

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.К. АХУНБАЕВА

На правах рукописи

УДК: [616.124.2]-005.8-036.11:616.12-008.331.4

КЕРИМКУЛОВА Алина Суйунтбековна

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У ЭТНИЧЕСКИХ КЫРГЫЗОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ И СРЕДНЕГОРЬЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(14.01.05 - Кардиология)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских
наук

Научный консультант:

Д.м.н., профессор Миррахимов Эркин
Мирсаидович

г.Бишкек

2024г

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Влияние высоты проживания на сердечно-сосудистое здоровье	13
1.2. Метаболический синдром	23
1.3. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и метаболический синдром	32
1.4. Оценка шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) в качестве метода скрининга метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов	39
1.5. Роль бета-3 адренорецепторов в организме. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма β_3 -адренорецепторов с компонентами метаболического синдрома.....	45
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Климатогеографическая характеристика местностей, где проводились исследования. Контингент обследованных пациентов	55
2.2. Критерии включения и исключения из исследования.....	56
2.3. Методы исследования	57
2.4. Статистический анализ	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	67
3.1. Распространенность компонентов метаболического синдрома среди обследованных этнических кыргызов	67
3.2. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена β_3 – адренорецептора с компонентами метаболического синдрома в группе этнических кыргызов	107

3.3.	Ассоциация толщины комплекса интима-медиа экстракраниального отдела сонных артерий с компонентами метаболического синдрома в группе этнических кыргызов ...	117
3.4.	Ассоциация шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score), соотношения окружности талии к росту (ОТ/рост) в качестве неинвазивных методов скрининга метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов в группе этнических кыргызов	127
3.5.	Оценка отдаленных исходов метаболического синдрома в группе этнических кыргызов	140
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	145
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	146
	ПРИЛОЖЕНИЕ 1	185
	ПРИЛОЖЕНИЕ 2	186

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADRB3	- β_3 -адренорецепторы
FINDRISC	- Finnish Diabetes Risk Score
HOMA	- the Homeostasis Model Assessment
IDF	- International Diabetes Federation
NCEP	- National Cholesterol Education Programm
ROC	- Receiver Operating Characteristic
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДИ	- доверительный интервал
ИМТ	- индекс массы тела
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ЛПВП-ХС	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП-ХС	- холестерин липопротеинов низкой плотности
МетС	- метаболический синдром
МетС-KG	- модифицированные критерии МетС для этнических кыргызов
нд	- не достоверно
н.у.м.	- над уровнем моря
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ХС -	- общий холестерин
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ТИМ	- толщина комплекса интима-медиа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

В последнее время во всем мире растет распространенность метаболического синдрома (МетС) [1, с. 630], которая составляет по предварительным оценкам в среднем 20–25% [2, с. 471]. Как известно, МетС представляет собой кластер факторов риска: артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, сниженного холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) [3, с. 2491]. Основными причинами МетС являются избыточный вес и ожирение, резистентность к инсулину, неправильное питание, низкий уровень физической активности, генетические факторы [2, с. 469]. У лиц с МетС значимо выше риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа [4, с. 7] и сердечно-сосудистых исходов [5, с. 8]. Также у них значимо выше вероятность развития острого коронарного синдрома, инсульта, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, чем у лиц без МетС [6, с. 6]. В связи с чем МетС рассматривается как проблема общественного здравоохранения во всем мире [6, с. 2].

Распространенность МетС в разных странах различается: от 33% в США [7, с. 2526], 22,2 – 34% в Европе [8, с. 3; 9, с. 2048], 30% - в Индии [10, с. 1], в Иране - 33.8% [11, с. 480], в бассейне реки Амазонки - 38% [12, с. 1], 20,4% - в Китае [13, с. 1], до 13,4% в Японии [14, с. 5].

Для уточнения диагностики МетС используются различные критерии. Чаще всего применяются критерии Американской Ассоциации Сердца (NCEP-АТР III) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001) [15, с. 1059], а также Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) [16, с. 794].

Разные диагностические подходы к МетС неоднозначны. Основные различия сфокусированы на критериях абдоминального ожирения. Так, согласно данным АТР III за абдоминальное ожирение принимается окружность

талии (ОТ) ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин, при этом данный показатель не является обязательным в диагностике МетС. В то же время по данным IDF абдоминальное ожирение служит обязательным критерием МетС. Важно, что у пациентов разной этнической принадлежности используются различные значения ОТ, определяющие абдоминальное ожирение. Так у мужчин европейцев за абдоминальное ожирение принимается ОТ ≥ 94 см, а в азиатских этнических группах (Южная Азия: Малазия, Китай, Индия) - ≥ 90 см [16, с. 797].

В Кыргызстане в настоящее время используются обе классификации, и к тому же не определены единые критерии диагноза МетС. Четкие данные о распространенности МетС в Республике отсутствуют, среди этнических кыргызов МетС изучен недостаточно, в то же время высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности в Кыргызстане [17, с. 302] предполагает широкое распространение у населения метаболических нарушений.

Наличие МетС ассоциируется с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [18, с. e2819; 19, с. 405], а также с ранним атеросклерозом сонных артерий [20, с. 24; 21, с. 28]. В некоторых проспективных исследованиях показана связь МетС с прогрессированием атеросклероза [22, с. 1251; 23, с. 77], что очевидно, говорит о важности ранней диагностики МетС. В то же время, показанная в эпидемиологических исследованиях корреляция толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с МетС, выявлена на примере западных популяций, либо при использовании критериев АТР III [24, с. 452; 25, с. 486]. Исследования взаимосвязи каротидной ТИМ с МетС, влияния его компонентов на ремоделирование сосудов у этнических кыргызов ранее не проводились. Не полностью изучен вопрос о роли и значимости вклада компонентов МетС в увеличение ТИМ [24, с. 454; 25, с. 1212; 27, с. 1235].

МетС тесно взаимосвязан с инсулинорезистентностью [28, с. 25S], которая зависит и от генетических факторов [29, с. 25F; 30, с. 154]. Так, частота инсулинорезистентности значительно варьируется в разных популяциях [28, с.

25S]. В свою очередь на формирование МетС наряду с ожирением и уровнем физической активности весомый вклад вносят и другие факторы, такие как генетическая предрасположенность [30, с. 157; 31, с. 745]. Исследования, проведенные в различных этнических группах, показали, что частота отдельных компонентов МетС может варьироваться в разных популяциях [32, с. 356; 33, с. 8; 34, с. 29; 35, с. 199; 36, с. 611; 37, с. 1141; 38, с. 105; 39, с. 251].

Таким образом, несмотря на различия в диагностических критериях, гендерных, возрастных параметрах и географических регионах обследованных групп распространенность МетС во всем мире высока и требует пристального внимания. В связи с чем стратегии первичной профилактики должны быть направлены на уменьшение дальнейшего роста распространенности компонентов МетС, и снижение связанных с ним заболеваемости и смертности. При этом чрезвычайно важны изучение и коррекция возможных факторов риска, особенно связанных с образом жизни индивидуумов. Знание этих факторов риска информативно в процессе мониторинга МетС и может способствовать планированию и профилактическим стратегиям для решения данной проблемы.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии им. М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова в рамках научно-исследовательских работ Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Цель исследования:

Выявить ключевые особенности кардиометаболических и генетических факторов у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях

низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики с целью разработки рекомендаций по своевременному выявлению МетС.

Задачи исследования:

1. Изучить встречаемость кардиометаболических факторов риска и МетС, и их особенности у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики.
2. Изучить распределение генотипов Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов (ADRB3), встречаемость его аллелей, исследовать взаимосвязь с компонентами МетС у этнических кыргызов.
3. Оценить ТИМ сонных артерий, изучить ее взаимосвязь с компонентами МетС и выявить наиболее значимые факторы, способствующие увеличению ТИМ у этнических кыргызов.
4. Исследовать взаимосвязь шкалы FINDRISC с кардиометаболическими факторами риска и определить прогностическую роль шкалы FINDRISC в отношении МетС и сердечно-сосудистых исходов у этнических кыргызов.
5. На основании комплексного обследования и проспективного наблюдения за пациентами выявить основные предикторы развития МетС и его сердечно-сосудистых осложнений у этнических кыргызов.

Научная новизна работы

- В работе получены новые данные о встречаемости кардиометаболических факторов риска и МетС в группе этнических кыргызов. Проведен анализ компонентов МетС у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания.
- Впервые у этнических кыргызов определён генетический предиктор развития МетС – носительство Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 значимо повышает риск формирования МетС и его компонентов (АГ, СД 2 типа и сниженного ЛПВП-ХС).

- У этнических кыргызов с увеличением численности компонентов МетС, вне зависимости от наличия абдоминального ожирения, характерно ремоделирование сосудистой стенки, что проявляется увеличением ТИМ сонных артерий. Установлен «вклад» разных компонентов МетС в процесс увеличения ТИМ: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ.
- Впервые у этнических кыргызов изучена возможность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании МетС. Проведен сравнительный анализ шкалы FINDRISC и окружности талии в прогнозировании кардиоваскулярных исходов. У этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и сердечно-сосудистых исходов, чем ОТ.

Практическая значимость полученных результатов

- Установленная большая частота МетС и его компонентов в группе обследованных этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогогорья и среднегорья, что свидетельствует о необходимости его профилактики, ранней диагностики и лечения.
- Проведенная работа позволяет выделить группу высокого риска развития МетС. На основании установленных структурных изменений гена ADRB3, оперирующих в липидном и углеводном обмене, выявлен молекулярно-генетический детерминант МетС у пациентов: носительство Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у этнических кыргызов.
- Обоснована целесообразность ультразвуковой оценки сонных артерий у пациентов с наличием компонентов МетС, в особенности с АГ. Выявление ремоделирования сосудистой стенки, в том числе у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, диктует необходимость проведения профилактических мероприятий.

- Обоснована целесообразность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании МетС у этнических кыргызов, так как даже умеренное увеличение результатов шкалы FINDRISC повышает риск развития МетС и сердечно-сосудистых исходов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Среди обследованных этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья чаще выявлялось повышенное АД и ожирение. Инсулинорезистентность и МетС у жителей низкогорья и среднегорья встречаются с одинаковой частотой.
2. Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего и абдоминального ожирения; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и снижение уровня ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.
3. У этнических кыргызов численность компонентов МетС вне зависимости от наличия абдоминального ожирения ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Выявлено, что риск увеличения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами МетС: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ. В связи с чем рекомендована качественная и количественная оценка компонентов МетС.
4. Полученные нами данные показывают, что шкала FINDRISC может служить подходящим инструментом для прогнозирования МетС и сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов высокого риска, а также для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике. В группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и сердечно-сосудистых исходов, чем ОТ.

5. Выявление MetC у этнических кыргызов свидетельствует о существенном увеличении риска последующего развития сердечно-сосудистых исходов. MetC может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

Личный вклад соискателя

Диссертация написана единолично соискателем. Диссертанту принадлежит идея, гипотеза, их клинико-лабораторное подтверждение, разработанная методика, теоретическая разработка полученных результатов и формулировка научных положений диссертации. Диссертантом лично проведены клинические исследования, статистическая обработка материала, написание и подготовка публикаций.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процессы кафедры факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова КГМА имени И.К. Ахунбаева, в лечебный процесс отделения коронарной болезни сердца и атеросклероза НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова. Получены рационализаторские предложения: «Способ диагностики метаболического синдрома по АТРШ» от 2010г, №10; «Способ диагностики инсулинорезистентности, ожирения и абдоминального ожирения по уровню лептина у этнических кыргызов» от 24.04.2015г, №15; «Способ диагностики метаболического синдрома в зависимости от шкалы FINDRISC в группе этнических кыргызов», №42/2021г; «Способ оценки комплекса интима–медиа экстракраниального отдела сонных артерий в зависимости от наличия метаболического синдрома в группе этнических кыргызов», №43/2021г.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов и были обсуждены на Конгрессе Ассоциации

Врачей Внутренней Медицины (г.Бишкек, 2011г), Всемирном Конгрессе Кардиологов (г.Пекин, 2012г), Конгрессах кардиологов Кыргызстана (г.Бишкек, 2016г, 2017г, 2018г), Международном Симпозиуме «Медицина шелкового пути» (г.Бишкек, 2016г.), на Научной Конференции, посвященной Дням Науки КГМА имени И.К. Ахунбаева (г.Бишкек, 2017г), Конгрессе Европейского общества кардиологов (г.Барселона, 2017г), 85-м Конгрессе Европейского Общества по изучению атеросклероза (г.Прага, 2017г), 86-м Конгрессе Европейского Общества по изучению атеросклероза (г.Лиссабон, 2018г), 87-м Конгрессе Европейского Общества по изучению атеросклероза (г. Маахстрихт, 2019г).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ в виде статей в журналах, входящих в библиографические базы Web of Science, Scopus, рекомендованных НАК при Президенте КР.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 29 таблиц, 22 рисунка. Указатель литературы включает 346 источников, в том числе 338 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние высоты проживания на сердечно-сосудистое здоровье

Кардиоваскулярная смертность в свете демографических и социально-экономических параметров

Демографические изменения неизбежно влияют на неинфекционные заболевания и, в частности, на ССЗ. Так, в целом произошло снижение показателей общей смертности, например, глобальный стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от ССЗ, в 1990 году составлявший 376 смертей на 100 000, к 2013 году снизился до 293 на 100 000 (снижение на 22%) [40, с. 2987]. В то же время за аналогичный период времени фактическое число случаев смертей от ССЗ возросло с 12,3 млн до 17,3 млн (41-процентный прирост). Указанный рост глобального бремени от ССЗ зафиксирован преимущественно в странах со средним и низким уровнем доходов. Так, наибольший рост преждевременной смертности от ССЗ за последние 20 лет отмечен в странах Восточной, Южной и Юго-Восточной Азии, в некоторых областях Латинской Америки [40, с. 2985]. Считается, что росту совокупного числа смертей от ССЗ способствовали увеличение продолжительности жизни и прирост населения во всем мире. В целом наблюдаемые за последние 20 лет во всем мире увеличение и старение населения привели к росту процента смертей от ССЗ, однако данные неоднозначны. Если во многих экономически бедных регионах отмечен рост кардиоваскулярной смертности, то в экономически развитых государствах с 1990 - 2013 гг стандартизированные по возрасту показатели смертности от ССЗ сократились с 283 до 160 на 100 000 (снижение на 43%) [40, с. 2982].

Таким образом, в настоящее время наблюдается неоднородность показателей кардиоваскулярной смертности в различных регионах с высоким и низким / средним уровнями доходов. Так, по обновленным данным 2020г стандартизированный по возрасту показатель сердечно-сосудистой смертности оказался наименьшим во Франции, Перу и Японии, что связывают как с улучшением здравоохранения, так и со своевременной коррекцией кардиоваскулярных факторов риска у населения [40, с. 2989]. Считается, что наблюдаемые за последние 20 лет во всем мире увеличение и старение населения привели к росту смертей от ССЗ во многих экономически бедных регионах, таких, как в Узбекистан, Таджикистан и Соломоновы острова [40, с. 2982].

В настоящее время самый высокий в мире риск преждевременной смерти от ССЗ отмечается в странах Центральной Азии. Второе место занимают страны Восточной Европы. По данным 2013 года регионы, представляющие большую часть бывших республик Советского Союза (Центральная Европа, Восточная Европа и Центральная Азия) вместе взятые, отличались самым высоким в мире показателем кардиоваскулярной смертности (стандартизированный по возрасту коэффициент сердечно-сосудистой смертности - 476 на 100 000) [41, с. 7]. Заслуживает внимания анализ статистических данных о смертности, представленных ВОЗ с 2005 по 2015 год по отдельным странам. Подсчеты показателей смертности для каждой страны в зависимости от возраста, пола и дохода, и анализ тенденций смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и трёх неинфекционных заболеваний (рак легких, инсульт и хронические заболевания нижних дыхательных путей) показал, что среди 5 стран (Великобритания, США, Бразилия, Казахстан и Украина) основной причиной смерти была ИБС. Однако наибольшие показатели смертности от ИБС зафиксированы в Украине и Казахстане [41, с. 1]. Не исключается, что опубликованные высокие параметры смертности могли быть следствием неизбежных социальных и политических событий,

последовавших за распадом Советского Союза, а также обусловлены повсеместным курением и значительным злоупотреблением населением алкоголя [42, с. 1] и высоким содержанием транс-жиров в продуктах [43, с. 4]. Более поздние исследования подтвердили увеличение сердечно-сосудистой смертности в странах Центральной Азии за последние два десятилетия [44, с. 1]. Предполагается, что указанные данные могут быть результатом недостаточных профилактических мер, дефицитом осведомленности пациентов о признаках и симптомах заболевания, низкой физической активности, неконтролируемой АГ и нерационального использования служб здравоохранения [41, с. 1].

Таким образом, в данное время показатели смертности от ССЗ в мире сохраняются самыми высокими в странах Центральной Азии и Восточной Европы, включая Украину, Россию, Беларусь, Узбекистан и Кыргызстан. В указанных странах с 1990 г отмечен рост не только ССЗ, но и инфекционных заболеваний, что говорит о двойном бремени [45, с. 785].

Учитывая социально-экономические реалии постулат «заболевания легче предупредить, чем лечить» становится особенно актуальным в настоящее время. Ответ на вопрос: «Что является наиболее частой причиной смертности в мире?» дает анализ исследований, показавший, что ведущей причиной смертности во всем мире являются ССЗ [46, с. 1151] (GBD 2016 Causes of Death Collaborators, 2017). Не является исключением и Кыргызская Республика [47, с. 1]. По данным ВОЗ, Всемирной Федерации Сердца и Всемирной Организации по Инсульту Кыргызстан занимает третье место в мире по стандартизированным по возрасту коэффициентам смертности от ССЗ и цереброваскулярных заболеваний [48]. По частоте ИБС (349,4; здесь и далее в тексте - на 100 000 населения) Кыргызская Республика уступает лишь Туркменистану (405,1) и Украине (399,8); по инсультам (198,8) – Маршалловым островам (240,4) и Азербайджану (206,9) [48].

Следует отметить, что во всем мире заболеваемость и смертность от ССЗ не всегда были на первом месте. Так, в начале XX века в структуре заболеваемости населения в мире преобладали в основном инфекционные заболевания [49, с. Е4]. В последующие годы эпидемиологическая ситуация существенно изменилась. Социально-экономические преобразования, особенно происходившие после II мировой войны, а также распределение питьевой воды и организация сбора отходов и сточных вод, способствовали улучшению гигиенических условий. Таким образом, в прошлом столетии наблюдалось снижение частоты инфекционных заболеваний, сокращение показателей ранней смертности и увеличение продолжительности жизни. Последующий рост распространенности неинфекционных заболеваний в виде хронических и дегенеративных заболеваний (ССЗ, рак, хроническая обструктивная болезнь легких и СД) связывают с поведенческими особенностями и образом жизни населения [50, с. 1; 51, с. 1]. В 2020 году в совокупности, указанные неинфекционные заболевания, среди которых на первом месте стоят ССЗ, явились причиной наибольшего количества смертей среди лиц в возрасте 45 лет и старше [52, с. 123; 40, с. 2982].

С позиции практической медицины важно предупреждение ССЗ, что возможно при своевременном выявлении факторов риска ССЗ. К настоящему времени определены основные сердечно-сосудистые факторы риска [53, с. 1] и подавляющее большинство из них относится к модифицируемым, что оставляет возможность применения профилактических мер [53, с. 1].

Кардиометаболические факторы риска у коренного населения горных регионов

Географически выделяют три основные высокогорные сообщества горцев: в Андских и Тибетских горах, а также на восточноафриканском плато [54, с. 2]. При этом на высоте 1500 м над уровнем моря (н.у.м.) и выше над

уровнем моря в настоящее время проживают уже 500,3 миллионов человек (примерно 7% населения планеты) [54, с. 1]. Но в целом клинические исследования постоянных жителей высокогорных сообществ немногочисленны. Так, общины коренных народов, живущие в условиях высокогорья, как правило, не включаются в национальные исследования, отслеживающие состояние здоровья населения, либо число обследованных недостаточно для формулирования значимых выводов. И сведения о пациентах, если таковые имеются, как правило поступают из телефонных опросов или сообщаются самостоятельно. Что касается кардиометаболических факторов риска у горцев, - они изучены мало. Кроме того, неясно, является ли распространенность отдельных клинических факторов риска среди коренных жителей горных регионов аналогичной другим слоям населения.

Считается, что метаболические изменения, происходящие у жителей высокогорья, связаны с окружающей гипоксией, являющейся следствием низкого общего атмосферного давления. Горцы испытывают значимое воздействие гипобарической гипоксии. С увеличением высоты снижается атмосферное давление, и, хотя воздух все еще содержит 21% кислорода, молекул кислорода в каждом вдохе становится меньше [55, с. 14]. У проживающих на высоте 4540 м, наблюдаются значимо высокие концентрации гемоглобина по сравнению с живущими на высоте 150 м н.у.м. [56, с. 433; 57, с. 1451]. Аналогичные гематологические изменения отмечены и у детей [58, с. 646]. Кроме того, горцы обладают большей окружностью груди [59, с. 3151; 60, с. 1132].

Таким образом, у обитателей больших высот повышена концентрация гемоглобина, увеличен объем легких и замедлена гипоксическая вентиляционная реакция, что является примером успешной долгосрочной адаптации человека к гипобарической гипоксии. Тем не менее, физиологические изменения у горцев различаются, например, коренные жители Тибета, прошедшие более длительный период адаптации к большим высотам,

по уровню гемоглобина мало отличаются от жителей низин. В то время как у горцев Анд концентрация гемоглобина значительно выше, чем у тибетцев [55, с. 15].

Как и у тибетцев, у эфиопских горцев концентрация гемоглобина находится в диапазоне, аналогичном жителям уровня моря, и они отличаются от андских и тибетских горцев тем, что имеют более высокое насыщение кислородом [60, с. 14]. Следовательно, три коренные высокогорные популяции отличаются по степени концентрации кислорода в артериальной крови от популяций жителей приморских районов [60, с. 14]. Подобные отличия предполагают влияние эволюционные процессов и вызывают интерес к изучению основных механизмов адаптации к большим высотам. Изучение факторов риска ССЗ и их механизмов развития в уязвимых, недостаточно обследованных группах горцев является актуальной задачей.

Региональные закономерности показателей сердечно-сосудистой смертности

Влияние высоты проживания на здоровье человека. Предполагается, что пребывание в условиях высокогорья, несмотря на сниженное содержание кислорода в воздухе, может повысить эффективность сердечно-сосудистой и дыхательной систем [61, с. 48]. В наблюдательных исследованиях показано, что постоянные жители горных регионов, в сравнении с жителями низин имели более низкие показатели ЛПНП-ХС, более высокий уровень ЛПВП-ХС и лучшие уровни гликемии натощак, у них реже встречалось ожирение [61, с. 45; 62, с. 113; 63, с.1]. В некоторых исследованиях выявлено снижение АД у лиц, пребывающих в условиях высокогорья [62, с. 115]. Эпидемиологические исследования у горцев подтвердили меньшую распространенность ожирения [64, с. 929; 65, с. 1; 66, с. 1], СД 2 типа [64, с. 929] и АГ [67, с. 1]. При исследовании жителей горных регионов Испании (проживающих на высотах до 1500 м н.у.м.) выявлена более низкая частота встречаемости МетС, независимо

от других факторов риска и потенциальных вмешивающихся факторов [68, с. 1]. В других исследованиях выявлено, что проживание на больших высотах ассоциировалось с более низкой смертностью от ИБС и некоторых форм онкологических заболеваний и, напротив, с более высокой смертностью от респираторных заболеваний [69, с. 274; 70, с. 1; 71, с.98].

Согласно определению Международного Общества Горной Медицины, к высокогорью относятся регионы, расположенные на уровне более 1500 м н.у.м., при этом пребывание на высоте свыше 2500 м н.у.м. сопровождается снижением насыщения артериальной крови кислородом [72, с. 190].

Насколько нам известно, это первое исследование, сравнивающее этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья с целью оценки связи между высотой и кардиометаболическими факторами риска.

Высота проживания над уровнем моря является дополнительным и немаловажным аспектом природной среды, влияющим на здоровье человека. Проблемы здоровья жителей гор широко распространены во всем мире, поскольку в регионах, расположенных выше 1500 м н.у.м., проживают свыше 500 миллионов человек [54, с. 1]. Постоянное пребывание на высотах ведет к значимой анатомической, физиологической и метаболической адаптации к более низкой температуре окружающей среды и сниженному содержанию кислорода в воздухе. Проживание на больших высотах вынуждает человеческий организм приспосабливаться, поэтому у постоянных жителей горных регионов наблюдаются признаки физиологической адаптации к низкому атмосферному давлению и дефициту кислорода в виде повышенной концентрации гемоглобина, увеличения объема легких и снижения гипоксического вентиляционного ответа [62, с. 113; 72, с. 190]. Однако, степень и характер адаптации к высокогорью у различных этнических групп различаются. В этом смысле примерами успешной долговременной адаптации к гипобарической гипоксии могут быть жители трех крупных высокогорных

регионов мира: Эфиопских Сыменских гор, Тибетского плато в окрестностях Гималайских долин и Андского Альтиплано [73, с.1]. Так, среди популяций горцев наиболее приспособлены к большим высотам коренные жители Тибета и Непала. Очевидно, это может быть обусловлено более длительным пребыванием популяции тибетцев в условиях высокогорья, которые в течение многих столетий достигли высокого уровня адаптации к большим высотам. Примером успешной адаптации является более редкая встречаемость у тибетцев, в сравнении с жителями равнин, систолической АГ и сниженные уровни в крови холестерина и аполипопротеина В [74, с. 27]. При физических нагрузках у тибетцев наблюдаются более низкие показатели давления в легочной артерии, меньшее нарастание скорости вентиляции с сохранением сердечного выброса. В отличие от тибетцев у аборигенов Анд в историческом аспекте продолжительность пребывания на больших высотах короче, они менее приспособлены к условиям высокогорья. Реакции организма на гипобарическую гипоксию исследованы не полностью. Влияние высоты на физиологические процессы у каждой популяции требует дальнейшего изучения.

В то же время было отмечено, что у постоянных жителей высокогорных районов риск ССЗ и смертности ниже. Результаты некоторых исследований показали, что у горцев, живущих на высотах 1000–5500 м н.у.м., невысокие уровни общего холестерина (ХС), ЛПНП-ХС [75, с. 308; 76, с. 375; 77, с. 245], выше уровень ЛПВП-ХС [76, с. 376; 78, с. 1; 79, с. 65]. Благоприятное влияние высот на ССЗ также выявлено в экспериментальных научных работах, показавших, к примеру, что у кроликов, рожденных и выращенных в горных условиях, замедлено накопление липидов в артериях [80, с. R485]. По данным клинических исследований даже кратковременное пребывание на большой высоте приводит к благоприятным изменениям липидов крови [81, с. 740] и снижению резистентности к инсулину [82, с. 506], стимулировать липолиз триглицеридов (ТГ) [83, с. 78]. Проживание на большой высоте снижает

встречаемость ИБС и инфаркта миокарда. Согласно результатам исследований часть населения, проживающего на больших высотах в Швейцарии, Греции, США, Андах, неизменно демонстрирует более низкие показатели смертности, чем жители низменностей [69, с. 276]. Так, среди горцев Швейцарии уровень смертности от ИБС снижался на 22% на каждые 1000 м подъема н.у.м. Аналогичным образом, жители горных регионов Греции имеют более низкую общую и коронарную смертность, чем обитатели равнин [84, с. 274]. Примечательно, что коэффициенты риска коронарной смертности у горцев-мужчин и женщин составляли 0,39 и 0,46 соответственно, что подтверждает значимый протективный эффект проживания в горных районах. Согласно результатам исследований, проведенных в США, проживание на больших высотах значимо ассоциировалось со снижением показателей смертности как у афроамериканцев, так и у представителей белой расы [85, с. 1].

Предполагается, что различия в рационе питания и уровне физической активности горцев, низкое загрязнение воздуха потенциально могут объяснить положительное влияние гор на ССЗ. Однако устойчивые различия в условиях окружающей среды, вероятно, также играют значимую роль. Так, в швейцарском исследовании [86, с. 495] обнаружено благотворное влияние на ССЗ рождения на больших высотах. У лиц, рожденных в горных условиях и в последующем мигрировавших на равнину, отмечен меньший риск ССЗ, чем у тех, кто всю свою жизнь прожил в низинах. Дополнительным фактором может быть различие в солнечном облучении. Известно, что с подъемом на каждые 300 м степень ультрафиолетового излучения увеличивается на 10% [87, с. 483], в результате синтез витамина D в горах повышен [88, с. V28]. Однако, разница в солнечном облучении или температуре воздуха не может всецело обуславливать указанные различия. Так, недавнее исследование, в котором приняли участие 4,2 миллиона швейцарцев в возрасте от 40 до 84 лет (почти все взрослое население Швейцарии), обнаружило обратную зависимость между высотой проживания и частотой ИБС. При этом результаты подтвердились

даже после включения в анализ поправок на такие факторы, как солнечное излучение, осадки, температуру воздуха и дорожное расстояние [89, с. 798]. Таким образом исследования подтверждают концепцию, что высота проживания оказывает независимое влияние на здоровье кардиоваскулярной системы. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния высот на здоровье сердечно-сосудистой системы и механизмов снижения риска ССЗ.

1.2. Метаболический синдром

МетС представляет собой совокупность метаболических нарушений, включающих АГ, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию. МетС тесно связан с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ [90, с. 433]. В патогенезе МетС участвуют как генетические, так и приобретенные факторы, в итоге приводящие к ССЗ. Актуальность МетС увеличивается из-за экспоненциального роста ожирения во всем мире. В настоящее время МетС широко распространен во всем мире и охватывает более 20% населения западных стран [91, с. 1]. Ранняя диагностика МетС важна для эффективного использования модификации образа жизни и коррекции факторов риска.

Определение метаболического синдрома. Кластер факторов риска, составляющих в совокупности МетС, на протяжении многих лет назывался разными терминами, включая одноименный синдром Ривена, «синдром инсулинорезистентности», «синдром Х», «гипертриглицеридемическая талия», «дисметаболический синдром Х» и «смертельный квартет». Синдромы, аналогичные МетС, были описаны в медицинской литературе почти сто лет назад. В 1923 году шведский врач Eskil Kylin описал связь АГ с гипергликемией и подагрой [92, с. 2]. В 1956 году французский врач Jean Vague в публикации отметил ассоциацию атеросклероза, диабета, подагры и почечных камней с центральным ожирением [93, с. 20]. Немецкие ученые Haller H. и Singer P., почти одновременно опубликовавшие результаты своих наблюдений, использовали термин «метаболический синдром». Haller H. [94, с. 124] включил в синдром ожирение, диабет, гиперлипопротеинемию, подагру и жировой гепатоз, а Singer P. [95, с. 129] - первые четыре из вышперечисленных компонентов, добавив АГ. Профессор Phillips G.B. (Колумбийский университет) признал возможность сосуществования нарушенного метаболизма

глюкозы с гиперинсулинемией, гиперлипидемией и АГ, способствующих увеличению риска инфаркта миокарда [96, с. 7]. В 1988 году именно профессор Gerald Reaven в Бантинговской лекции для Американской Диабетической Ассоциации озвучил совокупность метаболических проявлений синдрома Х. Он выдвинул инсулинорезистентность в качестве центрального звена в патофизиологии MetC, риска диабета и ССЗ [97, с. 1595].

В 1998 году группой экспертов по диабету под эгидой ВОЗ предложено первое международно-признанное определение MetC [90, с. 433]. MetC был определен как наличие инсулинорезистентности (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или СД 2 типа) в дополнение к двум из следующих факторов риска: ожирение (соотношение ОТ / объему бедер (ОБ) или ИМТ), гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, сниженный ЛПВП-ХС), АГ или микроальбуминурия. После первоначального обнаружения критериев MetC в последующем были предложены несколько других вариантов критериев (Таблица 1.1). Тем не менее, установленный по любому из приведенных критериев, MetC остается значимым прогностическим фактором атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии [90, с. 433]. По результатам исследований MetC признан однозначным фактором риска ССЗ и СД 2 типа [98, с. 1640].

Эпидемиология метаболического синдрома

Во всем мире распространенность MetC увеличивается в масштабах эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах [32, с. 356; 99, с. 1; 100, с. 547]. Однако, данные о распространенности MetC варьируют в зависимости от используемых критериев, возраста, пола, социально-экономического статуса и этнического происхождения обследованных когорт. Согласно исследованиям, опубликованным в последнее десятилетие, в разных этнических группах примерно от 25% до 33% взрослого населения имеется MetC. Так, по данным

Таблица 1.1. – Критерии метаболического синдрома¹

	ВОЗ, 1998г ¹	EGSIR, 1999г ¹	АТР III, 2001г ¹	IDF 2005г ¹	АНА / NHLBI, 2005г ¹
	ИР + любые другие 2 критерия	ИР + любые другие 2 критерия	Любые 3 из 5 критериев	АО ^{&} + любые 2 критерия	Любые 3 из 5 критериев
Инсулинорезистентность	НТГ / НГН ИР	Инсулин плазмы > 75 перцентиля	-	-	-
Гликемия	НГН / НТГ / СД 2 типа	НГН / НТГ (кроме СД)	≥ 6,1 ммоль/л (включая СД)	≥ 6,1 ммоль/л	≥ 6,1 ммоль/л (включая СД)
Дислипидемия	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП-ХС <0,9 ммоль/л (м), <1,01 (ж)	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП-ХС <1,01 (м, ж)	ТГ ≥ 1,69ммоль/л, ЛПВП-ХС <1,03 ммоль/л (м), <1,29 (ж)	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л*, ЛПВП- ХС <1,03ммоль/л [#] (м), <1,29 (ж)	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л*, и ЛПВП-ХС <1,03 ммоль/л [#] (м), <1,29 (ж)
АД	≥ 140/90 мм рт.ст.	≥140/90мм рт.ст. [^]	≥130/85мм рт.ст. [^]	≥130/85мм рт.ст. [^]	≥130/85 мм рт.ст. [^]
Ожирение	ОТ/ОБ >0,9 (м), >0,85 (ж) и/или ИМТ >30кг/м ²	ОТ ≥ 94см (м), ≥ 80см (ж)	ОТ ≥ 102см (м), ≥ 88см (ж)	ОТ ≥ 94см	ОТ ≥ 102см (м), ≥ 88см (ж)
Другие	Микроальбуминурия				

Примечание 1: EGSIR -European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению инсулинорезистентности);

Примечание 2: АНА / NHLBI -American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute;

Примечание 3: НГН – нарушенная гликемия натощак;

Примечание 4: НТГ –нарушенная толерантность к глюкозе;

Примечание 5: м -мужчины; ж –женщины;

Примечание 6: * -или терапия гипертриглицеридемии;

Примечание 7: # -или терапия пониженного ЛПВП-ХС; ^ -или прием гипотензивных препаратов;

Примечание 8: & - параметры абдоминального ожирения, специфичные для отдельных популяций; ¹ – [101, с. 2].

кросс-секционного Национального исследования здоровья и питания NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США, общая распространенность МетС у взрослых лиц старше 20 лет в период с 1999 по 2000 гг составляла 25,5%, а в период с 2009 по 2010 гг - до 22,9% [102, с. 697]. При использовании более жестких пороговых значений IDF для ОТ в эпидемиологическом исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), включившем данные популяционных субисследований, проведенных в Финляндии, Нидерландах, Великобритании, Швеции, Польше и Италии, МетС был выявлен у 41% и 38% европейцев обоих полов в возрасте от 47 до 71 года [103, с. 757].

Высокая распространенность МетС описана не только среди жителей США и Европы. Среди азиатских индийцев у 5% сельских жителей имеется МетС, который достигает до более чем 33% у горожан [104, с. 44]. Распространенность МетС в странах Персидского Залива (Кувейт, Оман, Катар, Бахрейн, Саудовская Аравия и Объединенные Арабские Эмираты) выше, чем у жителей США: 37% против 21% среди мужчин и 43% против 32% у женщин [105, с. 593]. По данным Национального исследования здоровья и питания NHANES, проведенного среди взрослых корейцев за период с 1998 по 2008 гг, у 25% выявлен МетС. При этом были использованы критерии МетС NCEP-АТР III, но с более низкими пороговыми значениями ОТ для азиатов [106, с. 633]. В исследовании KOPS (Kyushu and Okinawa Population Study) взрослых японцев в возрасте от 30 до 69 лет МетС выявлен среди 36% мужчин, и только 10% женщин; исследователи применили пороговые значения ОТ для японской этнической группы [107, с. 462]. В Китае в кросс-секционном исследовании лиц в возрасте от 30 до 74 лет МетС выявлен у 10% мужчин и 18% женщин, причем у горожан он регистрировался чаще [108, с. 1398].

Замечено, что МетС чаще встречается по мере увеличения возраста обследованных. По данным 8-летнего проспективного наблюдения в исследовании Framingham Offspring Study, проведенного в США, в когорте

обследованных лиц распространенность МетС к 50-ти годам увеличивалась как у мужчин, так и у женщин [109, с. 3066]. В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) МетС у граждан США выявлен среди 35% лиц старше 65 лет [110, с. 882]. Рост распространенности МетС у пожилых подтвержден также в Великобритании и в Европе [111, с. 1927], в [112, с. 1]. Таким образом, распространенность МетС в различных этнических группах различается. В целом отмечается увеличение частоты МетС с повышением возраста пациентов.

Результаты исследований, изучивших распространенность МетС, противоречивы из-за различий в диагностических критериях. Но независимо от используемых критериев, общепризнанно, что во всем мире распространенность МетС увеличивается в масштабах эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах [32, с. 356; 99, с. 1; 99, с. 547]. Распространенность МетС в мире среди взрослого населения оценивается в 20–25% (International Diabetes Federation, 2006). Такое быстрое увеличение МетС сопровождается растущей эпидемией СД 2 типа, АГ, ССЗ и ожирения [32, с. 356].

Распространенность МетС варьирует во всем мире и зачастую соответствует встречаемости ожирения. Наблюдается широкий разброс распространенности в зависимости от возраста, пола, расы / этнической принадлежности и критериев, используемых для диагностики. Так, МетС выявляется примерно у пятой части всего населения США и около четверти жителей Европы. В Юго-Восточной Азии распространенность МетС более низкая, но отмечается рост его встречаемости. МетС свойственны гендерные и расовые различия. Ford E.S. с коллегами описали распределение компонентов МетС в США на основе пола и расы, используя данные Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) за период с 1988 по 1994 гг [32, с. 356]. Среди афроамериканцев распространенность МетС у женщин на 57% выше, чем у

мужчин, а у испаноговорящих женщин на 26% выше по сравнению с мужчинами. Среди компонентов МетС инсулинорезистентность чаще встречается у латиноамериканцев, АГ - у афроамериканцев и дислипидемии - у представителей белой расы [112, с. 1]. Более поздний анализ той же базы данных показал, что у 10,1% подростков в США уже имеется МетС [113, с. 527].

Патофизиология метаболического синдрома

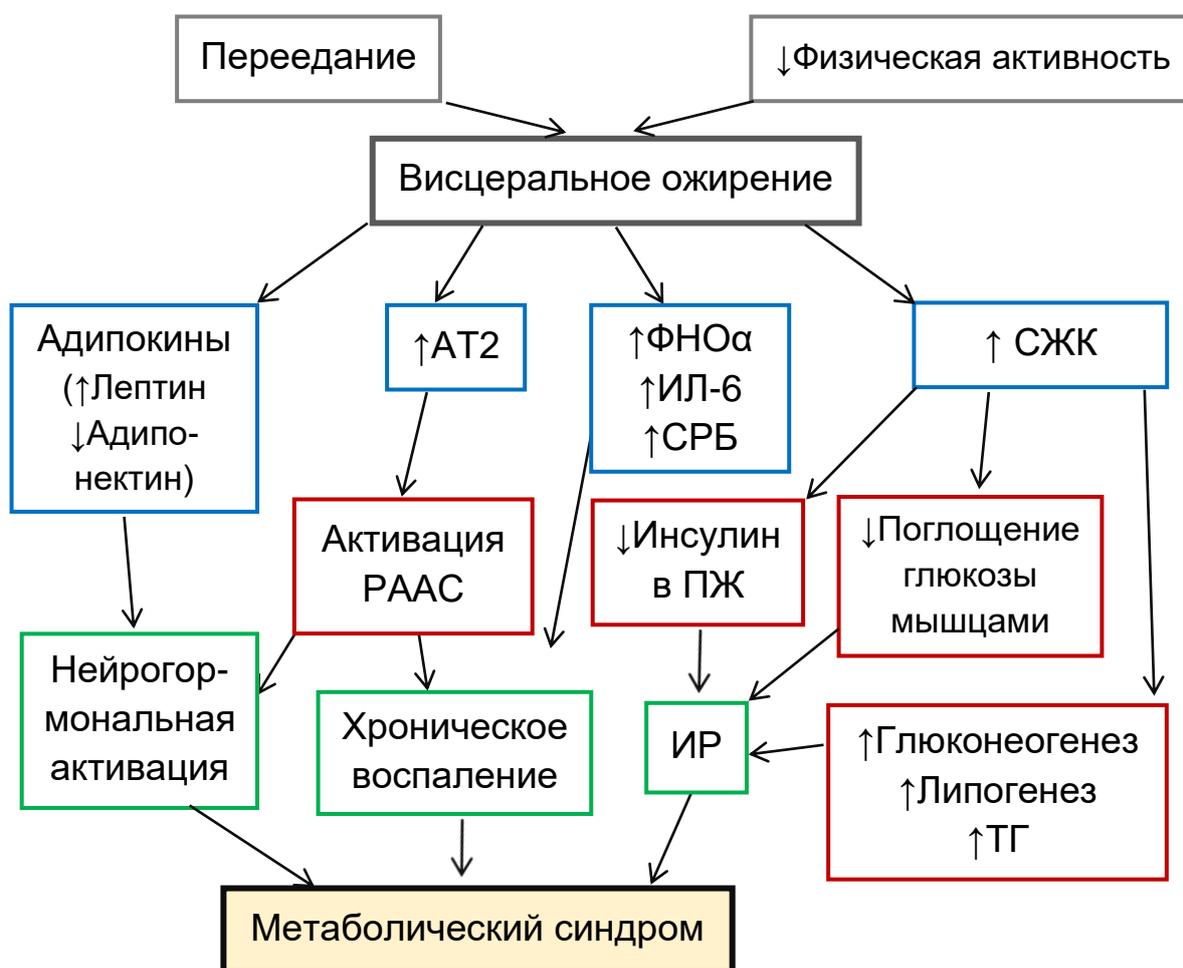


Рисунок 1.1 - Патофизиологические механизмы метаболического синдрома.

Примечание 1: АТ2 – рецепторы 2 типа ангиотензина II;

Примечание 2: ФНОα – фактор некроза опухоли α;

Примечание 3: ИЛ-6 – интерлейкин-6;

Примечание 4: СРБ – С реактивный белок;

Примечание 5: СЖК – свободные жирные кислоты;

Примечание 6: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
Примечание 7: ПЖ – поджелудочная железа.

Известно, что избыток поступления в организм пищевых калорий и малоподвижный образ жизни приводит к жировым отложениям (Рисунок 1.1). Но жировые депозиты различных локализаций метаболически не равноценны. В висцеральных жировых депозитах, в отличие от подкожных наблюдаются четкие паттерны экспрессии генов [114, с. 1; 115, с. 5086]. Висцеральное ожирение ассоциируется с инсулинорезистентностью, снижением уровня ЛПВП-ХС, повышением фракций атерогенных липопротеинов [114, с. 5]. У восприимчивых лиц неспособность В-клеток компенсировать резистентность к инсулину ведёт к относительной гипоинсулинемии, провоцирующей повышение активности гормон-чувствительной липазы. Этот фермент стимулирует активный липолиз ТГ в адипоцитах (особенно из висцеральных жировых отложений), приводя к избыточному выделению в кровоток свободных жирных кислот [116, с. 16S].

Портальная теория MetC предполагает, что свободные жирные кислоты, поступившие из висцеральных жировых депозитов, высвобождаются в портальный кровоток и переносятся в печень для хранения в виде ТГ (см рис. 1.1) [117, с. S3; 118, с. 1218].

Поток свободных жирных кислот стимулирует выход липопротеинов очень низкой плотности из печени, что приводит к повышению ТГ [119, с. 928]. Обмен ТГ из липопротеинов очень низкой плотности на эфиры холестерина из ЛПВП-ХС с помощью белка-переносчика эфиров холестерина ведет к быстрому клиренсу ЛПВП-ХС [120, с. 819]. Избыток ТГ также переносится в ЛПНП, которые затем становятся мишенью для печеночной липазы, вызывая липолиз ТГ и приводя к увеличению небольших плотных частиц ЛПНП-ХС, характеризующихся большей атерогенностью [118, с. 1222; 119, с. 932]. Таким образом дислипидемия при ожирении проявляется повышением ТГ, снижением ЛПВП-ХС и повышенным соотношением малых частиц ЛПНП к ЛПНП-ХС.

Увеличение потока свободных жирных кислот к периферическим тканям блокирует связывание инсулина с клеточными рецепторами (см рис. 1.1). В условиях инсулинорезистентности в печени и обилия свободных жирных кислот увеличивается глюконеогенез, что способствует гипергликемии. Резистентность к инсулину в мышцах также снижает утилизацию глюкозы в периферических тканях. С течением времени панкреатические β -клетки становятся неспособными компенсировать повышенную потребность в инсулине для преодоления резистентности, и как следствием появляется СД 2 типа.

Формирование АГ при МетС – это многофакторный процесс, частично опосредованный эндотелиальной дисфункцией, вызванной генерированными свободными жирными кислотами активными формами кислорода. Кроме того, гиперинсулинемия активизирует симпатическую нервную систему, ингибирует фермент, катализирующий синтез оксида азота. Дополнительно развитию АГ способствуют вырабатываемые жировой тканью цитокины [32, с. 356; 117, с. S3; 120, с. 819; 121, с. 204; 122, с. 238]. Как известно, висцеральная жировая ткань не является инертным хранилищем для ТГ, а представляет собой активный эндокринный орган [123, с. 507], секретируя метаболически активные адипокины: лептин, резистин, висфатин, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ретинол-связывающий белок-4, белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов, плазминоген активирующий фактор-1 и адипонектин [124, с. 629]. При ожирении также наблюдается гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [125, с. 8].

Сложность патофизиологии МетС (см рис. 1.1.) обусловлена тем, что центральную роль в патогенезе играют инсулинорезистентность и нарушения регуляции липидного обмена [97, с. 1597; 126, с. 1]. Дополнительный вклад в распространенность МетС вносит генетическая предрасположенность, которая отличается в разных этнических группах [32, с. 356]. Некоторые исследования продемонстрировали наследуемость МетС до 70% [32, с. 356; 127, с. 3].

Немаловажную роль в формировании МетС также играют возраст, особенности образа жизни и социально-экономический статус [32, с. 356; 128, с. 777].

Публикации исследований МетС и его компонентов у этнических кыргызов немногочисленны [129, с. 1; 130, с. 1].

1.3. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и метаболический синдром

Одним из важных аспектов MetC состоит в том, что у таких пациентов, в сравнении с лицами без данного синдрома, в 1,5-2,0 раза выше риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [109, с. 3066; 131, с. 1245; 132, с. 1251; 133, с. 1851; 134, с. 190]. В настоящее время известно, что атеросклероз является ведущей причиной ССЗ, характеризующихся высокими показателями смертности и приводящих к потере трудоспособности [135, с. 117], что говорит о важности своевременного выявления лиц с высоким риском ССЗ. Известно, что атеросклероз представляет собой сложный воспалительный процесс, лежащий в основе формирования острого коронарного синдрома и большинства случаев ишемических инсультов. Развитию атеросклероза способствуют общепринятые и традиционные сосудистые факторы риска, на которых и основаны существующие ныне стратегии скрининга пациентов. Однако традиционные факторы риска объясняют лишь около 50% сердечно-сосудистого риска. Поэтому в связи со сложностью патогенеза ССЗ особый интерес вызывают промежуточные фенотипы в прогнозировании риска ССЗ и суррогатных исходов. В качестве промежуточного, доклинического фенотипа ССЗ предложено использование ТИМ сонных артерий, измеряемой с помощью ультразвукового сканирования [136, стр. 444]. Примечательно, что хотя пациенты с субклиническим атеросклерозом в сравнении с лицами без утолщения ТИМ не испытывают явных признаков заболевания, тем не менее у них выше риск инсультов и инфарктов миокарда. Ультразвуковая визуализация сонных артерий, позволяющая измерить ТИМ, служит объективным показателем биологических и патологических процессов атеросклероза, и поэтому предложена в качестве суррогатной конечной точки клинических сосудистых исходов. Исследования показали, что ТИМ сонных артерий связана с субклиническим атеросклерозом [137, с. 93] и является суррогатным

маркером генерализованного атеросклероза [138, с. 483; 139, с. 459]. Корреляция между ТИМ и основными сердечно-сосудистыми исходами была подтверждена в многоцентровых исследованиях: The Atherosclerosis Risk in Communities study, The Cardiovascular Health Study, The Rotterdam study [138, с. 483; 140, с. 1433; 141, с. 14].

При ультразвуковом исследовании каротидная ТИМ прослеживается в виде двойной линии на стенке артерии (рисунок 1.2) и включает места соединений внутреннего просвета сосуда с интимой, а также медию с адвентицией артерии [142, с. 75].

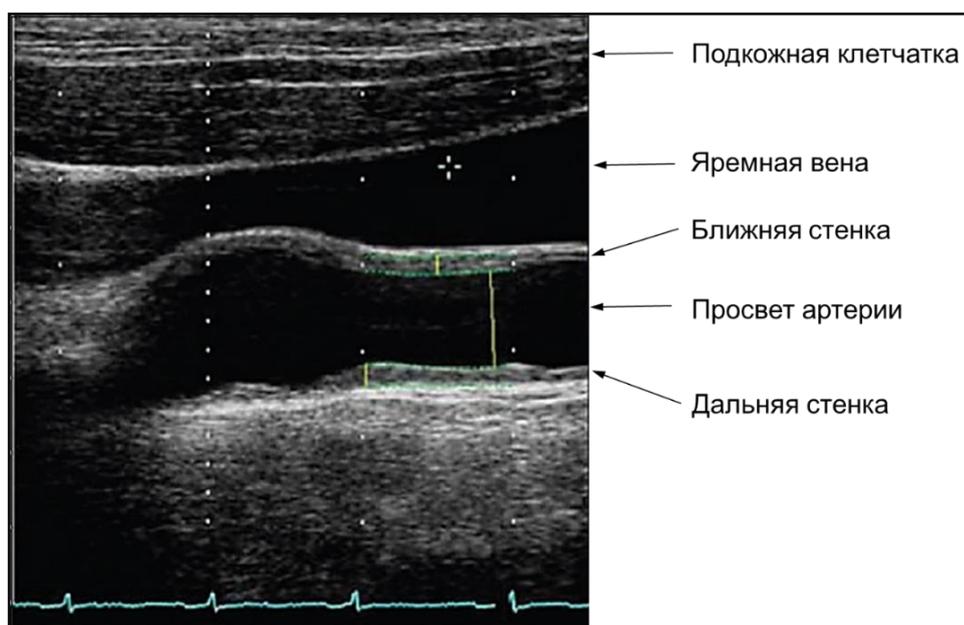


Рисунок 1.2 - Типичное ультразвуковое изображение сонной артерии в В-режиме [143, с. 1685].

Проведенные гистологические исследования подтвердили точность измерения ТИМ именно по дальней стенке общей сонной артерии [144, с. 1399] как величину, отражающую истинную биологическую толщину стенки сосуда. [145, с. 565; 146, с. 341].

Поэтому каротидная ТИМ может рассматриваться в качестве суррогатного маркера эффективности антиатеросклеротической терапии [147, с.

2936]. Это важно для оценки сердечно-сосудистого риска пациентов, поскольку утолщение ТИМ сонных артерий начинает появляться на ранней стадии атеросклероза, когда своевременная терапия способна более эффективно и существенно повлиять на течение заболевания. По результатам крупных эпидемиологических исследований ТИМ сонных артерий ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе, объединившем восемь наблюдательных популяционных исследований, была показана значимая взаимосвязь каротидной ТИМ с риском ССЗ [139, с. 459]. По данным популяционных исследований увеличение каротидной ТИМ несколько больше ассоциировалось с риском возникновения инсультов (отношение рисков 1,32; 95% ДИ 1,27-1,38), чем инфарктов миокарда (отношение рисков 1,26; 95% ДИ 1,21-1,30).

Преимущества измерения каротидной ТИМ с помощью ультразвукографии в В-режиме высокого разрешения очевидны: быстрая применимость и доступность, неинвазивность и рентабельность обследования [142, с. 78]. Действительно, ТИМ сонных артерий, в качестве маркера ССЗ и инсульта [140, с. 1432; 148, с. 800], может быть неинвазивно оценена в течение всей жизни пациента, что позволяет оценивать риск его возможных будущих кардиоваскулярных событий [140, с. 1432; 148, с. 800; 149, с. 296; 150, с. 388; 151, с. 841]. Кроме того, ТИМ является показателем атеросклероза в сосудистом русле [152, с. 224; 153, с. 953; 154, с. 1388] и обладает высокой предиктивностью в отношении развития атеросклероза [153, с. 953; 154, с. 1388]. В то же время согласно результатам исследований, данные о том, что каротидная ТИМ является признанным суррогатным маркером ССЗ, неоднозначны и все еще остаются предметом дискуссий [142, с. 463; 155, с. 147; 156, с. 1600; 157, с. 2006].

Однако не исключается влияние ограничений в интерпретации полученных результатов, особенно касающихся различий в методологии,

например, в определении каротидных сегментов или в способе измерения ТИМ. Поэтому приверженность к стандартизированным протоколам при измерении каротидной ТИМ в проведении исследований в перспективе имеет важное значение.

Весомый вклад в изучение взаимосвязи ТИМ сонных артерий с кардиоваскулярными исходами внесли исследования гиполипидемических препаратов. В систематическом обзоре и мета-анализе клинических исследований было проанализировано влияние снижения уровня ЛПНП-ХС статинами на изменение каротидной ТИМ. Анализ девяти крупных липидных исследований подтвердил значимую корреляцию между снижением ЛПНП-ХС и каротидной ТИМ, в частности, каждое 10-процентное снижение уровня ЛПНП-ХС сопровождалось сокращением ТИМ на 0,73% в год [158, с. 2902]. С практической точки зрения важно обнаружение взаимосвязи между снижением ТИМ и сердечно-сосудистыми исходами. В клинических исследованиях была показана взаимосвязь между замедлением прогрессирования ТИМ на фоне липидснижающей терапии и снижением кардиоваскулярного риска [159, с. 577; 160 с. 572]. Исследования показали, что субклинический атеросклероз в определенной степени считается неспецифическим маркером атеросклеротических осложнений [139, с. 459; 142, с. 75]. Поэтому в клинических исследованиях, посвященных снижению уровня ЛПНП-ХС, изменения ТИМ были предложены в качестве суррогатной конечной точки в диагностике атеросклероза [161, с. 1677; 162, с. 1344; 163, с. 1431].

Значимая роль ТИМ сонной артерии в прогнозировании ССЗ показана в клинических исследованиях. Проводимые исследования подтвердили значимое влияние каротидной ТИМ на прогнозирование ССЗ. Так, в The Atherosclerosis Risk in Communities study после включения в анализ традиционных факторов риска, дополнительно ТИМ сонных артерий, почти 23% из обследованных 13145 пациентов были повторно классифицированы в другую группу риска [156, с. 1600]. В другом популяционном исследовании Cardiovascular Health

Study среди 5888 пациентов, повышение концентрации С-реактивного белка ассоциировалось с высоким риском ССЗ именно среди лиц с утолщением ТИМ сонных артерий [164, с. 32]. Последнее свидетельствует, что сведения о каротидной ТИМ способны улучшить своевременное выявление ССЗ, напрямую влияя на стратификацию риска и выбор лечебных мероприятий.

Общепринятые факторы риска, такие как гипертония, диабет, гиперхолестеринемия и курение, безусловно, играют значимую роль в развитии атеросклероза. Поэтому контроль и коррекция таких факторов риска входят в комплекс мер по профилактике ССЗ. Тем не менее, согласно исследованиям указанные внешние факторы риска задействованы лишь в половине всех случаев ССЗ [165, с. 581]. Поэтому поиск новых факторов риска атеросклероза имеет важное значение в предупреждении ССЗ [166, с. 889]. В настоящее время наблюдается тенденция к смещению совокупности профилактических стратегий в сторону исследований генетических факторов. Разнородный уровень сердечно-сосудистого риска в популяции, очевидно, обусловлен генетической вариабельностью, например, генов, участвующих в воспалительной реакции эндотелия на окисленные липиды [166, с. 893]. Поэтому разработке профилактических стратегий может содействовать выявление дополнительных факторов, лежащих в основе развития субклинического атеросклероза, необъясняемого традиционными сосудистыми факторами риска. Например, в исследовании NOMAS (Northern Manhattan Study) при обследовании многоэтнической популяции выявлено, что общепринятые и традиционные кардиоваскулярные факторы риска (возраст, мужской пол, курение, САД, ДАД, дислипидемия и СД) обуславливают лишь 21% поражений сонных артерий [167, с. 1855]. Включение же в анализ и дополнительный учет менее традиционных факторов риска, таких как соотношение ЛПНП-ХС к ЛПВП-ХС, уровень гомоцистеина, наличие среднего образования, количество лейкоцитов и уровень ЛПНП-ХС, дополнительно внесло в традиционную модель около 2%, что в совокупности объясняет 23%

изменений поражений сонных артерий. Следовательно, общепринятые факторы риска не могут полностью объяснить появление субклинического атеросклероза сонных артерий. Результаты исследований предполагают наличие и других неучтенных факторов риска, как внешних, так и генетических, которые вероятно, играют немаловажную роль в формировании субклинического атеросклероза. Поэтому поиск генетических и внешних факторов, лежащих в основе не до конца изученного субклинического атеросклероза, имеет важное значение для успешной профилактики ССЗ, а также находится в фокусе внимания будущих исследований, возможно ведущих к новым открытиям в области диагностики и методов лечения.

При разработке нового биомаркера помимо связи с традиционными факторами риска и предикторной роли сердечно-сосудистого риска, важным вопросом является его клиническая значимость, т.е., достаточно ли новый маркер риска измеряет прогнозируемый риск для коррекции рекомендованной терапии. Одноцентровые исследования предполагают, что результаты визуализации ведут к изменениям схемы назначенного врачом лечения [168, с. 1156], хотя в этой области необходимы более масштабные исследования. Вопрос об использовании ТИМ и оценки атером в сонных артериях в целях улучшения клинических результатов остается дискуссионным и нуждается в клинических исследованиях, поэтому анализ экономической эффективности предполагает обоснование дополнительных затрат на тестирование с помощью ТИМ и оценку атером в сонных артериях, а также лечение [169, с. 2408].

Заключение

ТИМ сонных артерий является значимым предиктором сосудистых осложнений, а двухмерное ультразвуковое измерение каротидной ТИМ - недорогой способ выявления лиц с повышенным риском ССЗ, а также оценки влияния современных методов лечения и исследования новых способствующих заболеванию факторов. В развитии атеросклероза могут играть важную роль

многие неучтенные факторы, как внешние, так и генетические, что подчеркивает важность и необходимость дальнейших исследований каротидной ТИМ для успешной профилактики и лечения ССЗ.

1.4. Оценка шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) в качестве метода скрининга метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов

Как известно, MetC состоит из кластеров метаболических факторов риска кардиоваскулярных заболеваний. MetC ассоциируется с инсулинорезистентностью, являющейся важным определяющим фактором сердечно-сосудистого риска [126, с. 1]. В настоящее время считается, что у почти четверти взрослого населения планеты имеется MetC [170, с. 2526; 8, с. 1; 32, стр. 356]. У лиц с MetC в два раза больше вероятность смерти и в три раза выше риск инфарктов или инсультов [171, с. 683], выше риск развития СД 2 типа [4, с. 1; 170, с. 1], чем у лиц без MC. Поэтому присутствие MetC существенно снижает качество жизни пациентов. Предполагается, что формирование MetC патофизиологически связано с инсулинорезистентностью, чрезмерным потоком свободных жирных кислот и хроническим повышением провоспалительных цитокинов [173, с. 199].

Хотя специфического лечения MetC нет, терапия включает изменения образа жизни и фармакотерапию, преимущества профилактики MetC очевидны. Согласно имеющимся данным MetC можно предотвратить с помощью своевременных фармацевтических вмешательств и изменения образа жизни у лиц с высоким риском [174, с. 611], у которых благоприятные изменения в диетическом и физическом аспектах ассоциировались с сокращением нескольких кардиометаболических факторов риска. Таким образом, принимая во внимание убедительные доказательства эффективности медикаментозных средств и изменений образа жизни в предупреждении MetC, отмечается интерес в выявлении лиц с высоким риском развития MetC. В связи с чем могут быть предприняты соответствующие превентивные меры, нацеленные на снижение риска развития MetC.

Раннее выявление MetC является сложной задачей. Популяционный скрининг с применением пяти клинических и биохимических параметров затруднен и не везде экономически целесообразен, особенно в странах с низким уровнем доходов. Поэтому необходимость простого, неинвазивного, доступного и эффективного инструмента для быстрой идентификации лиц с риском MetC в условиях первичного здравоохранения крайне важна. Выявленные лица с повышенным риском MetC могут быть направлены к последующему клиническому обследованию для исключения или уточнения MetC.

Как известно, одним из компонентов MetC является гипергликемия или СД 2 типа. Результаты обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований показали, что лицам с высоким риском развития СД 2 типа или пациентам на стадии преддиабета крайне необходимы ранняя диагностика с последующей своевременной интенсивной коррекцией образа жизни и фармакотерапией [175, с. 393; 176, с. 1343; 177, с. 1; 178, с. 1319]. В связи с чем своевременное выявление таких пациентов представляется важной и экономически выгодной задачей. Существующие традиционные методы скрининга на диабет, включая определение уровня гликемии натощак, глюкозотолерантного теста или гликированного гемоглобина (HbA1c), - инвазивны, неудобны и дорогостоящие [179, с. 2120]. Это также является одной из существенных причин, по которой часть пациентов с диабетом остаются недиагностированными. Поэтому исследователи начали поиск более простого, надежного и экономически эффективного, осуществимого в клинических условиях метода скрининга на диабет. В результате во многих странах были разработаны и внедрены в клиническую практику шкалы риска диабета [180, с. 775; 181, с. 1040; 182, с. 1; 183, с. 741; 184, с. 725; 185, с. 755; 186, с. 727; 187, с. 1; 188, с. 1872; 189, с. 107]. Тем не менее, в исследованиях показано, что шкалы оценки риска диабета, разработанные изначально на определенных группах населения, при использовании в других группах, могут иметь низкую

валидность [190, с. 436]. Поэтому перед применением важно оценить эффективность шкал риска диабета в конкретной популяции [190, с. 439].

Во всем мире было разработано более десятка шкал для оценки риска диабета среди различных слоев населения [180 с. 775; 181, с. 1040; 182, с. 1; 183, с. 741; 184, с. 725; 185, с. 755; 186, с. 727; 187, с. 1; 188, с. 1872; 189, с. 107]. Но наибольшее распространение получила Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) - финская шкала оценки риска СД 2 типа для выявления недиагностированного диабета. Разработанная примерно 15 лет назад в Северной Европе, FINDRISC представляет собой несложную анкету, которая была сформулирована на основе концепций Фремингемского исследования. Анкета была разработана для скрининга лиц с высоким риском развития в будущем СД 2 типа, и снижения заболеваемости посредством раннего вмешательства [184, с. 725]. Эти результаты были позже подтверждены в разных странах, где данный опросник признан и используется [191, с. 389; 192, с. 1501]. Хотя изначально FINDRISC был разработан как инструмент оценки риска СД, относительно недавно он стал применяться и для оценки риска MetC [193, с. 144; 194, с. 283].

Популярность шкалы FINDRISC, очевидно, объясняется ее отличительными преимуществами в сравнении с другими шкалами риска диабета. В первую очередь, FINDRISC представляет собой несложную анкету / опросник для самостоятельного заполнения, которую можно использовать для первоначального скрининга диабета в условиях первичного звена здравоохранения. Опросник FINDRISC несложен в понимании и может быть рассчитан неспециалистами или медицинским персоналом без привлечения дополнительных лабораторных исследований. К тому же, шкала FINDRISC была разработана в результате проспективного исследования в качестве предиктора 10-летней вероятности развития СД 2 типа в финской популяции [184, с. 725]. Таким образом, опросник FINDRISC представляет собой несложный практический инструмент для выявления пациентов с высоким

риском развития СД 2 типа. Он включает в себя 8 доступных и четко определенных параметров (возраст, ИМТ, ОТ, сведения об АГ, гипергликемии, уровне физической активности, диете и семейный анамнез диабета).

Последующие исследования показали, что опросник FINDRISC является предиктором не только СД 2 типа [195, с. 67], но и ИБС, инсульта и общей смертности [196, с. 205]. Известно, что инсулинорезистентность, являющаяся ведущим патофизиологическим механизмом развития СД 2 типа [197, с. 787], служит предиктором не только СД 2 типа [197, с. 1988], но и тесно взаимодействует с несколькими кардиоваскулярными факторами риска, такими, как ожирение, АГ, дислипидемия [97, с. 1595]. Исследования показали, что инсулинорезистентность является важным фактором риска ССЗ [199, с. 293]. В крупном проспективном клиническом исследовании METSIM (Metabolic Syndrome in Men) была показана взаимосвязь опросника FINDRISC с изменениями в секреции инсулина и инсулинорезистентностью [200, с. 1]. Исследователи подтвердили, что опросник FINDRISC значимо ассоциировался не только с риском возникновения СД 2 типа, но и сердечно-сосудистых исходов и общей смертностью [200, с. 1].

Учитывая вышеуказанные данные, возникает вопрос о валидности опросника FINDRISC в разных популяциях пациентов. Исследования показали, что шкала FINDRISC была оценена при выявлении лиц с недиагностированным диабетом и предиабетом в перекрестном исследовании не только в Финляндии [195, с. 67], но и в 15 других странах и регионах, получив высокую валидность у обследованных [190, с. 436; 201, с. 1187; 202, с. 677; 193, с. 144; 191, с. 389; 192, с. 1501; 203, с. 46; 204, с. 1004; 205, с. 67; 206, с. 2294; 207, с. 403; 208, с. 1; 209, с. 653; 210, с. 1; 211, с. 251]. Однако следует отметить, что исследования в основном проводились в европейских странах с участием европейцев [201, с. 1187; 202, с. 677; 193, с. 144; 191, с. 389; 192, с. 1501; 203, с. 46; 204, с. 1004], либо других отдельных этнических групп из Америки, Африки, юго-восточной

Азии [190, с. 436; 205, с. 67; 206, с. 2294; 207, с. 403; 208, с. 1; 209, с. 653; 210, с. 1; 211, с. 249].

Шкала FINDRISC была успешно внедрена как практический инструмент скрининга с целью оценки риска диабета и для выявления недиагностированного СД 2 типа в европейских популяциях [191, с. 389; 193, с. 144; 195, с. 67; 203, с. 46; 204, с. 1004; 212, с. 258; 213, с. 1; 214, с. 3858; 215, с. 920; 216, с. 98; 217, с. 1078]. Несмотря на популярность шкалы FINDRISC среди клиницистов не все исследования подтвердили универсальную применимость шкалы FINDRISC в отношении всех этнических групп и популяций [182, с. 1; 193, с. 144; 215, с. 920]. Кроме того, следует заметить, что применение шкалы FINDRISC для оценки риска MetC изучалось преимущественно в кросс-секционных исследованиях [193, с. 144; 195, с. 67; 206, с. 2294]. Исследования с проспективным дизайном были в основном посвящены пациентам с СД 2 типа [194, стр. 2]. В кыргызской этнической группе опросник FINDRISC использовался для выявления СД 2 типа [260, с. 428]. Однако, применение шкалы FINDRISC для оценки риска MetC и прогноза у кыргызов ранее не исследовалось. Кроме того, не изученным остается вопрос о потенциальной способности шкалы FINDRISC прогнозировать риск MetC и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у этнических кыргызов.

Практическая ценность опросника FINDRISC выходит за рамки эндокринной патологии, поддерживая интерес исследователей разных специальностей. Так, показано, что FINDRISC служит предиктором не только СД 2 типа [195, с. 67], но также и ИБС, инсульта и общей смертности [195, с. 70].

Известно, что резистентность к инсулину и нарушение секреции инсулина сосуществуют в виде двух основных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию СД 2 типа [197, с. 787]. Важно, что инсулинорезистентность предшествует СД 2 типа и является предиктором не только диабета [198, с. 1988], но и целого кластера нескольких сердечно-

сосудистых факторов риска, таких как ожирение, АГ и дислипидемия [97, с. 1595]. Кроме того, инсулинорезистентность сама представляет собой немаловажный фактор риска ССЗ [199, с. 293]. При этом исследования взаимосвязи шкалы риска FINDRISC с инсулинорезистентностью немногочисленны и представлены в виде небольших исследований с кросс-секционным дизайном [215, с. 920; 217, с. 1078], либо с обследованием только пациентов мужчин [200, с. 1].

В настоящее время мы наблюдаем увеличение бремени ССЗ, с точки зрения распространенности, инвалидизации и смертности, а также экономического бремени. В связи с чем ССЗ представляют собой угрозу для здоровья населения и систем здравоохранения, особенно в странах со средним и низким уровнем доходов [40, с. 2982].

Хотя органы здравоохранения нацелены на лечение всех пациентов, однако практическая реализация подобной задачи затруднительна, особенно в условиях отсутствия всеобщего скрининга и ограниченности ресурсов в выявлении основных групп риска. Поэтому недорогие, но надежные инструменты скрининга могут быть полезны в выявлении случаев метаболического синдрома или лиц с повышенным риском.

Известно, что шкалы риска – это инструменты оценки риска, которые могут быть как диагностическими, так и прогностическими. Они предназначены для своевременного выявления лиц с повышенным риском развития МетС. Таким образом, практические врачи, идентифицировав пациентов с МетС, могут направить их на дополнительное обследование, либо применить меры первичной профилактики, или по показаниям – фармакологическое лечение. Тем не менее, инструменты оценки риска нуждаются в проверке и, при возможности, их необходимо адаптировать. Это целесообразно для более точной диагностики пациентов.

1.5. Роль бета-3 адренорецепторов в организме. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма в3-адренорецепторов с компонентами метаболического синдрома

История изучения β_3 -адренорецепторов. β -адренорецепторы представляют собой обширный класс мембранных протеинов, опосредующих множество метаболических и нейроэндокринных эффектов эпинефрина и норэпинефрина. Изначально различали адренергические рецепторы двух типов: альфа и бета (β_1 - и β_2 -) [219, с. 2241]. Однако в некоторых тканях (белая и бурая жировая ткань, пищеварительный тракт) было обнаружено, что опосредованные β -адренорецепторами эффекты, например: липолиз, поглощение кислорода, расслабление гладких мышц, - не сочетались с активностью, характерной только β_1 - или β_2 -адренорецепторам. В 1977г. Harms Н.Н. с коллегами в процессе изучения белых адипоцитов крыс обнаружили некие «атипичные» β -адренорецепторы [220, с. 123]. Последующие исследования подтвердили причастность атипичных β -адренорецепторов к секреции инсулина [221, с. 1034] и ослаблению тонуса пищеварительного тракта [221, с. 238; 222, с. 147]. С 1983г по инициативе Tan S. и Curtis-Prior P.B. β -рецепторы, расположенные в белых адипоцитах, были названы β_3 -адренорецепторами (ADRB3) [223, с. 409].

Основное доказательство существования ADRB3 было представлено в 1984г Arch J.R. с соавторами, показавших, что серия новых бета адренергических лигандов (BRL 26830A, BRL 33725A, BRL 35135A), неспецифичных к классическим бета рецепторам, была эффективной у мышей с выраженным ожирением и диабетом [224, с. 163]. ADRB3 были клонированы Emogine L.J. и коллегами в 1989г [225, с. 1118].

Структура и функции β_3 -адренорецепторов. ADRB3 наряду с β_1 - и β_2 -адренорецепторами входят в состав большого семейства рецепторов, связанных с G-протеинами и взаимодействующих с внутриклеточными эффекторами.

Структура ADRB3 включает 7 трансмембранных доменов по 22 – 28 аминокислот [226, с. 169]. Специфичные мРНК ADRB3 обнаружены в различных органах и тканях организма человека: белой, бурой жировой ткани, сердце, мочевом пузыре, мочеточниках, скелетной мускулатуре, головном мозгу, желчном пузыре, предстательной железе, тонком и толстом кишечнике, желудке, миометрии, кавернозных телах [227, с. 369; 228, с. 929; 229, с. 67; 230, с. 73; 231, с. 71]. Тем не менее ADRB3 являются преобладающим подтипом рецепторов именно в жировой ткани [225, с. 1118]. Что касается жировой ткани в исследованиях обнаружены две ее разновидности: бурая и белая [226, с. 175]. В организме человека бурая жировая ткань обнаруживается преимущественно в раннем неонатальном периоде (в межлопаточной зоне), а у представителей фауны (некоторые виды грызунов и впадающие в спячку животные) - сохраняется на протяжении всей жизни [226, с. 177].

К настоящему времени накоплен опыт экспериментальных исследований ADRB3. Физиологические эффекты ADRB3 традиционно изучались на грызунах - в белых и бурых адипоцитах, где ADRB3 являются преобладающим подтипом рецепторов. Применение у животных β_3 -агонистов вызывало снижение веса у мышей с ожирением, причем без сокращения потребления пищи [232, с. 491]. Наблюдавшаяся потеря веса у лабораторных животных, вероятно, была обусловлена повышением расходования энергии в результате ускорения теплообразования в бурой жировой ткани [233, с. R1371].

Метаболические эффекты стимуляции β_3 -адренорецепторов. Хотя симпатическая нервная система иннервирует и белую, и бурую жировые ткани [234, с. 1005], но в последней симпатическая иннервация значимо более развита [235, с. 2434]. Симпатическая стимуляция вызывает разную реакцию в белой и бурой жировой тканях. Активация катехоламинами ADRB3 в белой жировой ткани вызывает ускорение липолиза и высвобождение свободных жирных кислот, а в бурой жировой ткани – выработку значительного количества

энергии, рассеиваемой в виде тепла [235, с. 2437]. Последнее было показано в экспериментальных исследованиях: митохондрии бурой жировой ткани обладают специализированным белком, названным термогенином или разобщающим протеином [226, с. 176], представляющим собой митохондриальный белок-переносчик. Разобщающий протеин опосредует транспорт протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану без образования АТФ, что ведет к рассеиванию энергии в форме тепла [236, с. E1014]. Результаты экспериментов *in vivo* показали, что экспрессия гена разобщающего протеина физиологически стимулируется при воздействии на лабораторных животных низких температур [237, с. 75]. Увеличение уровня мРНК разобщающего протеина также воспроизводилось инъекцией норэпинефрина [237, с. 79].

Взаимосвязь β_3 -адренорецепторов с липолизом. Липолиз представляет собой сложный процесс в адипоцитах, приводящий к разрушению ТГ с освобождением глицерина и неэстерифицированных жирных кислот [238, с. 350]. Липолиз протекает с непосредственным участием симпатической нервной системы. Вероятно, ADRB3 играют немаловажную роль в липолизе. Так, в адипоцитах мышей наряду с β_1 -, β_2 - адренорецепторами и α -2 адренорецепторами в основном обнаруживали именно ADRB3 [239, с. 34797].

Участие ADRB3 в липолизе белой жировой ткани исследовалось с применением специфических β_3 -агонистов. Предполагается, что стимуляция ADRB3 мобилизует белую жировую ткань из жировых депозитов. Наблюдаемое при этом повышение циркулирующих свободных жирных кислот обеспечивает и поддерживает процесс теплообразования. Однако указанный эффект β_3 -агонистов непродолжителен (24 часа). Следует отметить, что свободные жирные кислоты служат основным ресурсом для поддержания теплообразования как в белой, так и в бурой жировой ткани [240, с. 2123].

Длительное применение β_3 -агонистов в экспериментальных исследованиях грызунов с инсулинорезистентностью и ожирением приводило к снижению веса животных вследствие уменьшения объема жировой ткани. Примечательно, что снижение веса наблюдалось только у животных с ожирением, в отличие от особей с нормальным весом [241, с. 1433].

Таким образом, эффекты β_3 -агонистов у грызунов выражаются в повышении мобилизации жиров из депозитов белой жировой ткани, усилении окисления жиров, ускорении теплообразования в бурой жировой ткани. Указанные эффекты ADRB3 в совокупности вызывают снижение веса без уменьшения потребления пищи, а также селективное сокращение жировых депозитов в организме [242, с. 11].

В изучении ADRB3 белой жировой ткани человека существенную помощь оказали исследования *in vivo* с использованием микродиализа [243, с. 309], поскольку это позволяет проводить мониторинг и манипуляции с локальным липолизом и кровотоком в подкожной жировой ткани человека в условиях *in vivo*. Было выявлено, что только ADRB3 способны стимулировать липолиз и локальный кровоток [244, с. 2239]. Также была установлена причастность ADRB3 к региональной изменчивости липолитической активности жировой ткани висцеральной и подкожной локализаций [245, с. 435]. Преобладание ADRB3 в висцеральной жировой ткани определяет высокую интенсивность липолиза в висцеральных адипоцитах, по сравнению с подкожными.

В регуляции функций адипоцитов ключевую роль играют катехоламины. Активация ADRB3 катехоламинами способствует липолизу и высвобождению свободных жирных кислот в белой жировой ткани [226, с. 169]. В исследованиях показано, что стимуляция ADRB3 β_3 -агонистами активирует фермент аденилатциклазу, которая в свою очередь, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ, усиливает процессы липолиза в белой жировой ткани и продукцию тепла в бурой жировой ткани [226, с. 172; 246, с.

225; 247, с. 3; 248, с. 1057]. Снижение активности ADRB3 приводит к повышенному накоплению жиров в белой жировой ткани, по всей видимости, может способствовать развитию ожирения [249, с. 93]. Согласно данным экспериментальных исследований снижение экспрессии ADRB3 в жировой ткани грызунов [250, с. 669] приводило к фенотипу с ожирением и инсулинорезистентностью.

Влияние β_3 -адренорецепторов на метаболизм глюкозы. Участие ADRB3 в углеводном обмене изучалось на животных моделях грызунов с СД 2 типа с применением β_3 -агонистов. Длительная терапия β_3 -агонистами у мышей сопровождалась снижением гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии [232, с. 491]. При этом указанные эффекты β_3 -агонистов у грызунов не зависели от снижения массы тела [232, с. 491; 251, с. 191]. Антидиабетические эффекты β_3 -агонистов возможно могут быть обусловлены улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину. Так, в экспериментальных исследованиях длительное применение β_3 -агонистов ускоряло стимулированное инсулином усвоение глюкозы у грызунов [252, с. 1257]. Примечательно, что описанные эффекты наблюдались в белой и бурой жировой ткани, в то время как скелетные мышцы оставались неизменными [252, с. 1260]. В то же время в других исследованиях β_3 -агонисты влияли на утилизацию глюкозы и в скелетных мышцах [253, с. 1355].

Следует отметить селективность ADRB3 в нормализации углеводного обмена. Так, различные β_3 -агонисты оказались эффективными в снижении гипергликемии при химически (стрептозотоцин или аллоксан) вызванном диабете у грызунов, в то время как у нормогликемических животных уровень глюкозы крови оставался неизменным [254, с. 97].

Таким образом, гипогликемические эффекты β_3 -агонистов у животных могут быть обусловлены различными механизмами:

- стимуляцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы;

- повышением чувствительности к инсулину периферических тканей в ответ на увеличение экспрессии переносчиков глюкозы или инсулиновых рецепторов, а также ускорением локального кровотока;
- уменьшением высвобождения глюкозы печенью;
- увеличением инсулиннезависимого захвата глюкозы и ее утилизацией в бурой и белой жировой тканях, скелетных мышцах [254, с. 102].

Наряду с катехоламинами деятельность ADRB3 регулируется и воздействием низких температур. Холод и активация симпатической нервной системы значимо стимулируют захват глюкозы в бурой жировой ткани. Адренергические агонисты, такие как норэпинефрин и изопреналин, в условиях *in vitro* стимулировали захват глюкозы в бурой жировой ткани, то есть, было продемонстрировано, что норэпинефрин повышает транспорт глюкозы преимущественно посредством стимуляции ADRB3 [255, с. 269]. Ускорение транспорта глюкозы ADRB3, вероятно происходит в результате активации G протеинов, либо прямого взаимодействия с атипичными сигнальными молекулами. При этом важная роль отводится цАМФ [255, с. 274].

Дальнейшие исследования влияния холода на активность ADRB3 показали, что хроническое воздействие холода на лабораторных животных активировало симпатическую нервную систему, стимулировало активный метаболизм, улучшило толерантность к глюкозе, увеличило чувствительность к инсулину и повысило усвоение глюкозы в бурой и белой жировой тканях, сердце, диафрагме и скелетных мышцах. При этом воздействие холода вызывало указанные антидиабетические эффекты независимо от уровня инсулинемии и плазматической концентрации норэпинефрина [256, с. R1212].

Генетические риск-факторы метаболического синдрома. МетС – это поликомпонентное состояние, включающее абдоминальное ожирение, дислипидемию, АГ и гипергликемию [90 с. 433]. Изменения образа жизни населения многих стран, характеризующиеся повышенным потреблением

калорийной пищи в сочетании с низкой физической активностью, способствовали росту распространенности МетС [257, с. 1], составляющей ныне около 30% [98, с. 1640]. МетС значительно увеличивает риск развития ССЗ [258, с. 1; 6, с. 1; 260, с. 89] и СД 2 типа [4, с. 1]. Немаловажная роль в развитии МетС отводится и генетической предрасположенности [229, с. 67; 230, с. 73; 231, с. 71], и, согласно исследованиям частичная наследуемость МетС оценивается от 10% до 30% [261, с. 455]. Попытки идентифицировать гены, отвечающие за ожирение, традиционно фокусировались на белой и бурой жировой ткани [245, с. 435], играющих ключевую роль в регулировании, хранении и активации энергии в организме млекопитающих. Среди множества генов-кандидатов, участвующих в патогенезе ожирения и МетС в целом, особого внимания заслуживает ген ADRB3. Повышенный интерес к ADRB3 обусловлен их участием в регуляции процессов теплообразования и липолиза [262, с. 221]. Ген ADRB3 участвует в регуляции теплообразования и липолиза.

Как известно, в организме человека ADRB3 широко представлены в висцеральной жировой ткани [263, с. 344] и ответственны за ускоренный липолиз и доставку свободных жирных кислот в воротную вену [264, с. 1109]. Предполагается, что функциональные нарушения ADRB3 могут способствовать развитию ожирения и инсулинорезистентности [265, с. 424; 266, с. 857].

Ген ADRB3 расположен в коротком плече восьмой хромосомы и кодирует 396 аминокислот. В 1995г одновременно три группы ученых описали однонуклеотидный полиморфизм гена ADRB3, представляющий собой замену триптофана на аргинин в 64 кодоне (Trp64Arg), расположенный в начале первой внутриклеточной петли рецептора [267, с. 352; 268, с. 343; 269, с. 348]. Считается, что мутация гена ADRB3 способна повлиять на процессы связывания с норадреналином и G-белками в клетке [268, с. 343]. Фенотип мутантных гомозигот Arg64 характеризовался абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, склонностью к накоплению веса и раннему началу инсулиннезависимого СД [267, с. 352; 268, с. 343; 269, с. 348].

Выявлено, что аллель Arg64 гена ADRB3 ассоциировался с ранним появлением СД 2 типа и снижением толерантности к сахарной нагрузке [270, с. 4019]. Действительно, поджелудочная железа служит одним из основных мест экспрессии гена ADRB3. Так, показано, что трансфекция аллели Arg64 гена ADRB3 в панкреатических клетках ассоциировалась со снижением глюкозо-зависимой секреции инсулина [271, с. 133]. В клинических исследованиях аллель Arg64 был изучен в ряде популяций. Частота аллеля колеблется от 30% у индейцев Пима, 19% - у японцев, до 4,7% - у французов [272, с. 449].

Влияние генетического полиморфизма Trp64Arg на функции ADRB3 изучалось с помощью β_3 -агонистов. Исследования воздействия Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на липидный и углеводный обмен показали неоднородные результаты. Так, при использовании селективного агониста ADRB3 – L-755,705 у гомозигот Arg64 и гетерозигот Trp64Arg по сравнению с гомозиготами Trp64 отмечено ослабление липолиза в адипоцитах сальника [273, с. 117]. Тем не менее, при исследовании изопреналина, норадrenalина и CGP12176 липолиз не различался среди генотипов [274, с. 127]. Snitker с соавторами [275, с. 838] при изучении подкожной жировой ткани абдоминальной области у индейцев Pima не обнаружили генотип-зависимых различий в интенсивности липолиза (базального и стимулированного введением β_3 -агониста). В то же время в другом исследовании пациентов без АГ, дислипидемии и диабета, при введении низких доз норадrenalина у гетерозигот Trp64Arg, в отличие от гомозигот Trp64, была выявлена гипертриглицеридемия, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот и ДАД [276, с. 397].

Возможное влияние Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину неоднозначно. Результаты клинических исследований среди пациентов разных возрастных групп иллюстрируют ряд противоречий. Так, Christiansen с соавторами [277, с. 835] выявили гипергликемию и снижение инсулина в крови гетерозиготных

Trp64Arg близнецов (65-74 лет). Однако генотип-зависимые различия в содержании глюкозы и инсулина плазмы натощак не подтвердились при исследовании молодых (18-32 лет) пациентов [278, с. 1115], а также больных СД 2 типа в возрасте 55-75 лет [279, с. 229].

Присутствие рецессивного аллеля Arg64, по-видимому, способствует развитию дислипидемии. Например, при обследовании носителей аллеля Arg64 среди датчанок в постменопаузе выявлен сниженный ЛПВП-ХС [280, с. 133], а у здоровых японцев – увеличение его концентрации [281, с. 313]. В других исследованиях у носителей Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 отмечено повышение общего ХС, ЛПНП-ХС и ТГ [278, с. 1115; 282, с. BR112].

Данные о влиянии Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на развитие ожирения неоднозначны. Так, при исследовании группы европейцев с ожирением среди носителей аллели Arg64 выявлены повышение ИМТ и ОТ [283, с. 367]. В исследовании Gjessing с соавторами [284, с. 90] в группе датчан у носителей аллеля Arg64 высокого риска ожирения не было, хотя выявлена ассоциация с риском развития СД 2 типа, инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе. В мета-анализе 23-х исследований (7399 пациентов) взаимосвязи Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с ИМТ не обнаружено [285, с. 559]. В то же время в мета-анализе 97 исследований выявлена ассоциация генетического варианта Trp64Arg с ИМТ у жителей восточной Азии, но не у европейцев [286, с. 1240].

Результаты исследований неоднородны и противоречивы, поскольку обнаружили этнические и гендерные различия в фенотипических проявлениях Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3. К примеру, у японских мужчин-гетерозигот Trp64Arg по сравнению с гомозиготами Trp64 отмечен сниженный уровень окисления жиров, хотя у женщин указанная взаимосвязь не подтвердилась [287, с. 1]. Ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с риском развития MetC подтверждена у мужчин [288, с. 811], но не у женщин [280, с. 133].

Особый интерес представляет генетическая изменчивость ADRB3. По-видимому, аллель «дикого» (немутантного) типа обладает благоприятными или защитными свойствами по отношению к фенотипическим маркерам MetC и ожирения, в то время как рецессивный аллель (Arg64) ассоциируется с ожирением. Последнее заслуживает особого упоминания благодаря потенциалу еще неизученных взаимодействий между различными генами, а также уникальным эволюционным многообразием этнических и расовых популяций.

Данные об ассоциации Trp64Arg полиморфизма ADRB3 с MetC противоречивы. Так, примерно в половине исследований была выявлена ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с ожирением и инсулинорезистентностью [268, с. 343; 269, с. 348; 289, с. 555]. При этом в других исследованиях ассоциации с ожирением, СД 2 типа и АГ не обнаружено [290, с. 2086; 291, с. 47]. Такие разнородные результаты, вероятно, могут быть обусловлены этническими, возрастными, а также популяционными различиями исследуемых выборок. В кыргызской популяции исследования ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с ССЗ никогда ранее не проводились. Поэтому изучение взаимосвязи Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с компонентами MetC у этнических кыргызов необходимы.

Заключение

Результаты исследований подтверждают мультифакториальность кардио- и цереброваскулярных заболеваний, этиопатогенез которых определяется генетическими и внешними факторами. Определение связи между изменчивостью генов-кандидатов и патологическими последствиями, и проявлениями болезни, очевидно, способно помочь в оценке риска развития заболевания у здоровых.

Тем не менее, влияние полиморфизмов генов, кодирующих ADRB3 на развитие компонентов MetC изучено не полностью, нуждается в дальнейших исследованиях.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Климатогеографическая характеристика местностей, где проводились исследования. Контингент обследованных пациентов

Обследованы жители сельских регионов Кыргызской Республики, проживающие на территориях двух долин: Чуйской (низкогорье) и Ат-Башинской (среднегорье).

Низкогорье. Чуйская долина – на западе и в средней части представляет собой почти плоскую равнину, ограниченную Чу-Илийскими горами и Киргизским Ала-Тоо. Длина Чуйской долины составляет около 250 км, ширина от 10-15 км на юго-востоке до 100 км на северо-западе. Высота - 500-1300 м н.у.м. Чуйская долина располагается в крайней южной части пояса умеренных широт, в значительном удалении от океанов и вблизи с пустынями Казахстана. В связи с чем для Чуйской долины характерен теплый, континентальный и сухой климат.

В исследование были включены сельские жители, постоянно проживающие в условиях низкогорья: жители близлежащих к г. Бишкек сел Иссык-Атинского, Сокулукского района Чуйской области: села Красная Речка, Кызыл-Туу, Асылбаш, расположенных на высоте 740-780 м н.у.м.

Среднегорье. Ат-Башинская долина входит в состав Ат-Баши - Каракоюнской впадины (долины), имеет сложную систему ландшафтов, обусловленную глубоким внутриконтинентальным положением и значительной абсолютной высотой (свыше 2000 м н.у.м.). Ат-Башинская долина расположена в юго-западной части Внутреннего Тянь-Шаня, имеет сложное геолого-геоморфологическое строение. Климат в Ат-Башинской долине суровый, с характерными резкими колебаниями суточных и годовых температур.

Обследовались постоянные жители Ат-Башинского района (села: Ат-Баши, Ача-Каинды, Баш-Каинды, Кара-Суу, Казыбек, Ак-Муз), расположенные на высоте 2200 м н.у.м. в Нарынской области Кыргызской Республики. Мужчины в основном заняты сельскохозяйственным животноводством. Женщины преимущественно занимаются надомным трудом по изготовлению изделий из войлока и шерсти. Рацион питания местных жителей характеризуется высоким содержанием углеводов, мясных продуктов и относительно редким употреблением в пищу сырых фруктов и овощей.

2.2. Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование: обследовались этнические кыргызы старше 30 лет, постоянно проживающие в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики, откликнувшиеся на объявление о предстоящем обследовании. Набор пациентов проводился с июня по август 2008г.

Критериями исключения из исследования являлись состояния, потенциально влияющие на липидные показатели: оперативные вмешательства, проведенные менее чем за один месяц до исследования; тяжелые хронические заболевания печени; дисфункция щитовидной железы; хронический алкоголизм; терапия кортикостероидными препаратами; хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность (клиническая и терминальная стадии); применение липидкорректирующих лекарственных средств менее чем за два месяца до исследования; беременные и лактирующие женщины, а также пациенты с СД, получавшие инсулинотерапию.

Пациентам было проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических параметров.

2.3. Методы исследования

Антропометрическое исследование

Антропометрическое исследование включало в себя измерение ОТ, ОБ и роста (в см), а также веса (в кг). Антропометрическое обследование проводилось натощак, в утренние часы.

Измерение ОТ проводилось в положении пациента стоя. Неэластичную сантиметровую ленту располагали по горизонтальной линии, проходящей на середине расстояния между двумя точками: верхним краем гребня подвздошной кости и нижним краем 12-го ребра. Измерение проводилось на участке кожи, не покрытой одеждой, при спокойном дыхании пациента [129, с.1; 292, с. 55; 293, с. 46].

Для измерения ОБ пациента также применялась неэластичная сантиметровая лента; измерение проводилось в положении пациента стоя, сантиметровую ленту располагали по горизонтальной линии, проходящей по наиболее выпуклым частям ягодиц и больших вертелов пациента [129, с.1]. Исследование проводилось при минимуме одежды пациента.

Измерение роста проводилось с помощью ростометра, установленного на неподвижной вертикальной плоскости. Рост определялся в положении пациента стоя, при котором затылок, лопатки, копчик и пятки обследуемого располагались на одной линии. В момент измерения пациенты пребывали без обуви и головных уборов.

Измерение веса осуществляли с помощью медицинских весов. Взвешивание пациентов проводили без обуви и при минимуме одежды.

По результатам антропометрического исследования подсчитывался ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (в кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Также высчитывалось соотношение окружности талии к росту (ОТ/рост).

Избыточная масса тела диагностировалась при значениях ИМТ 25 – 29,9 кг/м². Ожирение диагностировалось согласно критериям ВОЗ, при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Абдоминальное ожирение диагностировалось при ОТ у мужчин ≥ 102 см, у женщин - ≥ 88 см (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001), а также при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин - ≥ 88 см (MetC-KG) [129, с. 1].

Уровни САД и ДАД измерялись стандартным сфигмоманометром в положении обследуемого сидя, после 10-минутного отдыха.

Биохимические исследования крови

Лабораторное исследование включало определение липидного спектра (ХС, ТГ, ЛПВП-ХС), инсулина, глюкозы натощак. Забор крови проводился утром натощак через 12ч периода голода. После центрифугирования из образцов крови отделялась сыворотка, которая замораживалась до -20°C и транспортировалась в *Dir adjoint du department Hommes, Natures, Musee de l'Homme* (Париж, Франция), где были проведены лабораторные анализы. ЛПНП-ХС рассчитывался по формуле Friedwald W. [294, с. 499].

Дислипидемия диагностировалась согласно модифицированным критериям АТР III [257, с. 1].

Индекс инсулинорезистентности The Homeostasis Model Assessment (НОМА) высчитывался по формуле: $\text{НОМА} = \frac{\text{инсулин сыворотки крови } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{глюкоза плазмы (ммоль/л)}}{22,5}$. За инсулинорезистентность принимались состояния при значениях индекса НОМА 2,77 и выше.

Определение Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов

ДНК выделялась из клеток крови с использованием набора для экстракции геномной ДНК Nucleon BACC3 (“Amersham Pharmacia Biotech”, Швеция). Определение полиморфизма гена ADRB3 осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе “Hybaid” с использованием специфических праймеров (F – CGCCCAATACCGCCAACAC и R – 3 CCACCAGGAGTCCCATCACC) с последующей рестрикцией полученных полимеразной цепной реакцией продуктов ферментом BstOI (Promega, США). В результате рестрикции образовывались фрагменты: Arg64Arg 161 п.н.; Trp64Arg 161+99+62 п.н.; Trp64Trp 99+62 п.н.; которые разделялись с помощью электрофореза в 3% агарозном геле. Сканирование геля и анализ полученных результатов осуществлялся на имидж-денситометре Fluor-S Multimager (“Bio-Rad”, США). Определение Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов проведено в Научно-исследовательском институте молекулярной биологии и горной медицины, г.Бишкек.

Диагностика метаболического синдрома

Диагноз MetC выставлялся согласно модифицированным критериям АТР III (The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome, 2005), Международной Федерации по Диабету (International Diabetes Federation; IDF) (табл.1.1), а также по модифицированным критериям АТР III с применением критериев абдоминального ожирения у кыргызов [129, с. 1].

Диагноз MetC уточнялся согласно модифицированным критериям АТР III, 2005г [295; стр.2735], при наличии абдоминального ожирения; за абдоминальное ожирение у кыргызов принимались значения ОТ \geq 94см у мужчин и \geq 88см у женщин [129, стр. 1], и двух и более нижеследующих критериев:

- уровне АД $\geq 130/85$ mmHg, либо приеме гипотензивных средств;
 - концентрации ЛПВП-ХС $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ у женщин, или приеме препаратов, повышающих концентрацию ЛПВП-ХС;
 - повышении ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, или приеме препаратов, снижающих уровень ТГ;
- глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л, или приеме гипогликемических средств [257, с. 1]. MetC устанавливался при наличии 3-х из 5-ти вышеперечисленных критериев.

Шкала FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score)

Опросник FINDRISC был получен у всех обследованных пациентов. Опросник FINDRISC включал следующие пункты [196, с. 205; 212, с. 258]:

- возраст (от 0 до 4 баллов);
- ИМТ (от 0 до 2 баллов);
- ОТ (от 0 до 4 баллов);
- физическая активность (от 0 до 2 баллов);
- потребление в рационе фруктов, овощей, ягод (от 0 до 1 балла);
- использование антигипертензивной терапии (от 0 до 2 баллов);
- указания в анамнезе на повышение уровня глюкозы в крови (от 0 до 5 баллов);
- семейный анамнез СД 2 типа (от 0 до 5 баллов).

По результатам заполнения опросника FINDRISC и клинического осмотра пациентам начислялись баллы и рассчитывался итоговый результат.

Методика ультразвукового исследования сонных артерий. Измерение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на глубине 30-40 мм линейным сосудистым датчиком 7,5 мГц (эхокардиограф Phillips-SD 800) с прикрепленным к телу пациента электродами для электрокардиографии. Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине, в темном помещении в спокойной обстановке. При обследовании голова обследуемого была слегка запрокинута вверх по средней линии. Для визуализации положение ультразвукового датчика изменялось так, чтобы ближняя и дальняя стенки общей сонной артерии были параллельны прижимаемой к коже пациента плоскости поверхности датчика, а диаметр просвета артерии был максимальным в продольной плоскости (Рисунок 1.2). Субклинический атеросклероз и структурные изменения каротидных артерий оценивались по результатам ультразвукового сканирования экстракраниального отдела правой и левой общих сонных артерий.

При ультразвуковом исследовании визуализировались бифуркации сонных артерий, которые служили ориентиром, обеспечивающим точность последовательных измерений. Изображения сонных артерий оценивались в конце диастолы (определяли по зубцу R электрокардиограммы). Границы комплекса интима-медиа отслеживались курсором вручную, после чего оценивалась толщина комплекса интима-медиа. ТИМ сонных артерий измерялась на УЗИ высокого разрешения. Измерение ТИМ осуществлялось вдоль сегмента артерии, свободной от атеросклеротических бляшек, с четко определяемыми границами между просветом сосуда и интимой, а также между средней и адвентициальной оболочками. Для измерения ТИМ выделялся прямой сегмент артерии, длиной 10 мм. ТИМ измерялась по дальней стенке сосуда на участке, расположенном не менее 5 мм ниже дистального отдела общей сонной артерии. Для оптимизации обследования визуализация границы между просветом сосуда и интимой проводилась в горизонтальном положении артерии в секторе изображения. При проведении обследования применялось боковое расположение датчика для достижения наилучшего разрешения

изображения ТИМ. ТИМ оценивалась в систолу и диастолу, полученные данные усредняли [296, с. 1]. Для расчетов использовался средний арифметический показатель ТИМ правой и левой сонных артерий. Измерения каротидных параметров оценивали по критериям European Carotid Surgery Trialists, 1991 год [297, с. 1235].

Проспективные данные

Данные об исходах были собраны через 8,3 лет после первого обследования пациентов. Информация собиралась через центры семейной медицины, а также посредством телефонной связи.

При повторном сборе данных учитывались сведения о сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых исходах. За сердечно-сосудистые исходы принимались случаи перенесенных фатальных и нефатальных острых инфарктов миокарда и инсультов. Несердечно-сосудистые исходы объединяли случаи смерти от: онкологических заболеваний, болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, несчастных случаев (дорожно-транспортные происшествия, суицид, несчастные случаи и пр.).

Дизайн исследования

Нами было проведено кросс-секционное исследование с проспективным наблюдением. Длительность наблюдения составила 8,3 года. Блок-схема отбора пациентов представлена на рисунке 2.1. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.



Рисунок 2.1 - Блок-схема исследования

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы *STATISTICA* 7.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения переменных анализировался с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Проверка дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проводилась с помощью теста Левена. При нормальном распределении переменных и отсутствии различий дисперсий в сравниваемых группах данные выражались в виде среднего \pm стандартного отклонения. В случаях непараметрического распределения переменных данные представлены в виде медианы (Me) (25й - 75й процентиля). Различия характеристик пациентов в двух группах анализировались с помощью *t*-критерия Стьюдента для переменных с параметрическим распределением. Для переменных с непараметрическим распределением различия характеристик пациентов в двух группах анализировались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнения средних значений количественных нормально распределенных признаков в трех и более группах проводилось с помощью параметрического однофакторного анализа вариаций (ANOVA). Равенство дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проводилось с помощью критерия Левена. Апостериорные сравнения средних в группах проводились с применением post-hoc анализа (“Post-hoc comparisons of means”). В сравнении групп по количественному признаку с непараметрическим распределением использовался метод Краскела-Уоллиса.

Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с построением и соответствующим анализом таблиц сопряженности с последующим применением критерия χ^2 . Влияние метаболического синдрома и увеличения числа компонентов MetS на ТИМ оценивались с помощью однофакторного параметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Апостериорные сравнения групп проводились с помощью post-hoc анализа с поправкой Бонферрони.

Для анализа корреляционной связи использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена. Чувствительность и специфичность вычислялись при помощи таблиц 2 x 2. Для выявления независимых факторов, влияющих на ТИМ, был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ: чтобы выяснить, какой компонент метаболического синдрома значимо ассоциируется с повышенной ТИМ. Значения ТИМ с 75-го перцентиля и выше рассматривались в качестве повышенных. В независимые переменные включены: пол, возраст, АГ, уровни гликемии и ТГ.

С целью расчета размера выборки был выполнен post-hoc анализ для оценки размера выборки (использовался онлайн калькулятор, доступный по ссылке: <http://clincalc.com/stats/SampleSize.aspx>).

Для оценки меры согласия между использованными различными критериями MetC был применен коэффициент Каппа (к). Для оценки ассоциации между кардиометаболическими факторами риска и метаболическим синдромом была использована пошаговая бинарная логистическая регрессионная модель, метод последовательного ввода независимых переменных (Forward Stepwise) в регрессионную модель. Логистический регрессионный анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences), 16 версия для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Анализ времени до наступления исхода рассчитывался с помощью модуля Анализ выживаемости, с применением метода Каплана-Мейера. При сопоставлении времени до наступления сердечно-сосудистого исхода в сравниваемых группах применялся F-критерий Кокса.

ROC (Receiver Operating Characteristic) - анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics. Результаты опросника FINDRISC были пересчитаны на терцили. Способность шкалы FINDRISC и каждого компонента MetC выступать в качестве предиктора MetC были просчитаны в процессе ROC-анализа. Индекс Юдена (Youden index) высчитывался по формуле: «Индекс

Юдена = Чувствительность + Специфичность – 1». Критерием статистической значимости считались значения $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность компонентов метаболического синдрома среди обследованных этнических кыргызов

В исследование включено 337 этнических кыргызов старше 30 лет, средний возраст составил $51,9 \pm 9,7$ лет. Среди обследованных пациентов было 150 мужчин (72 из низкогогорья, 78 из среднегорья) и 187 женщин (81 из низкогогорья, 106 из среднегорья).

Пациенты были проанализированы в подгруппах, разделенных по гендерному принципу: 1 группа – мужчины (n=150), 2 группа – женщины (n=186). Характеристики включенных в исследование пациентов показаны в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Характеристики обследованных пациентов

Параметры	Всего (n=337)	Мужчины (n=150)	Женщины (n=187)	<i>p</i> *
Возраст, лет	51,9±9,7	54,1±10,0	50,3±9,1	<0,001
Курение, n (%)	52 (15,4)	51 (34)	1 (0,5)	
АГ, n (%)	143 (42,4)	73 (48,7)	70 (37,4)	0,04
САД, мм рт.ст.	132 (120-149)	135 (125-151)	130 (118-143)	0,02
ДАД, мм рт.ст.	84 (77-93)	86 (78-96)	83 (76-91)	0,01
Ожирение, n (%)	101 (30)	28 (18,7)	73 (39)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,1 (24,1-30,3)	26,5 (23,9-28,6)	27,8 (24,2-31,2)	0,001
АО (АТР III), n (%)	145 (43)	41 (27,3)	104 (55,6)	<0,001
АО (ОТ ≥94 см), n (%)	184 (54,6)	80 (53,3)	104 (55,6)	Нд
ОТ, см	91,5±11,5	94,4±10,9	89,2±11,5	<0,0001
СД 2 типа, n (%)	34 (10,1)	20 (13,3)	14 (7,5)	Нд
Гипергликемия, n (%)	145 (43)	69 (46)	76 (40,6)	Нд
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,2-6,01)	5,5 (5,2-6,3)	5,5 (5,1-5,9)	Нд
Инсулин [^] ; μIU/ml	7,3 (4,9-10,9)	6,9 (4,4-10,9)	7,5 (5,3-10,7)	Нд
Индекс НОМА [^]	1,9 (1,2-3,2)	1,9 (1,1-3,2)	1,9 (1,3-3,1)	Нд
Инсулинорезистентность n (%)	96 (29,3)	46 (31,5)	50 (27,5)	Нд
МетС (АТР III), n (%)	150 (45,04)	66 (44,9)	84 (45,2)	Нд
ХС; ммоль/л	5,07±1,1	5,2±1,2	4,9±1,1	Нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	1,22 (0,9-1,4)	<0,001
Низкий ЛПВП-ХС, n (%)	203 (60,2)	81 (54)	122 (65,2)	<0,05
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2±0,9	3,3±1,03	3,1±0,9	Нд
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9-1,9)	1,4 (1,1-2,3)	1,2 (0,9-1,6)	<0,001
Гипертриглицеридеми я, n (%)	103 (30,6)	64 (42,7)	39 (20,9)	<0,001

Примечание 1: * - значения *p* между мужчинами и женщинами;

Примечание 2: нд – не достоверно;

Примечание 3: АО – абдоминальное ожирение;

Примечание 4: ^ - определено у 328 пациентов.

Проведенный анализ подгрупп выявил различия по среднему возрасту обследованных пациентов: мужчины были несколько старше женщин ($p < 0,001$). Относительно гемодинамических показателей в целом повышение АД свыше 130/85 мм рт.ст. выявлено у 42,4% обследованных пациентов, но у мужчин в сравнении с женщинами регистрировались более высокие уровни САД и ДАД ($p < 0,05$, в обоих случаях), чаще встречалась АГ ($p < 0,05$). Кроме того, в основном среди курильщиков преобладали мужчины. Анализ антропометрических данных выявил ожирение у 30% всех обследованных пациентов. При этом в ходе сравнительного анализа обнаружены значимые гендерные различия в подгруппах: так, у женщин были более высокие показатели ИМТ и ОТ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно), у них чаще выявлялись общее и абдоминальное ожирение ($p < 0,001$ в обоих случаях).

СД 2 типа у обследованных выявлен у 34 (10,1%) человек, из них 7 пациентов ранее не знали о наличии у них диабета и не наблюдались у эндокринолога. Среди мужчин выявлено больше больных СД 2 типа. Средний уровень гликемии натощак был сопоставим в группах.

Инсулин сыворотки крови был определен у 328 пациентов. Из них инсулинорезистентность выявлена у 29,3% пациентов. Показатели инсулинорезистентности: содержание инсулина в крови, индекс НОМА – статистически не различались в обеих группах. В целом у 43% пациентов обнаружена гипергликемия ($> 5,6$ ммоль/л).

Показатели ЛПВП-ХС, как и ожидалось, были выше в группе женщин. Тем не менее, среди женщин чаще, чем у мужчин встречались сниженные уровни ЛПВП-ХС ($p < 0,05$). Среди мужчин был выше уровень ТГ и чаще регистрировалась гипертриглицеридемия ($p < 0,001$ в обоих случаях; Таблица 3.1). В целом при анализе липидных показателей обращает на себя внимание высокая распространенность (60,2% всех обследованных) сниженного ЛПВП-ХС (см табл. 3.1). МетС, диагностированный по критериям АТР III, выявлен у 45% пациентов.

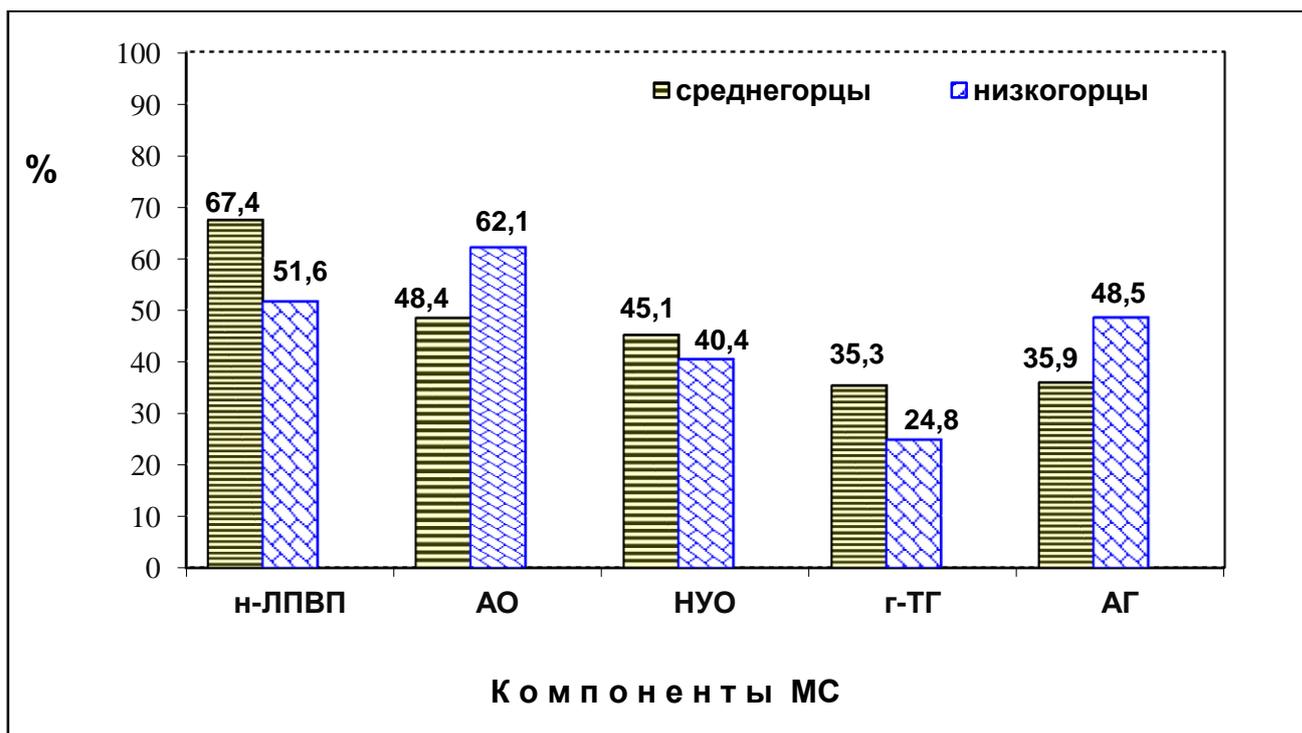


Рисунок 3.1 - Встречаемость различных компонентов метаболического синдрома при инсулинорезистентности

Примечание 1: н-ЛПВП - низкий уровень ЛПВП-ХС;

Примечание 2: НУО – нарушения углеводного обмена - уровень гликемии натощак >5,6 ммоль/л;

Примечание 3: г-ТГ – гипертриглицеридемия;

Примечание 4: АО – абдоминальное ожирение (применялись критерии абдоминального ожирения (ОТ ≥94см у мужчин, ≥88см у женщин).

Метаболический синдром у этнических кыргызов

МетС был диагностирован у 110 (32,6%), 114 (33,8%) и 102 (30,3%) обследованных пациентов с применением критериев NCEP-АТР III, IDF и модифицированных критериев для этнических кыргызов [129, с. 1] соответственно (Рисунок 3.2). Встречаемость МетС среди мужчин и женщин была (32,7% и 32,6%), (36,7% и 31,6%) и (28,7% и 31,6%) согласно критериям NCEP-АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов [129, с. 1] (см рис. 3.2).

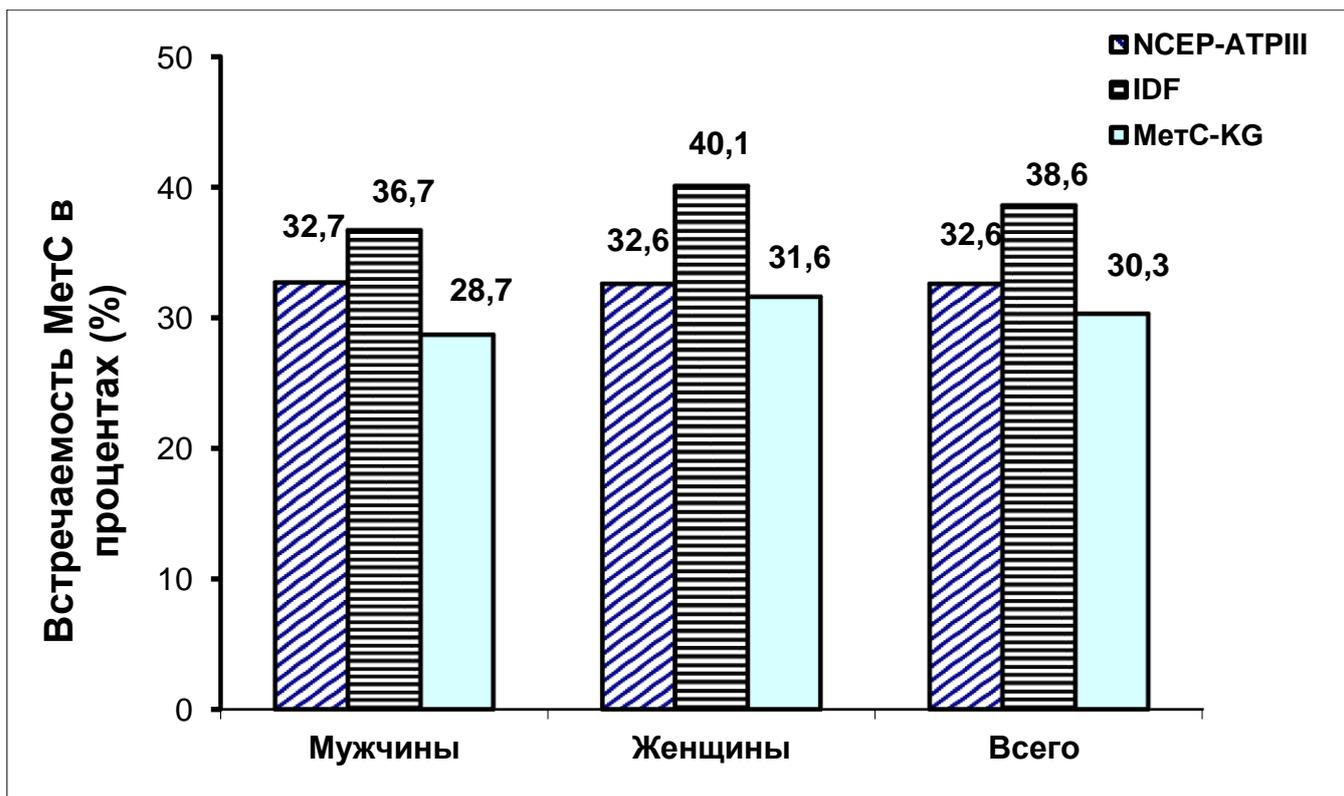


Рисунок 3.2 - Встречаемость метаболического синдрома по критериям NCEP-АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов

Примечание 1: NCEP-АТР III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel;

Примечание 2: IDF - International Diabetes Federation;

Примечание 3: критерии MetC-KG - модифицированные критерии метаболического синдрома для этнических кыргызов с применением критериев абдоминального ожирения для кыргызов (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин) [129, с. 1].

Встречаемость MetC, диагностированного по различным критериям среди разных возрастных групп, показана на рисунке 3.3. Чаще всего MetC у обследованных этнических кыргызов выявлялся в возрасте >59 лет (среди мужчин) и >55 (у женщин) с частотой 45,7%, 44,6% и 41,3% согласно критериям NCEP-АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов [129, с. 1] соответственно (Рисунок 3.3). Было также отмечено, что у пациентов из второго (у мужчин: 47-51 год, у женщин: 44-49 лет) и третьего (у мужчин: 52-59 лет, у женщин: 50-55 лет) квартилей почти одинаковая встречаемость MetC. Реже всего MetC диагностирован в подгруппе первого

квартиля с возраста младше 47 лет у мужчин и 44 лет у женщин. При этом МетС регистрировался с частотой 20,5%, 23,1% и 17,9% согласно соответствующим диагностическим критериям (см рис. 3.3).

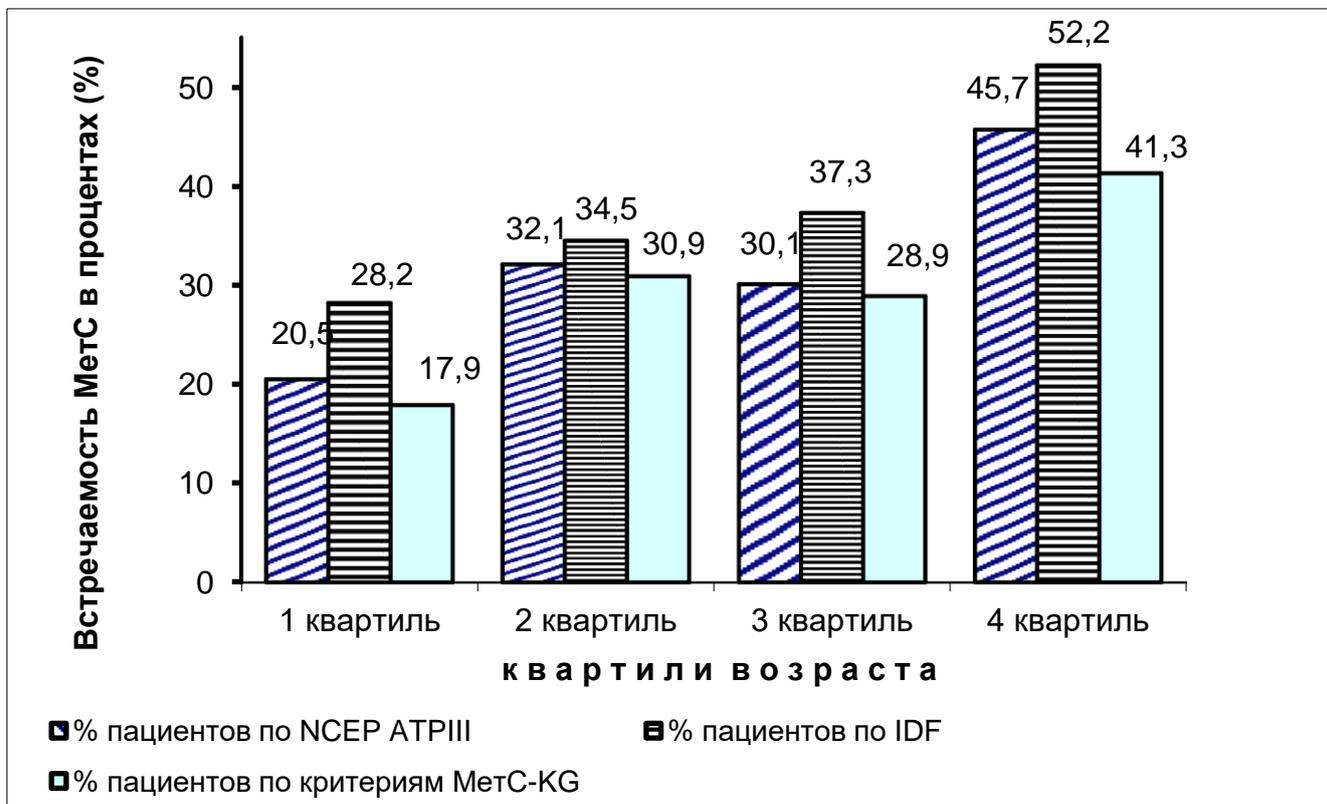


Рисунок 3.3 - Встречаемость метаболического синдрома в различных возрастных группах

Примечание1: NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel;

Примечание 2: критерии МетС-KG - модифицированные критерии метаболического синдрома для этнических кыргызов с применением критериев абдоминального ожирения для кыргызов (ОТ \geq 94 см у мужчин и ОТ \geq 88 см у женщин) [129, с. 1];

Примечание 3: квартили возраста у мужчин: 1 квартиль - <47 лет, 2 квартиль – 47-51 год, 3 квартиль - 52-59 лет, 4 квартиль - \geq 60 лет; у женщин: 1 квартиль - <44 года, 2 квартиль – 44-49 лет, 3 квартиль - 50-55 лет, 4 квартиль - \geq 56 лет.

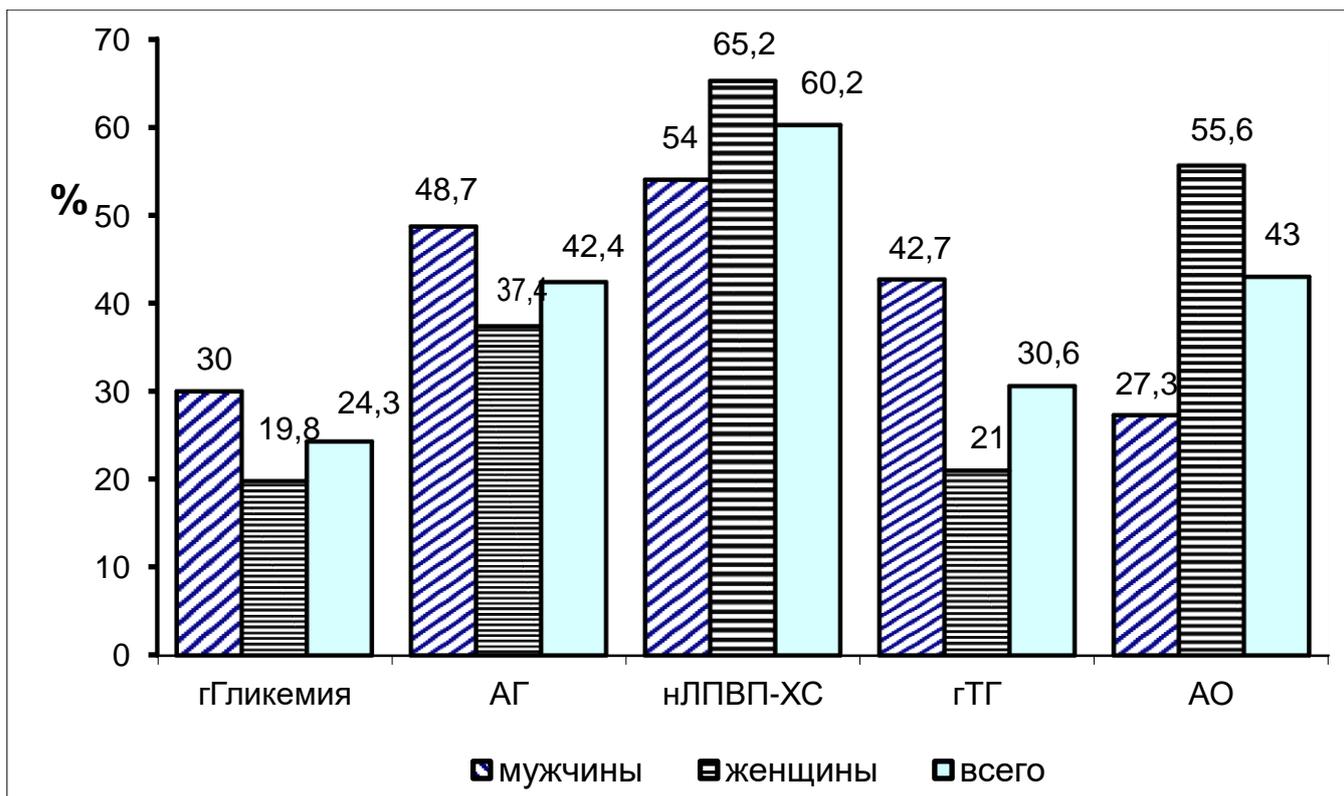


Рисунок 3.4 - Встречаемость компонентов метаболического синдрома по критериям NCEP-АТР III у этнических кыргызов

Примечание 1: гГликемия – гипергликемия;

Примечание 2: нЛПВП-ХС – низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности;

Примечание 3: гТГ – гипертриглицеридемия;

Примечание 4: АО – абдоминальное ожирение;

Примечание 5: NCEP-АТР III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel.

В связи с тем, что основное отличие критериев MetC по NCEP АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов заключается в пороговых значениях ОТ, нами был проведен отдельный анализ частоты встречаемости абдоминального ожирения в зависимости от пола обследованных пациентов (Рисунок 3.5). Как видно из рисунка при использовании критериев NCEP АТР III среди мужчин отмечается относительно небольшое количество пациентов с абдоминальным ожирением (27,3%).

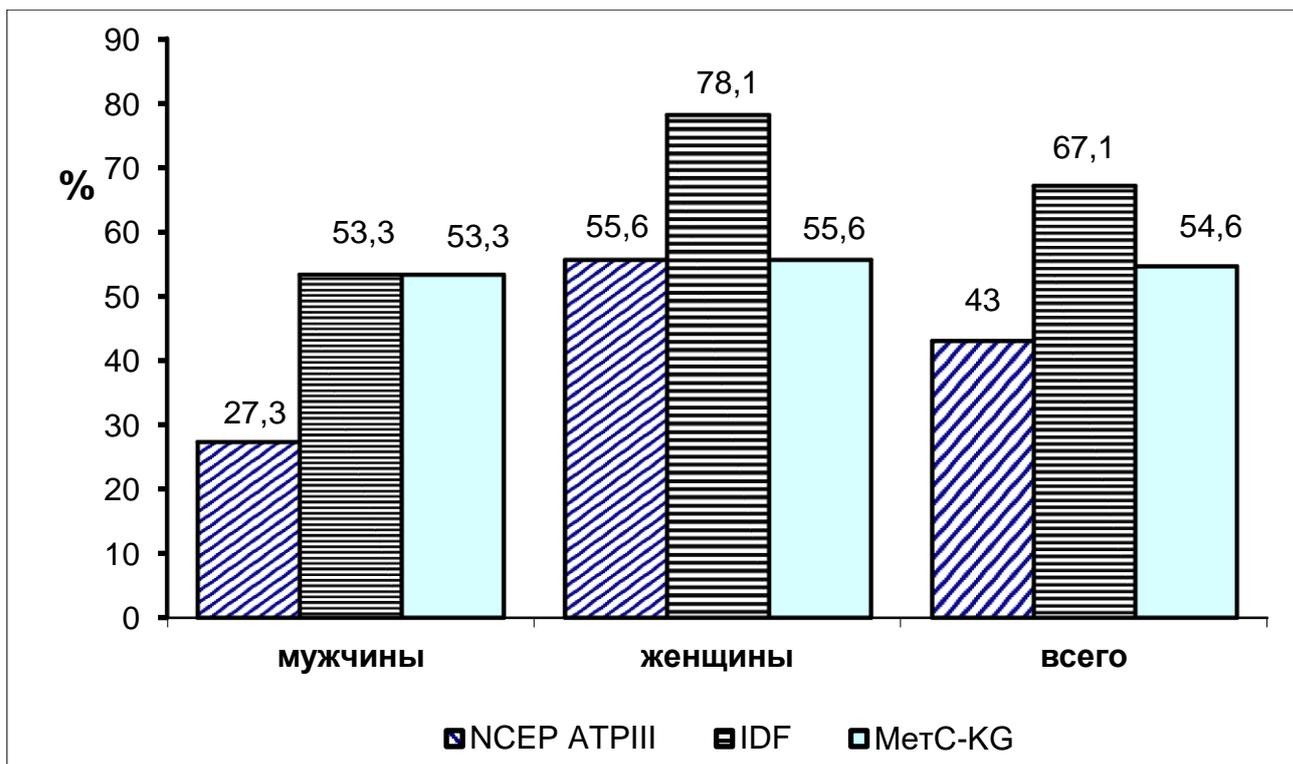


Рисунок 3.5 - Частота абдоминального ожирения по критериям NCEP-ATP III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов

Примечание 1: NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel;

Примечание 2: критерии MetC-KG - модифицированные критерии метаболического синдрома для этнических кыргызов с применением критериев абдоминального ожирения для кыргызов (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин) [129, с. 1].

В то же время при апеллировании к критериям IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов число мужчин с абдоминальным ожирением возрастает почти вдвое (53,3%). Причем частота абдоминального ожирения по критериям IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов у мужчин одинакова, что обусловлено сходными пороговыми значениями ОТ. У женщин наибольшее количество пациенток с абдоминальным ожирением выявлялось при использовании критериев IDF (78,1%). В то же время по критериям NCEP ATP III и модифицированным критериям для этнических кыргызов частота пациенток с абдоминальным

ожирением выявляется значительно реже (55,6% в обоих случаях соответственно). Совместный анализ данных мужчин и женщин в совокупности показал преобладание частоты абдоминального ожирения при использовании диагностических критериев абдоминального ожирения по IDF (67,1%), реже – при апеллировании к модифицированным критериям для этнических кыргызов (54,6%). Меньше всего случаев абдоминального ожирения выявлено при применении критериев NCEP АТР III (43%) (см рис. 3.5).

Меры согласия между различными критериями MetC проанализированы и представлены в таблице 3.2. Среди пациентов с MetC, подтвержденному согласно модифицированным критериям для этнических кыргызов, у 91,8% данный синдром также был выявлен и по критериям NCEP-АТР III. Только у 8,2% (9/110) пациентов с MetC согласно критериям NCEP-АТР III, диагноз не подтвердился при использовании других критериев - модифицированных критериев для этнических кыргызов. Степень совпадения диагнозов по критериям NCEP-АТР III и модифицированным критериям для этнических кыргызов была хорошей, поскольку коэффициент Каппа был достаточно высоким ($k=0,931$).

Наименьшее совпадение диагнозов было при сравнении критериев NCEP-АТР III и IDF. Среди пациентов с MetC по критериям IDF, у 76,9% (100/130) из них подтвержден диагноз и по критериям NCEP-АТР III. Напротив, при сравнении пациентов без MetC по критериям IDF у 9,1% из них MetC был подтвержден согласно критериям NCEP-АТР III ($k=0,742$). Полученный результат может быть обусловлено тем, что наличие абдоминального ожирения является обязательным условием для подтверждения MetC по IDF и не обязателен – по критериям NCEP-АТР III.

Таблица 3.2. – Меры согласия для критериев метаболического синдрома согласно NCEP-АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов

		NCEP АТР III			k / Phi	p
		МетС				
IDF	МетС	Нет	Есть	Всего	0,742 /	p<0,0001
	Нет	197	10	207	0,748	
	Есть	30	100	130		
	Всего	227	110	337		
		МетС_KG			k / Phi	p
		МетС				
IDF	МетС	Нет	Есть	Всего	0,778 /	p<0,0001
	Нет	204	3	207	0,792	
	Есть	31	99	130		
	Всего	235	102	337		
		МетС_KG			k / Phi	p
		МетС				
NCEP АТР III	МетС	Нет	Есть	Всего	0,931 /	p<0,0001
	Нет	226	1	227	0,933	
	Есть	9	101	110		
	Всего	235	102	337		

Примечание 1: NCEP-АТР III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel;

Примечание 2: k – коэффициент Каппа; Phi – коэффициент Фи;

Из обследованных лиц, стратифицированных как пациенты с МетС по модифицированным критериям для этнических кыргызов, 97,1% удовлетворяли критериям IDF. И наоборот, среди пациентов без МетС по модифицированным критериям для этнических кыргызов 13,2% соответствовали критериям IDF. Совпадение между диагнозами по модифицированным критериям для

этнических кыргызов и IDF статистически значимое ($k=0,778$; $p < 0,0001$), но существенно ниже, чем совпадения между критериями NCEP-АТР III и модифицированных критериев для этнических кыргызов ($k=0,931$; $p < 0,0001$).

Для выявления особенностей распределения различных критериев MetC пациенты были проанализированы отдельно согласно примененным критериям: NCEP АТР III, модифицированным критериям для этнических кыргызов и IDF. Различия в соотношении положительных критериев MetC по NCEP АТР III, модифицированным критериям для этнических кыргызов и IDF показаны на рисунках 3.3, 3.4 и 3.5 соответственно. Круговые диаграммы демонстрируют различия в пропорциях выявленных компонентов MetC по трем соответствующим критериям. При этом наибольшая встречаемость 3-х критериев MetC выявлена при использовании критериев IDF (51,8%; Рисунок 3.5) и NCEP АТР III (50%; Рисунок 3.3). Как видно из приведенных графиков наибольшее число пациентов с тремя компонентами MetC обнаружена при использовании критериев IDF, что, вероятно, связано с более жесткими требованиями при выявлении абдоминального ожирения, и NCEP АТР III – поскольку MetC выставляется при любом сочетании трех его критериев. В то же время при использовании модифицированных критериев для этнических кыргызов (Рисунок 3.4) пациентов с тремя критериями MetC было меньше (48%), чем в диаграммах с IDF (51,8%; см рис. 3.5) и NCEP АТР III (50%; см рис. 3.3). Вероятно, это обусловлено разностью в критериях абдоминального ожирения у этнических кыргызов и большой распространенностью сниженного уровня ЛПВП-ХС и гипертриглицеридемии.

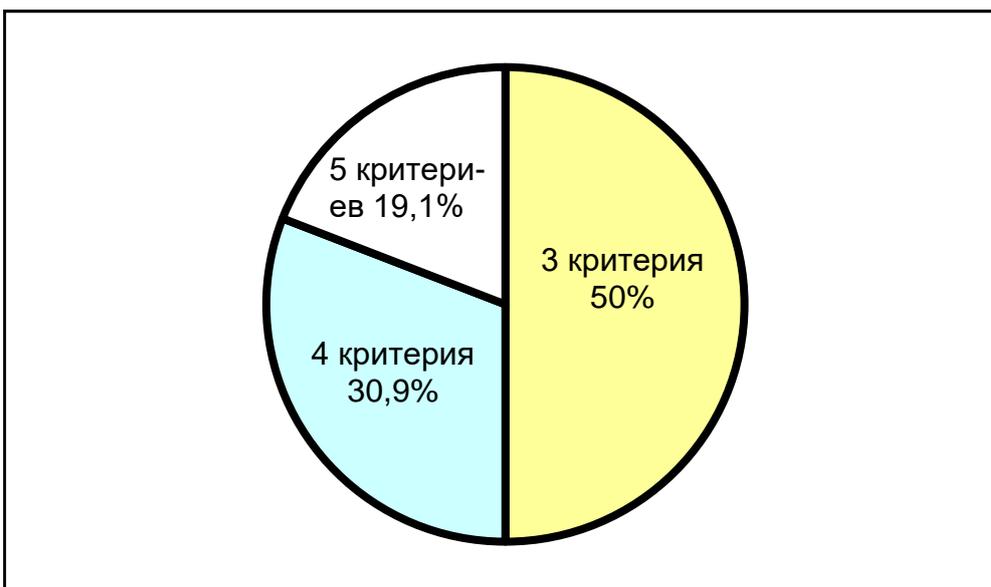


Рисунок 3.3 - Соотношение критериев у пациентов с метаболическим синдромом (n=110) по NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel)

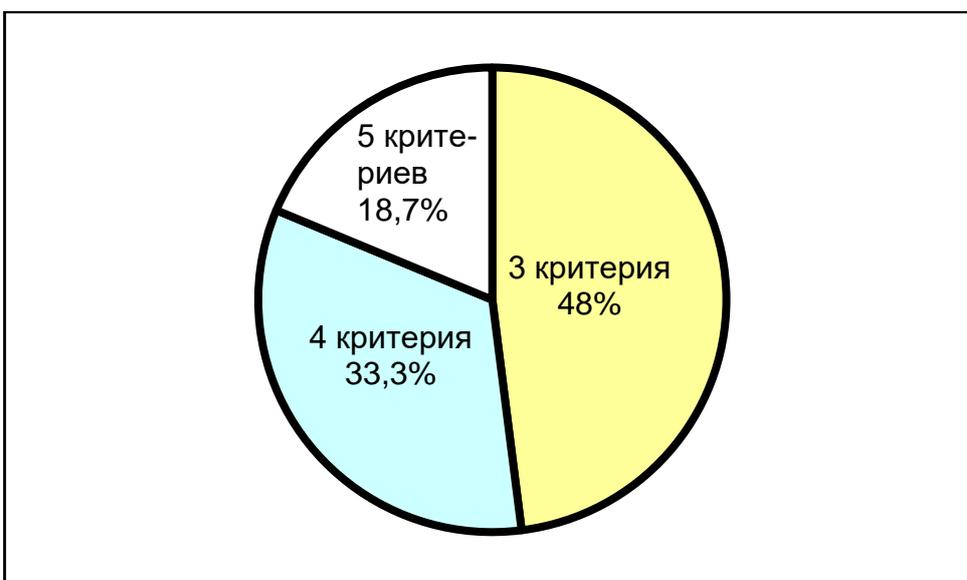


Рисунок 3.4 - Соотношение критериев у пациентов с метаболическим синдромом (n=123) по модифицированным критериям для этнических кыргызов

Примечание: Модифицированные критерии метаболического синдрома для этнических кыргызов - применялись критерии абдоминального ожирения (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин) [129, с. 1].

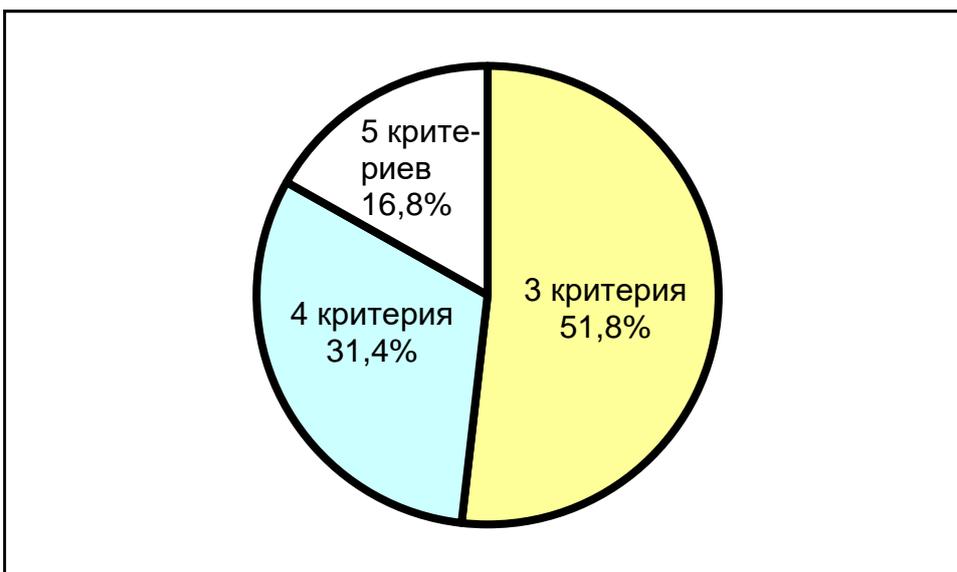


Рисунок 3.5 - Соотношение критериев у пациентов с метаболическим синдромом (n=137) по IDF

Обследованные пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия MetC. В качестве диагностических критериев MetC использовались модифицированные критерии для этнических кыргызов [129, с. 1]. В двух указанных подгруппах отдельно у мужчин и женщин было проведено сравнение антропометрических и метаболических характеристик (см табл. 3.3). Всего было выявлено 102 пациента с MetC. Как у мужчин, так и у женщин показатели ОТ, артериального давления (САД и ДАД), ЛПВП-ХС, ТГ и гликемии значимо отличались ($p < 0,0001$) в подгруппе с MetC в сравнении с пациентами без MetC. Возраст мужчин был сопоставим в обеих подгруппах. В то же время среди женщин выявлены статистически значимые различия по возрасту: женщины без MetC были младше пациенток с MetC (см табл. 3.3).

Таблица 3.3. - Сравнение клинических данных пациентов в двух группах: с наличием или отсутствием метаболического синдрома по критериям MetC-KG

		Метаболический синдром есть	Метаболического синдрома нет	p
Мужчины	N	43	107	
	Возраст, лет	53,7±8,5	54,2±10,6	0,7
	ОТ, см	104,6±6,6	90,3±9,5	<0,0001
	САД, мм рт.ст.	146 (133; 159)	132 (121; 145)	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	92 (80; 102)	83 (75; 92)	<0,001
	ЛПВП-ХС [#]	0,85 (0,74; 1,05)	1,04 (0,9; 1,3)	<0,0001
	ТГ [#]	2,1 (1,7; 3,0)	1,2 (0,9; 1,9)	<0,0001
	Глюкоза [#]	6,5 (5,7; 8,0)	5,4 (5,1; 5,7)	<0,0001
Женщины	N	59	128	
	Возраст, лет	55,2±9,2	48±8,2	<0,0001
	ОТ, см	99,1±7,9	84,7±9,9	<0,0001
	САД, мм рт.ст.	142 (130; 160)	124 (117; 136)	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	91 (80; 99)	81 (74; 90)	<0,0001
	ЛПВП-ХС [#]	0,97 (0,8; 1,1)	1,3 (1,1; 1,5)	<0,0001
	ТГ [#]	1,8 (1,3; 2,6)	1,1 (0,8; 1,2)	<0,0001
	Глюкоза [#]	5,9 (5,5; 6,8)	5,3 (5,04; 5,7)	<0,0001

Примечание 1: [#] - данные представлены в ммоль/л;

Примечание 2: модифицированные критерии MetC для этнических кыргызов - применялись критерии абдоминального ожирения (ОТ ≥94 см у мужчин и ОТ ≥88 см у женщин) [129, с. 1].

Сравнительный анализ обследованных пациентов по антропометрическим и метаболическим параметрам согласно критериям NCEP-АТР III и IDF показан в таблицах 3.4 и 3.5. Как описано ранее пациенты были

сгруппированы на две подгруппы в зависимости от MetC. Согласно критериям NCEP-АТР III выявлено 110 пациентов с MetC (Таблица 3.4), в то время как по критериям IDF с MetC диагностировано 130 пациентов (Таблица 3.5), что вероятно, объясняется более жесткими критериями абдоминального ожирения по IDF. У мужчин по обоим диагностическим критериям, за исключением возраста, были выявлены статистически значимые различия по ОТ, уровню АД, гликемии, ЛПВП-ХС и ТГ в сравниваемых подгруппах. Среди пациенток с MetC средний возраст был значимо больше, чем у женщин без MetC, по критериям NCEP-АТР III и IDF (Таблицы 3.4 и 3.5).

Таблица 3.4. - Сравнение клинических данных пациентов в двух группах: с наличием или отсутствием метаболического синдрома по критериям NCEP-АТР III

		Метаболический синдром есть	Метаболического синдрома нет	p
Муж- чины	N	49	101	
	Возраст, лет	54,6±9,3	53,9±10,4	0,7
	ОТ, см	102,5±8,5	90,4±9,7	<0,0001
	САД, мм рт.ст.	147 (133; 157)	131 (121; 141)	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	92 (81; 100)	83 (75; 89)	<0,001
	ЛПВП-ХС [#]	0,88 (0,74; 1,0)	1,05 (0,9; 1,3)	<0,0001
	ТГ [#]	2,2 (1,7; 3,0)	1,2 (0,9; 1,7)	<0,0001
	Глюкоза [#]	6,4 (5,7; 7,9)	5,3 (5,1; 5,7)	<0,0001
Жен- щины	N	61	126	
	Возраст, лет	55,3±9,6	47,9±7,9	<0,0001
	ОТ, см	98,7±8,1	84,7±10,04	<0,0001
	САД, мм рт.ст.	143 (130; 160)	124 (117; 135)	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	91 (80; 99)	81 (74; 89)	<0,0001
	ЛПВП-ХС [#]	0,97 (0,8; 1,1)	1,3 (1,1; 1,6)	<0,0001
	ТГ [#]	1,8 (1,3; 2,4)	1,1 (0,8; 1,2)	<0,0001
	Глюкоза [#]	6,1 (5,5; 6,8)	5,3 (5,04; 5,6)	<0,0001

Примечание 1: [#] - данные представлены в ммоль/л;

Примечание 2: NCEP-АТР III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel.

Таблица 3.5. - Сравнение клинических данных пациентов в двух группах: с наличием или отсутствием метаболического синдрома по критериям IDF

		Метаболический синдром есть	Метаболического синдрома нет
Мужчины	N	55	95
	Возраст, лет	53,6±9,4	54,4±10,4
	ОТ, см	103,1±6,6	89,4±9,6 [#]
	САД, мм рт.ст.	140 (131; 157)	132 (120; 145) ^{\$}
	ДАД, мм рт.ст.	91 (81; 102)	83 (74; 92) [#]
	ЛПВП-ХС [#]	0,9 (0,8; 1,1)	1,05 (0,9; 1,3) [#]
	ТГ [#]	1,97 (1,4; 2,7)	1,2 (0,9; 1,9) [#]
	Глюкоза [#]	6,3 (5,5; 7,3)	5,4 (5,1; 5,8) [#]
Женщины	N	75	112
	Возраст, лет	54,6±9,6	47,4±7,7 [#]
	ОТ, см	95,9±9,4	84,8±10,6 [#]
	САД, мм рт.ст.	140 (127; 160)	123 (116; 135) [#]
	ДАД, мм рт.ст.	90 (79; 98)	81 (74; 90) [#]
	ЛПВП-ХС [#]	0,98 (0,8; 1,2)	1,3 (1,1; 1,6) [#]
	ТГ [#]	1,7 (1,2; 2,3)	1,04 (0,8; 1,2) [#]
	Глюкоза [#]	5,9 (5,5; 6,6)	5,2 (5,03; 5,6) [#]

Примечание 1: [#] - данные представлены в ммоль/л;

Примечание 2: [#] - p<0,0001; ^{\$} - p<0,001.

Для выявления независимых предикторов МетС был проведен пошаговый бинарный логистический регрессионный анализ (Таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Факторы риска, связанные с метаболическим синдромом у обследованных этнических кыргызов (пошаговая логистическая регрессия)

Переменные	ОШ (95% ДИ)
ИМТ (кг/м ²)	1,183 (1,101 - 1,272) [#]
САД (мм рт.ст.)	1,036 (1,019 - 1,053) [#]
Глюкоза крови (ммоль/л)	1,801 (1,397 - 2,322) [#]
ЛПВП-ХС (ммоль/л)	0,029 (0,008 - 0,106) [#]

Примечание 1: [#] - $p < 0,0001$;

Примечание 2: ОШ – отношение шансов;

Примечание 3: ДИ – доверительный интервал.

В качестве предикторов в анализ были включены переменные: глюкоза в крови, САД и ДАД, ЛПВП-ХС, возраст, пол, высота проживания (среднегорье, низкогорье). В качестве зависимой переменной был выбран МетС по критериям NCEP АТР III, согласно которым для диагноза достаточно сочетание трех и более любых его компонентов. Это указывает о равнозначности всех диагностических компонентов МетС. Кроме того, выбор МетС по NCEP АТР III в качестве зависимой переменной был обусловлен еще тем, что проведенный ранее анализ меры согласия между различными критериями МетС выявил высокую степень совпадения диагнозов по критериям NCEP-АТР III и модифицированным критериям для этнических кыргызов ($k=0,931$). В регрессионный анализ были включены 337 пациентов, среди которых было 110 пациентов с МетС и 227 - без МетС. Вероятность появления МетС значительно повышали ИМТ (ОШ 1,183; 95% ДИ 1,101 - 1,272), САД (ОШ 1,036; 95% ДИ 1,019 - 1,053), глюкоза крови (ОШ 1,801; 95% ДИ 1,397 - 2,322), ЛПВП-ХС

(ОШ 0,029; 95% ДИ 0,008 - 0,106). При этом такие переменные, как возраст, высота проживания и пол не вошли в уравнение регрессии (см табл. 3.6).

В настоящем исследовании мы изучили встречаемость МетС в группе этнических кыргызов с применением диагностических критериев NCEP АТР III, IDF и модифицированных критериев для этнических кыргызов [129, с. 1]. Для оценки диагностических критериев МетС был использован анализ меры согласия с подсчетом коэффициента Каппа (к) (Таблица 3.2). В настоящем исследовании также проанализированы возможности выявления кардиометаболических факторов риска с позиции наличия или отсутствия МетС, у мужчин и у женщин. Указанные три критерия МетС состоят из основных компонентов, отражающих нарушение углеводного обмена, АГ, ожирение и дислипидемию. Тем не менее, диагностические критерии по NCEP АТР III, IDF и модифицированным критериям для этнических кыргызов отличаются касательно пограничных значений для каждого параметра, а также демонстрируют различные комбинации в зависимости от диагноза МетС. IDF предложила критерии МетС, более применимые с учетом различных этнических групп, предоставив диапазон для увеличения окружности талии, значения которой отличаются у определенных расовых групп (WHO Western Pacific Regional Office, 2000).

Среди обследованной группы этнических кыргызов МетС, по-видимому, довольно распространен, поскольку выявлен у 30,3%, 38,6% и 32,6% по модифицированным критериям для этнических кыргызов, критериям IDF и NCEP АТР III соответственно (см рис. 3.1). Более частая и редкая выявляемость МетС могут быть обусловлены различными критериями абдоминального ожирения, а также некоторыми другими переменными. Так, в 2012 году Kengne А.Р. с соавторами опубликовали результаты описательного исследования распространенности МетС. Авторы обнаружили более высокую выявляемость МетС при использовании критериев IDF по сравнению с критериями NCEP

АТР III среди пациентов СД 2 типа, проживающих в южной части Сахары. При этом выявленные в исследовании различия превышали 10% [298, с. 1].

Нами обнаружена высокая степень согласованности между критериями NCEP АТРIII и модифицированными критериями для этнических кыргызов, что может быть объяснено тем, что в двух сравниваемых критериях используются одни и те же пять диагностических компонентов, и кроме ОТ остальные критерии устанавливаются аналогично. Кроме того, отмечено, что встречаемость MetC является самой высокой в старшей возрастной группе (≥ 60 лет у мужчин и ≥ 56 лет у женщин) – 45,7%, 52,2% и 41,3% на основе критериев АТР III, IDF и модифицированных критериев для этнических кыргызов, как показано на рисунке 3.2. Также нами выявлен высокий показатель коэффициента Каппа в значениях между критериями NCEP АТР III и модифицированными критериями для этнических кыргызов ($k = 0,931$). В других исследованиях, например, Ahmed A. и соавторов тоже сообщается о сходной тенденции меры согласия диагностических критериев, наблюдаемой и в нашей работе [299, стр. 569]. В приведенном исследовании авторами был сделан вывод о соответствии наивысшего значения коэффициента Каппа между критериями IDF и NCEP АТРIII ($k = 0,728$) [299, с. 572].

В то же время в настоящей работе наименьшее значение меры согласия наблюдалось при сравнении критериев IDF и NCEP АТР III ($k = 0,742$). Таблицы 3.3, 3.4 и 3.5 демонстрируют сравнение клинических данных между двумя подгруппами (с MetC и без MetC) пациентов в соответствии с различными диагностическими критериями, использованными в исследовании. Также заслуживает внимания сравнительный анализ компонентов MetC в двух подгруппах пациентов, в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома. По кардиометаболическим факторам риска пациенты с MetC, диагностированным по трем различным критериям, значительно отличались, за исключением возраста у мужчин, от лиц без MetC.

Влияние независимых предикторов распространенности МетС было изучено с помощью пошаговой бинарной логистической регрессии с последовательным вводом переменных в регрессионный анализ, показанное в таблице 3.6. Точная информация о встречаемости МетС и связанных с ним факторов риска у людей важна для предотвращения осложнений. Это исследование объясняет высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска и кардиоваскулярных заболеваний у трудоспособной части взрослого населения Кыргызской Республики. Согласно исследованиям рост урбанизации и изменения образа жизни, наблюдаемые в развивающихся странах, сопровождаются увеличением кардиоваскулярной заболеваемости, в том числе и диабета [300, с. 893]. Хотя имеющаяся информация о распространенности МетС в развивающихся странах, включая и Кыргызстан, ограничена, тем не менее, знания о компонентах МетС, могут быть применены для своевременных профилактических мер, способных благоприятно повлиять на распространенность МетС.

В соответствии с опубликованными результатами исследований других популяций [301, с. S555] в настоящей работе было выявлено схожее повышение встречаемости МетС по мере увеличения возраста пациентов. Действительно, возраст является важным и значимо связанным фактором риска развития МетС [302, с. 1736]. Так, в проведенном El Bilbeisi А.Н. и соавторами [303, с. 77] мета-анализе исследований МетС показано, что его распространенность увеличивается с возрастом [304, с. 123; 305, с. 20; 306, с. 275].

В нашем исследовании по критериям NСЕР АТР III у 60,2% пациентов было выявлено низкое содержание ЛПВП-ХС и в 30,6% случаев - гипертриглицеридемия. При этом сниженный уровень ЛПВП-ХС чаще встречался у женщин, чем у мужчин (65,2% и 54% соответственно; $p < 0,05$), а гипертриглицеридемия преобладала среди мужчин (42,7% и 20,9% соответственно; $p < 0,05$) (см табл. 3.1). Общее и абдоминальное ожирение значительно чаще отмечались у женщин, в то же время АГ – у мужчин (см табл.

3.1). Показатели распространенности компонентов МетС в различных исследованиях по всему миру демонстрируют значительные различия. Вариабельность диагностических критериев МетС, очевидно, частично объясняет причины различий в его распространенности среди исследований других этнических групп [307, с. 1643; 308, с. 163].

В настоящем исследовании впервые были изучены компоненты МетС у этнических кыргызов, постоянно проживающих в сельских регионах Кыргызской Республики. Нами было выявлено, что среди обследованных этнических кыргызов встречаемость МетС у женщин и мужчин значимо не отличалась. В исследованиях других этнических групп, например, нигерийцев, обследованных Osuji C.U. и соавторами [309, с. 475], сообщается о преобладании МетС у лиц женского пола по сравнению с мужчинами. При этом среди женщин чаще регистрировались сниженные уровни ЛПВП-ХС и показатели центрального ожирения. Подобные результаты, очевидно, частично могут быть обусловлены более жесткими критериями по окружности талии для диагностики абдоминального ожирения и более высокими пороговыми значениями для ЛПВП-ХС для женщин в сравнении с мужчинами. Поэтому, вероятно, большая часть женщин и была стратифицирована как пациентки с центральным ожирением или с низким уровнем ЛПВП-ХС. У мужчин чаще выявлялись АГ и гипертриглицеридемия. Распространенность абдоминального ожирения, АГ и низкого уровня ЛПВП-ХС в соответствии с критериями NCEP АТР III для группы обследованных нами этнических кыргызов составила 43%, 42,4% и 60,2% соответственно (Рисунок 3.4). У пациентов наличие МетС связано со значительным ростом сердечно-сосудистого риска [1, с. 629]. Следовательно, крайне важно, чтобы существенные усилия были направлены на борьбу с гипергликемией, дислипидемией и АГ. Несмотря на проводимые меры по коррекции сердечно-сосудистых факторов риска компоненты МетС продолжают присутствовать у многих пациентов. Это подчеркивает

необходимость агрессивного многофакторного вмешательства в лечении сердечно-сосудистого риска у пациентов с МетС [310, с. 383].

Заключение

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что МетС широко распространен среди обследованных этнических кыргызов, особенно по критериям IDF и отдельным компонентам, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому крайне важно своевременное выявление МетС в ежедневной клинической практике. В целом, МетС может использоваться в качестве доступного клинического инструмента с целью выявления лиц для последующего принятия мер по снижению кардиоваскулярного риска.

Сравнительная оценка различных критериев диагностики метаболического синдрома с наличием инсулинорезистентности

При использовании критериев АТР III и IDF, а также IDF для азиатов, мы выявили значительную разницу в распространенности МетС. В связи с чем был проведен корреляционный анализ, а также анализ чувствительности и специфичности различных критериев МетС с инсулинорезистентностью (Таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Чувствительность и специфичность различных критериев метаболического синдрома

	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент корреляции	p
МС АТР III	0,76	0,81	0,67	<0,0001
МС IDF	0,85	0,6	0,42	<0,0001
МС IDF для азиатов	0,89	0,57	0,41	<0,0001

Более выраженная корреляционная связь с инсулинорезистентностью отмечалась при использовании критериев АТР III, которые к тому же отличались наибольшей специфичностью. Применение критериев IDF несколько повысило чувствительность по инсулинорезистентности, однако резко снизилась специфичность. А при использовании критериев IDF для азиатских популяций вероятность получения ложноположительного результата составила 43%.

Таким образом, в кыргызской этнической группе наиболее специфичными являются критерии MetC АТР III.

Известно, что при установлении диагноза MetC используется совокупность трех критериев из пяти, приводящее к многообразию различных комбинаций компонентов MetC и клинической неоднородности пациентов.

Таким образом, у жителей низкогогорья, по сравнению со среднегорцами, чаще отмечались повышенное АД и ожирение, хотя значимых различий в распространенности инсулинорезистентности и MetC в обеих группах не было.

Далее, по месту постоянного проживания пациенты были разделены на группы: 1 группа – «низкогогорье» (n=153), 2 группа – «среднегорье» (n=184). Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 3.2. В сравниваемых группах мы не выявили существенных различий по возрасту, гендерному составу, а также по частоте курения (Таблица 3.2).

Ожирение в среднем обнаружено у 30% всех обследованных. Среди пациентов с низкогогорья отмечены более высокие значения ИМТ, у них ожирение выявлялось чаще. Абдоминальное ожирение также диагностировалось чаще у жителей низкогогорья, однако выявленная разница не была статистически значимой.

Таблица 3.2. - Характеристики обследованных пациентов в зависимости от высоты проживания

Параметры	Всего (n=337)	Среднегорье (n=184)	Низкогорье (n=153)	<i>p</i> *
Возраст, годы	51,6±9,5	52,6±10,9	50,7±8,1	нд
Мужской пол, n (%)	151 (44,8)	76 (43,2%)	75 (46,6)	нд
Курение, n (%)	52 (15,4)	22 (11,9)	30 (19,6)	нд
Ожирение, n (%)	101 (29,9)	48 (26,1)	53 (34,6)	0,02
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,7	26,7±4,8	28,1±4,6	0,01
АД>130/85 мм рт.ст.	143 (42,4)	66 (35,9)	77 (50,3)	0,001
САД, мм рт.ст.	135,5±21,3	132,1 ± 22	138,9±20,6	0,01
ДАД, мм рт.ст.	85,5±12,2	82,9±12,3	88,2±12,1	0,03
СД 2 типа, n (%)	34 (10,1)	24 (13)	10 (6,5)	нд
Гипергликемия, n (%)	145 (43)	83 (45,1)	62 (40,5)	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,96 ± 1,8	6,03 ± 1,9	5,9±1,7	нд
Инсулин, μIU/ml	9,68±9,7	9,98±13,4	9,38±6,1	нд
НОМА	2,45±2,02	2,37±2,07	2,52 ±1,97	нд
ИР, n (%)	98 (29,1)	49 (28,2)	49 (30,4)	нд
МетС (АТР III), n (%)	110 (32,6)	63 (34,2)	47 (30,7)	нд
МетС-KG, n (%)	102 (30,3)	58 (31,5)	44 (28,8)	нд
ОХС, ммоль/л	5,07±1,1	5,05± 1,2	5,11±1,02	нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,14±0,32	1,1±0,3	1,18±0,34	0,02
Низкий ЛПВП, n (%)	203 (60,2)	124 (67,4)	79 (51,6)	<0,01
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,59±0,94	3,93±1,02	3,24±0,87	нд
ТГ, ммоль/л	1,54±0,95	1,57±0,9	1,51±1,0	нд
ТГ≥1,7 ммоль/л, n (%)	103 (30,6)	65 (35,3)	38 (24,8)	нд

Примечание 1: * - значения *p* между среднегорцами и низкогорцами;

Примечание 2: МетС-KG – в диагностике метаболического синдрома использовались критерии абдоминального ожирения (ОТ ≥94см у мужчин, ≥88см у женщин); гипергликемия – уровень гликемии натощак >5,6 ммоль/л;

Примечание 3: ИР -инсулинорезистентность.

Повышение АД 130/85 мм рт.ст. и выше в среднем обнаружено у 42,4% всех обследованных пациентов. При этом у низкогогорцев АГ встречалось чаще, чем у среднегорцев ($p < 0,001$). Соответственно средние показатели САД и ДАД были ниже у среднегорцев (Таблица 3.2).

СД 2 типа у обследованных выявлен у 26 (7,7%) человек. Гипергликемия ($> 5,6$ ммоль/л) обнаружена у 43% пациентов. По уровню гликемии сравниваемые группы были сопоставимыми (Таблица 3.2).

При анализе липидных показателей привлекает внимание высокая распространенность (свыше половины обследованных) низкого уровня ЛПВП-ХС в обследованной группе этнических кыргызов. Сниженные значения ЛПВП-ХС чаще отмечались у пациентов, проживающих в условиях среднегорья ($p < 0,01$) (Таблица 3.2). Среднее содержание ЛПВП-ХС в сыворотке крови было несколько выше у среднегорцев в сравнении с группой низкогогорья, однако указанная разница не была статистически значимой. Изменения других параметров липидного спектра в сравниваемых группах существенно не различались.

МетС согласно критериям АТР III был диагностирован у 32,6% всех обследованных пациентов. Примерно с такой же частотой выявлялась и инсулинорезистентность. Частота инсулинорезистентности и МетС были сопоставимы в обеих группах.

Известно, что для диагностики МетС достаточно наличие трех из пяти критериев, что, в конечном счете, определяет многообразие различных комбинаций. Очевидно, что с клинической точки зрения группа пациентов с МетС неоднородна.

Далее мы провели анализ частоты встречаемости различных компонентов МетС у пациентов, проживающих на различных высотах. По результатам анализа наиболее частыми критериями МетС как в группе низкогогорья, так и среднегорья были низкий уровень ЛПВП-ХС и абдоминальное ожирение. По другим компонентам МетС группы различались. У жителей среднегорья

нарушения углеводного обмена, гипертриглицеридемия и АГ выявлены в 45,1%, 35,3%, 35,9%, а у пациентов с низкогогорья – 48,5%, 24,8% и 48,5% соответственно (Рисунок 3.1).

Далее, мы проанализировали частоту встречаемости различных компонентов МетС у пациентов, проживающих на различных высотах - у жителей низкогогорья и среднегорья (Таблица 3.4). В результате проведенного анализа выявлено, что наиболее частыми критериями МетС как у жителей низкогогорья, так и среднегорья были низкий уровень ЛПВП-ХС и абдоминальное ожирение. Различия выявлены в частоте встречаемости АГ. У среднегорцев встречаемость данного фактора оказалась на последнем месте, а у жителей низкогогорья АД $>130/85$ мм рт.ст. по частоте заняло третью позицию (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Встречаемость различных компонентов метаболического синдрома среди пациентов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья

Среднегорье (n=184)	Низкогорье (n=153)
1. Низкий ЛПВП-ХС – 67,4%	1. Низкий ЛПВП-ХС – 51,6%
2. Абдоминальное ожирение: <div style="margin-left: 40px;">АТР III – 39,7%</div> <div style="margin-left: 40px;">КГ* - 48,4%</div>	2. Абдоминальное ожирение: <div style="margin-left: 40px;">АТР III – 47,1%</div> <div style="margin-left: 40px;">КГ* - 62,1%</div>
3. Нарушения углеводного обмена – 45,1%	3. Повышенное АД – 48,5%
4. Гипертриглицеридемия – 35,3%	4. Нарушения углеводного обмена – 40,4%
5. Повышенное АД – 35,9%	5. Гипертриглицеридемия – 24,8%

Примечание 1: * КГ - применялись критерии абдоминального ожирения: ОТ ≥ 94 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин;

Примечание 2: Нарушения углеводного обмена - уровень гликемии натощак $> 5,6$ ммоль/л.

Согласно сравнительному анализу у пациентов с низкогогорья чаще, чем у жителей среднегорья, выявлялись АГ и ожирение, что вероятно, связано с характером питания и разным уровнем физической активности.

Однако, предположение о большей физической активности пациентов, постоянно проживающих в условиях среднегорья, противоречит полученным результатам липидного спектра. Как известно, уровень ЛПВП-ХС находится в прямой зависимости от степени физической активности [311, стр. 415]. У пациентов среднегорцев по сравнению с жителями низкогогорья отмечено более низкое содержание ЛПВП-ХС. Изменения липидного профиля среднегорцев в виде пониженного ЛПВП-ХС, а также выявленная тенденция к повышению ЛПНП-ХС, вероятно, обусловлены алиментарными факторами: преобладанием в рационе питания жиров животного происхождения и относительно редким употреблением в пищу сырых овощей.

По результатам настоящего исследования в обследованной группе этнических кыргызов в целом отмечается высокая (32,6%) встречаемость МетС по критериям АТР III. Данный показатель превышает распространенность МетС у американцев, корейцев, китайцев, японцев и монголов [32, с. 356; 37, с. 1141; 38, с. 105; 312, с. 251].

Среди изученных компонентов МетС настораживает довольно высокий процент пониженного уровня ЛПВП-ХС и абдоминального ожирения - 60,2% и 43% (АТР III) (54,6% (КГ)) всех обследованных соответственно. При этом низкое содержание ЛПВП-ХС у этнических кыргызов превышает аналогичный показатель в других популяциях, например, у жителей США [313, с. 353], Турции [314, с. 548]. Высокая встречаемость МетС и его компонентов в группе этнических кыргызов согласуется с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости в нашей республике [17, с. 302].

Наряду с особенностями питания и уровнем физической активности на встречаемость компонентов МетС в различных этнических группах могут влиять отчасти и генетические факторы [31, с. 745]. К примеру, представители

Южной Азии чаще, чем в западных популяциях, страдают абдоминальным ожирением, они более предрасположены к развитию МетС [315, с. 774].

Таким образом, в обследованной нами группе этнических кыргызов наиболее частыми компонентами МетС были низкий уровень ЛПВП-ХС и абдоминальное ожирение. Инсулинорезистентность и МетС среди жителей низкогорья и среднегорья встречались с одинаковой частотой. У среднегорцев чаще отмечались нарушения углеводного обмена, реже – гипертриглицеридемия и АГ. В то же время в группе низкогорцев чаще выявлялось повышенное АД, затем – нарушения углеводного обмена и гипертриглицеридемия.

Широкая распространенность МетС представляет собой высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике. Очевидно, что раннее и своевременное выявление метаболических нарушений и соответствующие корректирующие мероприятия являются задачами первостепенной важности.

В настоящее время в Кыргызской республике используются классификации МетС АТР III и IDF. В данном исследовании были использованы обе классификации МС. Проведенная сравнительная оценка различных критериев МетС показала, что в кыргызской этнической группе диагноз МетС, выставленный по критериям АТР III имеет большую специфичность и коэффициент корреляции с инсулинорезистентностью по сравнению с критериями IDF.

Заключение:

1. в группе этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья чаще выявлялось повышенное АД и ожирение;
2. инсулинорезистентность и МетС у жителей низкогорья и среднегорья встречались одинаково;

3. для диагностики MetC в кыргызской этнической группе предпочтительны критерии АТР III.

Метаболический синдром и его компоненты в группе этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья

Характеристики обследованных этнических кыргызов, проживающих в условиях среднегорья, представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Клинические и лабораторные характеристики обследованных кыргызов, проживающих в условиях среднегорья

	Всего	Мужчины	Женщины
n (%)	184 (100)	78 (42,4)	106 (57,6)
Возраст, лет	51 (45-61)	56,1±10,8	50,7±10,3 [#]
Курение, n (%)	22 (12)	22 (28,2)	0 (0)
САД, мм рт.ст.	129 (117-143)	132 (119-143)	125 (116-142)
ДАД, мм рт.ст.	80 (74-91)	80 (74-88)	81 (74-91)
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,9	24,9±3,2	28,4±5,4 ^{##}
Ожирение, n (%)	48 (26,1)	6 (7,7)	42 (39,6) ^{##}
Абдоминальное ожирение, n (%)	89 (48,4)	31 (39,7)	58 (54,7) ^{\$}
MetC, n (%)	58 (31,5)	19 (24,4)	39 (36,8)
ОТ, см	90,2±11,7	90,9±10,9	89,8±12,4
ХС, ммоль/л	5,03±1,2	5,04±1,3	5,03±1,08
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,1±0,3	1,04±0,3	1,17±0,3 ^{\$}
ТГ, ммоль/л	1,3 (0,9-2,0)	1,5 (0,9-2,3)	1,3 (0,9-1,8)
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2 ± 1,04	3,2±1,1	3,1±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,1-6,1)	5,6 (5,2-6,3)	5,5 (5,1-5,9)

Примечание: ^{\$} - p <0,05; [#] - p <0,001; ^{##} - p <0,00001.

По показателям среднего возраста мужчины были старше женщин. Курение было представлено только среди мужчин, среди женщин курильщиц не было.

Для оценки MetC были применены модифицированные критерии MetC-KG для этнических кыргызов с критериями абдоминального ожирения (ОТ \geq 94 см у мужчин и ОТ \geq 88 см у женщин) [129, с. 1]. Анализ антропометрических параметров показал, что ИМТ был значимо выше у женщин чем у мужчин, соответственно ожирение чаще встречалось у женщин. Показатели ОТ в сравниваемых подгруппах не отличались, однако абдоминальное ожирение значимо чаще встречалось среди женщин. Последнее обусловлено разными критериями абдоминального ожирения для мужчин и женщин.

По уровням САД, ДАД и гликемии подгруппы мужчин и женщин были сопоставимы. Анализ липидного спектра показал, что средние уровни ХС, ЛПНП-ХС, а также медиана ТГ у кыргызов обоих полов значимо не различались. В то же время средняя концентрация ЛПВП-ХС была выше у женщин.

В целом встречаемость MetC в группе обследованных среднегорцев была 31,5% (у 58 из 184 пациентов; см табл. 1), причем подгруппы мужчин и женщин были сопоставимы по MetC.

В зависимости от возраста пациенты были стратифицированы на подгруппы по возрастным терцилям. Терцили возраста распределились у мужчин: 1 терциль - <51 лет, 2 терциль - 51-59 лет, 3 терциль - >59 лет; у женщин: 1 терциль - <46 лет, 2 терциль - 46-54 лет, 3 терциль - >54 лет (Таблица 2). У женщин MetC чаще диагностировался по мере увеличения терциля возраста (13,9%, 38,2% и 58,3%). У мужчин также наблюдалась подобная тенденция с повышением числа пациентов с MetC с первого по второй терциль, тем не менее в подгруппе мужчин старше 59 лет число пациентов с MetC диагностировано меньше (13,3%, 35%, 28,6%). В целом число выявленных пациентов с MetC среди мужчин (24,4%) и женщин (36,8%)

было сопоставимым ($p>0,05$). Последующий анализ в возрастных подгруппах подтвердил статистически значимые различия по встречаемости МетС среди мужчин и женщин только в 3-м терциле ($p<0,05$; см табл. 2).

Таблица 2. – Встречаемость метаболического синдрома у обследованных среднегорцев в зависимости от возраста

Группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	Всего	МетС	Всего	МетС	Всего	МетС
1 терциль	30 (38,5)	4 (13,3)	36 (33,9)	5 (13,9)	66 (35,9)	9 (13,6)
2 терциль	20 (25,6)	7 (35)	34 (32,2)	13 (38,2)	54 (29,3)	20 (37)
3 терциль	28 (35,9)	8 (28,6)	36 (33,9)	21 (58,3)*	64 (34,8)	29 (45,3)
Итого	78 (100)	19 (24,4)	106 (100)	39 (36,8)	184 (100)	58 (31,5)

Примечание 1: все данные представлены в виде n (%);

Примечание 2: * - $p<0,05$ (женщины в сравнении с мужчинами).

В таблице 3 описаны пропорции пациентов с различными компонентами МетС. Наряду с абдоминальным ожирением у пациентов обоих полов наиболее часто встречались такие компоненты МетС, как низкий уровень ЛПВП-ХС и АГ. Реже всего у женщин выявлялась гипергликемия и повышенный уровень ТГ, а у мужчин – гипергликемия и АГ. Среди мужчин и женщин выявлены статистически значимые различия относительно встречаемости таких компонентов МетС, как гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение и низкий уровень ЛПВП-ХС. Если у мужчин встречался чаще повышенный уровень ТГ, то среди женщин обращает внимание значимое превалирование абдоминального ожирения (54,7%) и сниженного ЛПВП-ХС (почти две трети обследованных женщин). По гипергликемии и АГ группы мужчин и женщин были сопоставимы (см табл. 3).

Таблица 3. - Встречаемость компонентов метаболического синдрома у обследованных среднегорцев

Компоненты МетС	Все пациенты			
	Всего, n=184	Мужчины, n=72	Женщины, n=81	p
Гипергликемия	50 (27,2)	25 (32,1)	25 (23,6)	0,2
Гипертриглицеридемия	65 (35,3)	36 (46,2)	29 (27,4)	<0,01
Абдоминальное ожирение	89 (48,4)	31 (39,7)	58 (54,7)	<0,05
Сниженный ЛПВП-ХС	124 (67,4)	45 (57,7)	79 (74,5)	<0,05
АГ	66 (35,9)	29 (37,2)	37 (34,9)	0,7

Примечание: данные в таблице представлены в виде n (%).

У обследованных жителей среднегорья была проанализирована численность компонентов МетС. При этом мы обнаружили, что у 25%, 25,5%, 17,4%, 11,9% и 7,6% обследованных лиц по крайней мере имелись 1, 2, 3, 4 или 5 компонентов МетС соответственно (Рисунок 3.6).

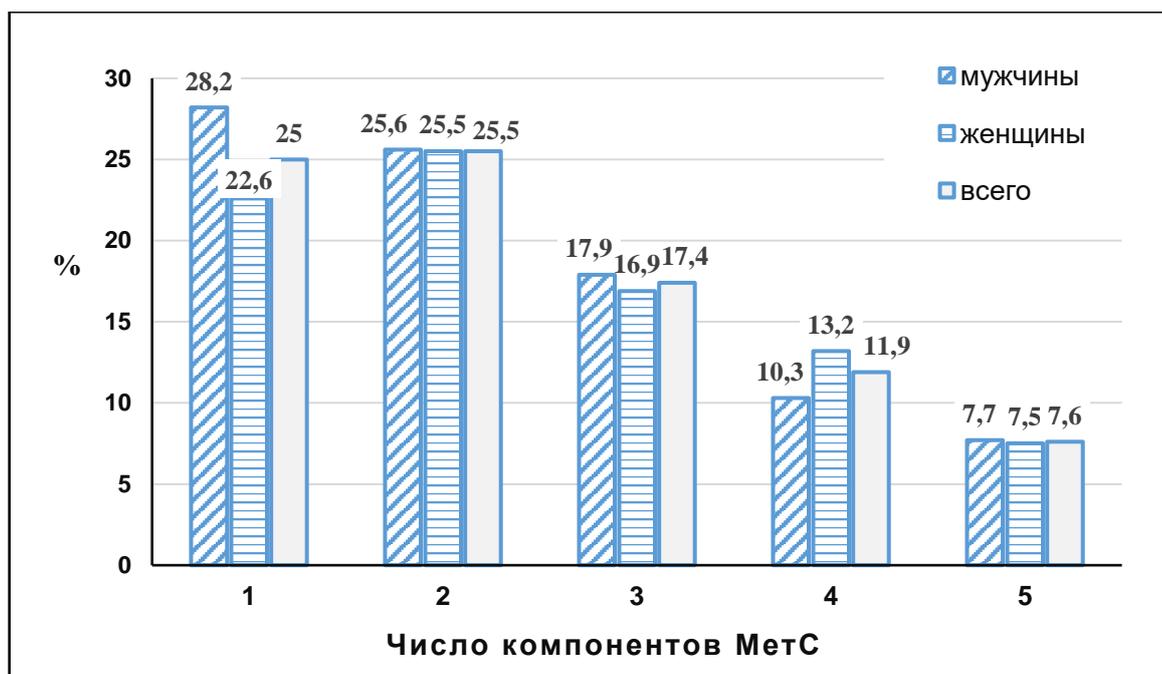


Рисунок 3.6 - Встречаемость компонентов метаболического синдрома у обследованных среднегорцев в зависимости от пола

Компоненты метаболического синдрома

Исследования, проведенные в различных этнических группах, также показали, что частота отдельных компонентов MetS может варьироваться в различных странах и этнических группах [170, с. 2526; 32, с. 356; 33, с. 8; 34, с. 29; 35, с. 199; 36, с. 611; 37, с. 1141; 38, с. 105; 312, с. 251; 316, с. 257]. Генетические факторы также могут играть важную роль в определении различных компонентов MetS у представителей разных этнических групп [312, с. 154; 31, с. 745]. Следовательно, оценка компонентов MetS в стране может помочь в поиске важной информации о патогенезе MetS. Например, исследованиями показано, что абдоминальное ожирение более выражено у жителей Южной Азии, чем у представителей западных популяций [315, с. 774].

Среди обследованных нами этнических кыргызов наиболее частыми компонентами MetS были абдоминальное ожирение и низкий уровень ЛПВП-

ХС и АГ. Указанные компоненты также преобладали у пациентов с МетС. Аналогичные данные получены и другими авторами, например, при исследовании американцев [32, с. 356].

Отдельные компоненты МетС также различаются между мужчинами и женщинами в большинстве популяций. В целом, результаты исследований показали значительную распространенность ожирения, низкого уровня ЛПВП-ХС и гипергликемии у женщин, а повышенное АД и гипертриглицеридемия - у мужчин [32, с. 356; 312, с. 251; 316, с. 257]. В нашем исследовании, за исключением гипергликемии, были получены аналогичные результаты. Абдоминальное ожирение, повышенное АД, гипертриглицеридемия, гипергликемия чаще диагностировались среди мужчин. Наиболее часто выявляемыми компонентами МетС у женщин были абдоминальное ожирение и сниженный уровень ЛПВП-ХС. В то же время обнаруженные нами гендерные различия относительно абдоминального ожирения и низкого уровня ЛПВП-ХС не были статистически значимыми. Известно, что различные этнические группы отличаются по антропометрическим параметрам. Поэтому определение МетС согласно критериям АТР III может быть некорректным при сравнении МетС у представителей разных этносов [35, с. 199; 37, с. 1141]. Не являются исключением и этнические кыргызы, у которых критерии абдоминального ожирения также имеют свои особенности. Опубликованные ранее данные показали, что у этнических кыргызов более приемлемы диагностические значения окружности талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин [129, с. 1].

В заключении, встречаемость МетС среди взрослых этнических кыргызов, вероятно, достаточно высока, особенно среди женщин. При этом жители сельских регионов нуждаются в особом внимании органов здравоохранения с позиции ведения пациентов с МетС. Высокая распространенность МетС в Кыргызской Республике может привести к увеличению заболеваемости ИБС и СД 2 типа, которые уже высоки по сравнению с большинством развитых или развивающихся стран [317, с. 45].

Полученные результаты подтверждают необходимость более масштабных популяционных исследований по выявлению кардиометаболических факторов риска, которые в последующем могут послужить основой для разработки профилактических программ для МетС.

Графики взаимодействия

Для визуального анализа категоризованных данных нами были построены графики взаимодействия переменных: встречаемости компонентов МетС и высоты проживания (Рисунки 3.2., 3.3., 3.4., 3.5., 3.6.). Из графиков видно, что число пациентов с абдоминальным ожирением (см рис. 3.2.) и АГ (см рис. 3.3.) больше среди жителей низкогогорья, а сниженный уровень ЛПВП-ХС (см рис. 3.4) чаще выявлялся у жителей среднегорья. Прямые на указанных графиках пересекаются, что свидетельствует о том, что факторы взаимодействуют между собой.

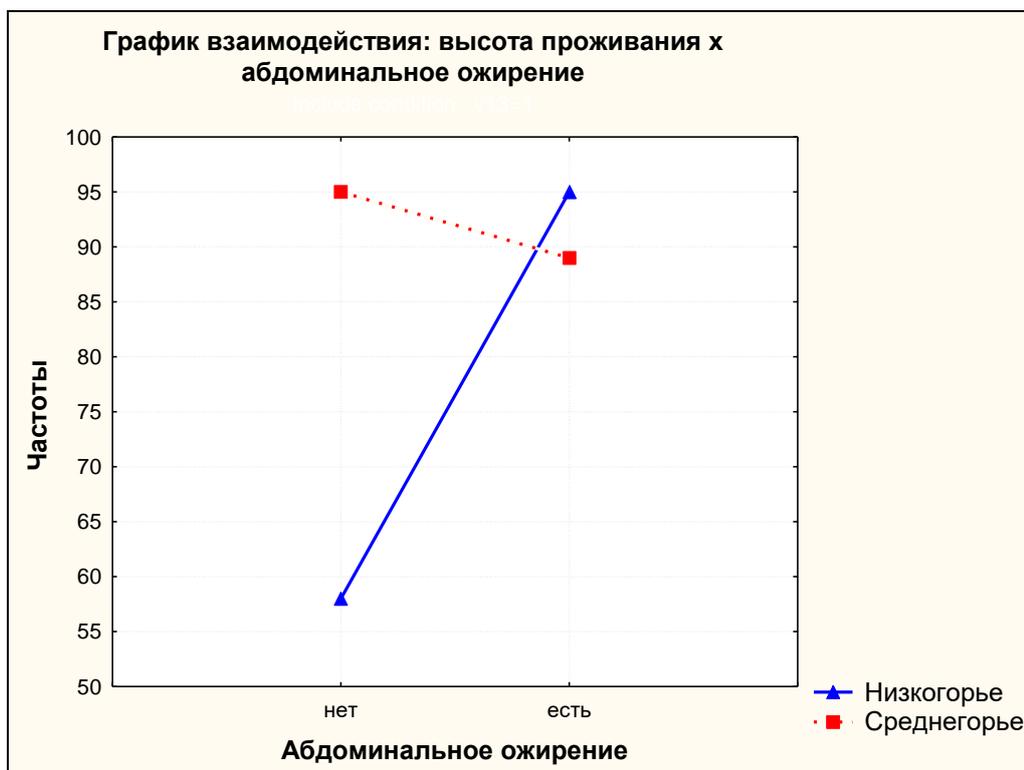


Рисунок 3.7 - График взаимодействия частот абдоминального ожирения в зависимости от высоты проживания.

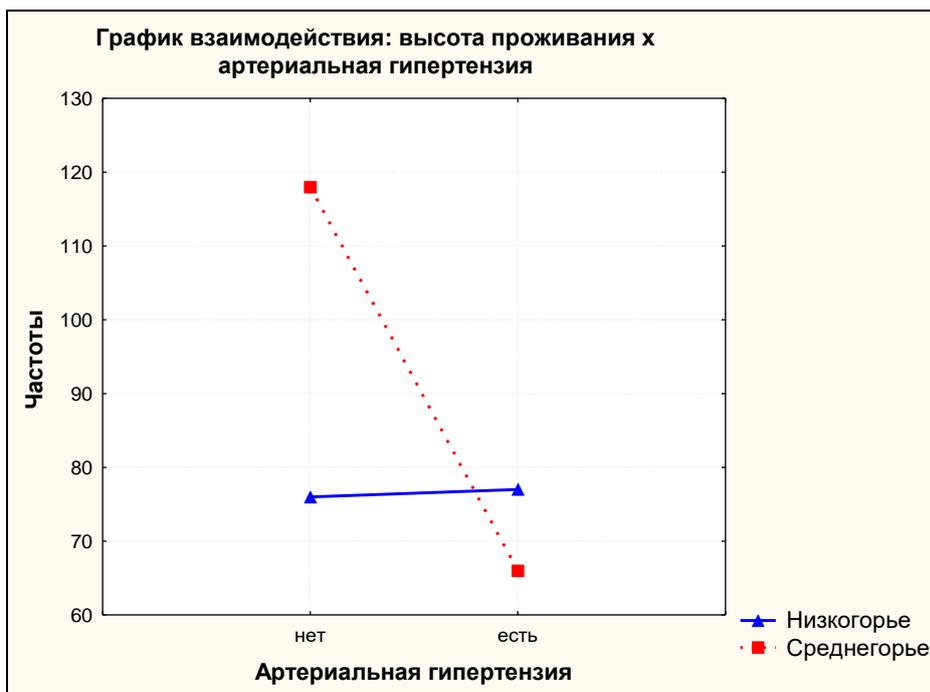


Рисунок 3.8 - График взаимодействия частот артериальной гипертензии в зависимости от высоты проживания.

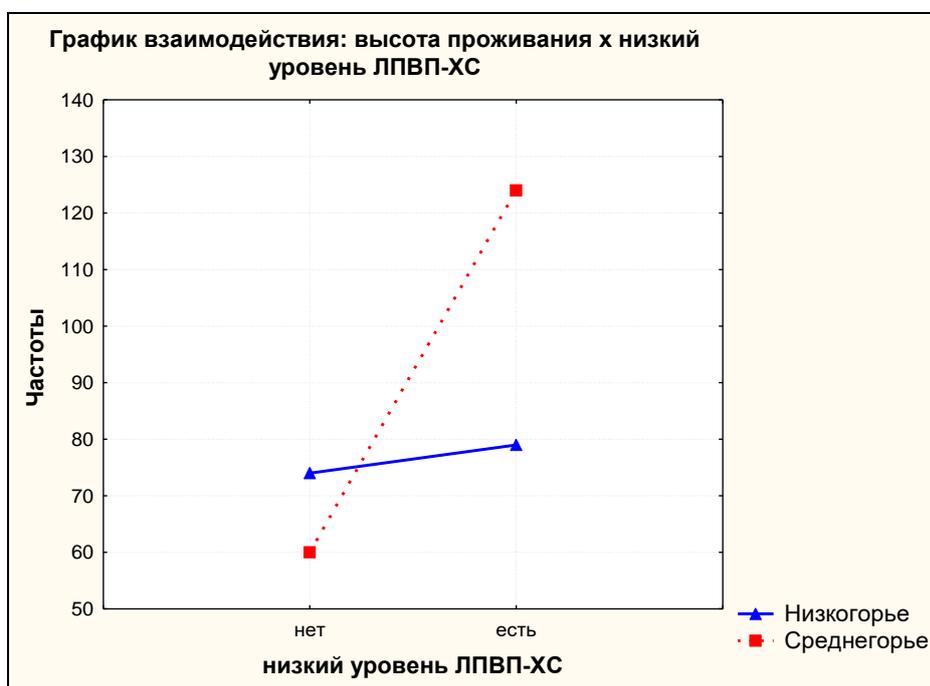


Рисунок 3.9 - График взаимодействия частот низкого уровня ЛПВП-ХС в зависимости от высоты проживания.

Примечание: низкий уровень ЛПВП-ХС – концентрация ЛПВП-ХС <1,03ммоль/л у мужчин и <1,3 у женщин.

График взаимодействия частот гипергликемии и высоты проживания (см рис. 3.5.) показывает, что линии по отношению друг к другу почти параллельны, и вероятно, что факторы между собой не взаимодействуют.

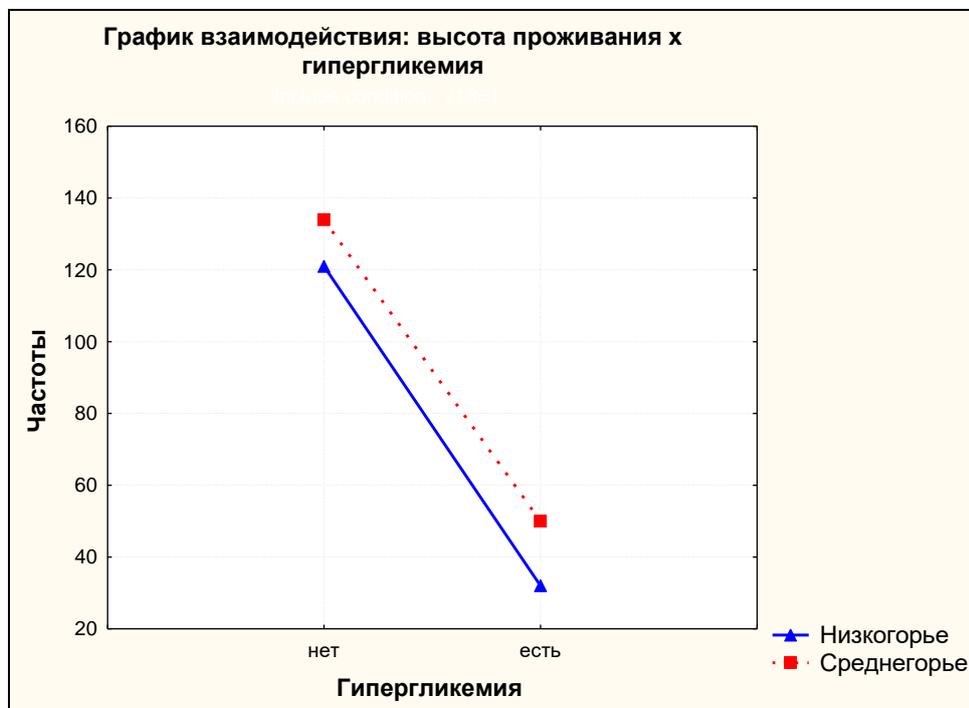


Рисунок 3.10 - График взаимодействия частот гипергликемии в зависимости от высоты проживания.

Примечание: гипергликемия – уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

Анализ графиков взаимодействия частоты гипертриглицеридемии в зависимости от высоты проживания показывает, что хотя на данном отрезке линии не пересекаются, но визуально они не параллельны по отношению друг к другу (см рис. 3.6.).

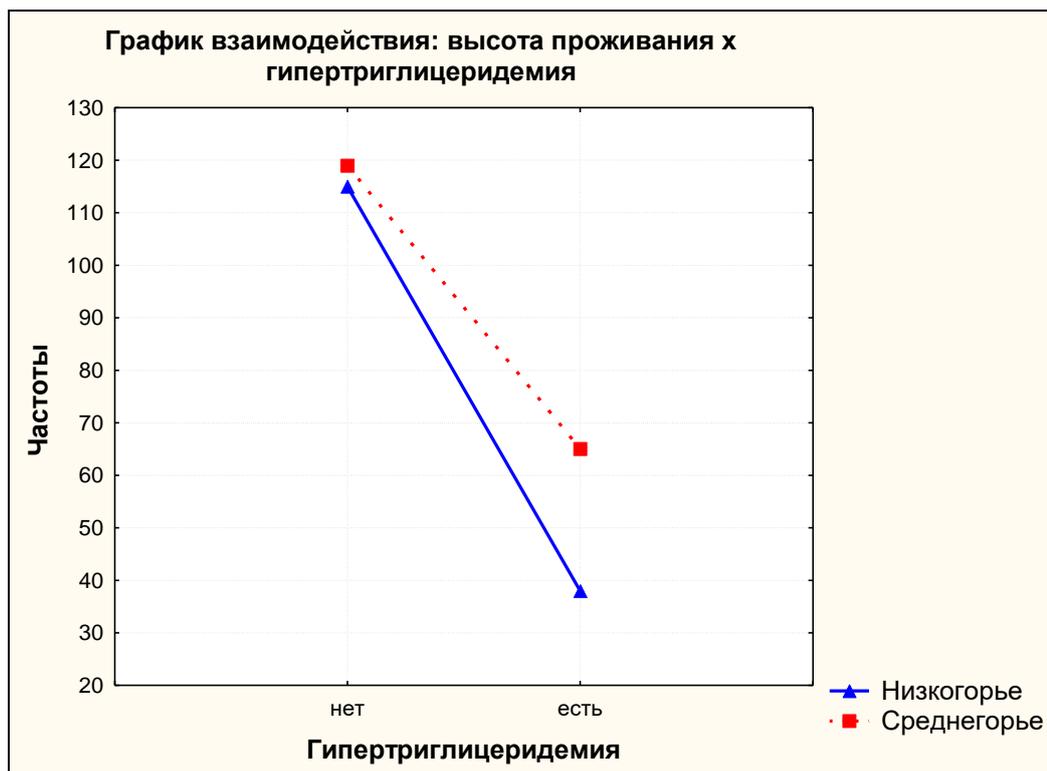


Рисунок 3.11 - График взаимодействия частот гипертриглицеридемии в зависимости от высоты проживания.

Примечание: Гипертриглицеридемия – диагностировалась при концентрации триглицеридов >1,69 ммоль/л.

3.2. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ – адренорецепторов с компонентами метаболического синдрома в группе этнических кыргызов

Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 определен у 213 пациентов (145 мужчин, 68 женщин), средний возраст пациентов в обследованной подгруппе составил $50,7 \pm 7,6$ (30 - 73) лет. У обследованных пациентов была изучена встречаемость различных генотипов и аллелей гена ADRB3. Частота аллели Arg64 составила в среднем 0,239 (или 0,269 и 0,176 у мужчин и женщин соответственно). Распределение генотипов гена ADRB3 было 54,5% (n=116), 43,2% (n=92) и 2,3% (n=5) для гомозигот Trp64, гетерозигот Trp64Arg и гомозигот Arg64 соответственно (Таблица 3.5). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 3.5. - Распределение генотипов гена $\beta 3$ –адренорецептора и частота аллелей

	n (мужчины / женщины)	%
Частота генотипов		
Trp/Trp	116 (70/46)	54,5
Trp/Arg	92 (72/20)	43,2
Arg/Arg	5 (3/2)	2,3
Частота аллелей		
Trp64	0,761	
Arg64	0,239	

В соответствии с выявленным генотипом все обследованные пациенты были распределены на 2 группы (Таблица 3.6): с генотипом Trp64Trp (n=116), а также с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg (n=97), объединенных в общую группу

в связи с малой (n=5) численностью гомозигот Arg64Arg. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3.6. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и курению (см табл. 3.6).

Таблица 3.6. - Общая характеристика обследованных пациентов и взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ –адренорецепторов с факторами риска

Параметры	Trp64Trp (n=116)	Trp64Arg + Arg64Arg (n=97)	p
Пол (мужской)	59%	78%	0,004
Возраст, лет	51,0±7,9	50,4 ±7,3	нд
Ожирение, %	29	55,2	0,00009
ИМТ, кг/м ²	27,7 ±4,5	29,4 ± 4,9	0,008
АО, %	54,3	70,1	0,01
ОТ, см	94,9± 13,2	101,7±14	0,0004
ОТ/ОБ	0,95 ±0,13	1,0 ±0,14	0,028
АГ, %	32,7	48,5	0,019
САД, мм рт.ст.	134,3 ± 23,4	136,1 ± 24,1	нд
ДАД, мм рт.ст.	84,8 ± 13,6	87,1 ± 13,2	нд
СД 2 типа, %	10,3%	24,7%	0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 1,9	6,05 ± 2,02	нд
Курение, %	24,7	25	нд

Примечание 1: нд – не достоверно;

Примечание 2: АО – абдоминальное ожирение.

При анализе показателей ИМТ в группах обнаружено, что пациенты с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg, по сравнению с генотипом Trp64Trp, имели большие значения ИМТ, ОТ и соотношения ОТ / ОБ, кроме того, у них чаще отмечались общее ($p < 0,00009$) и абдоминальное ожирение ($p < 0,01$), а также СД 2 типа ($p < 0,005$). Тем не менее, по уровню гликемии группы между собой существенно не различались (см табл. 3.6). В то же время отмечена тенденция к повышению уровня инсулина (Таблица 3.7) у пациентов с генотипами Trp64Arg и Arg64Arg, а также к более частому выявлению у них инсулинорезистентности и MetC (Таблица 3.7).

По уровню АД в группе пациентов с Trp64Arg и Arg64Arg генотипами в сравнении с группой пациентов с Trp64Trp генотипом отмечалась тенденция к большим показателям САД и ДАД, хотя и не достигшая статистической значимости. В то же время анализ пациентов с АГ выявил, что у носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов чаще, чем у лиц с Trp64Trp генотипом выявлялась АГ ($p < 0,019$) (см табл. 3.6).

Проведенный нами сравнительный анализ данных липидного спектра в обследованных подгруппах выявил более низкие значения ЛПВП-ХС у носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов по сравнению с Trp64Trp генотипом ($p < 0,05$). Со стороны других компонентов липидного спектра статистически значимых изменений не обнаружено (см табл. 3.7).

Таблица 3.7. - Ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ – адренорецепторов с липидным спектром, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом

Параметры	Trp64Trp (n=116)	Trp64Arg + Arg64Arg (n=97)	p
ОХС, ммоль/л	5,14 ± 1,08	4,92 ± 0,9	нд
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,23±0,92	3,12 ±0,8	нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,12 ±0,34	1,02 ±0,33	0,03
ТГ, ммоль/л	1,7 ±1,13	1,9 ± 1,5	нд
Инсулин, $\mu\text{IU/ml}$	7,8 ±5,0*	9,02 ±5,9**	нд
ИР, %	21,3*	28,3**	нд
Метаболический синдром, %	37,9	49,5	нд

Примечание 1: нд – не достоверно;

Примечание 2: ИР – инсулинорезистентность;

Примечание 3: * - n = 80; ** - n = 46.

С целью изучения ассоциации аллельных вариантов гена ADRB3 с другими кардио-метаболическими факторами риска была проведена оценка частоты генотипов отдельно в подгруппах с наличием общего ожирения, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, АГ.

Среди обследованных пациентов были выявлены 87 пациентов с ожирением. По наличию ожирения пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с общим ожирением (n=87) и группа пациентов без ожирения (n=126) (Таблица 3.8). Анализ результатов показал, что среди пациентов с ожирением, в отличие от группы пациентов без ожирения, преобладали

носители Trp64Arg мутации. Данные были статистически значимыми (Таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ – адренорецепторов с ожирением

Генотип	Группы	
	Ожирение есть (n=87)	Ожирения нет (n=126)
Trp64Trp, n (%)	33 (37,9)	83 (65,9)
Trp64Arg + Arg64Arg, n (%)	54 (62,1)	43 (34,1)
Всего	87	126

Примечание: $\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$.

Среди включенных в исследование участников всего было выявлено 131 пациент с абдоминальным ожирением. Для изучения возможной ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с абдоминальным ожирением пациенты были распределены на группы: с абдоминальным ожирением (n=131) и контрольная группа (n=82). Анализ результатов показал, что по сравнению с контрольной группой среди пациентов с абдоминальным ожирением было больше носителей Trp64Arg генотипа, чем Trp64Trp (Таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ - адренорецепторов с абдоминальным ожирением

Генотип	Группы	
	Абдоминальное ожирение есть (n=131)	Абдоминального ожирения нет (n=82)
Trp64Trp, n (%)	63 (49,1)	53 (64,6)
Trp64Arg + Arg64Arg, n (%)	68 (51,1)	29 (35,4)
Всего	131	82

Примечание: $\chi^2 = 5,56$; $p = 0,02$.

Для изучения возможной ассоциации полиморфизма гена ADRB3 с АГ все обследованные пациенты были распределены на 2 группы: группа с АГ (n=85) и группа лиц с нормальным АД (n=128) (Таблица 3.10). Среди пациентов с АГ в сравнении с пациентами без АГ было значимо больше носителей Trp64Arg и Arg64Arg генотипов чем пациентов с Trp64Trp генотипом (см табл. 3.10).

Таблица 3.10. - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ – адренорецепторов с артериальной гипертензией

Генотип	Артериальная гипертензия есть (n=85)	Артериальной гипертензии нет (n=128)
Trp64Trp, n (%)	38 (44,7)	78 (60,9)
Trp64Arg + Arg64Arg, n (%)	47 (55,3)	50 (39,1)

Примечание: $\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$.

При обследовании пациентов выявлено 36 больных СД 2 типа. Среди них 24 пациента были гетерозиготными и 12 – гомозиготными по Trp64 аллели. В группе пациентов без диабета 104 оказались гомозиготными по Trp64 аллели, 73 - носителями Trp64Arg и Arg64Arg генотипов. Разница в частоте Trp64Arg аллели между больными СД 2 типа и пациентами без диабета была статистически значимой (Таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ - адренорецепторов с сахарным диабетом 2 типа

Генотип	Группы	
	СД 2 типа (n=36)	без диабета (n=177)
Trp64Trp, n (%)	12 (33,3)	104 (58,8)
Trp64Arg + Arg64Arg, n (%)	24 (66,6)	73 (41,2)

Примечание: $\chi^2 = 7,79$; $p = 0,005$.

Таким образом, результаты проведенного нами анализа данных показали, что в обследованной группе этнических кыргызов преобладали Trp64Trp генотип и Trp64 аллель. Указанный гомозиготный генотип Trp64Trp был выявлен у 116 (54,5%) пациентов. Гомозиготный Arg64Arg генотип и Arg64 аллель встречались крайне редко - у 5 (2,3%) и 92 (42,2%) пациентов, поэтому генотипы, где встречается аллель Arg64 (Trp64Arg и Arg64Arg), для статистической обработки были объединены в одну группу (n=97).

Поскольку изменение активности ADRB3 способствует повышению накопления жиров в белой жировой ткани и сниженного теплообразования в бурой жировой ткани, то очевидна его роль в развитии ожирения [318, с. 1358]. Пониженное окисление жиров, вероятно, служит предиктором последующего прогрессирующего увеличения массы жировых депозитов в организме [319, с.

417]. Так, при исследовании мужчин работоспособного возраста у жителей Италии было выявлено, что Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 достоверно ассоциируется с ожирением [215, с. 399]. Однако в ряде других исследований подобной взаимосвязи не было обнаружено [320, с. 2892; 321, с. 238]. Более убедительная ассоциация между полиморфизмом ADRB3 и ИМТ была показана в азиатской популяции, в которой к тому же, распространенность Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 оказалась выше, чем у представителей белой расы [322, с. 2441; 323, с. 741]. В данном исследовании мы изучали ассоциацию Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с наличием компонентов MetC в популяции кыргызов.

Результаты опубликованных исследований ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с СД 2 типа неоднозначны. Так, в некоторых исследованиях ассоциации генотипа ADRB3 с распространенностью СД 2 типа не удалось получить статистически значимых результатов [268, с. 343; 269, с. 348; 320, с. 2892]. В то же время в проведенном мета-анализе Fujisawa T. и соавторов указанная ассоциация была достоверной [324, с. 349].

Как известно, ожирение является серьезным фактором риска развития СД 2 типа. При этом одинаково важны не только степень и длительность ожирения, но и распределение жировой ткани по телу [325, с. 301]. Особый интерес вызывает ассоциация ADRB3 с характером жировых отложений. В исследованиях показано, что уровень матричной РНК ADRB3 был значительным в глубоких жировых отложениях, например, вокруг сальника, в околопочечной жировой клетчатке, и не существенным - в подкожных участках [263, с. 344]. Как известно, ОТ служит неинвазивным и доступным инструментом, помогающим оценивать абдоминальные жировые депозиты. Среди обследованных нами пациентов с Trp64Arg и Arg64Arg генотипами полиморфизма гена ADRB3 показатели ОТ оказались значимо больше по сравнению с носителями генотипа Trp64Trp ($p < 0,0004$).

Результаты работ по изучению ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с другими компонентами MetC также характеризуются неоднородностью. Так, в кросс-секционном исследовании «Quebec Family Study» не было выявлено различий по содержанию глюкозы и инсулина крови среди пациентов с наличием и отсутствием Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 [288, с. 2086]. Тем не менее, при исследовании японских пациентов Trp64Arg полиморфизм ADRB3 ассоциировался с инсулинорезистентностью [289, с. 555]. В исследовании Urhammer S.A. с соавторами выявили ухудшение чувствительности к инсулину у пациентов с Arg64Arg генотипом [278, с. 1115]. Приведенные данные позволяют предположить, что Arg64 аллель ассоциируется с ухудшением инсулинорезистентности. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимой ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с содержанием инсулина крови, а также инсулинорезистентностью и MetC, хотя и отмечалась некоторая тенденция к большей инсулинемии и частой встречаемости инсулинорезистентности и MetC у пациентов с Trp64Arg и Arg64Arg генотипами [326].

Некоторые исследования указывают о взаимосвязи между Trp64Arg полиморфизмом гена ADRB3 и АГ [269, с. 348; 327, с. 101; 328, с. 33]. По данным нашей работы также отмечалась большая встречаемость АГ среди лиц носителей аллеля Arg64 ($p < 0,019$) [170]. Указанные результаты согласуются с исследованиями других популяций, таких как финны [269, с. 348] и жители острова Сардиния [328, с. 33].

Общеизвестно, что нарушения липидного обмена, в том числе низкий уровень ЛПВП-ХС, являются одним из основных факторов риска развития атеросклеротической болезни, занимающей лидирующие позиции в структуре общей смертности в большинстве стран мира. Результаты проведенных исследований ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с дислипидемией неоднородны. Так, при исследовании молодых датчан выявлена взаимосвязь данной мутации с гипертриглицеридемией и повышением ЛПНП-

ХС сыворотки крови [278, с. 1115]. В испанском исследовании Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 сопровождался повышением в крови ТГ и ОХС [329, с. 348]. В то же время в других исследованиях, например, Oksanen L. и коллег [330, с. 1055] не обнаружено ассоциации генотипа ADRB3 с ТГ, ОХС и глюкозой сыворотки крови.

В изученной нами группе этнических кыргызов среди пациентов носителей аллелей Arg64 гена ADRB3 выявлены более низкие значения ЛПВП-ХС сыворотки крови [258, с. 1; 331, с. 1]. Со стороны других компонентов липидного спектра значимых изменений не обнаружено. Вероятно, данная мутация гена ADRB3 может иметь различную пенетрантность в случаях формирования компонентов MetC, в зависимости от этнической принадлежности, а также особенностей питания и образа жизни пациентов.

Таким образом, ADRB3 впервые клонированные в 1989г, к настоящему времени не потеряли актуальность. Последнее объясняется тем, что ADRB3 участвуют в регуляции многих видов обменов в организме. С прикладной точки зрения особый интерес вызывают метаболические проявления ADRB3 [332, с.1]. В представленной работе нами впервые был исследован Trp64Arg полиморфизм гена ADRB3 у этнических кыргызов. Генотипы Trp64Arg и Arg64Arg гена ADRB3 ассоциируются со сниженным уровнем ЛПВП-ХС, общим, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью.

Заключение:

- Trp64→Arg полиморфизм гена ADRB3 в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего и абдоминального ожирения;
- При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и снижение концентрации ЛПВП-ХС;
- Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.

3.3. Ассоциация толщины комплекса интима-медиа экстракраниального отдела сонных артерий с компонентами метаболического синдрома в группе этнических кыргызов

Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела сонных артерий проведено у 144 этнических кыргызов (69 мужчин, 75 женщин), средний возраст обследованных пациентов составил $51,03 \pm 8,2$ лет ($51,9 \pm 8,7$ лет и $50,2 \pm 7,7$ лет для мужчин и женщин соответственно).

Для расчета размера выборки, необходимого для проведения исследования нами был проведен post-hoc анализ. Согласно результатам расчетов размера выборки, требовалось обследовать 120 пациентов (по 60 в обеих подгруппах) для получения 80% -ной вероятности обнаружения достоверности. Требуемый размер выборки для группы составил 60 пациентов, общий размер выборки – 120 (Alpha – 0.05; Beta – 0.2; Power – 0.8). Относительно подгрупп (мужчины и женщины, с и без MetC): у мужчин требуемый размер выборки в группе составил 34 пациентов. Необходимый общий размер выборки – 68 (Alpha – 0.05; Beta – 0.2; Power – 0.8). У женщин размер выборки в группе составил 25 человек. Требуемый общий размер выборки – 50 пациентов (Alpha – 0.05; Beta – 0.2; Power – 0.8). Число обследованных нами пациентов (Таблица 3.12) отвечало расчетным требованиям размеров выборки.

MetC был выявлен у 61 (42,4%) из обследованных пациентов (у 47,8% мужчин и 37,3% женщин). В таблице 12 представлены клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них MetC. У пациентов с MetC отмечались большие значения ИМТ, ОТ, САД и ДАД, ТГ, глюкозы крови и меньший уровень ЛПВП-ХС. Кроме того, женщины с MetC были старше, чем в группе без него, в то время как мужчины были сопоставимы по возрасту (Таблица 3.12).

Таблица 3.12. – Характеристики пациентов в зависимости от наличия метаболического синдрома

	Мужчины		Женщины	
	МетС нет (n=36)	МетС есть (n=33)	МетС нет (n=47)	МетС есть (n=28)
Возраст, лет	52,3±9,5	51,6±8,0	48,6±7,2	52,9±7,9*
ИМТ, кг/м ²	26,4 ± 3,1	29,8±3,7 [§]	26±4,5	31,3±4,5 [^]
ОТ, см	93,8±8,5	103,5±8,3 [§]	83,4±9,5	96,8±6,5 [^]
САД [#] , мм рт.ст.	135 (128-152)	146 (135-157)*	128 (119-136)	140 (134-160) ^{&}
ДАД [#] , мм рт.ст.	89 (81-96)	93 (89-102)**	83 (77-91)	91 (80-96)
ОХС, ммоль/л	5,1±0,9	5,5±0,9	5,02±0,9	4,97±1,3
ТГ [#] , ммоль/л	1,2 (0,9-1,4)	2,2 (1,7-3,5) [^]	1,0 (0,8-1,2)	1,5 (1,1-2,0) [§]
ЛПВП-ХС [#] , ммоль/л	1,15 (1,02-1,4)	0,83 (0,7-1,0) [^]	1,4 (1,3-1,6)	1,03 (0,8-1,2) [^]
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2±0,8	3,4±0,9	3,1±0,8	3,2±1,03
Глюкоза [#] , ммоль/л	5,2 (5,04-5,4)	6,2 (5,7-6,6) [^]	5,2 (4,9-5,5)	5,8 (5,5-6,3) [^]
Курение, n (%)	15 (41,7)	11 (33,3)	0 (0)	0 (0)
АГ, n (%)	18 (50)	27 (81,8)*	12 (25,5)	18 (64,3)**
Дислипидемия, n (%)	12 (33,3)	32 (96,7) [^]	14 (29,8)	27 (96,4) [^]
Гипергликемия, n (%)	5 (13,9)	25 (75,8) [^]	7 (14,9)	20 (71,4) [^]
ТИМ [#] , мм	0,72±0,01	0,78±0,01	0,66±0,009	0,72±0,01*

Примечание 1: # - данные представлены как Ме (25%-75%);

Примечание 2: * - p<0,05; ** - p<0,01; & - p<0,001; § - p<0,0001; ^ - p<0,00001.

Нами были проанализированы фармакологические препараты, получаемые пациентами (Таблица 3.13).

Таблица 3.13. - Характеристика принимаемых препаратов в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома

	Мужчины		Женщины	
	МетС нет, n=36	МетС есть, n=33	МетС нет, n=47	МетС есть, n=28
иАПФ, n (%)	5 (15,2)	3 (8,3)	8 (28,6)	4 (8,5)*
Амлодипин, n (%)	0 (0)	1 (2,8)	1 (3,6)	1 (2,1)
Другие антагонисты кальция (верапамил, нифедипин), n (%)	1 (3,03)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)
Бета блокаторы (атенолол), n (%)	3 (9,1)	2 (5,6)	1 (3,6)	3 (6,4)
Индапамид, n (%)	1 (3,03)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пероральные сахар- снижающие препараты (глибенкламид), n (%)	2 (6,1)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)

Примечание 1: иАПФ – ингибиторы АПФ;

Примечание 2: * - $p < 0,05$ у женщин.

У мужчин статистически значимых отличий по принимаемым лекарственным препаратам в группе с МетС и без МетС не обнаружено. Среди женщин пациентки с МетС в сравнении с женщинами без МетС несколько чаще принимали ингибиторы аденозинпревращающего фермента (28,6% и 8,5% соответственно; $p < 0,05$). По другим группам препаратов статистически значимых различий не обнаружено (Таблица 3.13). Все пациенты с СД 2 типа

находились на терапии глибенкламидом, метформин не принимали. Статистически значимых различий между подгруппами с MetS и без MetS не выявлено (Таблица 3.13). Пациенты в обеих группах не принимали статины. После получения результатов липидного спектра пациентам был рекомендован прием статинов, а также даны рекомендации по коррекции кардиометаболических факторов риска.

Сравнение показателей ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия MetS и количества компонентов MetS показано в таблице 3.14. Поскольку в исследованиях показано, что ТИМ сонных артерий у мужчин отличаются от ТИМ у женщин [331, стр. 757] нами была проанализирована ТИМ отдельно в зависимости от пола. У пациентов обоих полов наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ у лиц с наличием MetS, чем без MetS. Причем, у женщин указанная тенденция была статистически значимой ($p < 0,05$). По количеству компонентов MetS все пациенты были распределены на 4 группы: 1 группа – пациенты, не имеющие ни одного компонента MetS; во 2-4 группы включались пациенты с наличием от одного до трех компонентов MetS: АГ, дислипидемии и гипергликемии соответственно. Как у мужчин ($p < 0,05$) так и у женщин ($p < 0,01$) отмечалось постепенное нарастание ТИМ по мере увеличения количества компонентов MetS. Кроме того, ТИМ у мужчин с двумя компонентами MetS была значимо больше, чем у пациентов без единого компонента MetS. Женщины с тремя компонентами MetS обладали большей ТИМ, чем пациентки с двумя и без единого компонента MetS (Таблица 3.14).

Таблица 3.14. - ТИМ в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома и числа его компонентов

	Мужчины		Женщины	
	n	ТИМ, мм	n	ТИМ, мм
МетС нет	36	0,72 ± 0,01	47	0,66 ± 0,009
МетС есть	33	0,78 ± 0,01	28	0,72 ± 0,01
		$p = 0,07$	$p < 0,05$	
Число компонентов МетС				
0	10	0,67 ± 0,007	18	0,63 ± 0,007
1	20	0,72 ± 0,01	28	0,68 ± 0,009
2	18	0,81 ± 0,009*	17	0,69 ± 0,01
3	21	0,76 ± 0,01	12	0,76 ± 0,01*#
		$p < 0,05$	$p < 0,01$	

Примечание 1: * - $p < 0,01$ – в сравнении с пациентами без единого компонента МетС;

Примечание 2: # - $p < 0,05$ в сравнении с пациентами с двумя компонентами МетС.

Влияние увеличения числа компонентов МетС на ТИМ было проанализировано в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения (Рисунок 3.2). У пациентов, как с наличием абдоминального ожирения, так и без него, наблюдалась тенденция к увеличению ТИМ по мере нарастания количества компонентов МетС. При этом у пациентов без абдоминального ожирения указанная тенденция была статистически значимой ($p < 0,01$) (см рис. 3.2).

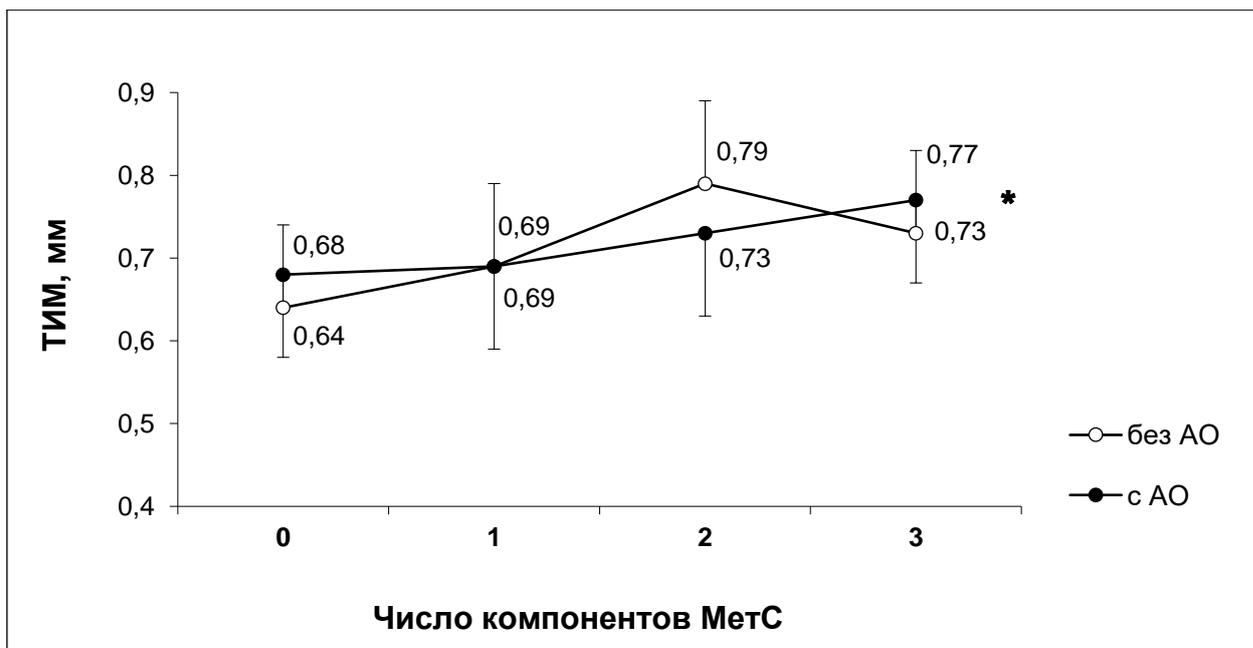


Рисунок 3.12 - ТИМ сонных артерий в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения

Примечание 1: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа;

Примечание 2: АО – абдоминальное ожирение;

Примечание 3: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение;

Примечание 4: * - $p < 0,01$.

Для оценки возможной роли кардиометаболических факторов, потенциально влияющих на уровень ТИМ сонных артерий был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной был принят повышенный уровень ТИМ, а в роли независимых переменных выступили: возраст, пол, АГ, уровень гликемии и триглицериды. В результате анализа обнаружена связь повышенного ТИМ с возрастом, АГ, уровнем гликемии и ТГ. Но наибольшая статистическая значимость выявленной связи отмечена между повышенным уровнем ТИМ и АГ (ОШ -3,81, 95% ДИ = 0,44-0,60) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15. - Логистический регрессионный анализ с зависимой переменной – повышенным уровнем ТИМ

	Контроль по: возрасту, полу, АГ, гликемии, ТГ		
	ОШ	95 ДИ	p<
Мужской пол	0,42	0,44-0,60	0,0001
Возраст	1,13	49,67-52,38	0,0001
АГ	3,81	0,44-0,60	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	1,21	5,56-6,17	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,23	1,38-1,73	0,0001

Примечание 1: ОШ – отношение шансов;

Примечание 2: ДИ – доверительный интервал.

В настоящем исследовании, проанализировав результаты обследования 144 этнических кыргызов, мы обнаружили, что совокупность компонентов МетС влияет на ТИМ сонных артерий. Среди компонентов МетС факторы, наиболее ассоциированные с ТИМ, были АГ и абдоминальное ожирение.

Влияние увеличения числа компонентов МетС на каротидный атеросклероз было показано в некоторых эпидемиологических исследованиях [21, с. 28; 24, с. 452; 334, с. 1]. В нашей работе также было обнаружено увеличение ТИМ по мере нарастания компонентов МетС у пациентов обоих полов.

Тем не менее, при анализе ТИМ в зависимости от количества компонентов МетС и абдоминального ожирения, ассоциация между ТИМ и МетС не достигла статистической значимости. В данном случае мы показали, что ТИМ у пациентов с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения, но с одинаковым числом компонентов МетС, была схожей. В исследованиях других авторов [335, с. 504] обнаружена более частая встречаемость каротидного атеросклероза у лиц с большим числом

компонентов МетС вне зависимости от наличия абдоминального ожирения. Более того, Lee J. с соавторами [336, с. 343] показали схожий риск развития ИБС у пациентов как с абдоминальным ожирением, так и без него. Подобные результаты позволяют предположить, что центральный тип ожирения не всегда является индикатором повышенного риска ССЗ.

Известно, что абдоминальное ожирение является значимым предиктором инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, приводит к нарушенной толерантности к глюкозе, АГ и дислипидемии [124, с. 629]. Полученные нами результаты предполагают, что абдоминальное ожирение может и не быть непосредственной причиной атеросклероза. Тем не менее, абдоминальное ожирение входит в кластер факторов риска, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию и гипергликемию. В исследованиях показано, что абдоминальное ожирение занимает ключевую позицию в совокупности факторов риска, связанных с развитием атеросклероза [337, с. 695].

В нашем исследовании ТИМ ассоциировалась с МетС, но ее взаимосвязь с абдоминальным ожирением выявить не удалось. В связи, с чем не следует игнорировать пациентов с нормальной ОТ, но имеющих совокупность других компонентов МетС, поскольку у таких пациентов сохраняется риск дальнейшего утолщения ТИМ.

В настоящей работе изначально планировалось выяснить, действительно ли компоненты МетС в равной степени ассоциируются с ТИМ. Мы изучили влияние каждого компонента МетС на ТИМ и выявили, что у пациентов с АГ в отличие от лиц с дислипидемией и гипергликемией, были значимо большие показатели ТИМ, чем у пациентов без единого компонента МетС.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что не все компоненты МетС обладают сходным атеросклеротическим риском. Наиболее важными детерминантами, способствующими развитию утолщений ТИМ, могут быть АГ и возраст.

АГ признается существенным фактором риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов. В исследовании Ishizaka N. и соавторов [338, с. 27] показано, что среди пяти компонентов MetC согласно критериям АТР III большее отношение шансов формирования каротидных атером было характерно для АГ. Su T.C. с соавторами [339, с. 2265], исследовав такие факторы риска, как АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и СД 2 типа, признали АГ более значимым фактором риска увеличения ТИМ и развития каротидных стенозов.

В настоящем исследовании выявлено, что на ТИМ сонных артерий оказывают влияние возраст и АД. В то же время некоторые популяционные исследования подтвердили ассоциацию ТИМ, наряду с АГ и с другими традиционными факторами риска атеросклероза: с курением, дислипидемией, гипергликемией [340, с. 900; 341, с. 1]. Соответственно, хотя возможно АГ является важным фактором риска увеличения ТИМ, нам не следует игнорировать лиц и с другими факторами риска.

Мы полагаем, что каждый компонент MetC, включая АГ, дислипидемию, гипергликемию – служит фактором риска повышения ТИМ. В то же время, воздействие компонентов MetC на ТИМ может быть неравномерным. Настоящее исследование показало, что пациенты с АГ, вероятно, имеют больший риск каротидного атеросклероза, чем пациенты без АГ. Очевидно, что наличие у индивидуума АГ среди компонентов MetC предполагает применение у таких пациентов дополнительных превентивных подходов.

Следует упомянуть об имеющихся некоторых ограничениях в интерпретации результатов настоящего исследования. Во-первых, обследованные пациенты могут не отвечать строгим критериям репрезентативности популяции кыргызов в целом. Мы включили пациентов, откликнувшихся на объявление о предстоящем исследовании, что не исключает вероятность появления систематической ошибки при наборе. В настоящем исследовании встречаемость MetC была несколько выше, чем по данным

предыдущих исследований этнических кыргызов [130, с. 1] и в исследованиях европейцев [25, с. 486]. Во-вторых, настоящие результаты получены в кросс-секционном исследовании, что не позволяет сделать выводы о временной последовательности наблюдаемой ассоциации. В связи с чем необходимы проспективные исследования для оценки долговременных эффектов MetC на утолщение каротидной ТИМ. В-третьих, следует признать, что в исследование было включено относительно небольшое число пациентов. Тем не менее post-hoc анализ подсчетов размера выборки, необходимого для проведения исследования показал, что число включенных в исследование пациентов было достаточным.

Заключение:

- Настоящее исследование показало, что рост числа компонентов MetC, с абдоминальным ожирением или без абдоминального ожирения, ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий.
- Мы также выявили, что риск утолщения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами MetC. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ.
- Полученные нами результаты поддерживают точку зрения, что просто диагноз MetC недостаточен для установления факторов риска атеросклероза у индивидуума и, возможно, рекомендовать качественную и количественную оценку компонентов MetC.

3.4. Ассоциация шкалы FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score), соотношения окружности талии к росту (ОТ/рост) в качестве неинвазивных методов скрининга метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов в группе этнических кыргызов

Опросник шкалы FINDRISC был оценен у 337 обследованных пациентов. По результатам шкалы FINDRISC пациентам были присвоены баллы (от 0 до 23), которые в свою очередь были распределены по терцилям. Итак, в 1 терциль (n=120) вошли пациенты, набравшие 0 - 6 баллов; во 2 терциль (n=104): 7 – 10 баллов; в 3 терциль (n=106): ≥ 11 баллов (Таблица 3.16). Согласно терцилям пациенты были стратифицированы на соответствующие подгруппы. Анализ клинико-лабораторных показателей выявил, что пациенты сравниваемых подгрупп были сопоставимы по гендерному составу и месту постоянного проживания (низкогорье - среднегорье). Среди пациентов с третьей подгруппы было меньше курильщиков ($p < 0,05$). Пациенты со второй и третьей подгрупп в сравнении с первой, были старше по возрасту, у них отмечены большие значения ОТ, ИМТ и АД. Следует отметить, что по мере повышения терциля шкалы FINDRISC наблюдалось значимое повышение числа компонентов MetS (см табл. 3.16).

Таблица 3.16. - Характеристика обследованных пациентов в соответствии терцилям шкалы FINDRISC

Параметры	Всего (n=337)	1 терциль (n=120)	2 терциль (n=104)	3 терциль (n=106)
Мужчины, n (%)	148 (44,8)	59 (49,2)	50 (48,1)	39 (36,8)
Низкогорье, n (%)	147 (44,5)	43 (35,8)	54 (51,9)	50 (47,2)
Курение, n (%)	52 (15,8)	25 (20,8)	19 (18,3)	8 (7,5) [§]
Шкала FINDRISC, баллы	8 (5-12)	4 (2,5-5)	9 (8-9)	13 (12-15)
Возраст, лет	52,1±9,7	47,2±8,9	53,6±8,7*	56,1±9,2* [^]
ОТ, см	91,5±11,5	82,6±8,8	94±9,2*	99,3±9,2* ^{&}
ИМТ, кг/м ²	27 (24-30)	24 (22-26)	27 (26-30)*	30,5 (28-34)* ^{&}
Ожирение, n (%)	98 (29,7)	2 (1,7)	30 (28,8)	66 (62,3)*
САД, мм рт.ст	132 (120-149)	123 (110 - 134)	133 (120-152)*	140 (132-160)* [^]
ДАД, мм рт.ст.	84 (77-93)	80 (74-87)	84 (78-96) [§]	90 (80-98)* [^]
Глюкоза*	5,5 (5,1-6,0)	5,3 (5,0-5,6)	5,5 (5,1-5,8) [§]	6,0 (5,4-7,1) ^{§&}
СД 2 типа, n (%)	33 (10)	1 (0,8)	3 (2,9)	29 (27,4)*
Индекс НОМА [^]	1,9 (1,2-3,2)	1,3 (0,8-1,8)	2,1 (1,4-3,2)*	2,7 (1,9-4,6)* [^]
МетС (kg), n (%)	99 (30)	5 (4,2)	29 (27,9)	65 (61,3)*
Число компонентов МетС	2 (1-3)	1 (0-2)	2 (1,5-3)*	3 (2-4)* ^{&}
ОХС*	4,9 (4,4-5,7)	4,8 (4,3-5,5)	5,2 (4,5-5,9) [§]	4,9 (4,5-5,6) [§]
ЛПВП-ХС*	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (0,97-1,4)	1,1 (0,9-1,3)	1,02 (0,9-1,2) [^]
ЛПНП-ХС*	3,2±0,9	3,0±0,8	3,4±0,9 [§]	3,3±1,1
ТГ*	1,2 (0,9-1,9)	1,1 (0,8-1,4)	1,3 (1,04-2)	1,4 (1,1-2,1)*

Примечание 1: 1й терциль: 0 - 6 баллов; 2й терциль: 7 – 10 баллов; 3й терциль: ≥11 баллов;

Примечание 2: [^] - определено у 321 пациента;

Примечание 3: [§] - p< 0,05 в сравнении с первым терцилем; * - p< 0,0001 в сравнении с первым терцилем; [^] - p< 0,05 в сравнении со вторым терцилем; [&] - p<0,0001 – в сравнении со вторым терцилем;

Примечание 4: * - данные представлены в ммоль/л.

Дальнейший анализ клинических и лабораторных параметров и терцилей шкалы FINDRISC (см табл. 3.16; Рисунок 3.3) выявил, что по мере роста показателей FINDRISC чаще встречались компоненты МетС: гипергликемия, СД 2 типа, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, АГ, низкий уровень ЛПВП-ХС и гипертриглицеридемия. Соответственно у пациентов, набравших больше баллов по шкале FINDRISC, чаще регистрировался МетС (см табл. 3.16; см рис. 3.3).

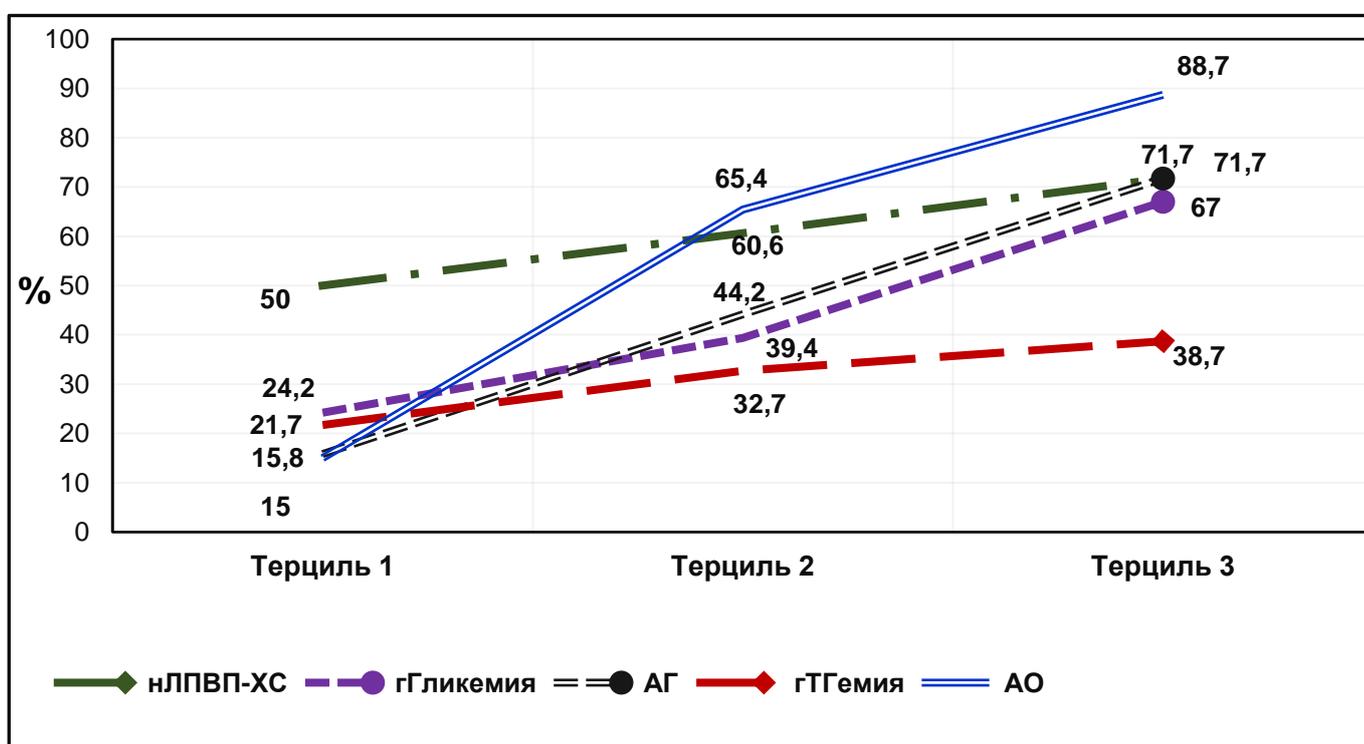


Рисунок 3.13 - Встречаемость компонентов метаболического синдрома в зависимости от терциля шкалы FINDRISC

Примечание 1: н-ЛПВП-ХС – низкий уровень ЛПВП-ХС;

Примечание 2: гГликемия – гипергликемия;

Примечание 3: гТГемия – гипертриглицеридемия;

Примечание 4: АО – абдоминальное ожирение;

Примечание 5: тертили шкалы FINDRISC (в баллах): 1 терциль: 0-6; 2 терциль: 7-10; 3 терциль: ≥ 11 .

Далее нами был проведен корреляционный анализ шкалы FINDRISC с лабораторными показателями углеводного и липидного обменов (Таблица 3.17). Как у среднегорцев, так и у равнинных жителей выявлена значимая положительная корреляция значений шкалы FINDRISC с уровнем гликемии, инсулинемии и триглицеридов. Также шкала FINDRISC отрицательно коррелировала с концентрацией ЛПВП-ХС (см табл. 3.17).

Таблица 3.17. – Корреляционный анализ шкалы FINDRISC с показателями крови (гликемия, инсулин и липидный спектр) у жителей низко- и среднегорья

	Низкогорцы (n=153)		Среднегорцы (n=184)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Гликемия натощак	0,49	<0,00001	0,4	<0,00001
Общий холестерин	0,07	0,4	0,1	0,2
ЛПВП-ХС	-0,32	<0,0001	-0,2	<0,05
ЛПНП-ХС	0,09	0,3	0,08	0,3
Триглицериды	0,39	<0,0001	0,26	<0,001
Инсулин	0,51	<0,00001	0,44	<0,00001

Примечание 1: *r* – коэффициент корреляции Спирмена;

Примечание 2: жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции *r*, статистически значимые;

Расчеты отношения ОТ/рост

У обследованных пациентов медиана соотношения ОТ/рост была 0,57 (0,52;0,61). По уровню ОТ/рост все пациенты были распределены на три подгруппы (тертили отношения ОТ/рост): I тертиль (<0,531), II тертиль (0,531-0,6037) и III тертиль (\geq 0,6038). Сравнительная характеристика обследованных пациентов в зависимости от соотношения ОТ/рост представлена в таблице 3.18.

Таблица 3.18. - Характеристика обследованных пациентов в зависимости от тертиля соотношения ОТ/рост

	I тертиль (n=105)	II тертиль (n=131)	III тертиль (n=101)
Возраст, лет	46 (41;53)	53 (47;58) ^{##}	53 (48;61) ^{\$}
Мужчины, n (%)	46 (43,8)	72 (54,9)	32 (31,7)
Курение, n (%)	18 (17,1)	24 (18,3)	10 (9,9)
ИМТ, кг/м ²	23 (21;25)	27 (26;29) ^{##}	31 (29;35) ^{\$&}
ОТ, см	79 (75;83)	93 (89;97) ^{##}	102 (98;106) ^{\$&}
ОТ/рост	0,49 (0,46;0,5)	0,57 (0,55;0,59) ^{##}	0,64 (0,62;0,68) ^{\$&}
САД, мм рт.ст.	121 (110;135)	133 (125;149) ^{##}	140 (130;156) ^{\$^}
ДАД, мм рт.ст.	79 (74;86)	86 (78;93) [#]	89 (80;97) ^{\$}
ОХС, ммоль/л	4,86±1,02	5,2±1,2	5,1±1,1
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,3±0,4	1,1±0,3 [#]	1,01±0,3 ^{\$^}
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,03±0,9	3,29±1,04	3,3±0,9
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,8;1,3)	1,36 (1,1;2,1) ^{##}	1,4 (1,1;2,02) ^{\$}
НОМА	1,2 (0,7;1,8)	1,9 (1,4;3,08) ^{##}	2,9 (2,2;4,2) ^{\$&}

Примечание 1: [#] - p <0,001 между первым и вторым терцилями;

Примечание 2: ^{##} - p <0,0001 между первым и вторым терцилями;

Примечание 3: ^{\$} - p <0,0001 между первым и третьим терцилями;

Примечание 4: [^] - p <0,05 между вторым и третьим терцилями;

Примечание 5: [&] - p <0,0001 – между вторым и третьим терцилями;

Сравнительный анализ результатов показал разницу в медиане возраста: обследованные пациенты с первой подгруппы, в сравнении со второй и третьей, были моложе. Тем не менее пациенты второй и третьей подгрупп были сопоставимы по возрасту (Таблица 3.18). По мере увеличения соотношения ОТ/рост отмечалось значимое повышение антропометрических показателей (ИМТ, ОТ) и гемодинамических параметров (уровни САД и ДАД). Со стороны анализов крови выявлены статистически значимые различия в подгруппах: с повышением терциля соотношения ОТ/рост отмечалось снижение уровней ЛПВП-ХС и повышение ТГ и индекса НОМА. Мы не обнаружили статистически значимых изменений показателей ЛПНП-ХС и ОХС в подгруппах пациентов с разными значениями ОТ/рост (см. табл. 3.18).

Далее нами был проведен ROC-анализ. Характеристическая кривая (receiver operating characteristic) представлена на рисунке 3.4. Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ): 0,806 (0,760; 0,852) ($p < 0,0001$). Полученные в результате ROC-анализа данные свидетельствуют, что шкала FINDRISC является значимым предиктором MetC (см рис. 3.4).

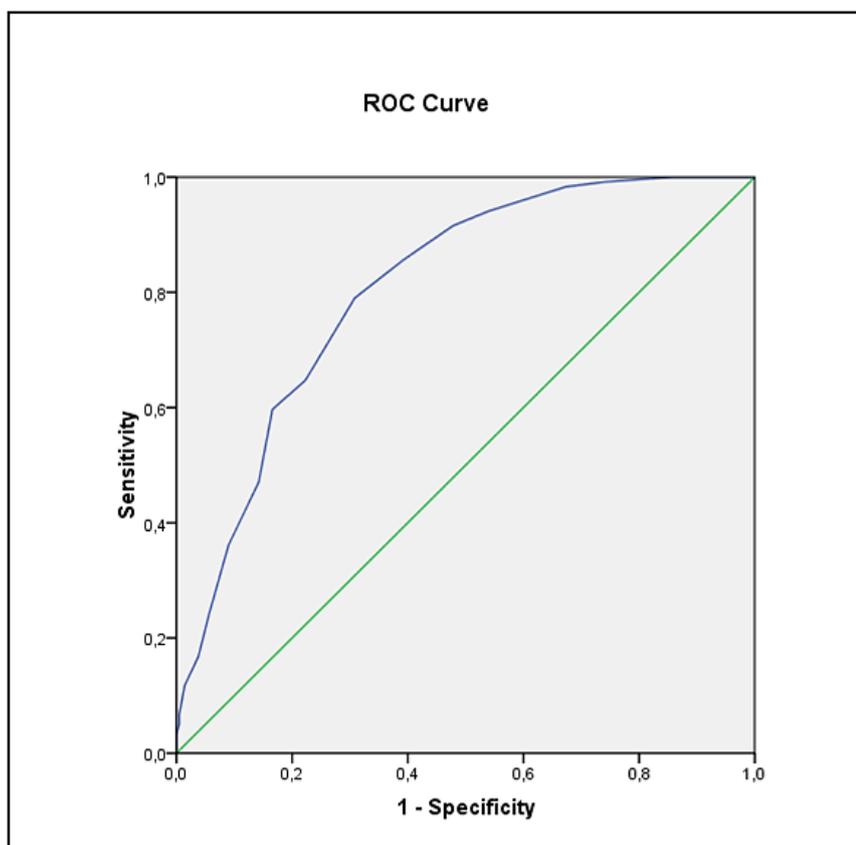


Рисунок 3.14 - ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC, выступающей в роли предиктора метаболического синдрома у пациентов кыргызской этнической группы

Примечание 1: Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ): 0,806 (0,760; 0,852);

Примечание 2: $p < 0,0001$.

Тестовые характеристики различных порогов отсечения (cut off values) шкалы FINDRISC представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19. - Таблица значений кривой ROC-анализа для шкалы FINDRISC, выступающей в роли предиктора метаболического синдрома у пациентов кыргызской этнической группы

Координаты кривой			
Результаты теста переменной: шкала FINDRISC			
Положителен если больше или равен:	Чувствительность	1 – специфичность	Индекс Юдена (Youden index)
-1,0	1,000	1,000	1
,5	1,000	,986	0,986
1,5	1,000	,891	0,891
2,5	1,000	,858	0,858
3,5	,992	,739	0,731
4,5	,983	,673	0,656
5,5	,941	,540	0,481
6,5	,916	,479	0,394
7,5	,857	,393	0,249
8,5	,790	,308	0,096
9,5	,647	,223	-0,133
10,5	,597	,166	-0,241
11,5	,471	,142	-0,383
12,5	,361	,090	-0,546
13,5	,244	,057	-0,697
14,5	,168	,038	-0,793
15,5	,118	,014	-0,867
16,5	,092	,009	-0,897
17,5	,067	,005	-0,927
18,5	,050	,005	-0,944
19,5	,034	,000	-0,966
20,5	,025	,000	-0,975
22,0	,017	,000	-0,983
24,0	,000	,000	-1

При значении шкалы FINDRISC 3,5 и более сумма чувствительности и специфичности была максимальной. Соответственно, оптимальной точкой порога сечения для выявления метаболического синдрома было значение шкалы FINDRISC 3,5 и более. При результате шкалы FINDRISC 3,5 баллов и выше чувствительность была 99%, а специфичность - 74%, что соответствует индексу Юдена (Youden index) – 0,731 (выделено жирным шрифтом) (см табл. 3.19).

С целью изучения взаимосвязи шкалы FINDRISC с сердечно-сосудистыми исходами нами был проведен ROC-анализ. ROC-кривые построены с переменными: шкала FINDRISC и ОТ. В качестве сердечно-сосудистых исходов учитывались все случаи фатального и нефатального острого инфаркта миокарда, инсультов. На рисунке видно, что кривая шкалы FINDRISC более надежная (расположена дальше от референсной линии), чем кривая ОТ (Рисунок 3.5).

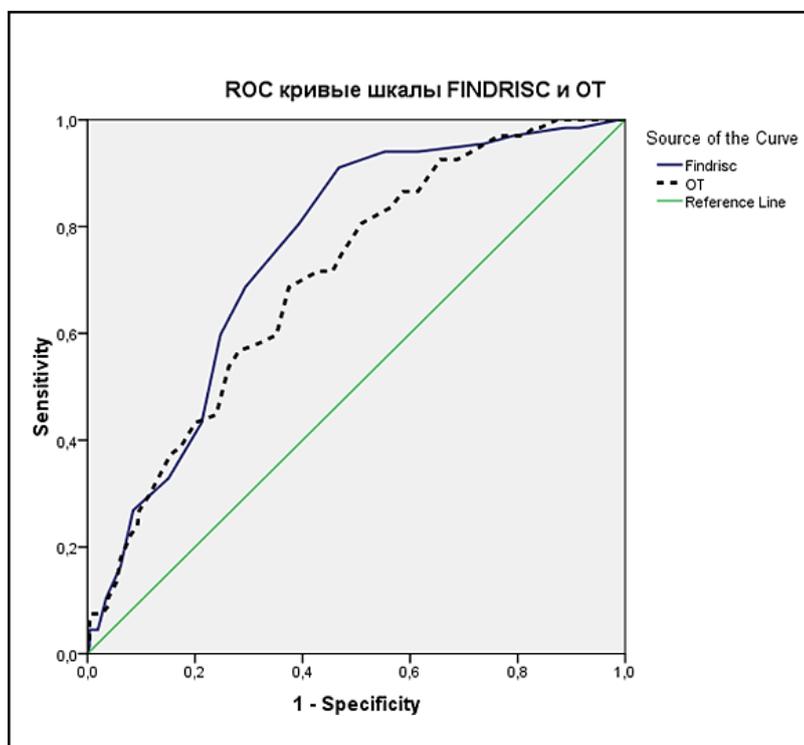


Рисунок 3.15 - ROC (receiver operating characteristic) кривые для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предикторов метаболического синдрома в группе этнических кыргызов

Проведенный сравнительный ROC анализ кривых для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предикторов MetC у пациентов кыргызской этнической группы показал, что площадь под кривой значимо больше у шкалы FINDRISC, чем у ОТ (Таблица 3.20).

Таблица 3.20. - ROC (receiver operating characteristic) кривая для шкалы FINDRISC и ОТ, выступающих в роли предиктора метаболического синдрома у пациентов кыргызской этнической группы

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	p	95% ДИ
Шкала FINDRISC	0,750	0,030	<0,0001	0,691; 0,809
ОТ	0,704	0,033	<0,0001	0,639; 0,769

Примечание: AUC - площадь под кривой.

Насколько нам известно, настоящее исследование является первым, в котором была изучена взаимосвязь шкалы FINDRISC с компонентами MetC у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья. Предыдущее исследование шкалы FINDRISC у этнических кыргызов было применено с целью скрининга СД 2 типа и не включало данные о всех компонентах MetC, например, дислипидемии [218, с. 428]. В целом, изучение шкалы FINDRISC у этнических кыргызов крайне важно, потому что в подавляющем большинстве исследования были выполнены преимущественно в европейских или американских популяциях [191, с. 389; 192, с. 1501; 193, с.

144; 201, с. 1187; 202, с. 677; 203, с. 46; 205, с. 67; 207, с. 403; 210, с. 1], у которых образ жизни, этнические группы и основные факторы риска отличаются от таковых у кыргызов, что ограничивает их применимость в клинической практике.

Выявление лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо для проведения своевременных профилактических мероприятий, способных минимизировать человеческие и экономические издержки лечения осложнений. Поэтому мы включили изучение взаимосвязи шкалы FINDRISC с компонентами MetC. Оценка и интерпретация шкалы FINDRISC несложна для медицинского персонала и проста в применении в клинической практике, поскольку вопросы анкеты основаны на показателях, рутинно используемых в условиях первичного звена здравоохранения. К тому же использование шкалы FINDRISC не требует привлечения сложных, трудоемких и отнимающих массу времени биохимических лабораторных исследований, используемых в других клинических шкалах [342, с. 46].

В настоящей работе среди обследованной группы этнических кыргызов была выявлена хорошая предиктивная способность шкалы FINDRISC в отношении MetC (площадь под ROC-кривой = 0,806). Полученные нами результаты аналогичны исследованиям других популяций, например: в греческой популяции (0,733) [193, с. 144], в финской популяции (0,72) [195, с. 67], среди коренных жителей Тайваня (0,82) [206, с. 2294]. Изначально шкала FINDRISC была разработана в проспективных условиях с целью выявления лиц с высоким риском развития СД 2 типа. В данном исследовании мы проанализировали применимость шкалы FINDRISC в качестве инструмента скрининга для обнаружения MetC, который, как известно, независимо ассоциируется с будущим риском СД 2 типа [4, с. 1; 343, с. 1192]. В связи с чем шкала FINDRISC может рассматриваться как полезный скрининг-инструмент для выявления лиц с высоким риском, с целью проведения ранних

своевременных мер по изменению образа жизни и фармакологических вмешательств [174, с. 611; 344, с. 46].

Хотя причины и роль MetC все еще противоречивы, многие авторы [3, с. 2486; 345, с. 199] считают, что резистентность к инсулину является ключевым аспектом данного синдрома. Исходя из этого предположения можно заключить, что факторы, в наибольшей степени способствующие развитию MetC, вероятно, тесно связаны с инсулинорезистентностью.

Эффективность шкалы риска может варьировать в популяциях с разной этнической принадлежностью. Поэтому очевидно, что перед использованием шкалы для оценки риска должны быть проверены в каждой популяции [132, с. 1251; 346, с. 164]. Хотя инструмент FINDRISC изначально был разработан и подтвержден в европейских популяциях [193, с. 144; 195, с. 67; 203, с. 46; 204, с. 1004; 212, с. 258; 214, с. 3858; 215, с. 920; 216, с. 98; 347, с. 101]. Несмотря на различный образ жизни применимость шкалы FINDRISC в диагностике СД 2 типа была изучена у кыргызов [218, с. 428], несмотря на различный образ жизни.

Для оценки риска MetC у этнических кыргызов использование шкалы FINDRISC ранее не изучалось. Проанализировав полученные данные, мы выявили, что у пациентов со второго и третьего терцилей в сравнении с первым терцилем чаще встречались компоненты MetC. Полученные нами результаты подчеркивают полезность шкалы FINDRISC в выявлении MetC. Таким образом, исследование подтверждает прогностическую надежность шкалы FINDRISC для MetC. То есть, шкала FINDRISC может служить в качестве исходного инструмента оценки для выявления лиц с риском развития не только СД 2 типа. Учитывая, что FINDRISC использует информацию, доступную на уровне первичного звена здравоохранения, шкала FINDRISC может рассматриваться в качестве простого, недорогого и неинвазивного диагностического инструмента.

Применение шкалы FINDRISC для оценки риска МетС было изучено в различных популяциях. Так, Saaristo Т. с соавторами изучили распространенность МетС в финской популяции [195, с. 67], Makrilakis К. и соавторы - в греческой [193, с. 144]. Не остались в стороне и азиатские исследователи: в Тайванском кросс-секционном исследовании изучили применение шкалы FINDRISC для выявления диабета, метаболического синдрома, хронической болезни почек у жителей Тайваня [206, с. 2294]. Однако, хотя все вышеперечисленные исследования подтвердили применимость шкалы FINDRISC для оценки риска МетС, дизайн исследований был кросс-секционным. Следует отметить, что в отличие от указанных исследований в нашей работе обследованная выборка включала и мужчин, и женщин; приведены данные лабораторных анализов; проспективный дизайн исследования с анализом отдаленных исходов.

Таким образом, распространение простых и доступных методов скрининга с высокой чувствительностью для выявления лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском, таких как шкала FINDRISC, может способствовать предотвращению возникновения кардиометаболических заболеваний, связанных с МетС и СД 2 типа.

Заключение:

- Полученные нами данные обеспечивают дополнительные доказательства того, что шкала FINDRISC может быть подходящим инструментом для прогнозирования МетС и сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев МетС в клинической практике.
- Нами было выявлено, что в группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором МетС и сердечно-сосудистых исходов, чем ОТ.

3.5. Оценка отдаленных исходов метаболического синдрома в группе этнических кыргызов

Через 8,3 летний период были подсчитаны и проанализированы исходы у изначально обследованных пациентов. При повторном сборе данных учитывались данные кардиоваскулярных и несердечно-сосудистых исходах. За сердечно-сосудистые исходы принимались к сведению случаи перенесенных как фатальных, так и нефатальных острых инфарктов миокарда и инсультов. В группу несердечно-сосудистых исходов были суммированы случаи смерти от: онкологических заболеваний, заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, несчастных случаев (дорожно-транспортные происшествия, суицид, убийства и пр.). Информация об отдаленных исходах была проанализирована в подгруппах пациентов с MetC и без него (Таблица 3.21). Анализ статистической значимости исходов в сравниваемых группах с применением F-критерия Кокса показал, что у пациентов с MetC в сравнении с лицами без MetC в последующем чаще регистрировались сердечно-сосудистые исходы (инфаркты и инсульты) и случаи сердечно-сосудистых смертей (см табл. 3.21). В то же время встречаемость не сердечно-сосудистых исходов (как фатальных, так и нефатальных) в сравниваемых группах существенно не отличалась ($p > 0,05$).

Таблица 3.21. - Частота исходов в подгруппах пациентов

	n	Исходы были, n (%)	Исходов не было, n (%)	p
СС исходы	332			
МетС есть	107	50 (46,7)	57 (53,3)	< 0,00001
МетС нет	225	36 (16)	189 (84)	
Не СС исходы				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	0,4
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
СС смерть				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	<0,001
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
Не СС смерть				
МетС есть	107	6 (5,6)	101 (94,4)	0,5
МетС нет	225	12 (5,3)	213 (94,7)	
СС исходы + СС смерти				
МетС есть	107	50 (46,7)	57 (53,3)	< 0,00001
МетС нет	225	36 (16)	189 (84)	

Примечание 1: СС - сердечно-сосудистый;

Примечание 2: n - число наблюдений;

Примечание 3: Ме времени – медиана времени до наступления исхода.

Нами была проанализирована кумулятивная доля сердечно-сосудистых исходов (случаи фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов) с помощью метода Каплан-Мейера (Рисунок 3.6). Проведенный анализ показал статистически значимую ($p < 0,00001$) разницу в исходах. Так, через 8,3 г наблюдения в группе с МетС чаще чем в группе без метаболического синдрома зарегистрированы фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и инсульты.

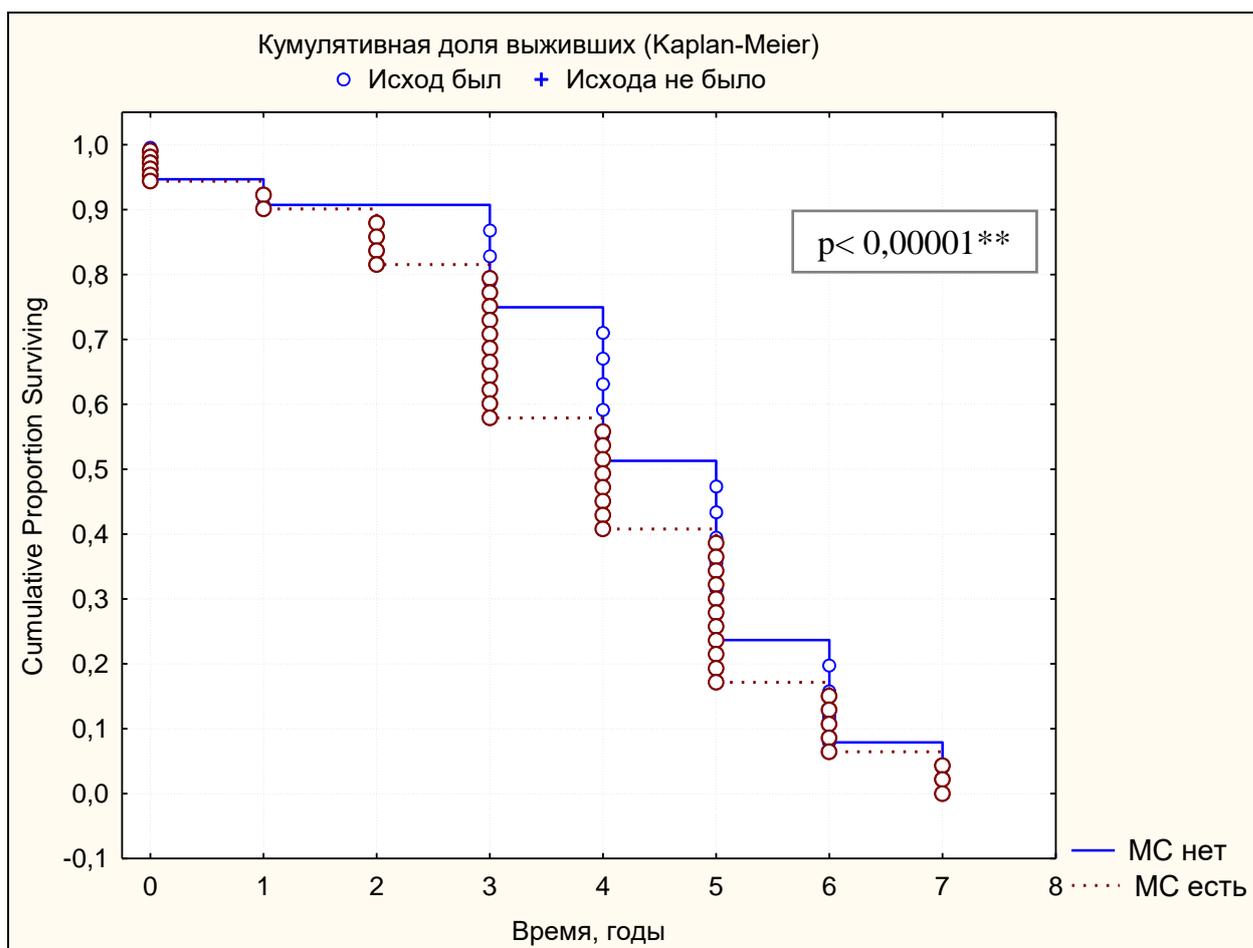


Рисунок 3.16 - Анализ вероятности наступления сердечно-сосудистых исходов* за период 8,3 года

Примечание 1: * - сердечно-сосудистые исходы: случаи инфарктов миокарда, инсультов, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний;

Примечание 2: ** - применен F-критерий Кокса.

Таким образом, можно заключить, что:

- Наличие МетС у этнических кыргызов существенно увеличивает риск последующего развития сердечно-сосудистых исходов (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов).
- Наличие МетС не влияло на риск возникновения несердечно-сосудистых (фатальных и нефатальных) исходов.
- МетС может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В группе этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья чаще выявлялось повышенное АД и ожирение; инсулинорезистентность и MetC у жителей низкогорья и среднегорья встречались одинаково; для диагностики MetC в кыргызской этнической группе предпочтительны критерии АТР III.
2. Trp64→Arg полиморфизм гена $\beta 3$ адренорецептора в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего и абдоминального ожирения; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости АГ, СД 2 типа и снижение концентрации ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском ССЗ.
3. Настоящее исследование показало, что рост числа компонентов MetC, с абдоминальным ожирением или без абдоминального ожирения, ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Мы также выявили, что риск утолщения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами метаболического синдрома. Наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и АГ. Полученные нами результаты поддерживают точку зрения, что просто диагноз MetC недостаточен для установления факторов риска атеросклероза у индивидуума и, возможно, рекомендовать качественную и количественную оценку компонентов MetC.
4. Полученные нами данные обеспечивают дополнительные доказательства того, что шкала FINDRISC может быть подходящим инструментом для прогнозирования MetC и сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев MetC в клинической практике. Нами было выявлено, что в группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором MetC и сердечно-сосудистых исходов, чем ОТ.

5. Наличие MetC у этнических кыргызов существенно увеличивает риск последующего развития сердечно-сосудистых исходов (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). MetC может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать применение у этнических кыргызов модифицированных критериев MetC (Adult Treatment Panel (АТР) III, 2005г), то есть, диагноз MetC верифицировать при наличии 3-х (один из которых – абдоминальное ожирение) из 5-ти критериев:
 - абдоминального ожирения: за абдоминальное ожирение у кыргызов принимать значения ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин;
 - уровне АД $\geq 130/85$ mmHg, либо приеме гипотензивных средств;
 - концентрации ЛПВП-ХС $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ у женщин, или приеме препаратов, повышающих концентрацию ЛПВП-ХС;
 - повышении триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, или приеме препаратов, снижающих уровень триглицеридов;
 - глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л, или приеме гипогликемических средств.
2. Рекомендовать использование шкалы FINDRISC в качестве доступного неинвазивного инструмента для прогнозирования MetC в группе пациентов высокого риска и для выявления недиагностированных случаев MetC в клинической практике.
3. Определение носительства Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ -адренорецепторов у этнических кыргызов может служить дополнительным генетическим детерминантом высокого риска развития MetC.
4. У пациентов с наличием нескольких компонентов MetC, в особенности с АГ, целесообразно проводить ультразвуковую оценку сонных артерий. При выявлении утолщения комплекса интима-медиа сосудистой стенки, в том числе у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, необходимо проводить профилактические мероприятия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28(4). – P. 629-636.
2. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // *Diabet Med.* – 2006. – Vol. 23(5). - P.: 469-480.
3. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *J Am Med Assoc.* - 2001. – Vol. 285. – P.: 2486-2497.
4. Asghari G., Hasheminia M., Heidari A., et al. Adolescent metabolic syndrome and its components associations with incidence of type 2 diabetes in early adulthood: Tehran lipid and glucose study // *Diabetol Metab Syndr.* - 2021; 13: 1.
5. Zhou Y., Fu L., Sun J., et al. Association Between Metabolic Syndrome and an Increased Risk of Hospitalization for Heart Failure in Population of HFpEF // *Front Cardiovasc Med.* - 2021. – Vol. 8: 698117.
6. Li X., Zhai Y., Zhao J., et al. Impact of Metabolic Syndrome and Its Components on Prognosis in Patients With Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis // *Front Cardiovasc Med.* - 2021; 8: 704145.
7. Hirode G., Wong R.J. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA.* – 2020. - Jun 23; 323(24). - P. 2526–2528.
8. Piko P., Dioszegi J., Sandor J., Adany R. Changes in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components as Well as in Relevant Preventive Medication between 2006 and 2018 in the Northeast Hungarian Population // *J Pers Med.* - 2021. – Jan 11(1): 52.
9. Nowicki G.J., Ślusarska B., Naylor K., et al. The Relationship Between the Metabolic Syndrome and the Place of Residence in the Local Community on the

- Example of the Janów Lubelski District in Eastern Poland: A Population-Based Study // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2021. – 14. – P.: 2041–2056.
10. Krishnamoorthy Y., Rajaa S., Murali S., et al. Prevalence of metabolic syndrome among adult population in India: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2020. – 15(10): e0240971.
 11. Nikbakht H-A., Rezaianzadeh A., Seif M., et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among a population-based study in south of Iran, PERSIAN Kharameh cohort study // *Clinical Epidemiology and Global Health.* – 2020. – 8(3). – P.:478-483.
 12. Arrifano G.P., Alvarez-Leite J.I., Macchi B.M., et al. Living in the Southern Hemisphere: Metabolic Syndrome and Its Components in Amazonian Riverine Populations // *J Clin Med.* – 2021. – Aug 10(16). – P.: 3630.
 13. Liu B., Chen G., Zhao R., et al. Temporal trends in the prevalence of metabolic syndrome among middle-aged and elderly adults from 2011 to 2015 in China: the China health and retirement longitudinal study (CHARLS) // *BMC Public Health.* – 2021. – 21: 1045.
 14. Nakajima K., Iwane T., Higuchi R., et al. Kanagawa Investigation of the Total Check-up Data from the National database (KITCHEN): protocol for data driven population-based repeated cross-sectional and 6-year cohort studies // *BMJ Open.* – 2019. – 9:e023323.
 15. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition // *The Lancet.* – 2005. – № 366(9491). – P. 1059–1062.
 16. The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome: Definition and criteria of metabolic syndrome // *J Jpn Soc Intern Med.* – 2005. – Vol. 94. – P. 794 – 809.
 17. Мейманалиев Т.С. Реформирование здравоохранения Кыргызстана: место кардиологии в деятельности семейного врача // *Центрально-Азиатский медицинский журнал.* – 2002. – № 6. – С. 302 - 305.

18. Amouzegar A., Mehran L., Hasheminia M., et al. The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: Tehran Lipid and Glucose Study // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2017. – Vol. 33(1) – P. e2819 - e2828.
19. Lidén E., Karlsson B., Torén K., et al. Metabolic syndrome – a risk factor for all-cause disability pension: a prospective study based on the Swedish WOLF cohort // *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health.* – 2020. - V. 46. - №4. - P. 402–409.
20. Rundek T., White H., Boden-Albala B., et al. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study // *J Cardiometab Syndr.* – 2007. – Vol. 2(1). – P. 24-29.
21. Pollex R.L., Al-Shali K.Z., House A.A., et al. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2006. – Vol. 4. – P. 28-35.
22. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., et al. Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease in the Metabolic Syndrome Prospective data from the Bruneck Study // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (4). – P. 1251-1257.
23. Herder M., Arntzen K.A., Johnsen S.H., et al. The metabolic syndrome and progression of carotid atherosclerosis over 13 years. The Tromsø study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 77.
24. Pietri P., Vlachopoulos C., Vyssoulis G., et al. Macro- and microvascular alterations in patients with metabolic syndrome: sugar makes the difference // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37. – P. 452–456.
25. Scuteri A., Laurent S., Cucca F., et al.; Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. - Vol. 22(4). – P. 486-491.
26. Iglseider B., Cip P., Malaimare L., et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1212–1217.

27. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis // *Intern Med.* – 2005. – Vol. 44. – P. 1232–1238.
28. Grundy S.M., Abate N., Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? // *Am J Med.* – 2002. – V. 113. – P. 25S–29S.
29. Grundy S.M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome // *Am J Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 25F–29F.
30. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications // *J Diabet Complicat.* – 2000. – Vol. 14. – P. 154–174.
31. Thomas G.N., Tomlinson B., Chan J.C.N., et al. An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome // *Am J Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – P. 745 – 752.
32. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287(3). – P. 356 – 359.
33. Onat A., Sansoy V. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among turks: its prevalence and impact on coronary risk // *Arch Turk Soc Cardiol.* – 2002. – Vol. 30. – P. 8-15.
34. Azizi F., Salehi P., Etemadi A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran lipid and glucose study // *Diab Res Clin Pract.* – 2003. – Vol. 61. – P. 29–37.
35. Ramachandran A., Snehalatha C., Satyavani K., et al. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2003. – Vol. 60. – P. 199–204.

36. Chuang S.Y., Chen C.H., Chou P. Prevalence of metabolic syndrome in a large health check-up population in Taiwan // *J Chin Med Assoc.* – 2004. – V. 67. – P. 611–620.
37. Kim E.S., Han S.M., Kim Y.I., et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea // *Diabet Med.* – 2004. – Vol. 21. – P. 1141 – 1143.
38. Enkhmaa B., Shiwakua K., Anuurada E., et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the Third Report of the National Cholesterol Educational Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) and the modified ATP III definitions for Japanese and Mongolians // *Clin Chim Acta.* – 2005. – Vol. 352. – P. 105 – 113.
39. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D., et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120. – P. 366–380.
40. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2020. – Vol. 76(25). – P.:2982-3021.
41. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., et al. Mortality From Ischemic Heart Disease // *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* – 2019. – Vol. 12(6):e005375.
42. Bakunina N., Gil A., Polushkin V., et al. Health of refugees and migrants from former Soviet Union countries in the Russian Federation: a narrative review // *International journal for equity in health.* – 2020. – Vol. 19(1):180.
43. Stender S. Industrially produced trans-fat in popular foods in 15 countries of the former Soviet Union from 2015 to 2016: a market basket investigation // *BMJ Open.* - 2019. – Vol. 9(2):e023184.
44. Aringazina A., Kuandikov T., Arkhipov V. Burden of the cardiovascular diseases in Central Asia // *Cent Asian J Glob Health.* – 2018. – Vol. 7(1):321.

45. Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study // *The Lancet (British edition)*. – 2020. – Vol. 395(10226). – P.:785-94.
46. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. - Sep 16;390(10100). – P.:1151-1210.
47. Polupanov A.G., Khalmatov A., Altymysheva A., et al. The prevalence of major cardiovascular risk factors in a rural population of the Chui region of Kyrgyzstan: The results of an epidemiological study // *Anatol J Cardiol*. – 2020. – Vol.24(3). – P.:183-191.
48. Mendis, Shanthi, Puska, Pekka, Norrving, B, World Health Organization, World Heart Federation. et al. (2011). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control* / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
49. Leigh Shaw-Taylor. An introduction to the history of infectious diseases, epidemics and the early phases of the long-run decline in mortality // *Economic History Review*. – 2020. – Vol. 73(3). - P. E1–E19.
50. Eggleston K, Jain R. Cost-effective interventions to prevent non-communicable diseases: increasing the evidence base in India and other low- and middle-income settings // *BMC medicine*. – 2020. – Vol. 18(1):379.
51. Di Daniele N. The Role of Preventive Nutrition in Chronic Non-Communicable Diseases // *Nutrients*. - 2019. – Vol. 11(5):1074.
52. Gao B., Wang F., Zhu M., et al. Cardiovascular health metrics and all-cause mortality and mortality from major non-communicable chronic diseases among Chinese adult population // *International journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 313. – P.:123-128.

53. Mendis S., Puska P., Norrving B. World Health Organization, World Heart Federation. et al. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
54. Tremblay J.C., Ainslie P.N. Global and country-level estimates of human population at high altitude. Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS // 2021. - Vol. 118(18) e2102463118.
55. Beall C.M. High-altitude adaptations // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 14–15.
56. Reynafarje C., Lozano R., Valdivieso J. The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspects // Blood. – 1959. – Vol. 14. – P. 433–455.
57. Mairbäurl H, Gassmann M, Muckenthaler MU. Geographical ancestry affects normal hemoglobin values in high-altitude residents // J Appl Physiol (1985). – 2020. - 1;129(6). – P.: 1451-1459.
58. Hirschler V., Maccallini G., Aranda C., et al.; on behalf of San Antonio de los Cobres Study Group. Dyslipidemia without obesity in indigenous argentinean children living at high altitude // J Pediatr. – 2012. – Vol. 161. – P. 646–651.
59. Rupert J.L., Hochachka P.W. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes // J Exp Biol. – 2001. – Vol. 204. – P. 3151–3160.
60. Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1132–1146.
61. Anderson J.D., Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? // High Alt Med Biol. – 2011. – Vol. 12. – P. 45–55.
62. Hirschler V. Cardiometabolic risk factors in native populations living at high altitudes // Int J Clin Prac. – 2016. – Vol. 70. – P. 113-118.
63. Mirrakhimov M.M., Aitbaev K.A., Murataliev T.M., Kim N.M. Issledovanie vozmozhnosti korrektsii aterogennykh dislipoproteinemiï gornoklimaticheskim

- lecheniem [Possibility of correcting atherogenic dyslipoproteinemia by the mountain climate treatment] // *Kardiologia*. – 1991. – Vol.31(3). – P.:8-10.
64. Woolcott O.O., Gutierrez C., Castillo O.A., et al. Inverse association between altitude and obesity: a prevalence study among andean and low-altitude adult individuals of Peru // *Obesity*. – 2016. – Vol. 24. – P. 929–937.
65. Voss J.D., Allison D.B., Webber B.J., et al. Lower obesity rate during residence at high altitude among a military population with frequent migration: a quasi-experimental model for investigating spatial causation // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – P. e93493.
66. Díaz-Gutiérrez J., Martínez-González M.Á., Pons Izquierdo J.J., et al. Living at higher altitude and incidence of overweight/obesity: prospective analysis of the SUN cohort // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. - P. e0164483.
67. Norboo T., Stobdan T., Tsering N., et al. Prevalence of hypertension at high altitude: cross-sectional survey in Ladakh, Northern India 2007-2011 // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007026.
68. Lopez-Pascual A., Bes-Rastrollo M., Sayón-Orea C., et al. Living at a geographically higher elevation is associated with lower risk of metabolic syndrome: prospective analysis of the SUN cohort // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–9.
69. Burtscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review // *Aging Dis*. – 2014. – Vol. 5. – P. 274–280.
70. Ezzati M., Horwitz M.E., Thomas D.S., et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties // *J Epidemiol Commun Health*. – 2012. – Vol. 66. – P. e17.
71. Youk A.O., Buchanich J.M., Fryzek J., et al. An ecological study of cancer mortality rates in high altitude counties of the United States // *High Alt Med Biol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 98–104.

72. Bigham A.W., Wilson M.J., Julian C.G., et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude // *Am J Hum Biol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 190–197.
73. Valverde G., Zhou H., Lippold S., et al. A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – P. e0125444.
74. Fujimoto N., Matsubayashi K., Miyahara T., et al. The risk factors for ischemic heart disease in Tibetan highlanders // *Jpn Heart J.* – 1989. – Vol. 30. – P. 27–34.
75. de Mendoza S., Nucete H., Ineichen E., et al. Lipids and lipoproteins in subjects at 1,000 and 3,500 meter altitudes // *Arch Environ Health.* – 1979. – Vol. 34. – P. 308–311.
76. Sharma S. Clinical, biochemical, electrocardiographic and noninvasive hemodynamic assessment of cardiovascular status in natives at high to extreme altitudes (3000m-5500m) of the Himalayan region // *Indian Heart J.* – 1990. – Vol. 42. – P. 375–379.
77. Mohanna S., Baracco R., Seclén S. Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population // *High Alt Med Biol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 245–255.
78. Huan Gao, Jianfang Xu, Li Zhang, et al. Effects of Living High-Training Low and High on Body Composition and Metabolic Risk Markers in Overweight and Obese Females // *BioMed Research International.* – 2020. - Vol. 2. – P. 1-9. Article ID 3279710
79. Domínguez Coello S., Cabrera De León A., Bosa Ojeda F., et al. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude // *Int J Epidemiol.* – 2000. – Vol. 29. – P. 65–70.
80. Fronck K., Alexander N. Sympathetic activity, lipids accumulation, and arterial wall morphology in rabbits at high altitude // *Am J Physiol.* – 1986. – Vol. 250. – P. R485–R492.

81. Férézou J., Richalet J.P., Coste T., Rathat C. Changes in plasma lipids and lipoprotein cholesterol during a high altitude mountaineering expedition (4800 m) // *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* – 1988. – Vol. 57. – P. 740–745.
82. Schobersberger W., Schmid P., Lechleitner M., et al; Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome // *Eur J Appl Physiol.* – 2003. – Vol. 88. – P. 506–514.
83. Férézou J., Richalet J.P., Sérougne C., et al. Reduction of postprandial lipemia after acute exposure to high altitude hypoxia // *Int J Sports Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 78–85.
84. Baibas N., Trichopoulou A., Voriadis E., et al. Residence in mountainous compared with lowland areas in relation to total and coronary mortality. A study in rural Greece // *J Epidemiol Community Health.* – 2005. – Vol. 59. – P. 274–278.
85. Hart J. Heart disease death rates in low versus high land elevation counties in the U.S. // *Dose Response.* – 2015. – V. 13 (1). – P. 1-8.
86. Faeh D., Gutzwiller F., Bopp M.; Swiss National Cohort Study Group. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 495–501.
87. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective // *Br J Nutr.* – 2005. – Vol. 94. – P. 483-492.
88. Holick M.F., Chen T.C., Lu Z., et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story // *J Bone Miner Res.* – 2007. – Vol. 22(suppl 2). – P. V28–V33.
89. Faeh D., Moser A., Panczak R., et al.; Swiss National Cohort Study Group. Independent at heart: persistent association of altitude with ischaemic heart disease mortality after consideration of climate, topography and built environment // *J Epidemiol Community Health.* – 2016. – Vol. 70. – P. 798–806.

90. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., et al. 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. – Vol.109. – P.433–438.
91. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Med*. – 2011. – Vol. 9. – P. 48.
92. Rossner S. Eskil Kylin (1885–1974) // *Obes Rev*. – 2009. – V. 10. – P. 362.
93. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // *Am J Clin Nutr*. – 1956. – V. 4(1). – P. 20–34.
94. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia // *Z Gesamte Inn Med*. – 1977. – V. 32(8). – P. 124–128.
95. Singer P. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias // *Z Gesamte Inn Med*. – 1977. – V. 32(9). – P. 129–133.
96. Phillips G.B. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease // *Am J Med*. – 1978. – V. 65(1). – P. 7–11.
97. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37(12). – P. 1595-1607.
98. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.
99. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population // *Canadian Medical Association journal (CMAJ)*. – 2019. – Vol. 191(5):E141.
100. Jaspers Faijer-Westerink H., Kengne A.P., Meeks K.A.C., et al. Prevalence of metabolic syndrome in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-

- analysis // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. – 2020. – Vol. 30(4). – P.:547-65.
101. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 // *Int J Mol Sci.* - 2022. – Vol. 23(2): 786.
102. Beltran-Sanchez H., Harhay M.O., Harhay M.M., et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010 // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – V. 62. – P. 697–703.
103. Gao W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – V. 32(5). – P. 757–762.
104. Pandit K., Goswami S., Ghosh S., et al. Metabolic syndrome in South Asians // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – V. 16(1). – P. 44–55.
105. Mabry R.M., Reeves M.M., Eakin E.G., et al. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review // *Diabet Med.* – 2010. – V. 27(5). – P. 593–597.
106. Lee S.R., Cha M.J., Kang D.Y., et al. Increased prevalence of metabolic syndrome among hypertensive population: ten years' trend of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Int J Cardiol.* – 2013. – V. 166(3). – P. 633–639.
107. Unno M., Furusyo N., Mukae H., et al. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome—the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) // *J Atheroscler Thromb.* – 2012. – V. 19(5). – P. 462–470.
108. Gu D., Reynolds K., Wu X., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China // *Lancet.* – 2005. – V. 365(9468). – P. 1398–1405.

109. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H., et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. – 2005. – V. 112(20). – P. 3066–3072.
110. Scuteri A., Najjar S.S., Morrell C.H., et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study // *Diabetes Care*. – 2005. – V. 28(4). – P. 882–887.
111. Sattar N., McConnachie A., Shaper A.G., et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies // *Lancet*. – 2008. – V. 371(9628). – P. 1927–1935.
112. Liu M., Wang J., Jiang B., et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a Chinese elderly population: 2001–2010 // *PLoS One*. – 2013. – V. 8(6). – P. e66233.
113. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of **metabolic syndrome** and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals // *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 May 15;188:109924.
114. Miller J.M., Kaylor M.B., Johannsson M., et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 National Health and Nutrition Examination Survey // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2014. – Vol. 12(10). – P. 527–532.
115. Bijari M., Jangjoo S., Emami N., et al. The Accuracy of Visceral Adiposity Index for the Screening of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // *International journal of endocrinology*. – 2021. – Vol. 2021. – P.:1-14.
116. Liu F., He J., Wang H., et al. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction // *Obesity surgery*. – 2020. – Vol. 30(12). – P.: 5086-100.
117. Bergman R.N., Kim S.P., Hsu I.R., et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk // *Am J Med*. – 2007. – V. 120(2 Suppl 1). – P. S3–8.

118. Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients*. – 2013. – V. 5(4). – P. 1218–1240.
119. Nikolic D., Katsiki N., Montalto G., et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches // *Nutrients*. – 2013. – V. 5(3). – P. 928–948.
120. Subramanian S., Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – V. 1821(5). – P. 819–825.
121. Gupta A., Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? // *Biosci Trends*. – 2010. – V. 4(5). – P. 204–212.
122. Reaven G.M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2011. – V. 13(4). – P. 238–243.
123. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews // Endocrinology*. – 2019. – Vol. 15(9). – P.: 507-24.
124. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism // *J Atheroscler Thromb*. – 2011. – V. 18(8). – P. 629–639.
125. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J., et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the Obesity Society and the American Society of Hypertension // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – V. 21(1). – P. 8–24.
126. Barber T.M., Kyrou I., Randevara H.S., et al. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22(2):546.
127. King R.A., Rotter J.I., Motulsky A.G. Approach to genetic basis of common diseases // *Oxf Monogr Med Genet*. – 2002. – Vol. 44(1). – P. 3–17.

128. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., et al. The metabolic syndrome // *Endocr Rev.* – 2008. – Vol. 29(7). – P. 777–822.
129. Mirrakhimov A.E., Lunegova O.S., Kerimkulova A.S., et al. Cut off values for abdominal obesity as a criterion of metabolic syndrome in an ethnic Kyrgyz population (Central Asian region) // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol. 22. – 11:16.
130. Mirrakhimov E.M., Kerimkulova A.S., Lunegova O.S., et al. The association of leptin with dyslipidemia, arterial hypertension and obesity in Kyrgyz (Central Asian nation) population // *BMC Res Notes.* – 2014. – Vol. 7.- 411.
131. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S., et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation.* – 2004. – Vol. 7. – N. 110(10). – P. 1245-1250.
132. Hunt K.J., Resendez R.G., Williams K., et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study // *Circulation.* – 2004. – Vol. 7. - N. 110(10). – P. 1251-1257.
133. de Simone G., Devereux R.B., Chinali M., et al; Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30(7). – P. 1851-1856.
134. Fadini G.P., Coracina A., Inchiostro S., et al. A stepwise approach to assess the impact of clustering cardiometabolic risk factors on carotid intima-media thickness: the metabolic syndrome no-more-than-additive // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2008. – Vol. 15(2). – P. 190-196.
135. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. - 10;385(9963). – P.:117-171.

136. Randrianarisoa E., Rietig R., Jacob S., et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling // *Vasa*. – 2015. – Vol. 44(6). – P. 444-450.
137. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima—Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – Vol. 21(2). – P. 93—111.
138. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987—1993 // *Am J Epidemiol*. – 1997. – Vol. 146(6). – P. 483—494.
139. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima—media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. – 2007. – Vol. 459-67.
140. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96(5). – P. 1432-1437.
141. O’Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson Jr S.K, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340(1). – P. 14-22.
142. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima—media thickness consensus (2004—2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences // *Cerebrovasc Dis*. – 2007. – Vol. 23(1). – P. 75-80.
143. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31(14). – P.:1682-9.

144. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1399–1406.
145. Wendelhag I., Gustavsson T., Suurkula M., et al. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system // *Clin Physiol*. – 1991. – Vol. 11. – P. 565-577.
146. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2007. – Vol. 27. – P. 341-345.
147. Tardif J.C., Heinonen T., Orloff D., et al. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113(25). – P. 2936-2942.
148. Staub D., Meyerhans A., Bundi B., et al. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness // *Circulation*. – 2006. – Vol. 37(3). – P. 800-805.
149. Cuspidi C., Meani S., Valerio C., et al. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome // *Am J Hypertens*. – 2007. – Vol. 20(3). – P. 296-303.
150. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A., et al; ARIC Study Group. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26(3). – P. 386-391.
151. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30(4). – P. 841-850.
152. O’Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27(2). – P. 224-231.

153. Urbina E.M., Srinivasan S.R., Tang R., et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study) // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 953-958.
154. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C., et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43(8). – P. 1388-1395.
155. Wald D.S., Bestwick J.P. Carotid ultrasound screening for coronary heart disease: results based on a meta-analysis of 18 studies and 44,861 subjects // *J Med Screen.* – 2009. – Vol. 16(3). – P. 147-154.
156. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., et al. Carotid intima—media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(15). – P. 1600—1607.
157. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E., et al. Does carotid intima—media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56(24). – P. 2006—2020.
158. Amarenco P., Labreuche J., Lavalley P., et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35(12). – P. 2902-2909.
159. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H., et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357(9256). – P. 577-581.
160. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J., et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima—media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33(2). – P. 572-577.

161. Crouse J.R. III. Imaging atherosclerosis: state of the art // *J Lipid Res.* – 2006. – Vol. 47(8). – P. 1677-1699.
162. Crouse J.R. III, Raichlen J.S., Riley W.A., et al; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 28. – N. 297(12). – P. 1344-1353.
163. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S., et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 3. – N. 358(14). – P. 1431-1443.
164. Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A., et al. Association of carotid artery intima—media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116(1). – P. 32—38.
165. Lefkowitz R.J., Willerson J.T. Prospects for cardiovascular research // *JAMA.* – 2001. – Vol. 7;285(5). – P.:581-7.
166. Gardener H., Beecham A., Cabral D., et al. Carotid plaque and candidate genes related to inflammation and endothelial function in Hispanics from northern Manhattan Study // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(4). – P. 889-96.
167. Gardener H., Caunca M.R., Dong C., et al. Ultrasound Markers of Carotid Atherosclerosis and Cognition: The Northern Manhattan Study // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48(7). – P. 1855-1861.
168. Korcarz C.E., DeCara J.M., Hirsch A.T., et al. Ultrasound detection of increased carotid intima-media thickness and carotid plaque in an office practice setting: does it affect physician behavior or patient motivation? // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1156–1162.
169. Hlatky M.A., Greenland P., Arnett D.K., et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2408–2416.

170. Hirode G., Wong R.J. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016 // JAMA. – 2020. - V.323. – Issue 24. – P. 2526 – 2528.
171. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. - 2001. – Vol. 24. – P. 683-689.
172. Kaneko K., Yatsuya H., Li Y., et al. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for the incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese individuals: Aichi Worker's Cohort Study. Journal of diabetes investigation. 2020;11(5):1163-9.
173. Bovolini A., Juliana Garcia J., Andrade M.A., et al. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med 2021; 42(03): 199-214.
174. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R., et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial // Ann Intern Med. - 2005. – Vol. 142. – P. 611-619.
175. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N Engl J Med. 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
176. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1343–1350.
177. Vermunt P.W., Milder I.E., Wielaard F., et al. A lifestyle intervention to reduce Type 2 diabetes risk in Dutch primary care: 2.5- year results of a randomized controlled trial // Diabet Med. – 2012. – Vol. 29. – P. e223–231.
178. Costa B., Barrio F., Cabre J.J., et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 1319–1328.

179. Icks A., Haastert B., Gandjour A., et al. Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000 // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2120–2128.
180. Bang H., Edwards A.M., Bombback A.S., et al. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 151. – P. 775–783.
181. Heikes K.E., Eddy D.M., Arondekar B., et al. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1040–1045.
182. Hippisley-Cox J., Coupland C., Robson J., et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore // *BMJ*. - 2009. - 338:b880.
183. Kahn H.S., Cheng Y.J., Thompson T.J., et al. Two riskscoring systems for predicting incident diabetes mellitus in U.S. adults age 45 to 64 years // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150. – P. 741–751.
184. Lindstrom J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 725–731.
185. Joshi S.R. Indian Diabetes Risk Score // *J Assoc Physicians India*. – 2005. – Vol. 53. - P. 755–757.
186. Glumer C., Carstensen B., Sandbaek A., et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 727–733.
187. Guasch-Ferre M., Bullo M., Costa B., et al. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e33437.
188. Aekplakorn W.A., Bunnag P., Woodward M., et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1872–1877.

189. Doi Y., Ninomiya T., Hata J., et al. Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japan // *Diabet Med.* – 2012. – Vol. 29. – P. 107–114.
190. Rathmann W., Martin S., Haastert B., et al. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000 // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 436–441.
191. Soriguer F., Valdes S., Tapia M.J., et al. Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain Pizarra Study // *Med Clin (Bare).* – 2012. – Vol. 138. – P. 389-390.
192. Hellgren M.I., Petzold M., Bjorkelund C., et al. Feasibility of the FINDRISC questionnaire to identify individuals with impaired glucose tolerance in Swedish primary care. A cross-sectional population-based study // *Diabet Med.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1501–1505.
193. Makrilakis K., Liatis S., Grammatikou S., et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece // *Diabetes Metab.* - 2011. – Vol. 37. – P. 144-151.
194. Janghorbani M., Adineh H., Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a Screening Tool for the Metabolic Syndrome // *Rev Diabet Stud.* – 2013. – Vol. 10. - P. 283-292.
195. Saaristo T., Peltonen M., Lindström J., et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome // *Diab Vasc Dis Res.* - 2005. – Vol. 2. – P. 67-72.
196. Rodríguez M.G., Saldaña M.R., Leyva J.M.A., et al. The FINDRISC questionnaire capacity to predict diabetes mellitus II, arterial hypertension and comorbidity in women from low-and-middle-income countries // *Health care for women international.* – 2020. – Vol. 41(2). – P.:205-26.

197. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Med Clin North Am.* – 2004. – Vol. 88. – P. 787-835.
198. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians // *N Engl J Med.* -1993. – Vol. 329. – P. 1988-1992.
199. Laakso M., Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 293-302.
200. Fizekova M., Jauhiainen R., Stančáková A., et al. Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Drug-Treated Hypertension and Cardiovascular Disease: A Follow-Up Study of the METSIM Cohort // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(11). – P. e0166584.
201. Franciosi M., De Berardis G., Rossi M.C., et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study // *Diabetes Care.* -2005. – Vol. 28. – P. 1187–1194.
202. Bergmann A., Li J., Wang L., Schulze J., et al. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population // *Horm Metab Res.* – 2007. – Vol. 39. – P. 677–682.
203. Tankova T., Chakarova N., Atanassova I., et al. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2011. - Vol. 92. – P. 46-52.
204. Alssema M., Vistisen D., Heymans M.W., et al. The evaluation of screening and early detection strategies for type 2 diabetes and impaired glucose tolerance (DETECT-2) update of the Finnish diabetes risk score for prediction of incident type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1004–1012.
205. Winkler G., Hidvegi T., Vandrofi G., et al. Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared for by general practitioners in

- Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire // *Med Sci Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 67–72.
206. Lin J.W., Chang Y.C., Li H.Y., et al. Cross-sectional validation of diabetes risk scores for predicting diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease in Taiwanese // *Diabetes Care.* - 2009. – Vol. 32. – P. 2294-2296.
207. Garcia-Alcala H., Genestier-Tamborero C.N., Hiraes-Tamez O., et al. Frequency of diabetes, impaired fasting glucose, and glucose intolerance in high-risk groups identified by a FINDRISC survey in Puebla City, Mexico // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2012. – Vol. 5. – P. 403–406.
208. Wang J., Zhang R.Y., Chen R.P., et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a high-risk Chinese population // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 633.
209. Alebiosu O.C., FAMILONI O.B., Ogunsemi O.O., et al. Community based diabetes risk assessment in Ogun state, Nigeria // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 653–658.
210. Barengo N.C., Acosta T., Arrieta A., et al.; the DEMOJUAN study group. Screening for people with glucose metabolism disorders within the framework of the DEMOJUAN project (DEMONstration area for primary prevention of type 2 diabetes, JUAN Mina and Barranquilla, Colombia) // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2013. – Vol. – 2.
211. Ku G.M., Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines // *Prim Care Diabetes.* – 2013. – Vol. 7. – P. 249–259.
212. Schwarz P.E., Schwarz J., Schuppenies A., et al. Development of a diabetes prevention management program for clinical practice // *Public Health Rep.* - 2007. – Vol. 122. – P. 258-226.
213. Costa B., Barrio F., Pinol J.L., et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score

- (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy // *BMC Med.* - 2013. – Vol. 11. – P. 45.
214. Wang J., Stancakova A., Kuusisto J., et al. Identification of undiagnosed type 2 diabetic individuals by the Finnish diabetes risk score and biochemical and genetic markers: a population-based study of 7232 Finnish men // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2010. – Vol. 95. – P. 3858-3862.
215. Schwarz P.E., Li J., Reimann M., et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance and progression towards type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. – Vol. 94. – P. 920-926.
216. Li J., Bergmann A., Reimann M., et al. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome // *Horm Metab Res.* - 2009. – Vol. 41. – P. 98-103.
217. Brodovicz K.G., Dekker J.M., Rijkkelijkhuizen J.M., et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance but not reduced beta-cell function, by classical and model-based estimates // *Diabetic Med.* - 2011. – Vol. 28. – P. 1078-1081.
218. Moldobaeva M.S., Vinogradova A.V., Esenamanova M.K. Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Development in the Native Population of Low- and High-Altitude Regions of Kyrgyzstan: Finnish Diabetes Risk Score Questionnaire Results // *High Alt Med Biol.* – 2017. – Vol. 18(4). – P. 428-435.
219. Lands A.M., Luduena F.P., Buzzo H.J. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol // *Life Sci.* – 1967. – Vol. 6. – N.21. – P. 2241 – 2249.
220. Harms H.H., Zaagsma J., De Vente J. Differentiation of beta-adrenoceptors in right atrium, diaphragm and adipose tissue of the rat, using stereoisomers of propranolol, alprenolol, nifenalol and practolol // *Life Sci.* – 1977. – Vol. 21. – N.1. - P. - 123–128.
221. Blue D.R., Bond R.A., Adham N., et al. Antagonist characterization of atypical beta adrenoceptors in guinea pig ileum: blockade by alprenolol and

- dihydroalprenolol // J Pharmacol Exp Ther. – 1990. – Vol. 252. – N.3. – P. 1034 – 1042.
222. Croci T., Cecchi R., Tarantino A., et al. Inhibition of rat colon motility by stimulation of atypical beta-adrenoceptors with new gut-specific agents // Pharmacol Res Commun. - 1988. – Vol. 20. – N.2. – P. 147 – 151.
223. Tan S., Curtis-Prior P.B. Characterization of the betaadrenoceptor of the adipose cell of the rat // Int J Obes. – 1983. – Vol. 7. – N. 5. – P. 409 – 414.
224. Arch J.R., Ainsworth A.T., Cawthorne M.A., et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for antiobesity drugs // Nature. – 1984. – Vol. 309. – N.5964. – P.163–165.
225. Emorine L.J., Marullo S., Briend-Sutren M.M., et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor // Science. – 1989. - Vol. 245. – N.4922. – P.1118 – 1121.
226. Rodriguez M., Carillon C., Coquerel A., et al. Evidence for the presence of beta 3-adrenergic receptor mRNA in the human brain // Brain Res Mol Brain Res. – 1995. – Vol. 29. – N.2. – P. 369 – 375.
227. Deng C., Paoloni-Giacobino A., Kuehne F., et al. Respective degree of expression of beta 1-, beta 2- and beta 3-adrenoceptors in human brown and white adipose tissues // Br J Pharmacol. – 1996. –Vol.118. – N.4. – P.929 – 34.
228. Coman O.A., Păunescu H., Ghiță I., et al. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches // Romanian J of Morphology and Embryology. – 2009. – Vol.50. – N.2. – P.169 – 179.
229. Керимкулова А.С. Роль В3-адренорецепторов в организме // Известия ВУЗов. – 2011. - №1. – С.: 67-71.
230. Керимкулова А.С., Миррахимов Э.М., Алдашев А.А. Генетические риск факторы метаболического синдрома // Наука и Новые технологии и инновации. – 2011. - №5. – С.:73-79.
231. Керимкулова А.С. Trp64Arg полиморфизм гена В-3-адренорецепторов // Вестник КРСУ. - 2012. - Т. 12. - № 9. - С. 71-74.

232. Yoshida T., Sakane N., Wakabayashi Y., et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of CL 316,243, a highly specific beta 3-adrenoceptor agonist in yellow KK mice // *Life Sci.* – 1994. – Vol. 54. – P. 491 – 498.
233. Himms-Hagen J., Cui J., Danforth Jr.E., et al. Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. R1371 – 1382.
234. Fliers E., Kreier F., Voshol P.J., et al. White adipose tissue: getting nervous // *J Neuroendocrinol.* – 2003. – Vol.15. – P.1005 – 1010.
235. Hausberg M., Morgan D.A., Mitchell J.L., et al. Leptin potentiates thermogenic sympathetic responses to hypothermia: a receptor-mediated effect // *Diabetes.* – 2002. – Vol.51. – P.2434 – 2440.
236. Inokuma K., Okamatsu-Ogura Y., Omachi A., et al. Indispensable role of mitochondrial UCP1 for antiobesity effect of beta3-adrenergic stimulation // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. E1014 – 1021.
237. Rehnmark S., Kopecky J., Jacobsson A., et al. Brown adipocytes differentiated in vitro can express the gene for the uncoupling protein thermogenin: effects of hypothyroidism and norepinephrine // *Exp Cell Res.* – 1989. – Vol. 182.– N.1.– P. 75–83.
238. Dicker A., Astrom G., Wahlen K., et al. Primary differences in lipolysis between human omental and subcutaneous adipose tissue observed using in vitro differentiated adipocytes // *Horm Metab Res.* – 2009. – Vol. 41. – P.350 – 355.
239. Valet P., Grujic D., Wade J., et al. Expression of human alpha 2- adrenergic receptors in adipose tissue of beta 3-adrenergic receptor-deficient mice promotes diet-induced obesity // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – N. 44. – P. 34797–34802.
240. Collins S., Cao W., Robidoux J. Learning new tricks from old dogs: beta-adrenergic receptors teach new lessons on firing up adipose tissue metabolism / *Mol Endocrinol.* – 2004. – Vol.18. – N.9. – P. 2123 – 2131.

241. De Souza C.J., Burkey B.F. Beta 3-adrenoceptor agonists as anti-diabetic and anti-obesity drugs in humans // *Curr Pharm Des.* – 2001. – Vol.7. – N.14. – P. 1433 – 1449.
242. Lafontan M., Arner P. Application of in situ microdialysis to measure metabolic and vascular responses in adipose tissue // *Trends Pharmacol Sci.* – 1996. – Vol.17. – N.9. – P.309 – 313.
243. Enocksson S., Shimizu M., Lonnqvist F., et al. Demonstration of an in vivo functional beta 3- adrenoceptor in man // *J Clin Invest.* – 1995. – Vol.95. – N.5. – P.2239 – 2245.
244. Weyer C., Gautier J.F., Danforth Jr.E. Development of beta 3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes—an update // *Diabetes Metab.* – 1999. – Vol. 25. – P. 11–21.
245. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues // *Ann Med.* – 1995. – Vol.27. – N.4. – P.435 – 438.
246. Katzmarzyk P., Perusse L., Bouchard C. Genetics of abdominal visceral fat levels // *Am J Hum Biol.* – 1999. – Vol.11. – P.225 – 235.
247. Zaagsma J., Nahorski S.R. Is the adipocyte b-adrenoceptor a prototype for the recently cloned atypical b3-adrenoceptor? // *Trends Pharmacol Sci.* – 1990.– Vol. 11. – P. 3–7.
248. Lofontan M., Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function // *J Lipid Res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1057–1091.
249. Proenza A.M., Poissonnet C.M., Ozata M. et al. Association of sets of alleles of genes encoding b3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2000. – V. 24. – P. 93-100.
250. Collins S., Daniel K.W., Rohlf E.M. Depressed expression of adipocyte β -adrenergic receptors is a common feature of congenital and diet-induced obesity in rodents // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1999. – Vol.23. – P.669–677.

251. Arch J.R., Wilson S. Prospects for beta 3-adrenoceptor agonists in the treatment of obesity and diabetes // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1996. – Vol.20. – P. 191 – 199.
252. De Souza C.J., Hirshman M.F., Horton E.S. CL-316,243, a beta3-specific adrenoceptor agonist, enhances insulin-stimulated glucose disposal in nonobese rats // *Diabetes.* – 1997. – Vol.46. – P.1257 – 1263.
253. Liu Y.L., Cawthorne M.A., Stock M.J. Biphasic effects of the beta-adrenoceptor agonist, BRL 37344, on glucose utilization in rat isolated skeletal muscle // *Br J Pharmacol.* – 1996. – Vol. 117. – P.1355 – 1361.
254. Milagro F.I., Gomez-Ambrosi J., Forga L., et al. A beta3-adrenergic agonist increases muscle GLUT1/ GLUT4 ratio, and regulates liver glucose utilization in diabetic rats // *Diabetes Obes Metab.* – 1999. – Vol. 1. – N. 2. – P. 97 – 104.
255. Chernogubova E., Cannon B., Bengtsson T. Norepinephrine increases glucose transport in brown adipocytes via beta3-adrenoceptors through a cAMP, PKA, and PI3-kinase-dependent pathway stimulating conventional and novel PKCs // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – N.1. – P.269 – 280.
256. Liu X., Perusse F., Bukowiecki L.J. Mechanisms of the antidiabetic effects of the beta 3-adrenergic agonist CL-316243 in obese Zucker-ZDF rats // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol.274. – P. R1212 – R1219.
257. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement // *Curr Opin Cardiol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1-6.
258. Alshammary A.F., Alharbi K.K., Alshehri N.J., et al. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies // *Int J Environ Res Public Health.* - 2021 Feb; 18(4): 1773.
259. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. - 38(3):e3502.

260. Teran-Garcia M., Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2007. – Vol. 32. – P. 89-114.
261. Bellia A., Giardina E., Lauro D., et al. ‘The Linosa Study’: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol.19. – P.455–61.
262. Ursino M.G., Vasina V., Raschi E., et al. The β 3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives // *Pharmacol Res.* – 2009. – Vol. 59. – P.221–234.
263. Krief S., Strosberg A.D., Nyberg S., et al. Tissue distribution of β 3-adrenergic receptor mRNA in man // *J Clin Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 344-349.
264. Lönnqvist F., Krief S., Strsberg A.D., et al. A pathogenic role of visceral fat β 3-adrenoceptors in obesity // *J Clin Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 1109–1116.
265. Clément K., Manning B.S., Basdevant A., et al. Gender effect of the Trp64Arg mutation in the β 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity // *Diabetes Metab.* – 1997. – Vol. 23. – P. 424-427.
266. Li L.S., Lönnqvist F., Luthman H., et al. Phenotypic characterization of the Trp64Arg polymorphism in the β 3-adrenergic receptor gene in normal weight and obese subjects // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 857-860.
267. Clement K., Vaisse C., Manning B.S., et al. Genetic variation in the β 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol.333. – P.352–354.
268. Walston J., Silver K., Bogardus C., et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic-receptor-gene // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 343–347.
269. Widen E., Lehto M., Kanninen T., et al. Association of a polymorphism in the β 3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 348-351.
270. Walston J., Silver K., Hilfiker H., et al. Insulin response to glucose is lower in individuals homozygous for the Arg64 variant of the beta-3-adrenergic receptor // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4019–4022.

271. Perfetti R., Hui H., Chamie K., et al. Pancreatic beta-cells expressing the Arg64 variant of the beta(3)-adrenergic receptor exhibit abnormal insulin secretory activity // *J Mol Endocrinol.* – 2001. – Vol. 27. – P. 133–144.
272. Strosberg A.D. Association of β 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status // *Trends Pharmacol Sci.* – 1997. – Vol. 18. – P. 449–454.
273. Umekawa T., Yoshida T., Sakane N., et al. Trp64Arg mutation of β 3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes // *Diabetes.* – 1999. – Vol.48. – P.117–120.
274. Vrydag W., Alewijnse A.E., Michel M.C. Do gene polymorphisms alone or in combination affect the function of human β 3-adrenoceptors? // *Br J Pharmacol.* – 2009. – Vol. 156. – P. 127–134.
275. Snitker S., Odeleye O.E., Hellmer J., et al. No effect of the Trp64Arg β 3-adrenoceptor variant on in vivo lipolysis in subcutaneous adipose tissue // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – P. 838–842.
276. Lawes C.M, Melis M.G., Secchi G., et al. The Trp64Arg β 3-adrenergic receptor amino acid variant confers increased sensitivity to the pressor effects of noradrenaline in Sardinian subjects // *Clin Sci.* – 2002. – Vol. 103. – P. 397–402.
277. Christiansen C., Poulsen P., Beck-Nielsen H. The Trp64Arg mutation of the adrenergic β 3 receptor gene impairs insulin secretion: a twin study // *Diabet Med.* – 1999. – Vol.16. – P.835–840.
278. Urhammer S.A., Clausen J.O., Hansen T., et al. Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene // *Diabetes.* – 1996. – Vol.45. – P.1115–1120.
279. Janssen J.A., Koper J.W., Stolk R.P., et al. Lack of associations between serum leptin, a polymorphism in the gene for the β 3-adrenergic receptor and glucose tolerance in the Dutch population // *Clin Endocrinol.* – 1998. – Vol.49. – P.229–234.

280. Dunajska K., Lwow F., Milewicz A., et al. β 3-Adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women // *Gynecol Endocrinol.* – 2008. – Vol.24. – P.133–138.
281. Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y., et al. Polymorphism of Trp64Arg in β 3-adrenergic receptor gene and serum LDL-cholesterol concentrations in healthy Japanese // *Ann Clin Biochem.* – 2008. – Vol.45. – P.313–315.
282. Ueno T., Takahashi Y., Matsumoto T., et al. Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsomal triglyceride transfer protein and beta3 adrenergic receptor genes // *Med Sci Monit.* – 2007. – Vol.13. – P. BR112–BR118.
283. de Luis D.A., Aller R., Izaola O., et al. Relation of Trp64Arg polymorphism of β 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients // *Ann Nutr Metab.* – 2008. – Vol.52. – P.267–271.
284. Gjesing A.P., Andersen G., Borch-Johnsen K., et al. Association of the β 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: studies of 7605 middle-aged white people // *Mol Genet Metab.* – 2008. – Vol.94. – P. 90–97.
285. Allison D.B., Heo M., Faith M.S., et al. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3 adrenergic receptor with body mass index // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1998. – Vol.22. – P.559–66.
286. Kurokawa N., Young E.H., Oka Y., et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals // *Int J Obes.* – 2008. – Vol.32. – P.1240–1249.
287. Morita E., Taniguchi H., Sakaue M. Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male // *Exp Diabetes Res.* – 2009. - Vol. 2009. - P.605139.

288. Zhu L.Y., Hu L.Y., Li X.L. A prospective study of the relationship between Trp64Arg beta3-adrenergic receptor gene polymorphism and metabolic syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2008. – Vol.47. – P.811–814.
289. Kadowaki H., Yasuda K., Iwamoto K., et al. A mutation in the b3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1995. – Vol. 215. – P. 555–560.
290. Gagnon J., Mauriege P., Roy S., et al. The Trp64Arg mutation of the b3-adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec family study and Swedish obese subjects cohorts // *J Clin Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2086–2093.
291. Oeveren van-Dybicz A.M., Vonkeman H.E., Bon M.A.M., et al. B3-adrenergic receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in a Caucasian population // *Diabetes, Obesity and Metab.* – 2001. – Vol. 3. – P. 47-51.
292. Керимкулова А.С., Лунегова О.С., Бекташева Э.Э., и др. Ассоциация T455C полиморфизма гена аполипопротеина С-3 с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением // *Вестник КГМА*–2014. - №2 – С.55-61.
293. Керимкулова А.С., Лунегова О.С., Неронова К.В., и др. Ассоциация Trp64Arg полиморфизма гена В3-адренорецепторов с атерогенной дислипидемией в группе этнических кыргызов // *Вестник КГМА.* – 2014. - №2 – С. 46 - 50.
294. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
295. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.

296. Kerimkulova A.S., Lunegova O.S., Mirrakhimov A.E., Abilova S.S., Nabiev M.P., Neronova K.V., Bektasheva E.E., Toktomamatov U.M., Esenbekova J.E., Mirrakhimov E.M. Association between the intima-media thickness of the extracranial carotid arteries and metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzs // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – 22;18(1):199.
297. European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. MRC – European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70 – 99%) or with mild (0 – 29%) carotid stenosis // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P. 1235–1243.
298. Kengne A.P., Limen S.N., Sobngwi E., et al. Metabolic syndrome in type 2 diabetes: comparative prevalence according to two sets of diagnostic criteria in sub-Saharan Africans // *Diabetol Metab Syndr.* – 2012. – V. 31;4(1)22.
299. Ahmed A., Khan T.E., Yasmeen T., et al. Metabolic syndrome in type 2 diabetes: comparison of WHO, modified ATPIII & IDF criteria // *J Pak Med Assoc.* – 2012 – Vol. 62(6). – P.:569-574.
300. Ramachandran A., Mary S., Yamuna A., et al. High prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors associated with urbanization in India // *Diabetes Care.* – 2008. – V. 31. – P. 893-898.
301. Orces C.H., Gavilanez E.L. The prevalence of metabolic syndrome among older adults in Ecuador: Results of the SABE survey // *Diabetes Metab Syndr.* – 2017. – V. 11. – Suppl. 2. – P. S555-S560.
302. Rahim A., Abu-Rmeileh N., Hussein A., et al. Obesity and selected comorbidities in an urban Palestine population // *Int J Obs Rel Met Dis.* – 2001. – V. 25. – P. 1736-1740.
303. El Bilbeisi A.H., Shab-Bidar S., Jackson D., et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Related Factors among Adults in Palestine: A Meta-Analysis // *Ethiop J Health Sci.* – 2017. – V. 27(1). – P. 77-84.

304. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2013. – V. 1281(1). – P. 123-140.
305. Jamee A., Abed Y., Abutawila H. Risk Factors of Metabolic Syndrome among Clinic Patients in Gaza-Palestine // *American Journal of Cardiovascular Disease Research*. – 2013. – V. 1(1). – P. 20-24.
306. Abdul-Rahim H.F., Husseini A., Bjertness E., et al. The metabolic syndrome in the West Bank population an urban-rural comparison // *Diabetes care*. – 2001. – V. 24(2). – P. 275-279.
307. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // *Diabetes*. – 1998. – 1998. 47. – P. 1643-1649.
308. Rantala A.O., Kauma H., Lilja M., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects // *J Intern Med*. – 1999. – V. 245. – P. 163 - 174.
309. Osuji C.U., Nzerem B.A., Dioka C.E., et al. Metabolic syndrome in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATP III, the Nnewi experience // *Niger J Clin Pract*. – 2012. – V. 15. – P. 475-480.
310. Gaede P., Vedel P., Larsen N., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. – 2003. – V. 348. – P. 383-393.
311. Kokkinos P.F., Holland J.C., Narayan P., et al. Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. A dose-response relationship // *Arch Intern Med*. – 1995. – Vol. 155. – P. 415 - 420.
312. Thomas G.N., Ho S.Y., Janus E.D., et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population // *Diabet Res Clin Practice*. – 2005. – V. 67. – P. 251–257.

313. Jacobson T.A., Case C.C., Roberts S., et al. Characteristics of US adults with the metabolic syndrome and therapeutic implications // *Diabet Obes Metab.* – 2004. – Vol. 6. – P. 353–362.
314. Kozan O., Oguz A., Abaci A., et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults // *Eur J Clin Nutrition.* – 2007. – Vol. 61. – P. 548-553.
315. Das U.N.D. Metabolic syndrome X is common in South Asians, but why and how? // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18. – P. 774–776.
316. Gupta R., Deedwania P.C., Gupta A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population // *Int J Cardiol.* – 2004. – V. 97. – P. 257–261.
317. Kaliev M.T., Meimanaliev T.S., Djumagulova A.S., et al. Prevalence of noncommunicable diseases risk factors in the Kyrgyz Republic // *Ter Arkh.* – 2018. – V. 14. - N. 90(1). – P. 45-48.
318. Kurabayashi T., Carey D.G.P., Morrison N.A. The b3adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is over presented in obese women: effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45. – P. 1358-1363.
319. Astrup A., Raben A., Buemann B., et al. Fat metabolism in the prediction to obesity // *Ann NY Acad Sci.* – 1997. – Vol. 827. – P. 417–428.
320. Büettner R., Schäffler A., Arndt H. et al. The Trp64Arg polymorphism of the b3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2892-2897.
321. Ghosh S., Langefeld C.D., Allyn D. et al. The W64R variant of the b3-adrenergic receptor is not associated with type II diabetes or obesity in a large Finnish sample // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P. 238-244.
322. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., et al. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene with body mass index // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2441–2444.

323. Kurokawa N., Nakai K., Kameo S., et al. Association of BMI with the b3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis // *Obes Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 741–745.
324. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E et al. Association of Trp64Arg mutation of the b3-adrenergic-receptor with type 2 diabetes and body weight gain // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 349-352.
325. Walston J., Silver K., Shuldiner A.R. The b3-adrenergic receptor and susceptibility to obesity, the insulin resistance syndrome, and non insulin-dependent diabetes mellitus In Spiegel AM. ed. *Contemporary Endocrinology: G Proteins, Receptors, and Disease.* Totowa, NJ: Humana Press Inc., 1997. – P. 301-318.
326. Kim J.Y., Choi E.Y., Mun H.S., et al. Usefulness of metabolic syndrome score in the prediction of angiographic coronary artery disease severity according to the presence of diabetes mellitus: relation with inflammatory markers and adipokines // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – V. 12. – P. 140.
327. Fujisawa T., Ikegami H., Yamato E., et al. Trp64Arg mutation of beta3-adrenergic receptor in essential hypertension: insulin resistance and the adrenergic system // *Am J Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P. 101-105.
328. Tonolo G., Melis M.G., Secchi G., et al. Association of Trp64Arg b3-Adrenergic-receptor gene polymorphism with essential hypertension in the Sardinian population // *J Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 33-38.
329. Corella D., Guillern M., Portolers O., et al. Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the b3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 348–360.
330. Oksanen L., Mustajoki P., Kaprio J., et al. Polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene in morbid obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1996. – Vol. 20. – P. 1055-1061.

331. Keys A. Coronary heart disease in seven countries // Nutrition. – 1997. – Vol. 13(3). – P. 250-252.
332. Martinez R., Soliz P., Mujica O.J., et al. The slowdown in the reduction rate of premature mortality from cardiovascular diseases puts the Americas at risk of achieving SDG 3.4: A population trend analysis of 37 countries from 1990 to 2017 // J Clin Hypertens (Greenwich). -2020 Aug; 22(8): 1296–1309.
333. Ciccone M.M., Bilianou E., Balbarini A., et al. Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex' // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2013. – Vol. 14(10). – P. 757-766.
334. Roberson L.L., Aneni E.C., Maziak W., et al. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 8. - N.14. 14.
335. Noda H., Iso H., Yamashita S., et al. Defining Vascular Disease (DVD) Research Group. Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non-metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis // J Atheroscler Thromb. – 2011. – Vol. 18. – P. 504–512.
336. Lee J., Ma S., Heng D., et al. Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome? Ischemic heart disease risk in the Singapore Cardiovascular Cohort Study // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 343–347.
337. Yasuda T., Matsuhisa M., Fujiki N., et al. Is central obesity a good predictor of carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes with metabolic syndrome? // Endocrine J. – 2007. – Vol. 54. – P. 695–702.
338. Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda E., et al. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals // Hypertens Res. – 2005. – Vol. 28. – P. 27–34.

339. 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. – Vol. 32. – P. 2265–2271.
340. Johnson H.M., Douglas P.S., Srinivasan S.R., et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 900–905.
341. Hong E.G., Ohn J.H., Lee S.J., et al. Clinical implications of carotid artery intima media thickness assessment on cardiovascular risk stratification in hyperlipidemic Korean adults with diabetes: the ALTO study // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2015. – Vol. 6;15.-114.
342. Buijsse B., Simmons R.K., Griffin S.J., et al. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes // *Epidemiol Rev*. – 2011. – Vol. 33. – P. 46–62.
343. Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, Vargas-Vázquez A, et al.; Metabolic Syndrome Study Group. The combination of insulin resistance and visceral adipose tissue estimation improves the performance of metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes // *Diabet Med*. – 2020. – Vol. 37(7). – P.:1192-1201.
344. Orchard T.J., Temprosa M., Barrett-Connor E., et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study // *Diabetic Med*. - 2013. – Vol. 30. – P. 46-55.
345. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., et al. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors // *International journal of sports medicine*. – 2021. – Vol. 42(3). – P.:199-214.
346. Griffin S.J., Little P.S., Hales C.N., et al. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice // *Diabetes Metab Res Rev*. - 2000. – Vol. 16. – P. 164-171.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



«УТВЕРЖДАЮ»

Алибаев М.Н.

Руководитель базы внедрения

16 «09» 2021г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ № 1 / 2021

1. **Наименование предложения:** «Способ диагностики метаболического синдрома в зависимости от шкалы FINDRISC в группе этнических кыргызов»
2. **Аннотация:** диагноз метаболического синдрома (MetC) правомерен при условии наличия у пациента трех из пяти критериев: абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии ($\geq 1,69$ ммоль/л), низкого уровня ЛПВП-ХС ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин, $< 1,29$ у женщин), артериальной гипертензии, гипергликемии ($\geq 6,1$ ммоль/л). Согласно эпидемиологическим исследованиям корреляция шкалы FINDRISC с MetC была выявлена на примере европейцев. Исследования взаимосвязи шкалы FINDRISC с MetC у этнических кыргызов никогда ранее не проводились.
3. **Место и время использования предложения:** отделение коронарной болезни сердца и атеросклероза НЦКиТ им. акад. М.М. Миррахимова, 2020-2021 гг.
4. **Патентоспособность:** нет
(нет, рег.№, РП ин-та)
5. **Шифр темы** _____
6. **Предложение** собственное, заимствованное (подчеркнуть или указать источник информации) Makrilakis K., Liatis S., Grammatikou S., Perrea D., Stathi C., Tsiligros P., Katsilambros N. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. Diabetes Metab. 2011 Apr;37(2):144-51.
7. **Эффект от внедрения:** Внедрение способа диагностики MetC с использованием шкалы FINDRISC дополнило арсенал клиницистов в виде простого, быстрого, доступного и неинвазивного диагностического инструмента. Это способствовало своевременному выявлению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском с целью проведения адекватных профилактических мероприятий.
8. **Авторы:** доценты: Керимкулова А.С., Абилова С.С., ассистенты: Лунегова О.С., Алибаева Н.Т., Бекташева Э.Э., Асанбаев А.А., Закиров У.А., профессор Миррахимов Э.М.

(Ф.И.О., должность)

Дата: 17.09.2021г.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



«УТВЕРЖДАЮ»

Диевсадыр М.К.
Руководитель базы внедрения
16 «09» 2021г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ № 2 / 2021

- 1. Наименование предложения:** «Способ оценки комплекса интима-медиа экстракраниального отдела сонных артерий в зависимости от наличия метаболического синдрома в группе этнических кыргызов»
- 2. Аннотация:** Доступным методом оценки состояния сонных артерий является толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, измеряемая с помощью неинвазивного ультразвукового сканирования. ТИМ является важным предиктором цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, согласно эпидемиологическим исследованиям, корреляция ТИМ сонных артерий с МС была выявлена на примере западных популяций, либо при использовании критериев МС по АТР III. Исследования взаимосвязи каротидной ТИМ с метаболическим синдромом у этнических кыргызов никогда ранее не проводились.
- 3. Место и время использования предложения:** отделение коронарной болезни сердца и атеросклероза НЦКиТ им. акад. М.М. Миррахимова, 2015-2016гг.
- 4. Патентоспособность:** нет
(нет, рег.№, РП ин-та)
- 5. Шифр темы** _____
- 6. Предложение** собственное, заимствованное (подчеркнуть или указать источник информации) Eikendal A.L., Groenewegen K.A., Anderson T.J., Britton A.R., Engström G., Evans G.W., et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged < 45 years. Hypertension. 2015; 65(4): 707-13.
- 7. Эффект от внедрения:** Внедрение способа оценки ТИМ экстракраниального отдела сонных артерий в зависимости от наличия МС и числа его компонентов способствовало своевременному выявлению лиц с большей толщиной ТИМ сонных артерий. Это послужило дополнительным диагностическим критерием при отборе лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для проведения адекватных профилактических вмешательств.
- 8. Авторы:** доценты: Керимкулова А.С., Абилова С.С., ассистенты: Лунегова О.С., Алибаева Н.Т., Бекташева Э.Э., Асаналиев Н.Ж., Асанбаев А.С., Закиров У.А., Миррахимов Э.М.

(Ф.И.О., должность)

Дата: 17.09.2021