

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

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

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

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

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

Материал и методы. Проведено амбулаторное обследование 711 клинически здоровых пациентов в возрасте 20-65 лет (327 мужчин и 384 женщины). Средний ИМТ не превышал 34,5 кг/м². Для оценки состояния липидного и углеводного обмена определяли показатели биохимического анализа крови. ИР диагностировали по индексу HOMA-IR, превышающему 2,6 балла.

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

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

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

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

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

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

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

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

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

Material and methods. An outpatient examination of clinically healthy patients aged 20-65 years ($n=711$; 327 men and 384 women) was conducted. The average body mass index did not exceed 34.5 kg/m². Biochemical blood analysis was performed to assess the state of lipid and carbohydrate metabolism. Insulin resistance was diagnosed using HOMA-IR > 2.6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

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

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

следования был одобрен локальным этическим комитетом.

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Ишемическая болезнь сердца.

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

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

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

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

Результаты

Распределение по возрастным группам представлено в табл. 1.

Средний индекс массы тела (ИМТ) и объем талии (ОТ) в 2006-2007 гг. составили в первой возрастной группе $23,8 \pm 3,6$ кг/м² и $87,1 \pm 12,9$ см, во второй – $25,3 \pm 2,6$ кг/м² и $84,7 \pm 10,2$ см, в старшей возрастной группе – $24,3 \pm 3,3$ кг/м² и $80,8 \pm 9,4$ см. Значимых различий по дополнительным факторам риска между возрастными группами получено не было.

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

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

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

Средний возраст пациентов через пять лет от начала исследования составил $41,9 \pm 10,9$ лет для мужчин и $43,3 \pm 11,1$ лет – для женщин. Показатель ИМТ и ОТ составили $26,1 \pm 6,2$ кг/м² и $91,6 \pm 10,8$ см; $26,6 \pm 2,9$ кг/м² и $87,4 \pm 9,3$ см; $27,3 \pm 3,4$ кг/м² и $85,8 \pm 11,1$ см в изучаемых возрастных группах, соответственно.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

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

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

Литература

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

Поступила: 23.12.2014
Принята в печать: 13.02.2015