L., Saris W.H. M., Hill J.O.: The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int. J. Obes.* 2000; 24: 1545–1552.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709–2716.
12. Colditz G. A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Int. Med.* 1995; 122: 481–486.
13. Henry R. R., Wallace P., Olesky J. M.: Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1986; 35: 990–998.
14. Jacob S., Machann J., Rett K., Brechtel K., Volk A., Renn W., Maerker E., Matthaei S., Schick F., Claussen C. D., Haring H. U.: Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 1999; 48: 1113–1119.
15. Hense H.W., Gneiting B., Muscholl M., Broeckel U., Kuch B., Doering A., Riegger G. A. J., Schunkert H.: The

association of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 451–457.

16. Despres J.P.: Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Current Opinion in Lipidology.* 1991; 2: 5–15.

17. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.

18. Okosun I.S., Prewitt T.E., Cooper R.S.: Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. *Int. Hum. Hypert.* 1999; 13: 425–430.

19. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115–126.

20. Mehrabian M., Peter J.B., Barnard R.J., Lusic A.J.: Dietary regulation of fibrinolytic factors. *Atherosclerosis.* 1990; 84: 25–32.

21. Flechtner-Mors M., Ditschuneit H.H., Johnson T.D., Suchard M.A., Adler G.: Metabolic and weight loss effects of longterm dietary intervention in obese patients: four year results. *Obesity Res.* 2000; 8: 399–402.

22. Festa A. D., Agostino R. Jr., Mykkanen L., Tracy P.R., Zaccaro D.J., Hales C.N., Haffner S.M.: Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different state of glucose tolerance: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:562–568.

23. Mehnert H.: Die diätetische Behandlung des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*, hrsg. von Mehnert, H., Schaffling, K., Thieme, Stuttgart 1984; 186–219.

24. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M., Singer D.E., Murphy-Sheehy P.M., Lipinska I., DrAgostino R.B., Wilson P. W. F.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. *JAMA.* 2000; 283: 221–228.

25. Rudnichi A., Safar M., Asmar R. et al. Prevalence of cardiovascular risk factor in French population. *J Hypertens Suppl.* 1998; 16(1): 85–90.

26. Белоусов Ю.Б. Поражение органов мишеней при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 1997; 69: 73–75.

27. Su T.C., Jeng J.S., Chien K.L., et al. Hypertension Status Is the Major Determinant of Carotid Atherosclerosis. A Community-Based Study in Taiwan. *Stroke.* 2001; 32: 2265.

28. Richard J., Woodman, Gerald F., Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med.Sci Monit.* 2003; RA: 101–109.

29. Isomaa B., Lahti K., Almgren P., Nissin M., Tuomi T., Taskinen M.R., Forsin B., Groop L.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689.

30. James W. Ph., Astrup A., Hilsted J., Kopelman P., Russner St., Saris W.H.M., van Gaal L. F. for the STORM Group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356: 2119–2125.

31. Kanai H., Tokunaga K., Fujioka S., Yamashita S., Kameda-Takemura A., Matsuzawa Y.: Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension.* 1996; 27: 125–129.

32. Kenchaiah S., Evans J. C., Levy D., Wilson P.W.F., Benjamin E. J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S.: Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 305–313.

33. Kirschner M.A., Schneider G., Ertel N.H., Gorman J.: An eight-year experience with a very-low-calorie formula diet for control of major obesity. *Int. J. Obes.* 1988; 12: 69–80.

34. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал.* 2001;1:24–28.

35. Аракелянц А.А., Жукова Н.В., Рязанов А.С., Юренев - А.П.. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии. *Терапевтический Архив.* 2003; 75: 10–12.

36. Верткин А.Л., Жаров Е.И., Прохорович Е.А. и др. Безболевая ишемия миокарда: патогенез, диагностика, лечение. *Кардиология.* 1989; 4(29): 118–122.

37. Беляков Н. А., Чубриева С.Ю., Великанова Л.И. Ишемические изменения миокарда при метаболическом синдроме по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии.* 2000;16: 28–31.

38. Graham T.E., Yang Q., Bluher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R., Wason C.J., Oberbach A., Jansson P.A., Smith U., Kahn B.B. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2552–2563.

39. Антюфьев В. Ф., Кодолова Ю. В. Биохимические и гормональные показатели у лиц с избыточной массой тела. *Проблемы эндокринологии.* 2004; 3: 16–21.