

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шавшин Дмитрий Александрович

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ
КАЛИНИНГРАДА

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор Карпенко М.А.

Санкт-Петербург - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	14
1.1 Понятие «Метаболический синдром»: определение, предрасполагающие факторы, патофизиология, методы диагностики, клиническое значение.....	14
1.2 Эпидемиология метаболического синдрома.....	19
1.3 Генетический аспект метаболического синдрома.....	24
1.4 Заключение.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования.....	31
2.2 Определение уровня глюкозы, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, общего холестерина.....	34
2.3 Методика идентификации ДНК гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, гена, кодирующего фактор транскрипции 7.....	35
2.4 Используемые критерии метаболического синдрома.....	36
2.5 Определение индекса массы тела.....	38
2.6 Статистическая обработка полученных результатов.....	39
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА КАЛИНИНГРАДА.....	40
3.1 Основная характеристика выборки в городе Калининграде.....	40
3.2 Распространенность отдельных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в г. Калининграде.....	44
3.2.1 Распространенность курения.....	44
3.2.2 Распространенность активного образа жизни.....	46
3.2.3 Распространенность артериальной гипертензии.....	46
3.2.4 Распространенность абдоминального ожирения, индекса массы тела.....	50
3.2.5 Сочетание распространенности артериальной гипертензии и абдоминального ожирения.....	56
3.2.6 Распространенность дислипидемии.....	60
3.2.7 Распространенность нарушений углеводного обмена.....	65

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИХ РАЗЛИЧНЫХ СОЧЕТАНИЙ В КАЛИНИНГРАДЕ.....	70
4.1 Распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома.....	70
4.2 Распространенность метаболического синдрома в г.Калининграде.	76
4.3 Корреляция компонентов метаболического синдрома.....	85
ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИЯ ГЕНА ТРАСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЦИНКА ТИПА 8, ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 С ОТДЕЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КАЛИНИНГРАДЕ.....	90
5.1 Сравнительный анализ распределения АА, АТ, ТТ генотипов гена, асоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609).....	91
5.2 Сравнительный анализ распределения GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372).....	93
5.3 Сравнительный анализ распределения СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (rs13266634).....	96
Глава 6. АССОЦИАЦИЯ ГЕНА ТРАСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЦИНКА ТИПА 8, ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА КАЛИНИНГРАДА.....	100
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день самой актуальной проблемой во всем мире является высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и как следствие - все силы направлены на профилактику и уменьшение воздействия факторов риска (ФР) на развитие угрожающих жизни заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Изучены многие механизмы, лежащие в основе ССЗ, и установлено, что сочетание нескольких ФР у одного пациента качественно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007). Среди ФР в последние годы большое внимание уделяется метаболическому синдрому (МС) (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007; Grundy S.M. et al., 2005; Assmann G. et al., 2007; Alberti K.G. et al., 2010).

На сегодняшний день существует множество понятий метаболического синдрома (МС), но все эти определения содержат основные факторы риска ССО - абдоминальное ожирение (АО), артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию, дислипидемию. Очевидное несовершенство критериев диагностики порождало различные споры и дебаты вокруг понятия МС. Это обусловлено в том числе, региональными особенностями значений отдельных ФР, входящих в понятие МС (Bloomgarden Z.T., 2003).

С 1998 года при изучении МС было предложено более 10 критериев данного синдрома (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007). Непостоянство критериев диагностики МС позволяет отнести множество больных как в группу здоровых, так и наоборот (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007). Распространенность МС возрастает по мере того, как его критерии становятся все более гибкими, поэтому необходимы более жесткие критерии МС, имеющие связь с ССЗ. Таким критерием, в частности, может являться уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) или гиперхолестеринемии,

который также имеет четкую связь его с сердечно-сосудистой смертностью (Tikhonoff V. et al., 2005).

Несовершенство диагностики компонентов МС, например, ужесточение критериев АГ с АДс>140/АДд>90 мм.рт.ст. (ВОЗ, 1998-1999) до АДс>130/АДд>85 мм.рт.ст. (NCEP, 2005) привело к тому, что количество пациентов с АГ увеличилось на 24,0%, а то, что критерием гипергликемии стал уровень глюкозы > 5,6 ммоль/л вместо > 6,1 ммоль/л, привело к возрастанию больных с нарушенной толерантностью к глюкозе на 109,0% и все эти респонденты попадают в когорту пациентов с МС (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007; Tikhonoff V. et al., 2005).

В целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 39,5% в 2006 году. Распространенность избыточной массы тела (ИМТ >25 кг/м²) увеличивается с возрастом с 11,0% и 15,5% в возрастной группе 20 лет у мужчин и женщин до 53,6% и 77,0% соответственно в возрастной группе 60 лет (Шальнова С.А. с соавт., 2006).

Полученные данные по распространенности, как синдрома, так и отдельных его компонентов в самых различных регионах планеты невозможно практически сопоставить ввиду отсутствия стандартизации в проводимых исследованиях (Шляхто Е.В. с соавт., 2009).

В последнее время прогностическое значение МС, как самостоятельного ФР ССО, служит предметом научных дискуссий. Распространенность синдрома и его критериев в некоторых популяциях, в том числе и в России, практически не известны (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007), в частности и в городе Калининграде.

Как известно, частота распространенности различных компонентов МС неодинакова: в большинстве популяций наиболее часто встречаются ожирение и АГ, реже - нарушения липидного обмена и гипергликемия (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007).

Выявление и наблюдение пациентов с МС возможно непосредственно на врачебном приеме ввиду простоты диагностики МС. Большинство больных с АО,

имеющих АГ, при дальнейшем обследовании имеют еще хотя бы один компонент МС. Это позволяет выделять АО (диагностируемое по окружности талии) и АГ как два основных компонента МС, тогда как другие компоненты являются дополнительными, диагностика которых требует более углубленного обследования (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007).

МС в последние годы стал также предметом изучения молекулярной генетики. Описано большое количество генетических полиморфизмов, принимающих участие в развитии отдельных компонентов синдрома – АГ, ожирения, липидных нарушений, инсулинорезистентности (Pravenec M., 2004; Groop L., 2007; Kurtz T.W. et al., 2008). При этом до сих пор остается не ясным, имеет ли МС общие молекулярно-генетические детерминанты, или его отдельные компоненты наследуются независимо и сам синдром является сочетанием неблагоприятных вариантов множества генетических детерминант. Кроме того, роль отдельных генов и их взаимодействия в различных популяциях может существенно различаться, что может быть объяснено популяционными различиями в распространенности и прогностическом значении самого синдрома.

В то же время накоплены данные о четкой связи компонентов МС и самого МС в ряде популяций с генами, функция которых в генезе метаболических нарушений представляется не всегда ясной (ген, ассоциированный с ожирением и увеличением массы жировой ткани (FTO), ген трансмембранного переносчика цинка типа 8 (SLC30A8), ген, кодирующий фактор транскрипции 7 (TCF7L2). При этом ассоциация данных генов с МС в Калининграде не изучалась. Влияние гена FTO на риск избыточной массы тела и ожирения показано во многих исследованиях (Groop L., 2000; Frayling T.M. et al., 2007; , Scott L. et al., 2007; Chang Y.C. et al., 2008). Установлено, что изменения в факторе транскрипции гена TCF7L2 увеличивают риск сахарного диабета 2 типа (Jin T., Liu L., 2008; Florez J.C. et al., 2006; Helgason A. et al., 2007). Известно, что ген SLC30A8 кодирует трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 (Sladek R. et al., 2007). В ряде исследований выявлена зависимость между данным геном и развитием сахарного диабета 2 типа и инсулинрезистентностью (Xu K. et al., 2011). Данные

литературы о связи полиморфизмов данных генов с факторами риска ССЗ и МС противоречивы (Horikoshi M. et al., 2007, Ng M. et al., 2008). В связи с этим изучение FTO, TCF7L2, SLC30A8 генов является актуальной задачей.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом недостаточности и противоречивости существующих на сегодняшний день данных, актуальна комплексная оценка распространенности факторов риска ССО, МС и компонентов МС у жителей Ленинградского района города Калининграда, который отражает характер населения всего эксклава России с исторически сложившейся 100% популяцией из мигрантов.

Согласно данным поисковой системы Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), с 2007 по 2016 год опубликовано множество полнотекстовых статей и резюме, посвященных полиморфизму rs9939609 гена FTO, полиморфизму rs13266634 гена SLC30A8, полиморфизму rs12255372 гена TCF7L2. В отечественной литературе встречаются лишь единичные исследования. Согласно ресурсам научной электронной библиотеки eLibrary.ru, за период с 2008 по 2016 год опубликовано всего 69 работ, посвященных данным генам. Ассоциация различных метаболических показателей с АА, АТ, ТТ генотипами гена FTO (полиморфизм rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипами гена SLC30A8 (полиморфизм rs13266634), GG, GT, ТТ генотипами гена TCF7L2 (полиморфизм rs12255372) оценивалась только в 20 русскоязычных работах. Данные, полученные исследователями, противоречивы. Исследований, посвященных полиморфизму rs9939609 гена FTO, полиморфизму rs13266634 гена SLC30A8, полиморфизму rs12255372 гена TCF7L2 и их ассоциации с различными метаболическими показателями, в Калининграде не проводилось.

Таким образом, определение встречаемости МС и различных его компонентов, изучение особенностей индивидуальных генетических и метаболических профилей жителей города Калининграда для раннего выявления

и профилактики ССЗ является актуальной проблемой современной кардиологии с учетом отсутствия единого мнения о влиянии исследуемых генов на развитие компонентов МС и малочисленность отечественных данных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить распространенность сердечно-сосудистых факторов риска и значение молекулярно-генетических детерминант в развитии метаболического синдрома и его компонентов у жителей города Калининграда.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценить встречаемость метаболического синдрома и его отдельных компонентов в выборке жителей города Калининграда.
2. Изучить распределение АТ, АА, ТТ генотипов гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (полиморфизм rs13266634), GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (полиморфизм rs12255372) в выборке жителей города Калининграда.
3. Сопоставить распространенность АТ, АА, ТТ генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634), GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) у больных метаболическим синдромом и без метаболического синдрома в выборке жителей города Калининграда.

4. Сопоставить антропометрические показатели, уровни артериального давления, глюкозы крови и показатели липидного спектра крови у носителей АТ, АА, ТТ генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634), GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) у жителей города Калининграда.
5. На основании комплексного анализа выявить молекулярно-генетические детерминанты метаболического синдрома и его компонентов в выборке жителей города Калининграда.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлена распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда: наиболее распространенными были гиперхолестеринемия, курение, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия.

Установлена распространенность отдельных генотипов исследуемых генов с учетом половой, возрастной принадлежности и наличия метаболического синдрома и его компонентов.

Впервые проведена оценка метаболического статуса среди жителей города Калининграда. Установлена ассоциация определенных компонентов метаболического синдрома с АА генотипом гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), с СТ генотипом гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634).

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Знание распространенности отдельных компонентов метаболического синдрома и изучаемых генотипов и аллелей генов позволит оценить уже имеющиеся нарушения метаболизма и проводить профилактику потенциально возможных, предложить специализированные профилактические программы первичной и вторичной профилактики развития и хронизации сердечно-сосудистых заболеваний в Калининграде.

Установлено, что носительство AA генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), СТ генотипа гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634) ассоциировано со степенью выраженности абдоминального ожирения, гипергликемии, индекса массы тела и дислипидемии.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованная в работе методология базируется на практических основах отечественной и зарубежной кардиологии, статистики и генетики, включает основные принципы обследования пациентов и лабораторные показатели для выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, компонентов и генетических детерминант метаболического синдрома.

Методология исследования включала в себя анализ литературы по теме, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. В работе использовались основные клинические методы исследования с оценкой антропометрических показателей, уровня артериального давления, лабораторных показателей липидного спектра, глюкозы, генетических исследований крови.

Объект исследования: жители Ленинградского района города Калининграда.
Предмет исследования: показатели ассоциации отдельных компонентов метаболического синдрома с исследуемыми генетическими детерминантами.
В ходе выполнения диссертационной работы были использованы принципы доказательной медицины с применением современных клинико-диагностических методов исследования и обработки данных.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В изученной популяции жителей города Калининграда распространенность метаболического синдрома (по критериям Joint Interim Statement) составила 50,3%, наиболее распространенными его компонентами являлись абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, наименее распространенным компонентом – гипергликемия. Гиперхолестеринемия является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей города Калининграда.
2. Распределение AA, AT, TT генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), GG, GT, TT генотипов гена кодирующего фактор транскрипции 7 (полиморфизм rs12255372), CC, CT, TT генотипов гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634) в выборке жителей города Калининграда сопоставимо с распределением этих генотипов в европейской популяции.
3. Носительство AA генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), связано с метаболическим синдромом, высоким уровнем глюкозы крови и более высоким показателем индекса массы тела. Носительство CT генотипа гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634) ассоциировано с абдоминальным ожирением, а С аллеля данного гена - с повышенной вероятностью иметь абдоминальное ожирение.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Работа выполнена на 312 респондентах. Для анализа полученных результатов использовались адекватные статистические методы.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения диссертации представлялись в виде тезисов на Всероссийской научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов (Санкт-Петербург, 2010г.), «От фундаментальных исследований к инновационным медицинским технологиям» (Санкт-Петербург, 2010г.), «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011г.), в виде постерного доклада на 21м Европейском конгрессе по Артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Милан, 2011г.). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации результатов диссертационных работ.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» («СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова») Минздрава России, лечебный процесс ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, обсуждения, выводов. Работа содержит 50 таблиц и 28 рисунков. Указатель литературы включает 136 источников, из них 25 - отечественных и 111 – иностранных.

ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

1.1 ПОНЯТИЕ «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ»: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРЕДРАСПОЛГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Впервые в 1980 году Reaven сформулировал понятие о «Синдроме X», компоненты которого по его мнению объединяет общая этиология – инсулинорезистентность. Синдром X включает, по мнению автора, следующие метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска - артериальная гипертензия (АГ), гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия и гиперинсулинемия (Reaven G.M., 1988). Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила в последующем в 1999г понятие метаболического синдрома (МС), где в качестве главного компонента рассматривалась гипергликемия и/или инсулинорезистентность, а дополнительными его компонентам – артериальная гипертензия, дислипидемии. Меньшую роль играли по мнению экспертов ВОЗ центральное ожирение и микроальбуминурия (World Health Organization, 1999).

Критерии диагностики МС по ВОЗ 1999г:

1. Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа и/или инсулинорезистентность;
2. АГ (более 160 мм рт. ст. систолическое артериальное давление (АД) или более 90 мм рт. ст. диастолическое АД);
3. дислипидемия (триглицериды (ТГ) в плазме крови более 1,7 ммоль/л и/или сниженная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 для женщин);
4. абдоминальное ожирение (АО) (отношение объёма талии (ОТ) к объёму бёдер (ОБ) более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин) и/или ИМТ более 30 кг/м²;

5. микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин более 20 мг/г).

МС диагностируется при наличии первого критерия и двух любых последующих.

В 1999 году сформулированы критерии EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) (Европейской группы по изучению инсулинрезистентности), которые также включали инсулинорезистентность, диагностируемую на основании гиперинсулинемии, но исключались из синдрома инсулинорезистентности пациенты с сахарным диабетом (Шляхто Е.В. с соавт., 2009; Balkau B., Charles M., 1999).

Национальная Образовательная Программа по Холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel – NCEP - АТР III) (США) в 2001 году предложила считать нарушение углеводного обмена равным компонентом МС наряду со всеми другими его компонентами. Для постановки диагноза МС по их мнению служит комбинация любых трех факторов риска, при этом ни один из них не имеет решающего значения, а именно (NCEP, 2001):

1. Окружность талии > 102 см у мужчин и >88 см у женщин,
2. ТГ > 1,7 ммоль/л,
3. АДс > 130 и/или АДд > 85 мм. рт.ст. или проводимая терапия,
4. ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин,
5. Глюкоза сыворотки >6,1 ммоль/л (в модификации 2005 >5,6 ммоль/л).

Эти критерии направлены на выявление больных высокого риска ССО и не имели задачу диагностировать инсулинорезистентность. В 2003 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists - ААСЕ) изменила критерии АТР III, вновь поставив синдром инсулинорезистентности во главу угла (Шляхто Е.В. соавт., 2009; Bloomgarden Z.T., 2003).

Различные определения МС исследуемых популяций без учета возрастных, генетических и других факторов не позволяют правильно оценить полученные факты (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007). Ввиду этого заслугой J. Wang явилось то, что распространенность МС рассмотрена с разных критериев

определения синдрома, но применение разных критериев привело к формированию совершенно разных обследуемых популяционных групп (Wang J. et al., 2007).

Формирование в единое понятие МС из равных по значимости критериев диагностики необходимо в первую очередь для эпидемиологии, ведь комбинация двух и более ФР должна приводить к более существенному возрастанию ССЗ, чем действие этих ФР поодиночке (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007). Однако в работе J. Wang было показано, что сила комбинации нескольких ФР не превышает силу значимости отдельных ее компонентов (Wang J. et al., 2007). Это связано с тем, что любое объединение сразу приводит к потере пациентов за счет снижения его чувствительности. Также, пытаясь оценить относительный риск ССЗ, комбинируя три и более ФР (например, при МС), эти пациенты попадают в группу очень высокого риска, в то время, как пациенты, имеющие один или два ФР (возможно более значимые ФР), будут в группе низкого либо среднего риска (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007). Теория о ведущей роли АО в генезе МС сложилась благодаря исследованиям, которые продемонстрировали связь между величиной ОТ и риском ишемической болезни сердца (Fujioka S. et al., 1987). Благодаря компьютерной томографии выявлена независимую роль накопления висцеральной жировой ткани по сравнению с накоплением подкожного жира в генезе МС (Bonora E. et al, 1992). Абдоминальный тип ожирения по сравнению с избытком подкожного жира оказывает прямые эффекты на липидный и углеводный метаболизм за счет особенностей кровотока при центральном ожирении из висцеральной жировой ткани в систему портальной вены, ускорение процессов липолиза под влиянием катехоламинов (Leenan R. et al., 1992). Ввиду этого необходимо четкое определения понятия МС, а профилактика ССО должна основываться на адекватной коррекции каждого отдельного ФР (Константинов В.О., Сайфулина Я.Р., 2007).

Таким образом, с 2005 года можно проследить две тенденции среди предложенных критериев МС: одна ставит во главу угла наличие инсулинорезистентности и абдоминального ожирения (Шляхто Е.В., Конради

А.О., 2007), благодаря которой сформулированы критерии Международной Федерации сахарного диабета – IDF (International Diabetes Federation) 2005 года: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1. Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л или же проводится гипополипидемическая терапия,
2. ХС ЛПВП $< 1,03/1,29$ ммоль/л для мужчин/женщин соответственно,
3. АДс > 130 и/или АДд > 85 мм рт.ст. или проводится антигипертензивная терапия,
4. Уровень глюкозы в плазме $> 5,6$ ммоль/л.

По данным критериям обязательным компонентом МС является АО, предполагающего наличие единого этиопатогенетического звена, обеспечивающего инсулинорезистентность таких пациентов.

Вторая тенденция в ответ на введение критериев IDF в 2005 году заключается в рассмотрении МС прежде всего с позиций увеличения риска ССО и отталкиваются от критериев АТР III 2001 года (Американская ассоциация Кардиологов (АНА) совместно с Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови (NHLBI) публикуют новый консенсус по МС), в которых все пять критериев являются равнозначными и МС диагностируется при наличии любых из трех компонентов (Шляхто Е.В. с соавт., 2009) и подчеркнута отсутствие обязательного компонента для диагностики МС (Grundy S.M. et al., 2005).

Критерии МС по АНА/ NHLBI (3 из 5 критериев):

1. Округлость талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин;
2. Триглицериды > 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия по поводу гипертриглицеридемии;
3. Снижение ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг/дл (1.3 ммоль/л) у женщин или лекарственная терапия по поводу снижения ХС ЛПВП
4. Артериальная гипертензия > 130 мм.рт.ст. для САД или > 85 мм рт.ст. для ДАД или терапия по поводу АГ;
5. Повышение глюкозы натощак > 100 мг/дл или лекарственная терапия по

поводу гипергликемии.

Наличие ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета и других ассоциированных клинических состояний сразу относит пациента в группу крайне высокого риска и не рассматривает его в рамках МС (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007).

Решением сессии российского филиала Международного института МС (в 2007 году) стало планирование общероссийского национального эпидемиологического исследования по МС. Было решено, что для разработки специфичных для России критериев МС и рекомендаций по тактике ведения необходимо проведение национальных эпидемиологических, клинических и прогностических многоцентровых исследований. Первым таким исследованием стало Национальное Исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии и ожирении (НИКА), в котором принимают участие регионы Российской Федерации (РФ) (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007), в том числе и Калининград.

Цель исследования - анализ эпидемиологии сердечно-сосудистых ФР в Российской Федерации и оценка их прогностического значения для разработки оптимальной стратегии профилактики и лечения ССЗ.

Задачи исследования:

1. Определить оптимальные критерии МС в российской популяции;
2. Выявить особенности эпидемиологии ФР в различных регионах РФ;
3. Определить оптимальную тактику ведения пациентов с сочетанием ФР (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007).

В 2009 году представители IDF и АНА/NHLBI согласились, что АО не должно быть основой для диагностики МС, но оно является одним из пяти критериев МС, а так же присутствие любых 3 из 5 компонентов составляют диагноз МС. Эти результаты были в 2009 году объединены в JIS (Joint Interim Statement, «Совместное предварительное заявление»), которое включало следующие критерии:

1. Абдоминальное ожирение - окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин \geq

80 см;

2. АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт.ст. или проводимая терапия;

3. Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л (или проводимое лечение);

4. Холестерин ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимое лечение);

5. Глюкоза сыворотки натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (или проводимое лечение).

Текущие рекомендации IDF для диагностики АО в настоящее время являются рекомендуемыми в нескольких различных этнических группах и популяциях (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см принята у европейцев, Средиземноморье, некоторые области Африки). В то же время, по рекомендациям АНА/NHLBI диагностика АО ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин приняты в США, европейцев, Канаде. Однако, недавние рекомендации АНА/NHLBI для МС признают увеличенный риск ССЗ и СД при окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и идентифицируют их как дополнительные точки разделения для пациентов с увеличенной инсулинорезистентностью (Alberti K.G. et al., 2010).

1.2 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В некоторых регионах России выполнены исследования, касающиеся распространенности ФР ССЗ и МС (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007). В целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 39,5% (Шальнова С.А. с соавт., 2006). Полученные результаты весьма близки к соответствующим данным обследования населения Нижегородской области, проведенного в 1998 году, где распространенность АГ составила 36,7% (Фомин И.В. с соавт., 2000). В то же время, по литературным данным, отмечается существенная географическая вариабельность этого показателя. Так, среди населения Томска и Москвы распространенность АГ составила: 42,1% и 49%, соответственно (Лазебник Л.Б., с соавт., 2003; Карпов Р.С. с соавт., 2004), тогда

как при обследовании населения Якутска частота АГ была существенно ниже – 25,5% и 29,0%, у мужчин и женщин, соответственно (Корнильева И.В. с соавт., 2003). Распространенность АГ по России среди мужского и женского населения составила 37,2% и 40,4%, соответственно (Шальнова С.А. с соавт., 2006).

В Москве с 1998 года по 2004 год было обследовано более 3 миллионов мужчин и женщин в возрасте от 35 до 55 лет. По результатам ФР обнаружены у 60,7 % пациентов, а повышенный ИМТ является самым часто встречаемым ФР среди трудоспособного населения г. Москвы: у 31,9 % респондентов. Распространенность данного ФР увеличивается параллельно возрасту больных. Повышенный ИМТ в качестве одного ФР отмечен у 44,1 % респондентов, что составляет 54,9 % от всех случаев повышенного ИМТ. АГ составляет 16,2 % от всех респондентов с ФР (у 30,8 % респондентов от всех респондентов с повышенным ИМТ) (Гайнулин Ш.М. с соавт., 2006; Шляхто Е.В. с соавт., 2007).

В Новосибирске было проведено обследование по программе ВОЗ MONICA Кировского района респондентов в возрасте 25-64 года. Отклик населения составил 70 % (1684 человека) (Никитин Ю.П. с соавт., 2001). В итоге распространенность АО составила 66,3%, АГ-30 %, гипергликемии - 7,3 %, снижение ХС ЛПВП - 7,2 % и гипертриглицеридемия - 9,6 %, а у 75,5 % жителей района были обнаружены признаки МС. Три и более компонента МС выявлено у 10,7 % респондентов (Никитин Ю.П. с соавт., 2001; Шляхто Е.В. с соавт., 2007). Обследование жителей Якутии (город Удачный, республики Саха) проведено у 462 мужчин и женщин в возрасте 35-69 лет. Среди «приезжих» респондентов отмечена чрезвычайно высокая распространенность АО (до 48,0 % у женщин и 27,0 % у мужчин), а также высокая распространенность дислипидемии (Кылбанова Е.С. с соавт., 2005; Шляхто Е.В. с соавт., 2007).

По результатам российского исследования, проведенного на случайной выборке взрослого населения в Чебоксарах, 20,6% лиц в возрасте 30 - 69 лет имели МС, причем у женщин он встречался в 2,4 раза чаще, чем у мужчин (Mamedov M. et al., 2007). По результатам обследования мужчин в возрасте от 21 до 61 года, постоянно проживающих в городе Мирном (Республика Саха,

Якутия), МС был выявлен у 30,5% лиц, что указывает на его высокую распространенность в популяции взрослых лиц некоренных национальностей, постоянно проживающих на северных территориях. Наряду с инсулинорезистентностью важную роль в его формировании у жителей Севера играет также лептинорезистентность (Гинсар Е.А. с соавт., 2010).

В Кемеровской области в горной Шории было выполнено эпидемиологическое исследование по МС, которое показало важность этнической принадлежности в отношении данных о распространенности МС (Огарков М.Ю. с соавт., 2004). Было обследовано 1215 человек старше 18 лет (550 шорцев и 665 лиц другой национальности). АО отмечено у 17,9 % лиц других национальностей и только у 2,2 % шорцев, а АГ у шорцев встречалась несколько чаще, чем у лиц другой национальности. В целом распространенность МС была сопоставима, но структура ФР в подгруппах существенно различалась (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007).

В 1995–2001 гг. в городе Москва было проведено исследование по выявлению МС у 500 пациентов с АГ длительностью более 5 лет. МС выявлен у 64 %, а риск ССО был в 5 раз выше, чем у лиц с АГ без сопутствующего МС (Мамедов М.Н. с соавт., 1997, Оганов Р.Г. с соавт., 1998). Анализ выявил, что среди МС наиболее часто встречается сочетание АГ с АО, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП (у 47,0 % пациентов), в то время как эта же комбинация без гипертриглицеридемии, но с высоким уровнем ХС ЛПВП имеет место в 20,0 % случаев. Комбинация АГ, гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП, АО и гипергликемии выявляется у 16,0 % от общего числа больных с МС, а сочетание АГ с АО и гипертриглицеридемией с нормальным уровнем ХС ЛПВП – у 8,0 % (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007).

У жителей города Новосибирска получены данные о распространенности МС по критериям NCEP АТР III на большой выборке – 10000 респондентах. Распространенность МС у населения 45–69 лет составила 26,0 % (18,0 % – у мужчин и 33,0 % – у женщин). Частота МС нарастает от более молодых к

старшим возрастным группам. Распространенность АО и избыточной массы тела составили 34,0% и 31,0% соответственно, АО у женщин – 60,0%, у мужчин – 24,0%. Распространенность гипергликемии составила 18,0%, АГ у мужчин – 67,0%, у женщин – 64,0%, гипертриглицеридемии 26,0% и 31,0%, низкий уровень ХС ЛПВП встречался в 5,3% и 20,8 %, соответственно (Симонова Г.И. с соавт., 2006; Шляхто Е.В. с соавт., 2009).

При оценке распространенности МС критерии IDF оказались в Российской популяции по сравнению с критериями АТР III менее чувствительными (Шляхто Е.В. с соавт., 2009). Следующим важным вопросом является возможность диагностики МС вне наличия АО. Из литературы известно, что около 7,0% пациентов с МС по критериям АТР III имеют МС без ожирения (Шляхто Е.В. с соавт., 2009). Использование в качестве основного критерия синдрома только АО приводит к недооценке большого числа пациентов высокого риска, а использование пороговых значений для ОТ по критериям IDF завышает распространенность МС. АГ является также частым и значимым критерием МС, как и АО, тогда как уровень триглицеридов, ХС ЛПВП и глюкозы могут выступать в качестве дополнительных критериев (Шляхто Е.В. с соавт., 2009).

Нельзя забывать, что кроме АО необходимо оценивать и массу тела, которая может быть избыточной или с ожирением.

Избыточная масса тела – избыточное накопление жира в организме человека, развивается при превышении количества поступления энергии с пищей по энергетической ценности рациона над энергетическими тратами человека. При таком длительном дисбалансе в организме происходят качественные нарушения, характерные для хронического заболевания - ожирения. Ожирение же представляет собой обменно-алиментарное хроническое заболевание, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, являющееся независимым ФР ССЗ, и формирующее «каскад» вторичных ФР. В настоящее время наиболее широко распространенным показателем для оценки степени ожирения является индекс массы тела (индекс Кетле). Расчет ИМТ по индексу Кетле рекомендован ВОЗ более 20 лет назад для

оценки избыточной массы тела в практической работе врача: ИМТ = Масса тела (кг) / рост (м²). Единица измерения – кг/м² Нормальная масса тела соответствует ИМТ 18,5-24,9 кг/м². При величине индексе МТ 25,0 кг/м² масса тела оценивается как избыточная, а 30,0 и более – как ожирение (таблица 1).

Таблица 1 - Классификация величины массы тела (ВОЗ, 1997, 2003)

Классификация	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Недостаточная МТ	<18,5	Низкий для ССЗ
Нормальная МТ	18,5–24,9	Обычный
Избыточная МТ	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I ст.	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II ст.	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III ст.	> 40,0	Чрезвычайно высокий

Расчет индекса Кетле дает наиболее точные величины (ВОЗ, 2003; Национальные клинические рекомендации, 2009).

В 2008 году при обследовании более 10 тысяч человек в России распространенность избыточной МТ (ИМТ >25 кг/м²) увеличивается с возрастом с 11,0% и 15,5% в возрастной группе 20 лет у мужчин и женщин до 53,6% и 77,0% соответственно в возрастной группе 60 лет. Распространенность ожирения (ИМТ>30 кг/м²) среди женщин практически во всех возрастных группах более чем в 2,5 раза выше по сравнению с мужчинами, у которых максимум этого показателя не превышает 15,0%. Распространенность АО (ОТ >102см у мужчин и ОТ > 88см у женщин) с возрастом увеличивается у мужчин с 1,5% в возрастной группе 20 лет до 20,9% в возрасте 80 лет. Распространенность АО у женщин существенно выше, чем у мужчин во всех возрастных группах, достигая максимальных значений (65,2%) в возрасте 60 лет (Шальнова С.А., Деев А.Д., 2008).

В большинстве географически-территориальных популяциях наибольшую распространенность среди компонентов МС имеет АО и АГ (Никитин Ю.П. с соавт., 2001; Огарков М.Ю. с соавт., 2004; Симонова Г.И. с соавт., 2006; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2008). Нарушения липидного обмена встречаются в некоторых популяциях не менее часто, в то время, как гипергликемия обнаруживается реже других компонентов (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007). В исследовании PAMELA (Mancia G. et al., 2007) АГ была самой распространенной составляющей МС (95,4%); затем встречалась гипертриглицеридемия (77,1%), снижение уровня ХС ЛПВП (72,2%), АО (58,5%) и гипергликемия (31,5%). В популяции США в рамках программы NHANES (Ford E.S., 2005) при анализе почти 9 тысяч больных с МС АГ имелась у 34,0% лиц, тогда как АО у 39%, а гипертриглицеридемия у 30% (Конради А.О., 2008).

В оценке эпидемиологических данных распространенности синдрома всегда необходимо учитывать влияние таких демографических показателей как возраст, пол, этническая принадлежность, что не всегда делается при исследованиях. Также, важное значение имеет учитывать образ жизни и питание в отдельных регионах, род занятий и другие факторы, влияющие на риск ССЗ (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007).

1.3 ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время среди генов, обсуждаемых в генезе метаболического синдрома, существует система так называемых гено-кандидатов, которые с теоретических позиций могут иметь отношение к развитию АГ, дислипидемии, ожирения. Среди таких генов находятся гены ренин-ангиотензинового каскада, апобелков, рецепторов к инсулину, липопротеидов, регуляторных белков и ряд других. Однако большинство исследований, изучавших ассоциацию данных генетических полиморфизмов с метаболическим синдромом, не показали значимой связи. Тем не менее, ряд полиморфизмов может иметь отношения к

поражению органов-мишеней при МС – ГЛЖ, почечной дисфункции, поражению стенки артерий. Несколько больший интерес представляет полиморфизм генов бета-адренорецепторов, которые могут иметь отношение к гиперактивности симпатической нервной системы, роль которой в МС доказана. В то же время, накоплены данные о четкой связи компонентов МС и самого МС в ряде популяций с генами, функция которых в генезе метаболических нарушений представляется не вполне ясной – в частности: ген, ассоциированный с ожирением и увеличением массы жировой ткани (АА, АТ, ТТ генотипы гена FTO), ген трансмембранного переносчика цинка типа 8 (СС, СТ, ТТ генотипы гена SLC30A8), ген, кодирующий фактор транскрипции 7 (GG, GT, ТТ генотипы гена TCF7L2). При этом ассоциация этих структурных маркеров с МС в городе Калининграде не изучалась.

В литературе, особенно англоязычной, часто упоминаются изучаемые гены с учетом их полиморфизма таким образом: rs9939609 полиморфизм гена FTO, rs12255372 полиморфизм гена TCF7L2, rs13266634 полиморфизм гена SLC30A8. В британском исследовании TEDS генотипы гена FTO распределялись следующим образом: АА генотип – 14,6%, АТ генотип – 49,2%, ТТ генотип – 36,2%, а в общеевропейском исследовании - АА генотип – 18,2%, АТ генотип – 50,1%, ТТ генотип – 31,7% (Marsaux C.F. et al., 2016). Встречаемость генотипов гена TCF7L2 в европейской популяции составила: GG генотип – 50,6 %, GT генотип – 40,2%, ТТ генотип – 9,2% (Muendlein A. et al., 2011), а, например, в Швеции – 53,4%, 32,5% и 7,1%, соответственно (Paradopolou A. et al., 2011). Распространенность СС, СТ и ТТ генотипов гена SLC30A8 в Германии составила 52,3%, 39,0% и 8,7%, соответственно (Kirchhoff K. et al., 2008).

Каждый компонент МС предположительно мог бы быть ассоциирован с генетическими факторами, думая о том, что генетические факторы могли бы лежать в основе МС независимо друг от друга через более сложные взаимодействия (Groop L., 2000). В то время как точное определение МС обсуждаемо, понятие МС клинически оказывается ценным (Groop L., 2000; Pollex R.L., Hegele R.A., 2006).

Потенциальным кандидатом, лежащим в основе генетической восприимчивости к МС, является ген FTO (fat mass and obesity – избыточной массы и ожирения). Генетические исследования популяции людей нашли полиморфизм по одному нуклеотиду (single-nucleotide polymorphism - SNPs) гена FTO rs9939609, который ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа (Horikoshi M.), ИМТ, ожирением (Groop L., 2000; Scott L. et al., 2006; Frayling T.M. et al., 2007). SNP – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.

Ген FTO кодирует мессенджер рибонуклеиновой кислоты, которая присутствует во многих тканях, но больше всего изобилуя в гипоталамусе - центре контроля баланса энергии. Исследования на мышах показывают, что имеется прямая связь между FTO и весом тела и энергией гомеостаза за счет регулирования кормления и ограничений в еде мышей (Gerken T. et al., 2007). Экспрессия FTO контролируется путем приема пищи и голодом. При исследовании популяций людей, обнаружено влияние гена FTO на развитие ожирения, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию, дислипидемию, но данные, предоставляемые исследователями, противоречивы. Впервые взаимосвязь между SNP гена FTO и СД2 была продемонстрирована в 2007 году в исследовании GWAS (широкогеномные исследования). В дальнейшем было установлено, что эта взаимосвязь реализуется через влияние на ИМТ. Так, T.M. Frayling с соавторами установили, что у носителей А аллеля гена FTO (rs9939609) были большая масса тела и повышенный риск развития ожирения в сравнении с лицами, гомозиготными по Т аллелю. Авторы подчеркивают, что данная взаимосвязь наблюдалась у участников исследования в течение длительного периода наблюдения (с детского и до пожилого возраста) (Frayling T.M. et al., 2007). Похожие результаты были получены в другом исследовании. M. Kaakinen с соавторами проанализировали данные популяционного исследования, проводившегося в северных районах Финляндии с 1966 года, и установили наличие взаимосвязи ИМТ с rs9939609 полиморфизмом гена FTO, которая также

сохранялась в течение всего периода наблюдения за обследуемыми, от момента рождения и до 31-летнего возраста. У обследуемых с АА генотипом ИМТ был больше, чем у участников исследования с другими генотипами (Kaakinen M. et al., 2010).

В мексиканской популяции обнаружено, что маркеры гена FTO rs9939609, rs1421085 и rs17817449 были связаны с ожирением, снижением уровня иммунореактивного инсулина, увеличенным НОМА-IR, увеличенной ИМТ, гипергликемией после ОГТТ, а так же с гиперлептинемией. Аналогичные данные выявлены при исследовании канадской популяции: генетические изменения в локусе FTO способствуют развитию ожирения, утверждают они, а так же инсулинорезистентности и гиперлептинемии. Были проведены множественные исследования на немецкой популяции, и данные представленные учеными не подтвердили ассоциации вышеописанного гена с компонентами МС. Интересно так же и то, что при изменении образа жизни, с целью снижения массы тела, вес уменьшался одинаково эффективно у всех пациентов, независимо от изменений в локусе FTO. На испанской популяции выявлена положительная корреляция полиморфизма rs9939609 с ожирением и отрицательная с уровнем ТГ, ХС и лептином. Следует отметить, что взаимосвязь между ИМТ и SNP гена FTO rs9939609 была продемонстрирована в GWAS исследованиях, проводимых в европейской популяции, однако для других этнических групп (Китай, Япония, Океания) эти данные противоречивы: одни исследователи находят эту взаимосвязь, тогда как другие ее не обнаруживают. М.С. Ng с соавторами в исследовании, проводимом в Восточной Азии, установили, что взаимосвязь между геном FTO и ИМТ у азиатов слабее, чем у представителей европеоидной расы (Ng M.C. et al., 2008). М. Horikoshi с соавторами, проводившие подобное исследование среди населения Японии, не обнаружили взаимосвязи между геном FTO и ИМТ (Horikoshi M. et al., 2007). Они объясняют это тем, что среди японцев встречаемость аллеля А существенно ниже в сравнении с представителями европейской популяции. В китайской популяции изменение аллеля rs9939609 в локусе FTO ассоциировалась с риском развития ожирения и высоким ИМТ (Chang

Y.C. et al., 2008). FTO rs9939609 SNP имеет специфический интерес, так как его наличие было связано с тучностью, определенное независимым исследованием большой кавказской популяции (Groop L., 2000; Frayling T.M. et al., 2007; Scott L. et al., 2007). А также наличие FTO rs9939609 SNP был связан с увеличенным риском для развития МС в многоэтнической популяции (южно-азиаты, китайцы, Oji-Cree (нация канадской провинции), инуиты острова Гренландия), подтверждая, что ассоциация простирается не только на кавказские популяции (Salam A.A. et al., 2008).

Можно предположить, что возможно и в русской популяции людей, которая является достаточно разнородной по этническому и национальному составу, полиморфизм гена FTO влияет на развитие абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и является одним из ведущих факторов каскада метаболических нарушений. Тем более что работ, посвященных изучению распространенности генотипов гена FTO и связи полиморфизмов данного гена с МС, недостаточно.

Ген транскрипционного фактора 7 (TCF7L2) расположен на хромосоме 10q25.3 и кодирует транскрипционный фактор, который является составной частью сигнального пути Wnt. Данный сигнальный путь задействован в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе и β -клеток поджелудочной железы (Jin T., Liu L., 2008). Изменения в факторе транскрипции гена TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), особенно rs7903146, увеличивают риск 2 типа диабета.

Ассоциация между сахарным диабетом 2 типа и изменением в факторе транскрипции гена TCF7L2 была установлена в большом исландском исследовании (Muendlein A. et al., 2011). Полиморфизм по одному нуклеотиду rs7903146 в гене TCF7L2 находится в неравновесном сцеплении с риском появления микросателлитного локуса (is in linkage disequilibrium with the risk microsatellite), и был рекомендован для использования в репликационных исследованиях (Muendlein A. et al., 2011).

В отдельном исследовании предрасположенности к диабету в Программе Предотвращения Диабета Florez J.C. и другие определили, что тот же самый вариант в TCF7L2 был ассоциирован с увеличенным риском заболеваемости диабетом среди людей с нарушенной толерантностью к глюкозе (Florez J.C. et al., 2006). Несколько контрольных исследований имели схожие полученные данные (Cauchi S. et al., 2006; Dancott C. et al., 2006; Groves C. et al., 2006; Saxena R. et al., 2006; Scott L. et al., 2007; Zhang C. et al., 2006).

К настоящему времени доступные данные об TCF7L2 основывались на контролируемо-сравнительном исследовании (case-control comparisons) людей-добровольцев, но не в основной репрезентативной популяции. Полиморфизм SNP rs7903146 в гене TCF7L2 был определенно ассоциирован с диабетом 2 типа в контролируемо-сравнительных (case-control) исследованиях (Helgason A. et al., 2007). David Melzer и его соавторы стремились оценить ассоциации маркера rs7903146 (C/T) полиморфизма с уровнем глюкозы натощак, липидами, распространенностью и осложнениями диабета среди популяции старшего поколения (David M. et al., 2006). Исследование показало, что TCF7L2 rs7903146 полиморфизм ассоциирован с более низкими уровнями инсулина, меньшей окружностью талии, и более низким липидным профилем в пожилой популяции. Пациенты с диабетом, которые являются носителями минорной (второстепенной) аллели менее вероятно, будут иметь признаки метаболического синдрома, но могут испытать больше микроваскулярных осложнений, хотя число случаев было незначительным. Эти полученные данные могут иметь значения для того, чтобы развить подходы к оценке рисков и лечению с учетом генотипа (David M. et al., 2006).

Аналогичные результаты были получены и у пациентов с полиморфизмом rs12255372 гена TCF7L2, из чего были сделаны выводы о том, что эти варианты полиморфизма гена TCF7L2 связаны с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа среди лиц с нарушенной толерантностью к углеводам. При этом риск связан с нарушением работы β -клеток поджелудочной железы, но не с резистентностью к инсулину (Helgason A. et al., 2007).

Ген трансмембранного переносчика цинка типа 8 (SLC30A8) расположен на хромосоме 8q24.11 и кодирует трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 (ZnT-8). Наибольший уровень экспрессии этого гена наблюдается именно в панкреатических β -клетках. ZnT-8 выполняет функцию канала, через который ионы цинка поступают в секреторные везикулы. Внутри везикул ионы цинка образуют комплекс с инсулином, в результате чего инсулин образует гексамерную структуру (Liuzzi J.P. et al., 2004). Т.О., каналы транспорта ионов цинка играют важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина β -клетками (Sladek R. et al., 2007). Мета-анализ 36 исследований ассоциации полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8 выявил значимую зависимость между данным полиморфизмом и развитием сахарного диабета 2 типа и инсулинрезистентностью, но не поддерживает связь между этим полиморфизмом и сахарным диабетом 1 типа (Xu K. et al., 2011).

1.4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что МС и его компоненты широко распространены во всем мире и является угрозой в увеличении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики всех компонентов синдрома и сведение всех имеющихся критериев в одну единую общемировую концепцию определения понятия МС для выработки тактики лечения уже не отдельных компонентов синдрома, а вероятнее всего синдрома в целом. Оценка распространенности компонентов МС в г. Калининграде никогда не проводилось, что является целью настоящего исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть совпадение со многими имеющимися данными по другим регионам России и мира. Также интерес представляют молекулярно-генетические детерминанты в развитии отдельных компонентов МС у жителей города Калининграда.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с результатами переписи населения РФ 2010 г., на 1 января 2010 г. численность населения в г. Калининграде составляла 431500 человек (таблица 2).

Таблица 2 - Численность населения на 1 января 2010 года

Город	мужчины	женщины	Всего
Калининград	199000	232500	431500

Среди городского населения в Калининграде были отобраны случайной выборкой люди по одному району — Ленинградскому. Предварительно были сформированы списки пациентов, из которых были отобраны пациенты в возрасте 25–74 лет. В таблице 3 представлены численности этих списков и доля в процентах от соответствующей исходной численности.

Таблица 3 - Численности исходных списков

Город	Мужчины	женщины	Всего
Калининград	16561; 8,32	23480; 10,10	40041; 9,28

Вместо простой случайной выборки формируются репрезентативные выборки, стратифицированные по полу и возрасту. Для мужчин и женщин выделяются по 5 возрастных групп (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 и 65–74 года) с десятилетним интервалом, начиная с возраста 25 лет, перекрывающие возрастной диапазон от 25 до 74 лет включительно.

Численность этих случайных выборок (т.е. пациентов, прошедших первичное обследование) и их доли в процентах от исходных списков представлена в следующей таблице (таблица 4).

Таблица 4 - Численности случайных выборок

Город	Мужчины	женщины	Всего
Калининград	151; 0,91	161; 0,69	312; 0,78

Далее представлены данные по результатам построения случайной стратифицированной выборки по Калининграду, поскольку эти данные во многом определяют величины весовых коэффициентов, используемых в процессе статистического анализа. В стандартной равномерной случайной выборке во всех подгруппах должны бы быть практически одинаковые процентные доли (таблица 5).

Таблица 5 - Выборка по Калининграду

Возраст	Исходно			Выборка (численность и %)		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
25-34	3925	5113	9038	30; 0,76	30; 0,59	60; 0,66
35-44	3279	4224	7503	32; 0,98	31; 0,73	63; 0,84
45-54	4338	5733	10071	29; 0,67	33; 0,58	62; 0,62
55-64	3235	4813	8048	31; 0,96	37; 0,77	68; 0,84
65-74	1784	3597	5381	29; 1,63	30; 0,83	59; 1,09
Всего:	16561	23480	40041	151; 0,91	161; 0,69	312; 0,78

Важно отметить, что под «обследованием» пациента понималось безусловное получение информации по всем показателям, определяющим как сам метаболический синдром, так и исследуемые факторы риска. Отсутствие данных

хотя бы по одному из этих показателей фактически исключало данного пациента из эпидемиологического исследования. Однако такой пациент безусловно может быть включен в традиционные клинические исследования, направленные на изучение разных типов патологий, или для получения другой информации о состоянии его здоровья.

В исследовании приняли участие респонденты, проживающие на территории Ленинградского района города Калининграда за период с 2009 по 2011 годы и соответствующие критериям включения:

1. мужчины и женщины в возрасте от 25 до 75 лет;
2. согласие принять участие в исследовании.

Критерий исключения из исследования – неявка. Все респонденты приглашались или по телефону, или письмом. У всех больных проводилось анкетирование, которое включало:

1. разделы по общей информации о пациенте (фамилия, имя, отчество, пол, возраст, адрес проживания, номер телефона);
2. социально-демографические характеристики (семейное положение, наличие детей, уровень образования, наличие пенсии, профессия, национальность родителей, оценивалось благосостояние и доход семьи);
3. характеристики образа жизни (отношение к курению, употреблению алкоголя, характер питания, наличие физической активности, домашних животных, у женщин оценивалось также наличие менструаций, беременностей и родов);
4. характеристики здоровья (наличие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой и других систем, оценивалась наследственность по гипертонии, ожирению, сахарного диабета, сердечно-сосудистых катастроф, наличие повышенного АД, уровня сахара и холестерина, прием каких либо медикаментов, наличие болей в грудной клетке).

Также проведено измерение антропометрических показателей:

1. рост (с помощью ростомера) измерялся 1 раз, в положении стоя, без обуви в положении тела строго вертикально - затылок, спина и пятки касаются стены (с

помощью ростомера медицинского металлического МСК-234, ООО «Медстальконструкция», Россия);

2. масса тела (с помощью напольных весов) измерялась однократно с точностью до 1,0 кг без обуви и верхней одежды (с помощью напольных механических весов Momert, Венгрия);

3. окружность талии, бедер и шеи (с помощью сантиметровой ленты). Окружность талии измерялась стоя, на выдохе, по средней линии между *crista iliaca* и нижним краем ребер.

Измерение АД проводилось с помощью сфигмоманометра фирмы Little Doctor в положении сидя трехкратно с интервалом в 2-3 минуты до ближайшей четной цифры с интервалом в 2 мм.рт.ст. на правой руке (кроме исключительных случаев: состояние после ампутации, радикальной мастэктомии со значимым лимфостазом). Манжета накладывалась на плечо, при этом ее нижний край – примерно на 2 см выше внутренней складки локтевого сгиба. Воздух из манжеты выпускается со скоростью 2 мм/сек. Если при измерении АД стрелка манометра оказывается точно между двумя отметками, то отмечается ближайшая верхняя четная цифра. Далее для расчета определялось среднее значение последних двух измерений АД.

Всем пациентам проведена электрокардиография аппаратом Schiller CARDIOVIT AT-101 и произведен забор крови натощак (респонденты были предупреждены о том, что нельзя есть за 8 часов до визита) на генетические исследования, глюкозу и липидный спектр для отправки образцов в пробирках в ФГБУ СЗФМИЦ.

2.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ, ТРИГЛИЦЕРИДОВ, ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА

Выделение сыворотки крови проводилось на базе поликлиники после забора крови на центрифуге фирмы Elmi на 1500 оборотах в 2 этапа по 3 минуты, после

чего замораживалась в пробирках при температуре -18°C в холодильнике «ВЕКО» и отправлялась в ФГБУ СЗФМИЦ самолетом в термосумках с сухим льдом. Уровень глюкозы, триглицеридов, ХС ЛПВП, общего холестерина в сыворотке крови определяли с помощью реактивов фирмы «Roche» (Швейцария) на биохимическом анализаторе (производство Hitachi 902 Medical Systems, США).

2.3 МЕТОДИКА ИДЕНТИФИКАЦИИ ДНК ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ГЕНА ТРАСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЦИНКА ТИПА 8, ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7

Кровь для генетического анализа забиралась в пластиковые пробирки, центрифугировалась при 3000 об/мин для получения периферических лейкоцитов. Выявление ДНК проводилось с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ-ПЦР). Ключевым элементом выявления полиморфизма для каждого из анализируемых генов явилась пара аллель-специфических зондов, позволяющих детектировать продукты ПЦР-РВ на двух каналах флуоресценции. ПЦР проводились на приборе для ПЦР в реальном времени ABI 7500 (Applied Biosystems, США), при следующем базовом режиме: первый цикл -80°C 2 мин; 95°C - 4 мин; последующие 40 циклов: плавление ДНК: 95°C - 15 сек; отжиг праймеров и детекция флуоресценции: 60°C - 40 сек. Для проведения ПЦР в реальном времени использовались наборы реагентов “Набор реагентов для определения полиморфизма ИИ4, G/T гена TCF7L2-2”, “Набор реагентов для определения полиморфизма T/A гена FTO» - ОАО «Синтол» (Москва). Выделялись AA, AT и TT генотипы гена FTO (полиморфизм rs9939609), GG, GT и TT генотипы гена TCF7L2-2 (полиморфизм rs12255372), CC, CT и TT генотипы гена SLC30A8 (полиморфизм rs13266634).

Объем реакционной смеси составлял 25 мкл и включал: 2.5 mM каждого дНТФ; 10x ПЦР буфер; 25 mM MgCl_2 ; специфические праймеры, по 300 нМ

каждого, и зонды, меченные флуоресцентной меткой – FAM (карбоксифлуоресцеин) или JOE (6-Карбокси-4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин) на 5'-конце, и тушителем TAMRA (тетраметилкарбоксиродамин) на 3'-конце, флуоресцентный краситель ROX (карбокси-X-родамин) в качестве референтного красителя, 25U Taq ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами; деионизированную воду.

2.4 ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ КРИТЕРИИ МЕТБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

АТР III критерии МС (2001–2005) (любые три или более из следующих критериев):

1. Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин;
2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л;
3. АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт.ст. или прием антигипертензивной терапии;
4. ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
5. Глюкоза сыворотки $\geq 5,6$ ммоль/л (в модификации 2005).

Критерии МС по IDF 2005: Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1. Триглицериды ≥ 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же прием гиполипидемической терапии;
2. ХС ЛПВП $< 39/50$ мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин соответственно;
3. АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии;
4. Уровень глюкозы плазмы > 101 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Критерии АНА/ NHLBI 2006 (любые три или более из следующих критериев):

1. Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин;

2. Триглицериды > 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия по поводу гипертриглицеридемии;
3. Артериальная гипертензия > 130 мм.рт.ст. для САД или > 85 мм рт.ст. для ДАД или терапия по поводу АГ;
4. Снижение ХС ЛПВП <40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (1.3 ммоль/л) у женщин или лекарственная терапия по поводу снижения ХС ЛПВП;
5. Глюкоза сыворотки $> 5,6$ ммоль/л или лекарственная терапия по поводу гипергликемии.

Согласованные критерии JIS 2009 года — промежуточные, утвержденные IDF (Международной Федерацией Диабета), АНА/NHLBI (Американской Федерацией Сердца / Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови), WHF (Мировой Федерацией Сердца), Международным Обществом Атеросклероза и Международной Ассоциацией изучения ожирения (Наличие 3 из 5 нижеприведенных факторов риска):

1. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин;
2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия);
3. ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия);
4. АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии;
5. Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Согласно промежуточным критериям JIS 2009г, сочетающим в себе критерии IDF, АНА/NHLBI, АТР III, принципиальным отличием от АТР III и АНА/NHLBI является окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, при этом отличие от критериев IDF незначительное. Таким образом, распределение в г. Калининграде компонентов МС, таких как АО и гипертриглицеридемия ($ТГ \geq 1,7$ ммоль/л) и/или гиполипидемическая терапия, по критериям JIS полностью совпадают с критериями IDF, а таких компонентов МС как уровень АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм.рт.ст. или проводимая антигипертензивная терапия и уровень глюкозы $> 5,6$ ммоль/л совпадает с остальными критериями — IDF, АТР III, АНА/NHLBI. При этом проводимая сахароснижающая терапия

присутствует в критериях МС JIS и АНА/NHLBI. Также отличием критериев JIS от критериев IDF и АТР III является компонент ХС ЛПВП, который приобрел дополнение в виде проводимой терапии при ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин. При этом критерий ХС ЛПВП как компонент МС по IDF оценивается, если ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л (данный критерий IDF совпадает с критерием АНА/NHLBI). Отсутствие гиполипидемической терапии при гипертриглицеридемии отличает критерии АТР III от остальных критериев МС. В итоге, критерии JIS 2009 г. являются последними согласованными критериями МС, поэтому они использовались для оценки компонентов МС и их сочетаний в г. Калининграде (далее в работе приводятся данные по распространенности факторов риска ССО, а затем критериев МС и МС по JIS с учетом проводимой медикаментозной терапии — гипотензивной, сахароснижающей и гиполипидемической).

2.5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Для определения выраженности ожирения в каждой возрастной группе в г.Калининграде использовался индекс массы тела Кетле (ИМТ), вычисляемый по формуле $ИМТ = \frac{масса(кг)}{рост(м)^2}$. В соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана интерпретация показателей ИМТ: 16 кг/м² и менее - выраженный дефицит массы, 16-18,5 кг/м² - недостаточная (дефицит) масса тела, 18,5-25 кг/м² - норма, 25-30 кг/м² - избыточная масса тела, 30-35 кг/м² - ожирение первой степени, 35-40 кг/м² - ожирение второй степени, 40 кг/м² и более - ожирение третьей степени (морбидное). Критерием АО по ВОЗ является ИМТ более 30 кг/м².

2.6 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «IBM SPSS Statistics 20». Для оценки различий между группами по непрерывным показателям применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Шеффе для Post-hoc сравнений между подгруппами. При анализе качественных показателей использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона. Различия при одиночных сравнениях считались значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений учитывался принцип Бонферрони и порог значимости снижался до 0,01. Характеристики подгрупп по непрерывным показателям приведены в виде «среднее \pm стандартное отклонение»; по качественным показателям приведены численности и доли в %.

Глава 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА КАЛИНИНГРАДА

3.1 ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ В ГОРОДЕ КАЛИНИНГРАДЕ

Анализ распространенности метаболического синдрома и его критериев был выполнен полностью для 312 пациентов. В полученной фактической выборке в г. Калининграде незначимо преобладали лица женского пола: из 312 участников 151 мужчина (48,4%) и 161 женщина (51,6%). В таблице 6 показано распределение респондентов выборки по подгруппам в зависимости от возраста, а также отдельно по полу (процент указан от общего количества). Кодирование возрастных подгрупп проходит по следующему алгоритму: 1 — 25–34 лет, 2 — 35–44 лет, 3 — 45–54 лет, 4 — 55–64 лет, 5 — 65–74 лет.

Таблица 6 - Возрастные группы

Возраст	все	мужчины	женщины
25–34, n (%)	60 (19,2%)	30 (19,8%)	30(18,7%)
35–44, n (%)	63 (20,1%)	32 (21,2%)	31 (19,2%)
45–54, n (%)	62 (19,7%)	29 (19,2%)	33 (20,5%)
55–64, n (%)	68 (21,8%)	31 (20,6%)	37 (22,9%)
65–74, n (%)	59 (19,2%)	29 (19,2%)	30 (18,7%)

Сначала было проведено сравнительное изучение по полу распределения социально-демографических характеристик. В таблице 7 даны численности и доли в % этих показателей у мужчин и женщин. Подавляющее большинство мужчин и женщин имели семейный статус «женат/замужем, брак зарегистрирован», он встречался в 69,6% случаев у 217 респондентов, значимо отличаясь от остальных статусов семейного положения ($p < 0,0001$). Аналогичная закономерность отмечена в гендерных подгруппах, причем у мужчин распространенность составила 79,5% в сравнении с 60,2% женщин. Доля

вдов/вдовцов в выборке жителей города Калининграда составила всего 7,7%. Также подавляющее большинство (45,2%) обследованных имели высшее образование, при этом у женщин чаще встречалось средне-специальное образование у 73 (45,3%) (в сравнении с высшим у 68 (42,3%)). У мужчин же высшее образование превалировало над всеми остальными статусами почти у половины выборки жителей (у 73 (48,4%)). Значимое большинство респондентов выборки не являлись пенсионерами – 235 (75,3%) ($p < 0,0001$).

Таблица 7 - Социально-демографическая характеристика выборки жителей города Калининград

Параметр	все		мужчины		женщины	
	абс	%	абс	%	абс	%
Семейное положение						
Никогда не был женат\замужем	26	8,3%	14	9,3%	12	7,5%
Женат\замужем, брак зарегистрирован	217	69,6%	120	79,5%	97	60,2%
Женат\замужем, брак не зарегистрирован	7	2,2%	5	3,3%	2	1,3%
Разведен/разведена	38	12,2%	7	4,6%	31	19,2%
Вдовец/вдова	24	7,7%	5	3,3%	19	11,8%
Образование	абс	%	абс	%	абс	%
Ниже среднего	2	0,6%	2	1,3%	0	0
Среднее	37	11,9%	23	15,2%	14	8,7%
Средне-специальное	123	39,4%	50	33,1%	73	45,3%
Незаконченное высшее	9	2,9%	3	2,0%	6	3,7%
высшее	141	45,2%	73	48,4%	68	42,3%
Пенсия	абс	%	абс	%	абс	%
Пенсионер	77	24,7%	32	21,2%	45	28,0%
Непенсионер	235	75,3%	119	78,8%	116	72,0%

Изучение уровня дохода показало (таблица 8), что значимое большинство респондентов проживает в квартирах – 94,8, большинство мужчин (38,4%) имеют месячный доход 10000-20000 рублей на члена семьи, в то время как большинство

женщин (44,7%) – 5000-10000 рублей. Низкий уровень дохода (1000-5000 рублей) имели 9,6% опрошенных. Больше половины респондентов указали на то, что около 1/2 дохода тратиться на еду у 34,9% и около 2/3 дохода тратиться на еду у 31,7%. Только 14,4% респондентов по данным опроса тратили около 10% и менее от своего дохода на еду, что говорит о бедности выборки жителей города Калининграда. В то же время, стоит отметить, что 9,3% респондентов не указали свой уровень дохода.

Таблица 8 - Характеристика дохода и благосостояния выборки жителей города Калининграда

Параметр	все		мужчины		женщины	
	абс	%	абс	%	абс	%
Тип жилья						
Дом	8	2,6%	3	2,0%	5	3,1%
Квартира	296	94,8%	147	97,4%	149	92,5%
Коммунальная квартира	4	1,3%	0	0	4	2,5%
общежитие	4	1,3%	1	0,6%	3	1,9%
Месячный доход на члена семьи, рублей в месяц	абс	%	абс	%	абс	%
1000–5000	30	9,6%	12	7,9%	18	11,2%
5000–10000	127	40,7%	55	36,4%	72	44,7%
10000–20000	106	34,0%	58	38,4%	48	29,8%
Более 20000	20	6,4%	10	6,6%	10	6,2%
Отказ от ответа	29	9,3%	16	10,6%	13	8,1%
Доход, который тратится на еду	абс	%	абс	%	абс	%
Около 10% и менее	45	14,4%	14	9,3%	31	19,3%
Около 1\3	53	17,1%	24	15,9%	29	18,0%
Около 1\2	109	34,9%	56	37,1%	53	32,9%
Около 2\3	99	31,7%	54	35,7%	45	28,0%
Почти всё	6	1,9%	3	2,0%	3	1,8%

Также было проведено сравнительное изучение по полу распределения характеристики образа жизни. В таблице 9 даны численности и доли в % этих

показателей у мужчин и женщин. Почти половина выборки жителей города Калининграда никогда не курила (47,8%), при этом у женщин это большинство – 68,9%, а у мужчин меньшинство – 25,2%. Значимое большинство респондентов (76,5%) употребляет алкоголь, из них 35,0% несколько раз в месяц и 26,5% реже одного раза в месяц, причем мужчины предпочитают в 45,5% случаев крепкие алкогольные напитки, а женщины вино (58,2%). Спортом (или активным досугом) подавляющее большинство не занимается (81,9%).

Таблица 9 - Характеристика образа жизни в выборке жителей города Калининграда

Параметр	все		мужчины		женщины	
	абс	%	абс	%	абс	%
Отношение к курению						
Никогда не курил	149	47,8%	38	25,2%	111	68,9%
Курил, но бросил	78	25,0%	60	39,7%	18	11,2%
Курю	85	27,2%	53	35,1%	32	19,9%
Употребляет ли алкоголь	абс	%	абс	%	абс	%
Да	238	76,5%	129	86,0%	109	67,5%
Нет	74	23,5%	22	14,0%	52	32,5%
Как часто употребляет алкоголь	абс	%	абс	%	абс	%
Ежедневно	6	2,6%	3	2,3%	3	2,9%
Несколько раз в неделю	24	10,3%	22	17,1%	2	1,9%
Каждую неделю	37	15,8%	25	19,4%	12	11,4%
Несколько раз в месяц	82	35,0%	51	39,5%	31	29,5%
Один раз в месяц	23	9,8%	12	9,3%	11	10,5%
Реже одного раза в месяц	62	26,5%	16	12,4%	46	43,8%
Алкогольные напитки	абс	%	абс	%	абс	%
Пиво	50	19,5%	40	28,6%	10	8,5%
Вино	90	35,0%	22	15,7%	68	58,2%
Крепкие (водка, коньяк)	117	45,5%	78	55,7%	39	33,3%
Занятия спортом (активным досугом)	абс	%	абс	%	абс	%
Да	56	18,1%	29	19,2%	27	16,7%
Нет	256	81,9%	122	80,8%	134	83,3%

Обобщая социально-демографический «портрет» «средне статистического» респондента выборки жителей города Калининграда, отметим, что это женатый/замужний житель, имеющий высшее образование, непенсионер, проживающий в квартире, с месячным доходом на 1 члена семьи в 5000-10000 рублей, который тратит на еду половину своего дохода, никогда не куривший, но употребляющий несколько раз в месяц чаще всего крепкий алкоголь, и не занимающийся спортом.

3.2 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАЛИНИНГРАДЕ

3.2.1 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КУРЕНИЯ

Курение является фактором риска ССО и АГ. Среди респондентов г.Калининграда курящих мужчин (в том числе куривших, но бросивших) оказалось 113 (75,0%) и 38 (25,0%) некурящих ($p < 0,001$), в то время как у женщин курящих — 50 (31,0%), некурящих — 111 (69,0%) ($p < 0,001$). В каждой возрастной группе доля курящих мужчин превышает 50,0%. Только в подгруппе 25–34 года курящих женщин оказалось 19 (63,3%) по сравнению с курящими мужчинами — 18 (60,0%). В последующих подгруппах число курящих женщин сокращается до 2 (6,6%) (старше 65 лет), тогда как число курящих мужчин стабильно держится на уровне 21 (67,7%)– 27 (84,4%) - старше 35 лет (рисунок 1).

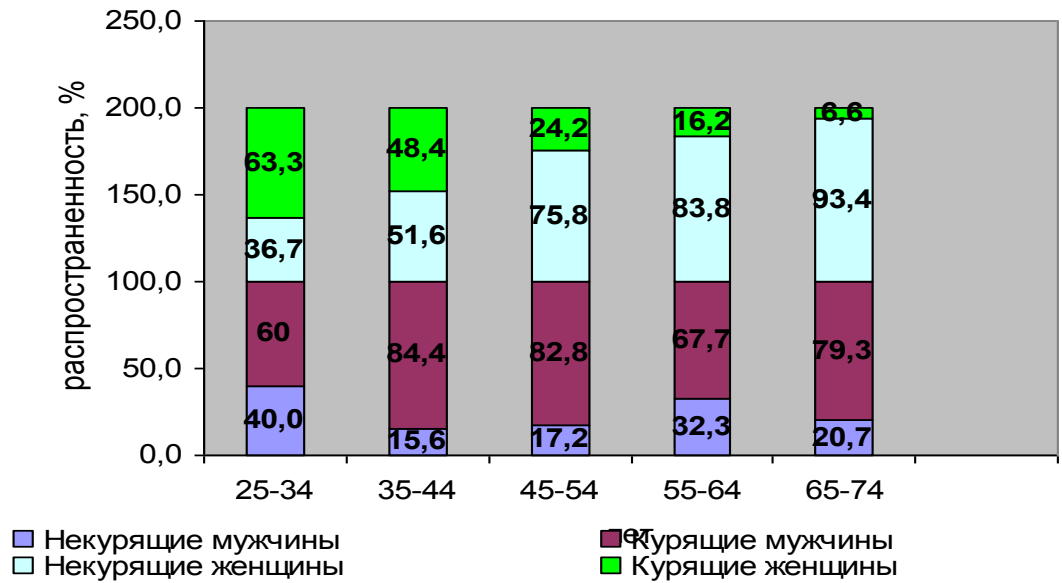


Рисунок 1 - Распространенность курения среди мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

Оценка влияния курения на развитие АГ представлены на рисунке 2. Видна зависимость между увеличением частоты курения и увеличением числа пациентов мужского пола с АГ (прирост количества мужчин с АГ с увеличением возраста от 13 (43,3%) до 18 (62,1%)). У женщин же такой тенденции не наблюдается, прирост респондентов с АГ не имеет связи с увеличением частоты курения и вероятнее всего связан с другими факторами риска.

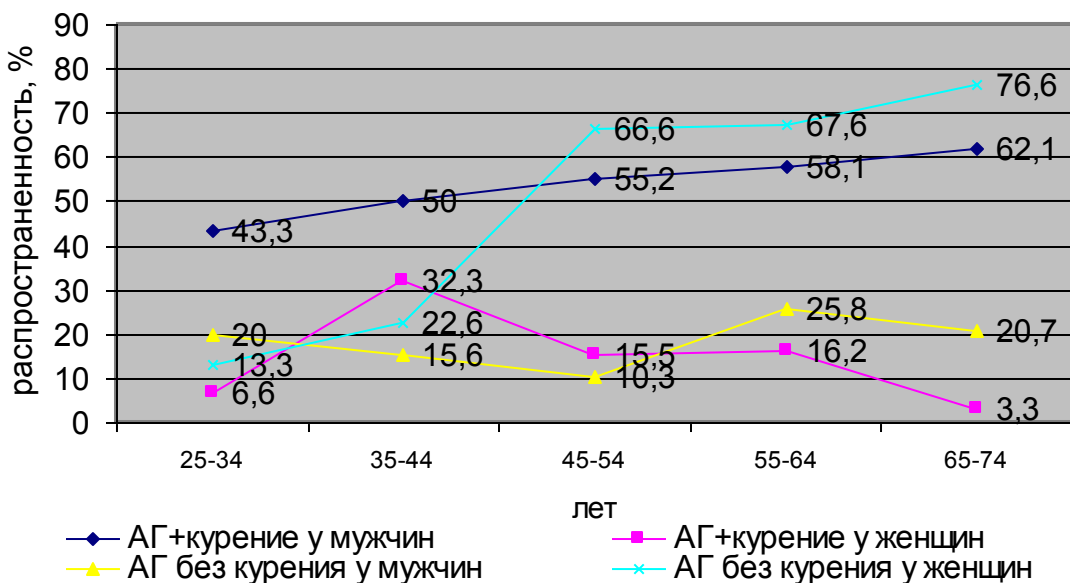


Рисунок 2 - Соотношение распространенности АГ с курением у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

3.2.2 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АКТИВНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

Немаловажным фактором риска ССЗ является малоподвижный образ жизни. Спортом или ведущие активный образ жизни (те респонденты, которые ответили на данный вопрос положительно) занимаются значительно меньшее количество респондентов - всего 56 (18,1%) в сравнении с 256 (81,9%) из общей выборки: 29 (19,2%) мужчин и 27 (16,7%) женщин ($p>0,05$). Ведущими активный образ жизни являются в возрасте 25–34 года 12 (40,0%) женщин и 10 (33,3%) мужчин. С возрастом количество женщин, ведущих активный образ жизни, снижается, в то время как у мужчин в возрасте 45–54 года таких респондентов выявлено 10 (34,5%) (рисунок 3).

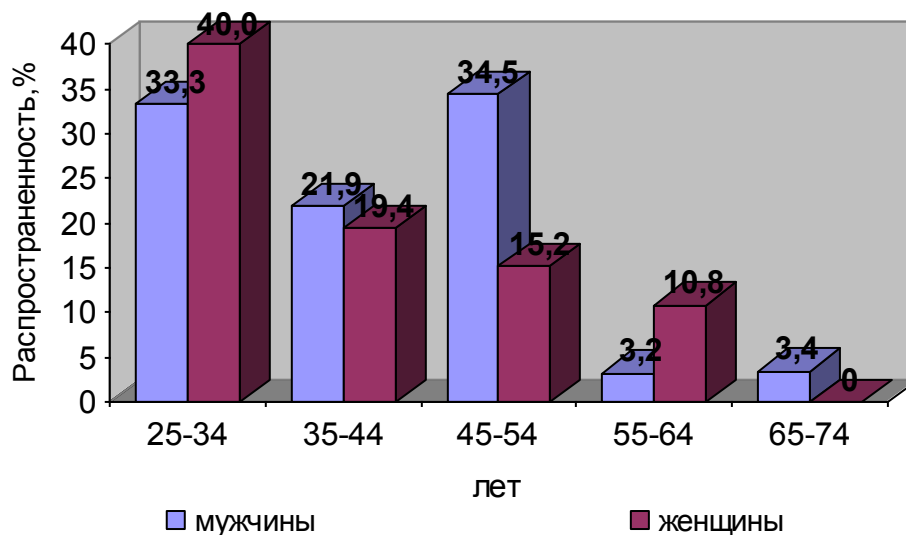


Рисунок 3 - Распространенность респондентов, ведущих активный образ жизни в выборке жителей города Калининграда

3.2.3 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Значение систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст. по рекомендациям Российского общества кардиологов (РКО) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) используется для диагностики АГ. Распространенность АГ в г.Калининграде по данным рекомендациям

выявлено у 74 (49,0%) мужчин и 72 (44,7%) женщин, в общей выборке жителей города Калининграда — 146 (46,8%) (рисунок 4, рисунок 5, рисунок 6).

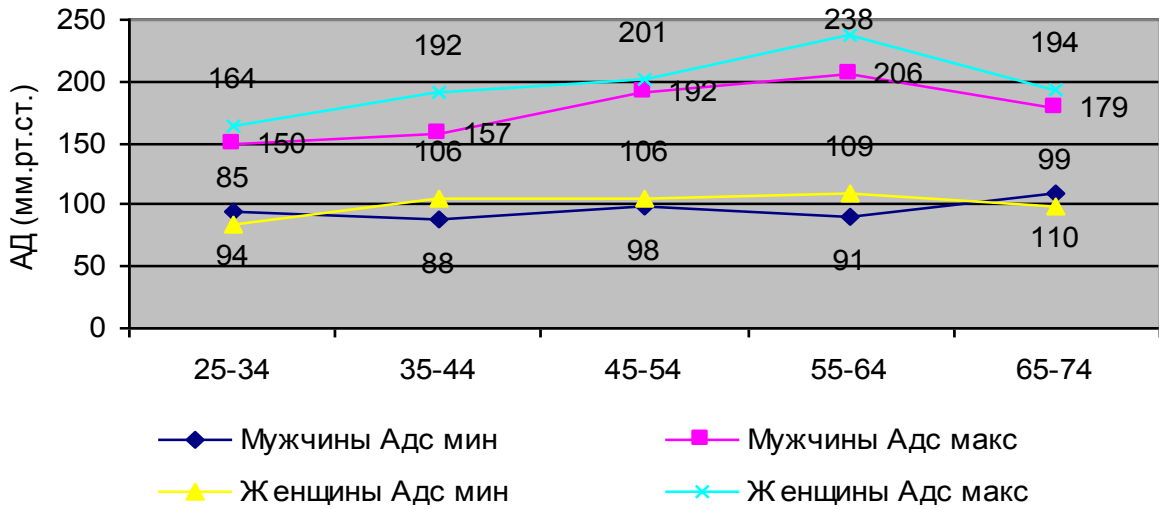


Рисунок 4 - Минимальные и максимальные показатели АДс у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

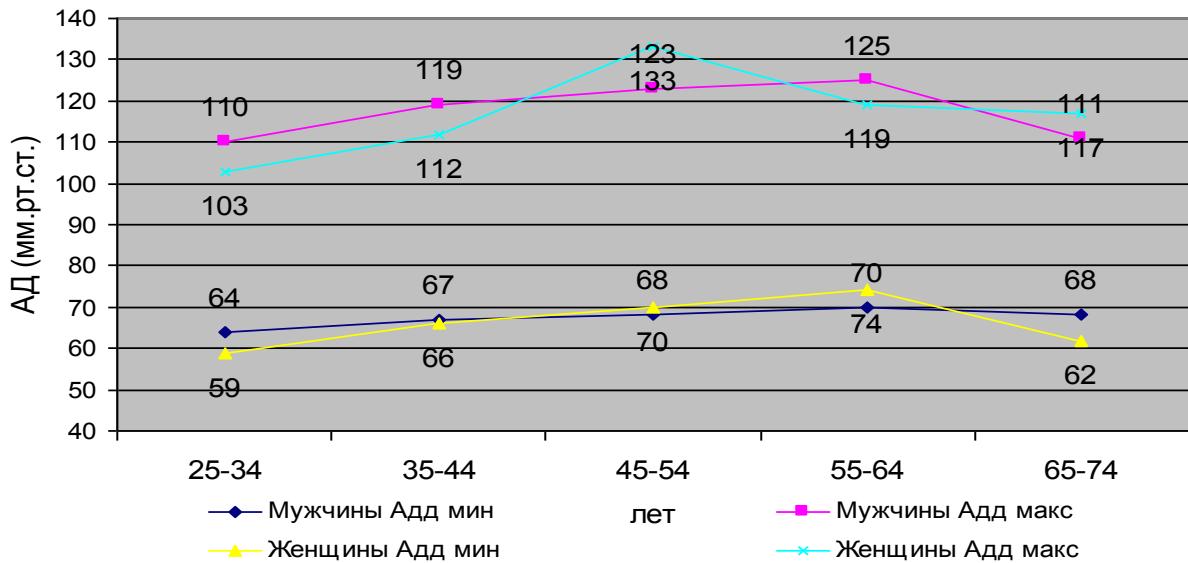


Рисунок 5 - Минимальные и максимальные показатели АДд у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

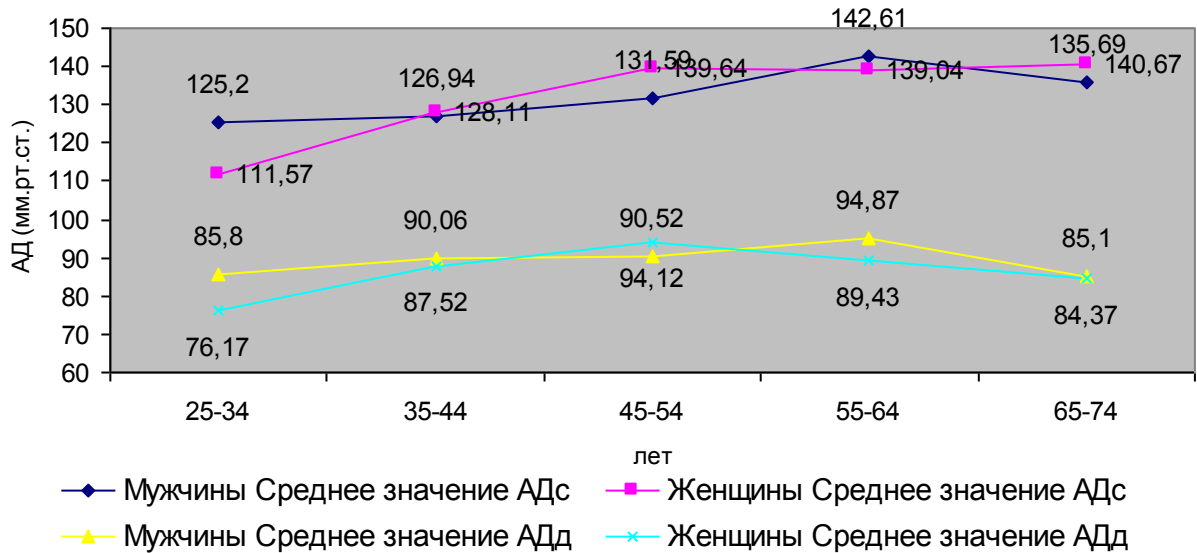


Рисунок 6 - Средние значения АДс и АДд у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

У мужчин и женщин с возрастом нарастает количество респондентов с АГ, при этом в возрасте 55–64 года у мужчин распространенность АГ составляет максимальный показатель — 22 (71,0%), при этом в других возрастных группах составляет от 11 (37,9%) до 17 (53,1)%. Увеличение распространенности АГ у женщин с 3 (10,0%) до 13 (42,0%) за 10 лет и достигает максимума уже в возрасте 45–54 лет — 20 (60,6%), сохраняясь в последующем на уровне 18 (48,6% – 60,0 %) распространенности в старших возрастных группах (рисунок 7).

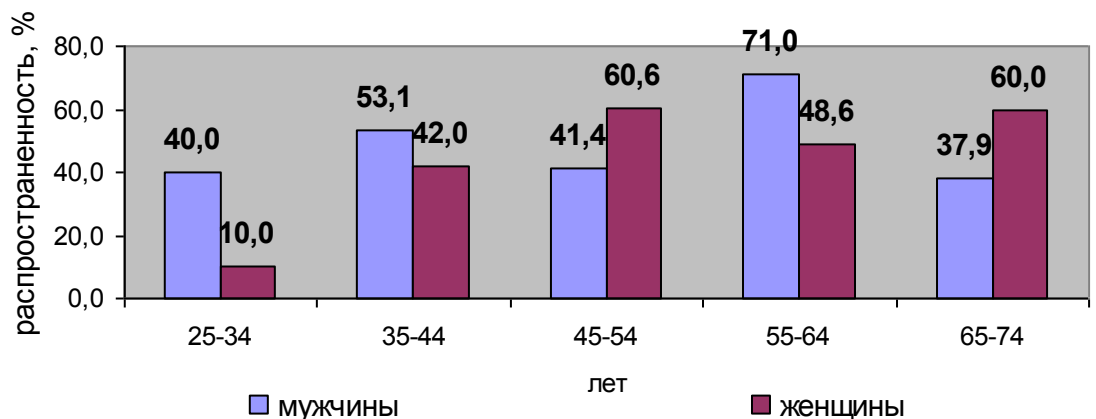


Рисунок 7 - Распространенность АГ по возрастным подгруппам у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

В выборке жителей города Калининграда из всех 146 пациентов с АГ (74 мужчины и 72 женщины) гипотензивную медикаментозную терапию получали только 66 (45,2%) респондентов, из них 25 (33,8%) мужчин с АГ и 41 (56,9%) женщина с АГ.

Немаловажным моментом является оценка целевого уровня АД на фоне лечения гипотензивными препаратами. В общей выборке жителей города Калининграда только 15 (22,7%) респондентов, получавших гипотензивную терапию, имели целевые показатели АДс < 140 мм.рт.ст. и/или АДд < 90 мм.рт.ст. (таблица 10).

Таблица 10 - Распространенность целевых и нецелевых показателей АД на фоне гипотензивной терапии пациентов с АГ в выборке жителей города Калининграда

Пациенты с артериальной гипертензией	все	мужчин	женщин	p
Все пациенты с АГ, получающие гипотензивную терапию:	66 45,2%	25 33,8%	41 56,9%	0,05
Нецелевые цифры АД	51 77,3%	19 76,0%	32 78,0%	0,82
Целевые цифры АД	15 22,7%	6 24,0%	9 22,0%	0,51

Необходимо учитывать, что мужчины с АГ в возрасте 25–34 лет не получали никакой гипотензивной терапии. Целевое значение АД на фоне гипотензивной терапии у мужчин только в возрасте 45–54 года и 65–74 года выявлено у 3 (42,9%). А в возрасте 35–44 лет и 55–64 лет мужчин с целевыми значениями АД на фоне гипотензивной терапии нет. Уровень распространенности нецелевых показателей АД в самой пожилой возрастной группе составляет 4 (57,1%) среди всех мужчин с гипотензивной терапией в этой подгруппе. У женщин в возрасте с 25 лет до 54 лет целевых значений АД на фоне

гипотензивной терапии также не выявлено. Нецелевые уровни АД на фоне гипотензивной терапии у женщин с 55 до 74 лет выявлены у 9 (69,2%) – 14 (73,7%) женщин с гипотензивной терапией (рисунок 8).

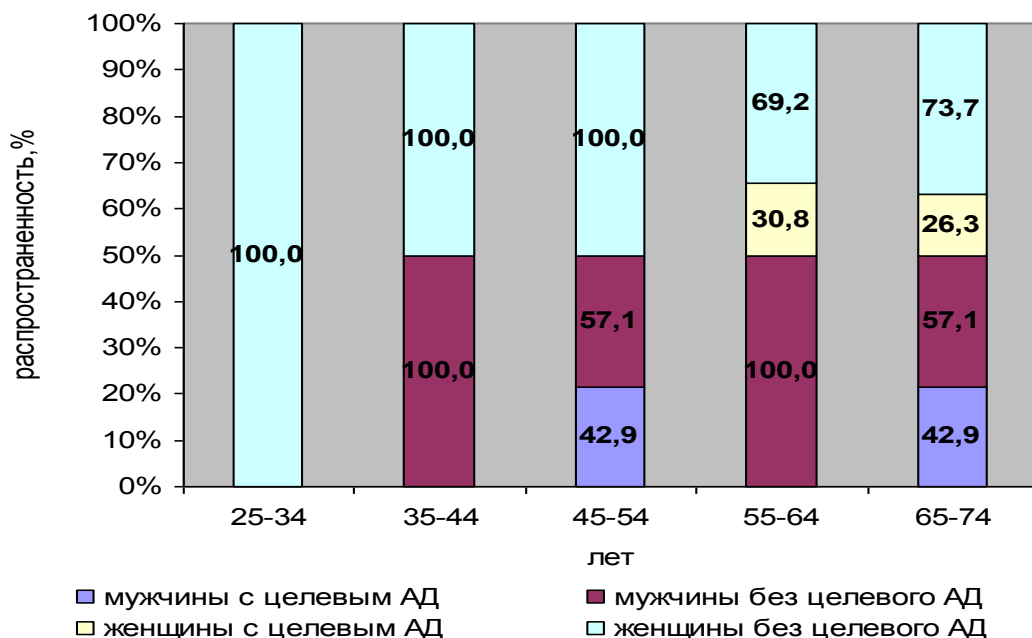


Рисунок 8 - Распространенность целевых и нецелевых показателей АД на фоне гипотензивной терапии пациентов с АГ в возрастных группах выборки жителей города Калининграда (указан процент от общего количества мужчин или женщин в группе с гипотензивной терапией)

3.2.4 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ, ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Кроме АГ высокую распространенность среди основных и дополнительных факторов риска получает АО, которое оценивается по ОТ. Согласно рекомендациям РКО, ВОЗ, критериям МС по АНА/NHLBI (2006г), NCEP АТР III, ESC выявление у мужчин $OT > 102$ см и у женщин > 88 см является АО. Распространенность АО по данным критериям выявлена у 147 (47,1%) в выборке жителей (58 (38,4%) мужчин и 89 (55,3%) женщин), что отличается от распространенности АО по критериям IJIS (2009), IDF, которое выявлено уже у 224 (71,8%) респондентов — у 101 (66,9%) мужчин и у 123 (76,4%) женщин за

счет более широких диапазонов включения в критерий АО ($OT \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин). В любом варианте увеличение распространенности АО происходит с увеличением возраста респондентов, однако максимально распространенность АО по АНА/NHLBI (2006г), NCEP ATP III, ESC приходится на возрастную группу 55–64 года (18(58%) мужчин и 30 (81,1%) женщин), в последующем снижаясь, а по JIS (2009), IDF — уже более 50% респондентов в возрасте 35–44 лет имеют АО (18 (56,3%) мужчин и 23 (74,2%) женщин), увеличивающееся в старших возрастных группах (до 24 (77,4%)–23 (79,3%) мужчин и 29 (87,9%)–35 (94,6%) женщин). Женщины во всех возрастных группах по всем критериям превосходят в распространенности АО мужчин (рисунок 9, 10, 11, 12).

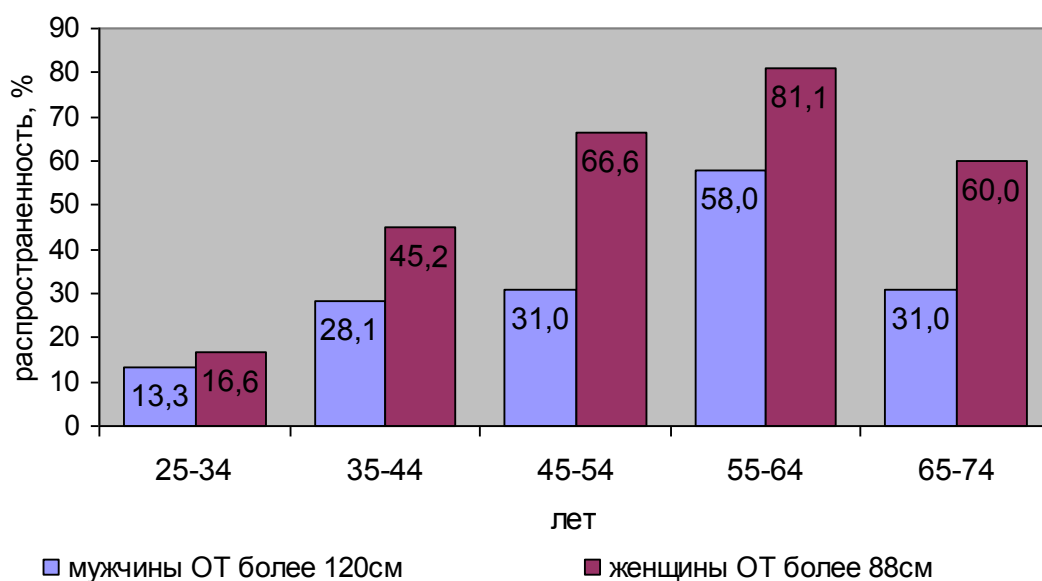


Рисунок 9 - Распространенность АО по возрастным группам у мужчин (ОТ более 120 см) и женщин (ОТ более 88 см) в выборке жителей г.Калининграде

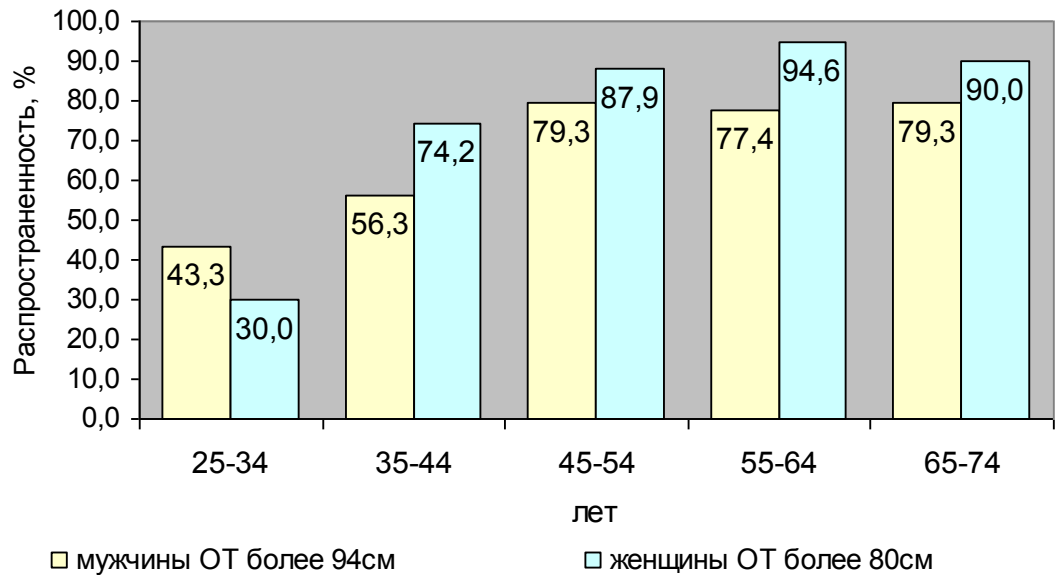


Рисунок 10 - Распространенность АО по возрастным группам у мужчин (ОТ более 94 см) и женщин (ОТ более 80 см) в выборке жителей г.Калининграда

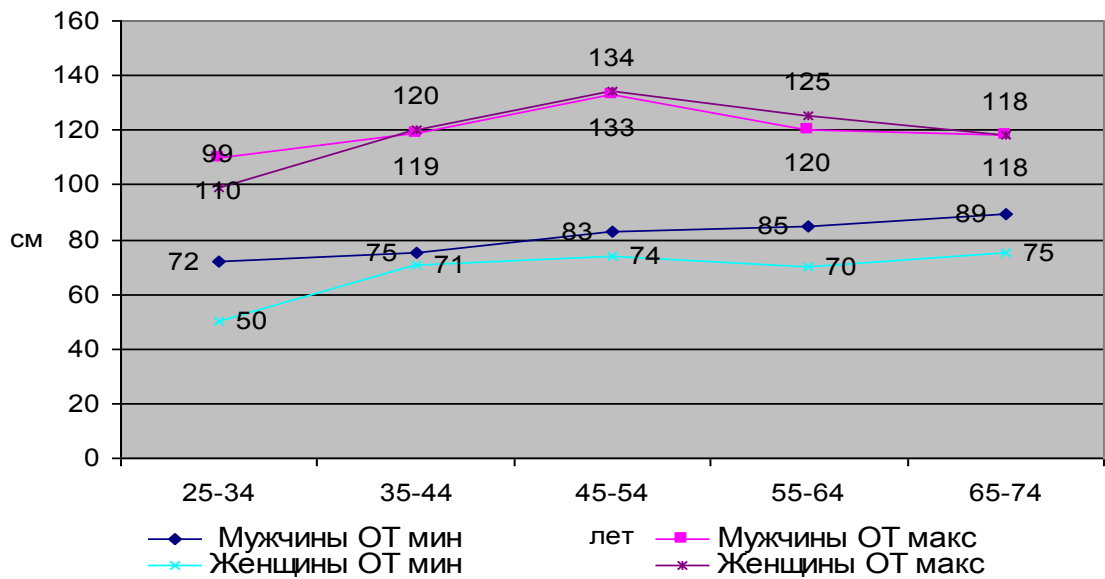


Рисунок 11 - Максимальное и минимальное значение ОТ у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

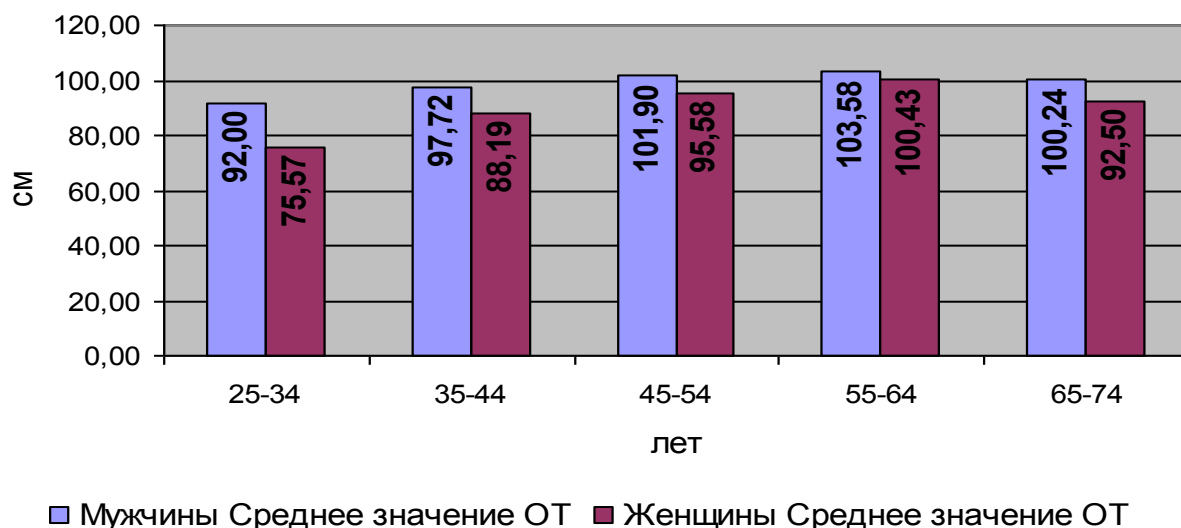


Рисунок 12 - Среднее значение ОТ у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

Оценивая распределение ИМТ среди выборки жителей города Калининграда наиболее распространенными оказывается избыточная и нормальная масса тела — 117 (37,5%) и 107 (34,3%) соответственно, при этом значимо у мужчин избыточная масса тела встречается чаще, чем у женщин — 73 (48,3%) и 44 (27,3%) соответственно ($p < 0,001$) (таблица 11).

Таблица 11 - ИМТ в выборке жителей города Калининграда

Показатель ИМТ	Все	Мужчины	Женщины	p
Дефицит массы тела	6 1,9%	0	6 3,7%	0,02
норма	107 34,3%	45 29,8%	62 38,5%	0,10
Избыточная масса тела	117 37,5%	73 48,3%	44 27,3%	<0,001
Ожирение 1ст	67 21,5%	30 20,0%	37 23,0%	0,50
Ожирение 2ст	11 3,5%	2 1,3%	9 5,6%	0,04
Ожирение 3ст	4 1,3%	1 0,6%	3 1,9%	0,34

Также среди женщин нормальная масса тела встречается чаще — у 62 (38,5%), но не значимо по сравнению с 45 (29,8%) мужчинами. И значимо чаще у женщин встречается ожирение 2ст — у 9 (5,6%) по сравнению с мужчинами — 2 (1,3%) ($p=0,04$). Значимых отличий между мужчинами и женщинами по нормальной массе тела, ожирению 1 степени и 3 степени не выявлено ($p>0,05$). Ожирение 3 степени в выборке жителей города Калининграда встречается реже — у 4 (1,3%). ИМТ выше 30 кг/м² рассматривался как наличие ожирения, которое выявлено у 82 (26,3%) респондентов – у 33 (21,9%) мужчин и у 49 (30,4%) женщин.

Нормальная масса тела у мужчин преобладают над остальными значениями ИМТ в молодой возрастной группе 25–34 года и встречаются у 28 (46,7%). Ожирение 1ст встречается всего у 3 (10%), ожирение 2 и 3 степени не встречается. В последующих возрастных группах нарастает избыточная масса тела, нормальная масса тела встречается реже и уже встречается от 11 (34,4%) до 5 (16,1%), в то время как ожирение 1 степени с возрастом возрастает до 12 (38,7%) в 55–64 года, снижаясь вновь до 3 (10,3%) в старшей возрастной подгруппе. Ожирение 2 степени встречается у 2 (6,2%) мужчин только в возрасте 35–44 лет, а ожирение 3 степени — у 1 (3,5%) только в возрасте 45–54 лет (рисунок 13).

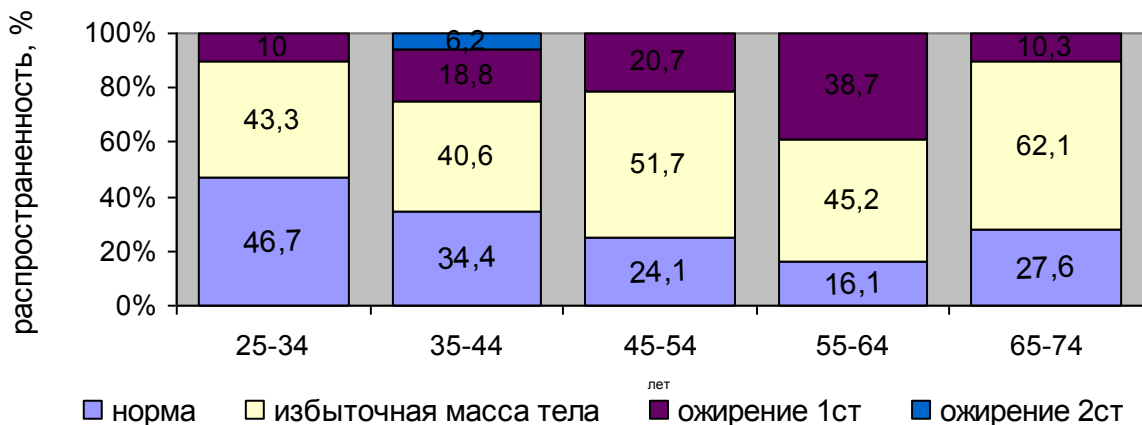


Рисунок 13 - ИМТ в возрастных группах в выборке жителей города Калининграда у мужчин

У женщин нормальная масса тела превалирует над другими показателями ИМТ в возрасте от 25 лет до 44 лет (20 (66,6%)–15 (48,4%)) и в старшей возрастной группе (13 (43,3%)). А также присутствует даже дефицит массы тела у женщин в возрасте 25–34 года (5 (16,7%)) и 45–54 года (1 (3%)), чего не наблюдается у мужчин. Также отличительной особенностью от мужчин является встречаемость у женщин во всех возрастных группах ожирения 2 степени от 1 (3,2%) до 3 (9,2%) и ожирения 3 степени в возрасте от 35 до 54 лет (от 1 (3,2%) до 2 (6,1%)). При этом ожирение 1 степени превалирует над ожирением 2 и 3 степени во всех возрастных группах, нарастая с 25 лет достигая максимальную распространенность у 19 (51,4%) женщин в 55–64 года (рисунок 14).

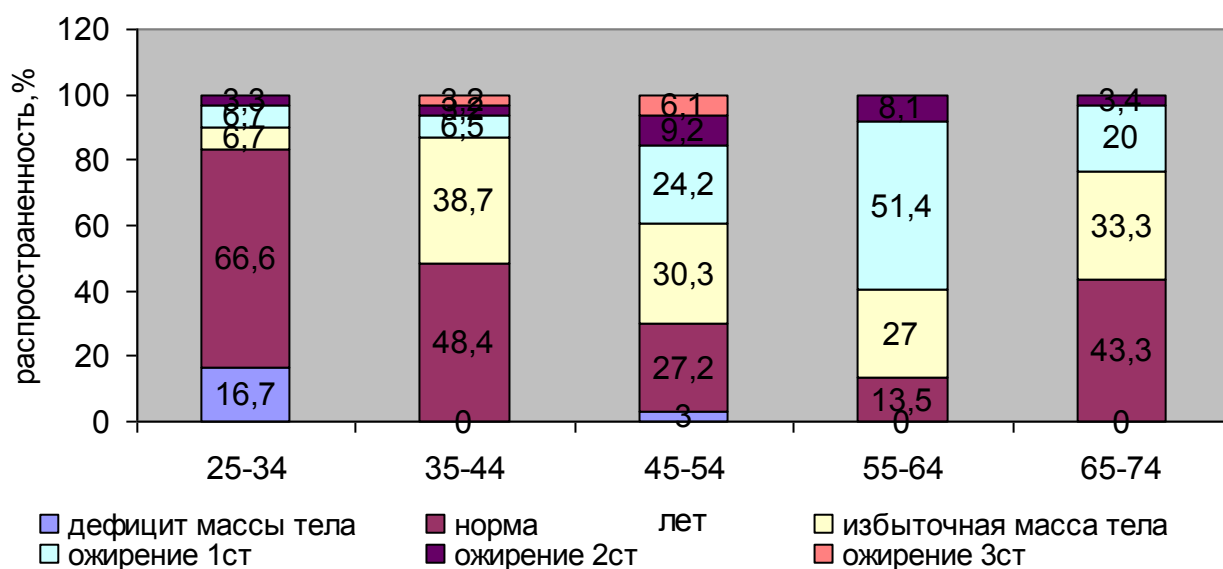


Рисунок 14 - ИМТ в возрастных группах в выборке жителей города Калининграда у женщин

Обобщая данные по ИМТ в выборке жителей города Калининграда нормальная масса тела превалирует в возрастной группе 25–34 года над остальными и выявлено у 34 (56,6%), снижаясь с возрастом до 10 (14,7%) в 55–64 года, где максимальную распространенность уже имеет ожирение 1 степени — 31 (45,6%), превалируя над распространенностью ожирения 1, 2 и 3 степени в других возрастных группах. Избыточная масса тела встречается чаще в старшей возрастной группе — 28 (47,5%). Ожирение 2 степени имеет тенденцию к распространенности во всех возрастных группах, имея максимальный преваленс в

35–54 года — 6 (4,8%). Ожирение 3 степени имеет максимальную распространенность в возрасте 45–54 года и составляет 3 (4,8%), встречаясь реже в возрасте 35–44 года — 1 (1,6%). В остальных возрастных группах ожирение 3 степени не встречается (рисунок 15).

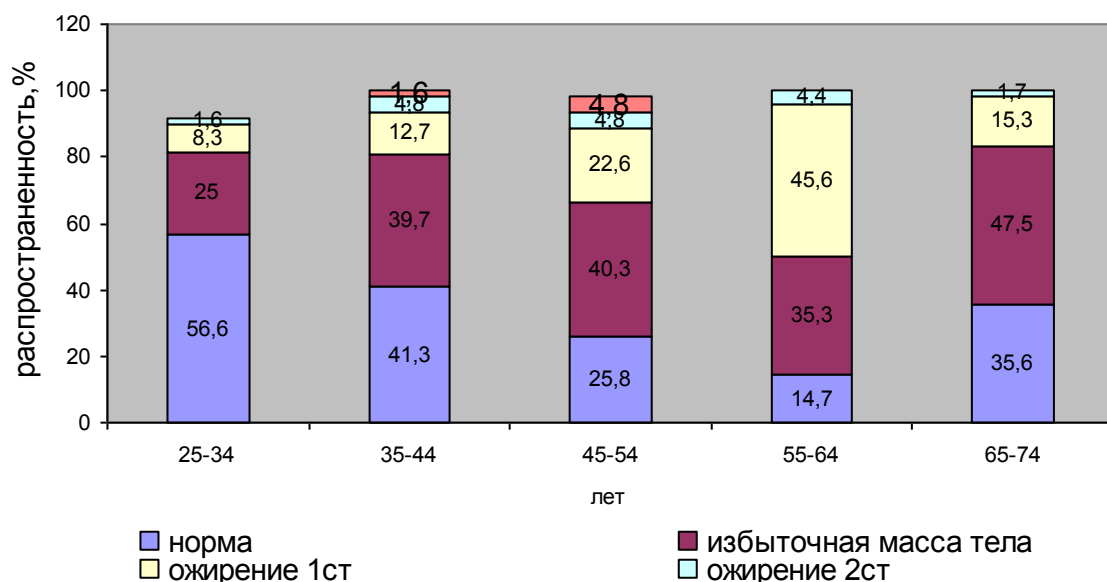


Рисунок 15 - ИМТ по возрастным подгруппам в выборке жителей в городе Калининграде

3.2.5 СОЧЕТАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Интерес заслуживает оценка взаимосвязи между увеличением распространенности АО и АГ в выборке жителей города Калининграда. По критериям JIS 2009г. распространенность АГ в сочетании с АО значимо не отличалась между мужчинами и женщинами, соответственно 83 (55,0%) и 97 (60,2%) ($p=0,35$), в то время как распространенность АГ без сочетания с АО значимо часто встречалось у 26 (17,2%) мужчин по сравнению с 8 (5,0%) женщинами ($p=0,001$) (таблица 12).

Таблица 12 - Взаимосвязь наличия АГ (при условии систолического АД ≥ 130 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 85 мм.рт.ст. или проводимая гипотензивная терапия) и АО (у мужчин ОТ ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см) в выборке жителей города Калининграда (процент указан от общего количества мужчин или женщин)

Критерии МС	Все	Мужчины	Женщины	p
АГ + АО	180 57,7%	83 55,0%	97 60,2%	0,35
АГ без АО	34 10,9%	26 17,2%	8 5,0%	0,001

Учитывая критерии РКО, ВОЗ, АНА/NHLBI (2006г), NCEP АТР III, ESC и оценивая распространенность АГ (при условии систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст.) в сочетании с АО (у мужчин ОТ > 102 см и у женщин > 88 см) выявлена значимо частая распространенность АГ с АО у 59 (36,6%) женщин по сравнению с 35 (23,2%) мужчинами ($p=0,01$), при этом значимо чаще встречалась распространенность АГ без ее сочетания с АО у 39 (25,8%) мужчин по сравнению с 13 (8,1%) женщинами ($p<0,0001$) (таблица 13).

Таблица 13 - Взаимосвязь наличия АГ (при условии систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст.) и АО (у мужчин ОТ > 102 см и у женщин > 88 см) в выборке жителей города Калининграда (процент указан от общего количества мужчин или женщин)

Критерии МС	Все	Мужчины	Женщины	p
АГ + АО	94 30,1%	35 23,2%	59 36,6%	0,01
АГ без АО	52 16,7%	39 25,8%	13 8,1%	$<0,0001$

Стоит отметить, что распространенность АГ+АО по всем критериям МС встречается значительно чаще, чем АГ без АО ($p < 0,0001$), в том числе у мужчин и женщин.

Выявлено, что с увеличением возраста в выборке жителей города Калининграда с учетом разных критериев АО и АГ прослеживается четкая взаимосвязь увеличения распространенности АГ в сочетании ее с АО (рисунок 16-19).

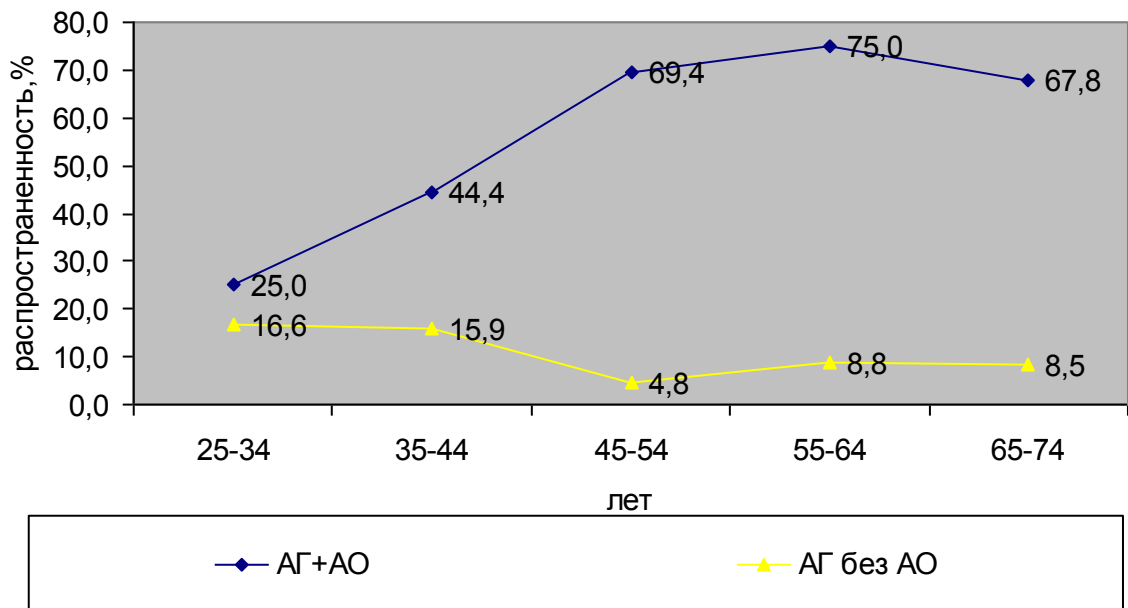


Рисунок 16 - Сочетание распространенности АГ и АО (при условии систолического АД ≥ 130 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 85 мм.рт.ст. или проводимая гипотензивная терапия и у мужчин ОТ ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см) в общей выборке жителей города Калининграда (указан процент от респондентов в группе)

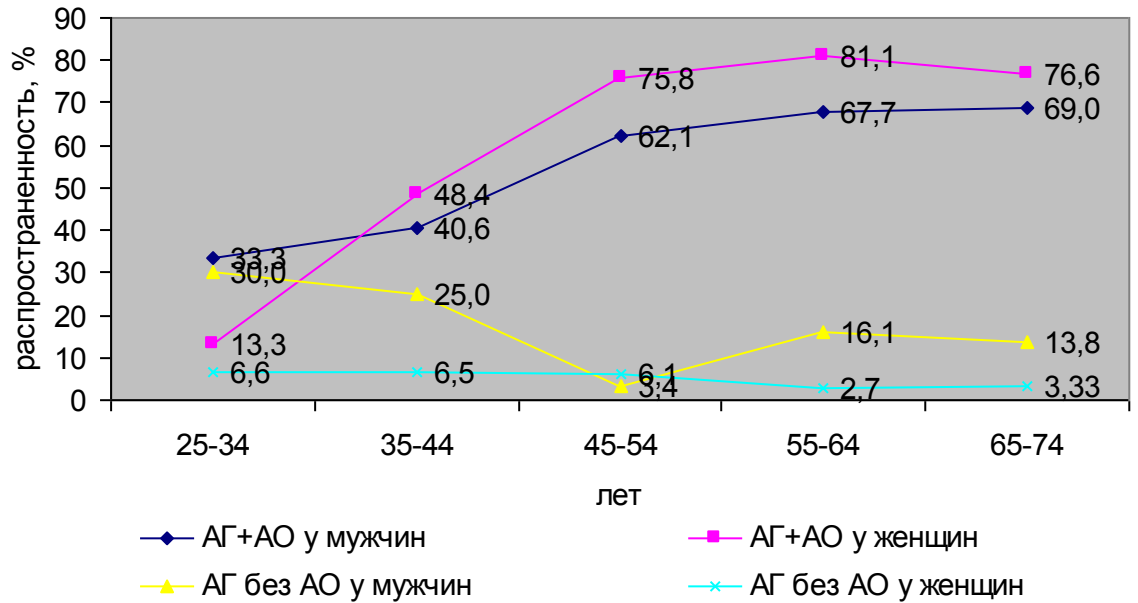


Рисунок 17 - Сочетание распространенности АГ и АО у мужчин и женщин (при условии систолического АД ≥ 130 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 85 мм.рт.ст. или проводимая гипотензивная терапия и у мужчин ОТ ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см) в выборке жителей города Калининграда (указан процент от респондентов в группе)

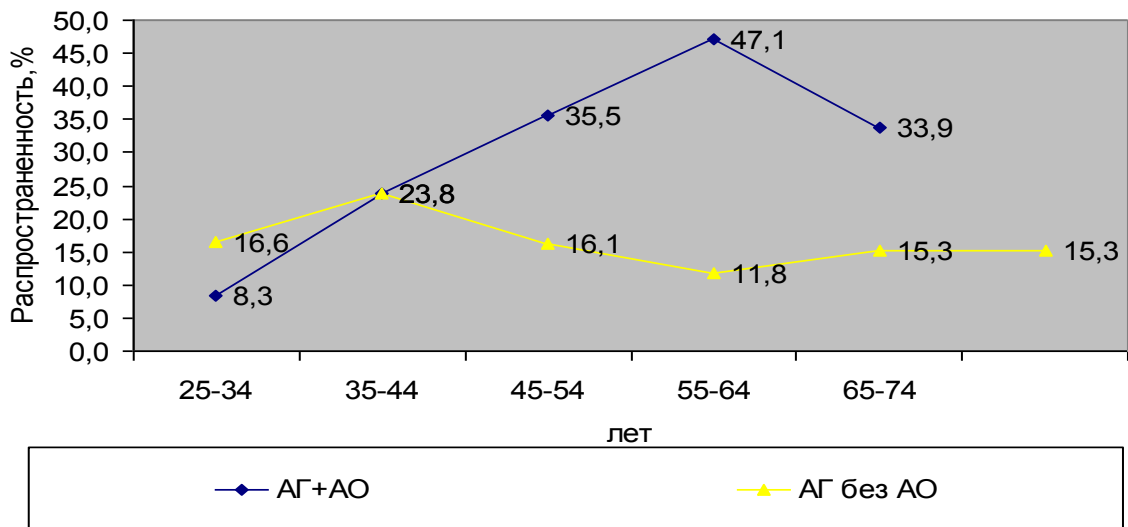


Рисунок 18 - Сочетание распространенности АГ и АО (при условии систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст. и у мужчин ОТ > 102 см и у женщин > 88 см) в общей выборке жителей города Калининграда (указан процент от респондентов в группе)

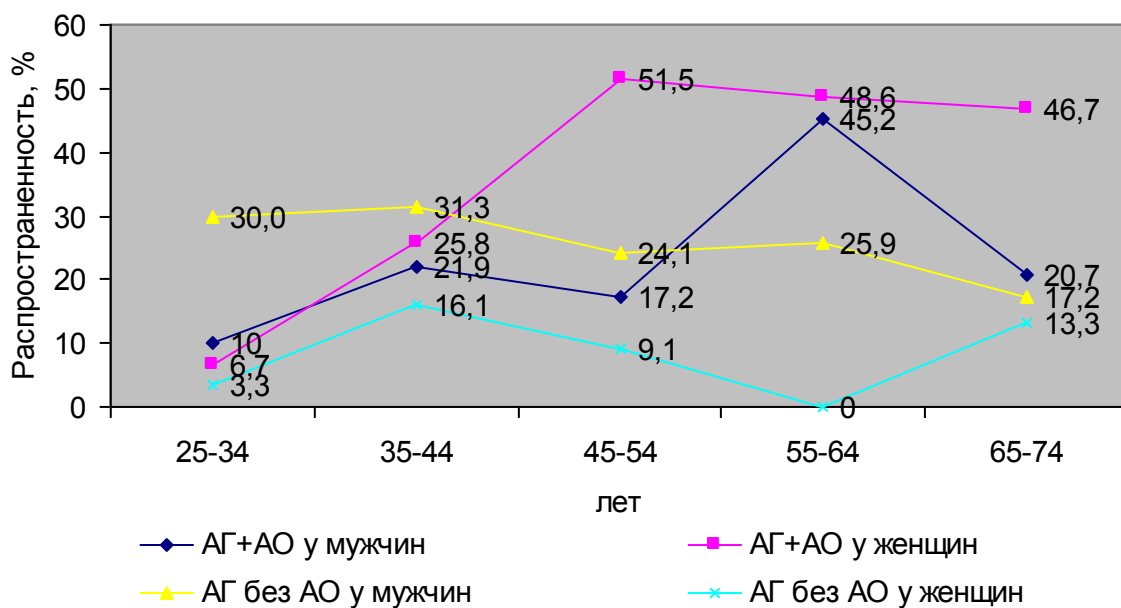


Рисунок 19 - Сочетание распространенности АГ и АО у мужчин и женщин (при условии систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст.) и у мужчин ОТ > 102 см и у женщин > 88 см) в выборке жителей города Калининграда (указан процент от респондентов в группе)

3.2.6 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСЛИПИДЕМИИ

В оценке факторов риска ССО используют биохимические параметры липидного спектра. Оценка распространенности повышенного уровня общего холестерина (ОХС) (гиперхолестеринемии при ОХС > 5,0 ммоль/л), повышенного уровня триглицеридов (гипертриглицеридемии при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) и сниженного уровня ХС ЛПВП (при уровне < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин) выявила гиперхолестеринемия как самое частое нарушение липидного обмена — у 212 (68,0%) респондентов. Низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия выявлен у 115 (36,9%) и 112 (35,9%) респондентов соответственно. У мужчин распространенность гипертриглицеридемии значительно преобладала в сравнении с женщинами — 68 (45,0%) и 44 (27,3%) соответственно ($p=0,001$). По распространенности гиперхолестеринемии и низкого уровня ХС ЛПВП значимых отличий между мужчинами и женщинами не выявлено ($p>0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 - Распространенность дислипидемии в выборке жителей города Калининграда

Показатель	все	мужчины	женщины	p
ОХС > 5,0 ммоль/л	212 68,0%	97 64,2%	115 71,4%	0,17
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	112 35,9%	68 45,0%	44 27,3%	0,001
ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин	115 36,9%	58 38,4%	57 35,4%	0,58

В выборке жителей города Калининграда выявлено преобладание распространенности гиперхолестеринемии по сравнению с распространенностью низкого уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии во всех возрастных группах (таблица 15).

Таблица 15 - Распространенность дислипидемии по возрастным группам в общей выборке жителей города Калининграда

Показатель	Возрастные группы					p
	25–34	35–44	45–54	55–64	65–74	
ОХС > 5,0 ммоль/л	26 43,3%	43 68,2%	46 74,2%	56 82,3%	41 69,5%	0,0001
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	16 26,6%	25 39,7%	26 41,9%	22 32,4%	23 39,0%	0,38
ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин	21 35,0%	28 44,4%	22 35,4%	22 32,4%	22 37,3%	0,69

Примечание - Гиперхолестеринемия: 1 и 3 (p=0,007), 1 и 4 (p<0,0001), 1 и 5 (p=0,04).

Максимальная распространенность гиперхолестеринемии выявлена в возрасте 55–64 года у 56 (82,3%) респондентов, минимальная — в возрасте 25–34 года у 26 (43,3%) респондентов, при этом она значимо меньше распространенности гиперхолестеринемии в возрасте старше 45 лет ($p < 0,05$). Распространенность гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП между возрастными группами значимо не отличалось.

В подгруппе 35–44 лет выявлена максимальная распространенность низкого уровня ХС ЛПВП у 28 (44,4%), в возрасте 45–54 года — максимальная распространенность гипертриглицеридемии — у 26 (41,9%). Минимальная распространенность низкого уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии выявлена в самой молодой возрастной группе (25–34 года) — 21 (35,0%) и 16 (26,6%) соответственно.

Как у мужчин, так и у женщин распространенность гиперхолестеринемии преобладает над распространенностью других показателей дислипидемии во всех возрастных группах: от 15 (51,7%) в возрасте 65–74 года до 24 (75,0%) в возрасте 35–44 года у мужчин, от 9 (30,0%) в возрасте 25–34 года до 33 (89,2%) в возрасте 55–64 года у женщин. При этом у женщин минимальная распространенность гиперхолестеринемии приходится на возраст 25–34 года, в то время как у мужчин на старшую возрастную группу. Максимальная распространенность гиперхолестеринемии у мужчин приходится на 35–44 года, у женщин — на 55–64 года. Однако, у мужчин распространенность гипертриглицеридемии встречается чаще (от 9 (29,0%) до 19 (59,4%)) распространенности низкого уровня ХС ЛПВП (от 8 (25,8%) до 17 (53,1%)) во всех возрастных группах, у женщин распространенность низкого уровня ХС ЛПВП (от 8 (26,6%) до 13 (39,4%)) преобладает над распространенностью гипертриглицеридемии (от 3 (10%) до 11 (36,6%)) (рисунок 20-24).

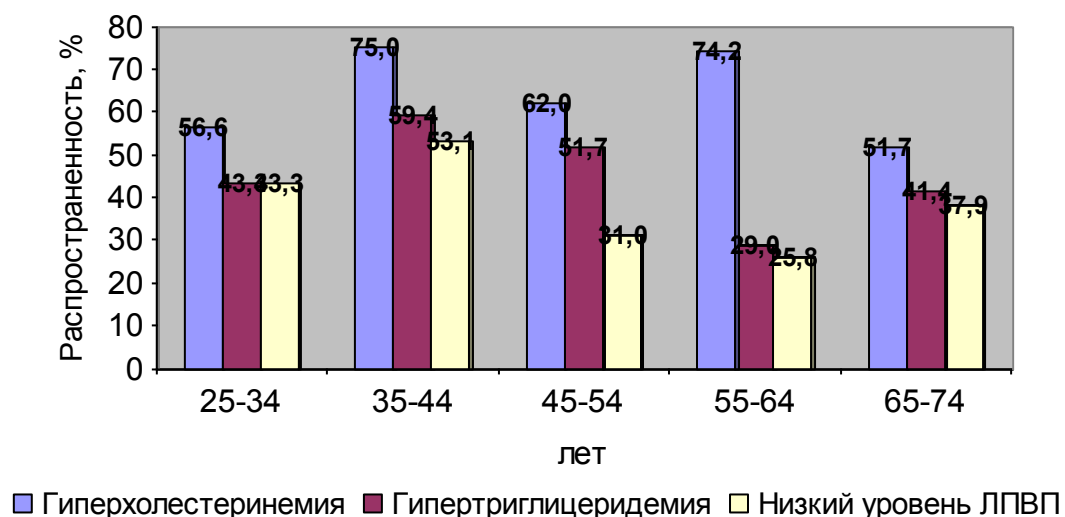


Рисунок 20 - Распространенность дислипидемии у мужчин в выборке жителей города Калининграда

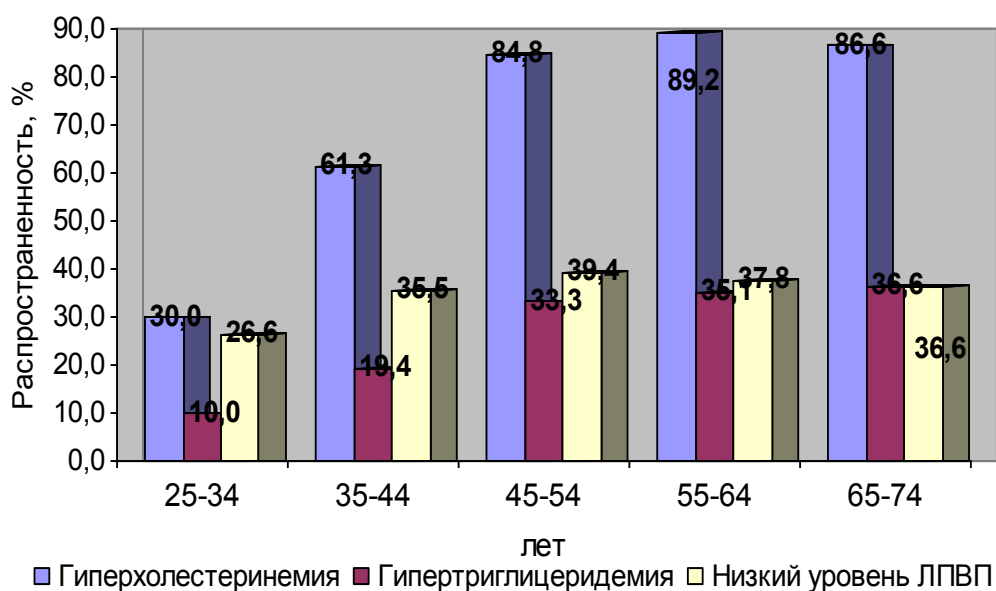


Рисунок 21 - Распространенность дислипидемии у женщин в выборке жителей города Калининграда

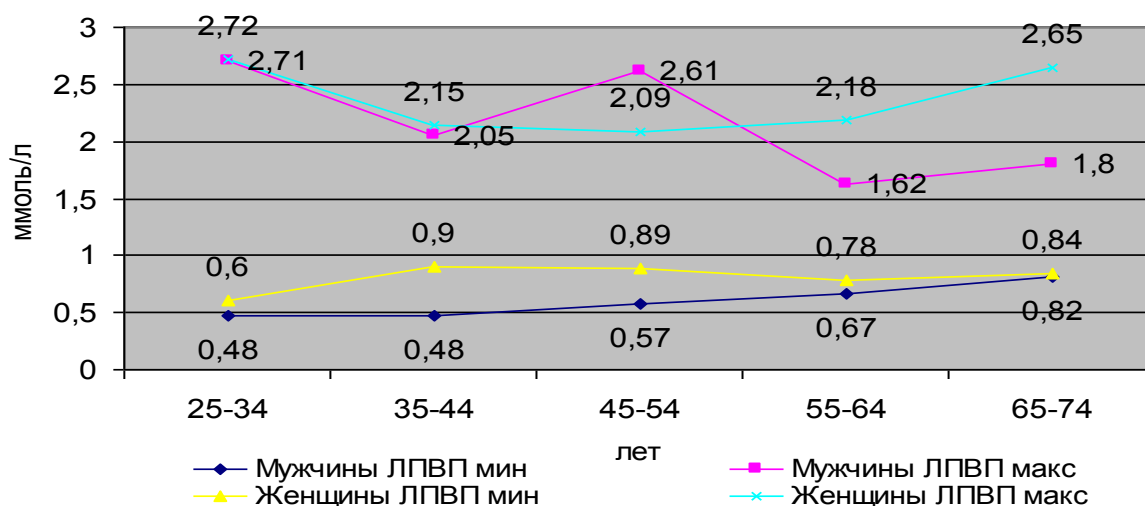


Рисунок 22 - Максимальные и минимальные показатели уровня ХС ЛПВП у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

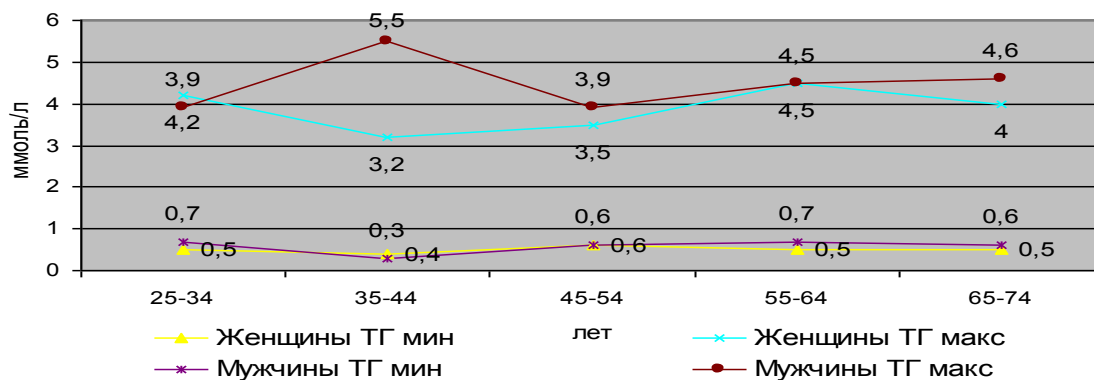


Рисунок 23 - Максимальные и минимальные показатели уровня ТГ у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

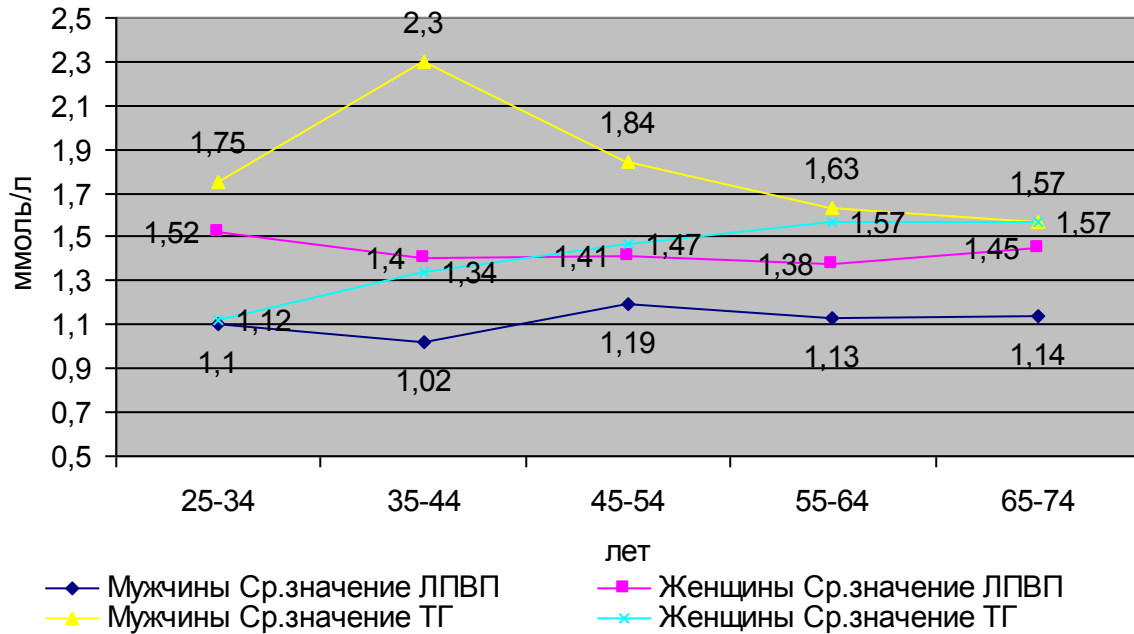


Рисунок 24 - Средние значения уровня ХС ЛПВП и ТГ у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

Из всех респондентов только 29 (9,3%) человек принимали статины, из них 11 (7,3%) мужчин и 18 (11,2%) женщин, значимо не различаясь ($p=0,34$).

3.2.7 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Критерии углеводных нарушений (от 1999г), предложенные комитетом экспертов ВОЗ, включает такие понятия как нормогликемия (уровень глюкозы составляет до 5,5 ммоль/л), гипергликемия (уровень глюкозы натощак в венозной плазме составляет 5,6–7,0 ммоль/л), сахарный диабет (гипергликемия более 7,0 ммоль/л, а также учитывался прием сахароснижающих препаратов). Оценка выявляет, что в общей выборке жителей города Калининграда распространенность нормогликемии у 239 (76,6%) преобладает над распространенностью гипергликемии у 55 (17,6%) и сахарного диабета 2 типа у 18 (5,8%). Распространенность сахарного диабета 2 типа, гипергликемии и нормогликемии между мужчинами и женщинами значимо не отличалась ($p>0,05$) (таблица 16).

Таблица 16 - Распространенность углеводного обмена в выборке жителей города Калининграда

Показатель	все	мужчины	женщины	p
Нормогликемия	239 76,6%	120 79,5%	119 74,0%	0,25
Гипергликемия (глюкоза крови = 5,6–7,0 ммоль/л)	55 17,6%	20 13,2%	35 21,7%	0,08
Сахарный диабет 2 типа (глюкоза крови > 7,0 ммоль/л или сахароснижающая терапия)	18 5,8%	11 7,3%	7 4,3%	0,27

В общей выборке жителей города Калининграда распространенность гипергликемии между возрастными группами значимо не отличалась (таблица 17).

Таблица 17 - Распространенность повышенного уровня глюкозы в общей выборке жителей города Калининграда

Показатель	Возрастные группы					p
	25–34	35–44	45–54	55–64	65–74	
Нормогликемия	54 90,0%	52 82,5%	47 75,8%	50 73,6%	36 61,0%	0,004
Гипергликемия (глюкоза крови = 5,6–7,0 ммоль/л)	6 10,0%	10 15,9%	13 21,0%	12 17,6%	14 23,7%	0,19
Сахарный диабет 2 типа (глюкоза крови > 7,0 ммоль/л или сахароснижающая терапия)	0	1 1,6%	2 3,2%	6 8,8%	9 15,3%	0,002

Примечания:

1 - нормогликемия: 1 и 5 ($p=0,007$)

2 - сахарный диабет: 1 и 5 ($p=0,01$), 2 и 5 ($p=0,03$)

При этом нормогликемия значимо частую распространенность имела в возрасте 25–34 года (54 (90,0%)) по сравнению с возрастом 65–74 года (36

(61,0%) ($p=0,007$), а сахарный диабет 2 типа — в возрасте 65–74 года (9 (15,3%)) по сравнению с 1 и 2 возрастной подгруппой — 25–44 года ($p<0,05$).

Стоит отметить, что впервые выявлен сахарный диабет 2 типа только у 7 мужчин (2,2%): четверо в возрастной группе 65–74 года, а также по одному респонденту в возрасте 35 лет, 45 лет и 49 лет. Средний уровень глюкозы крови данных респондентов составил 9,2 ммоль/л.

У мужчин во всех возрастных группах максимальную распространенность имеет нормогликемия (от 28 (90,3%) до 14 (48,3%) респондентов), и только в возрастной группе 65–74 года увеличивается количество респондентов с гипергликемией до 8 (27,6%) и СД 2 типа до 7 (24,1%), при этом с 35 лет в каждой возрастной группе встречаются респонденты с сахарным диабетом 2 типа (рисунок 25).

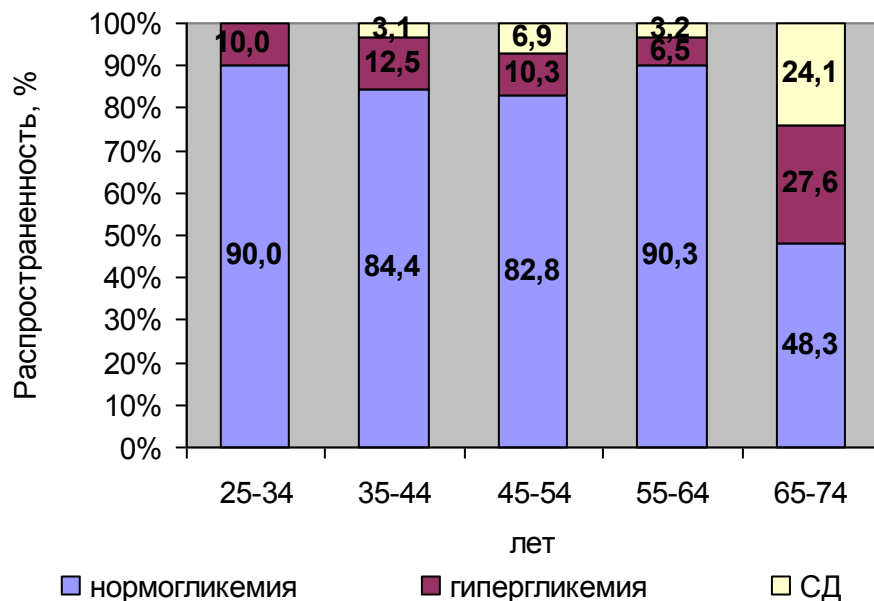


Рисунок 25 - Распространенность повышенного уровня глюкозы у мужчин в выборке жителей города Калининграда

У женщин, также как и у мужчин, во всех возрастных группах выявлена максимальная распространенность нормогликемии (от 27 (90,0%) до 22 (59,5%) респондентов). Распространенность гипергликемии с 35 лет возрастает с 6 (19,3%) и с увеличением возраста респондентов увеличивается до 10 (30,3%) к 45–54 годам, сохраняясь в последующем на уровне 10 (27,0%)–6 (20,0%) респондентов в

возрастных группах старше 55 лет. Однако сахарный диабет 2 типа выявлен только в старших возрастных группах (55–74 года) у 5 (13,5%) — 2 (6,7%) женщин, в возрасте 35–54 года — ни одного случая заболевания СД (рисунок 26-28).

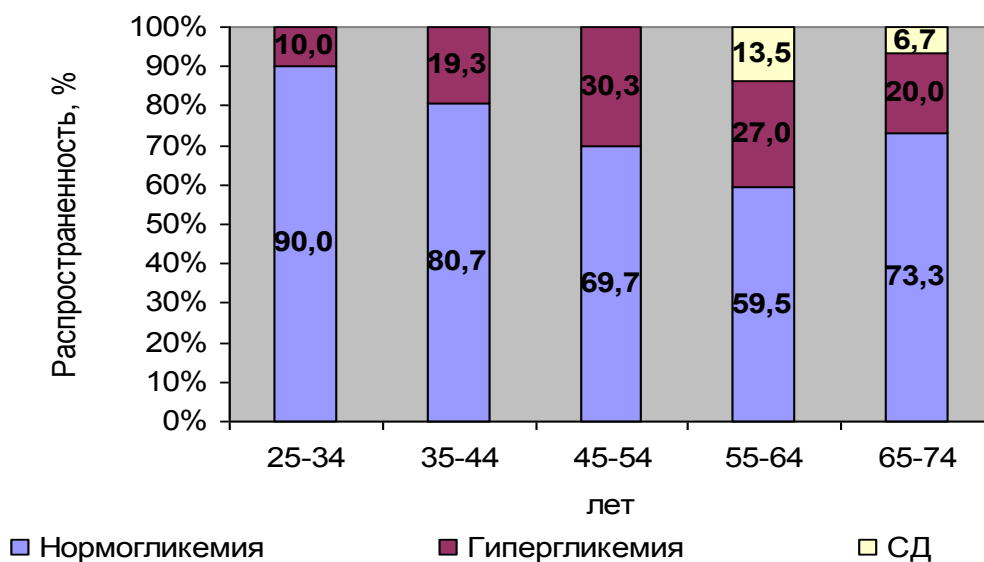


Рисунок 26 - Распространенность повышенного уровня глюкозы у женщин в выборке жителей города Калининграда

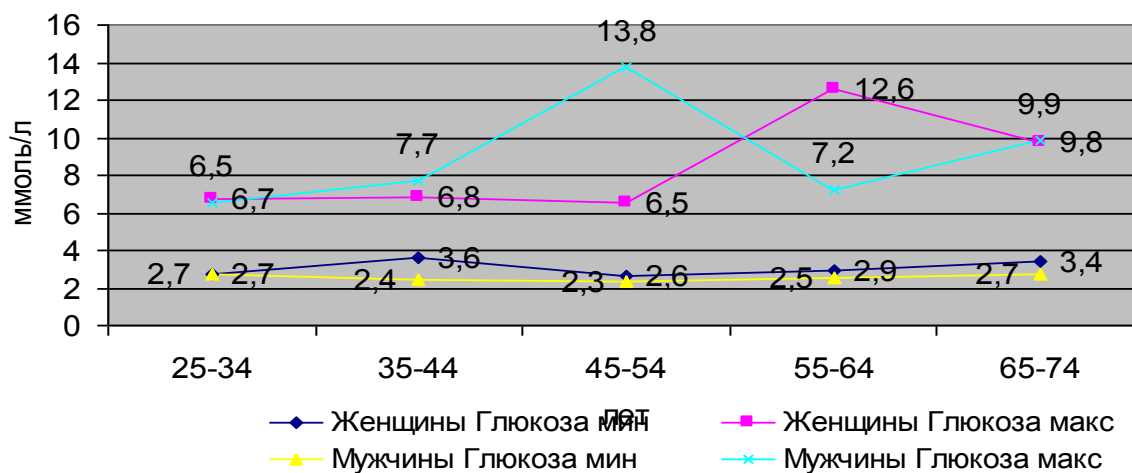


Рисунок 27 - Максимальные и минимальные показатели уровня глюкозы крови у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

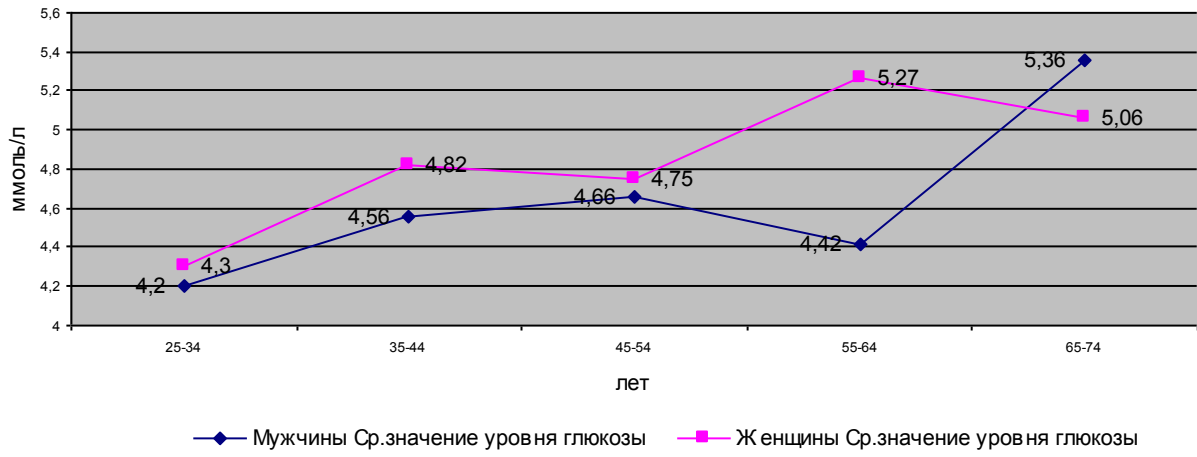


Рисунок 28 - Средние значения уровня глюкозы у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИХ РАЗЛИЧНЫХ СОЧЕТАНИЙ В КАЛИНИНГРАДЕ

4.1 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В Калининграде были выявлены все компоненты МС (таблица 18). В таблице даны стандартизированные численности, соответствующий преваленс в % и р-значения различия между мужчинами и женщинами.

Таблица 18 - Распространенность компонентов МС в выборке жителей города
Калининграда

Компоненты МС	все	мужчины	женщины	р
АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст. или антигипертензивная терапия	214 (68,6%)	109 (72,2%)	105 (65,2%)	0,19
ОТ \geq 94 см для мужчин и \geq 80 см для женщин	224 (71,8%)	101 (66,9%)	123 (76,4%)	0,06
Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л или сахароснижающая терапия	73 (23,4%)	31 (20,5%)	42 (26,1%)	0,25
ТГ \geq 1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия	133 (42,6%)	77 (51,0%)	56 (34,8%)	0,004
ХС ЛПВП <1,0 для мужчин и <1,3 для женщин или проводимая терапия	135 (43,3%)	69 (45,7%)	66 (41,0%)	0,40

В выборке жителей города Калининграда самым частым компонентом МС выявлено абдоминальное ожирение у 224 (71,8%) респондента, затем АГ у 214 (68,6%) респондентов, низкий уровень ХС ЛПВП у 135 (43,3%), гипертриглицеридемия у 133 (42,6%). Самым нечасто встречаемым компонентом МС является гипергликемия у 73 (23,4%) респондентов. В оценке гендерной распространенности компонентов МС выявлено, что наиболее часто встречаемым оказалось абдоминальное ожирение у 123 (76,4%) женщин и артериальная гипертензия у 109 (72,2%) мужчин. Также эти компоненты МС оказались

вторыми по встречаемости у мужчин и женщин: артериальная гипертензия — у 105 (65,2%) женщин, абдоминальное ожирение — у 101 (66,9%) мужчин. Биохимические отклонения также отличались у мужчин и женщин: гипертриглицеридемия как наиболее частый биохимический компонент МС преобладал у 77 (51,0%) мужчин, низкий уровень ХС ЛПВП преобладал у 66 (41,0%) женщин. Распространенность гипертриглицеридемии у женщин составила 56 (34,8%), низкого уровня ХС ЛПВП у мужчин — 69 (45,7%). Наименее встречаемым компонентом МС оказалась гипергликемия как у 31 (20,5%) мужчин, так и у 42 (26,1%) женщин. При этом значимо различались показатели распространенности между мужчинами и женщинами гипертриглицеридемии ($p=0,004$), в то время как распространенность артериальной гипертензии ($p=0,185$), абдоминального ожирения ($p=0,06$), гипергликемии ($p=0,247$) и низкого уровня ХС ЛПВП ($p=0,402$) значимо не различалась между обеими гендерными группами.

Интерес заслуживает также определить распространенность компонентов МС по возрастным группам и выявить, есть ли закономерность преваленса того или иного компонента в зависимости от возраста. Каждая группа имела свои особенности преваленса компонентов МС.

В общей выборке жителей города Калининграда с увеличением возраста увеличивалась распространенность всех компонентов МС. Значимо меньшая распространенность выявлена в самой молодой возрастной группе 25–34 года таких компонентов как АО у 22 (36,7%) (по сравнению со всеми остальными возрастными группами) ($p<0,05$), гипергликемии у 6 (10,0%) (по сравнению со старшей возрастной подгруппой 65–74 года — 23 (39,0%)) ($p=0,007$), АГ у 25 (41,7%) (по сравнению с 3, 4, 5 возрастными группами) ($p<0,05$). Значимых отличий распространенности низкого уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии между всеми возрастными группами не выявлено и держится на уровне 24 (40,0%) — 30 (47,6%) и 20 (33,3%) — 29 (46,8%) соответственно (таблица 19). В таблице указано количество респондентов, процент от общего количества респондентов в группе и p -значения различия между возрастными группами.

Таблица 19 - Распределения компонентов МС по возрастным подгруппам в общей выборке жителей города Калининграда

Компонент МС	Возрастная подгруппа					p
	1	2	3	4	5	
ОТ \geq 94 см у мужчин; ОТ \geq 80 см у женщин	22 36,7%	41 65,1%	52 83,9%	59 86,8%	50 84,7%	0,0001
Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л или проводимая терапия	6 10,0%	11 17,5%	15 24,2%	18 26,5%	23 39,0%	0,003
ТГ \geq 1,7 ммоль/л или проводимая терапия	20 33,3%	28 44,4%	29 46,8%	30 44,1%	26 44,1%	0,60
АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст. или проводимая антигипертензивная терапия	25 41,7%	38 60,3%	46 74,2%	57 83,8%	48 81,4%	0,0001
ХС ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л или проводимая терапия у мужчин; ХС ЛПВП $<$ 1,3 ммоль/л или проводимая терапия у женщин	24 40,0%	30 47,6%	26 41,9%	29 42,6%	26 44,1%	0,94

Примечания:

1 - ОТ: 1 и 2 ($p=0,006$), 1 и 3 ($p<0,0001$), 1 и 4 ($p<0,0001$), 1 и 5 ($p<0,0001$)

2 - Глюкоза: 1 и 5 ($p=0,007$)

3 - АГ: 1 и 3 ($p=0,003$), 1 и 4 ($p<0,0001$), 1 и 5 ($p<0,0001$)

В возрастной группе от 25 до 34 лет наиболее часто встречаемым компонентом МС оказалась, как и в целом у респондентов мужского пола, артериальная гипертензия у 19 (63,3%). Но вторым и третьим по встречаемости компонентами МС оказались низкий уровень ХС ЛПВП — у 15 (50,0%) и гипертриглицеридемия — у 14 (46,7%) соответственно, абдоминальное ожирение у 13 (43,3%) и гипергликемия - у 3 (10,0%).

В возрастной группе от 35 до 44 лет одинаковую распространенность имеют и артериальная гипертензия, и гипертриглицеридемия — у 21 (65,6%). Дальнейшее убывание по распространенности занимают низкий уровень ХС ЛПВП — у 19 (59,4%), АО — у 18 (56,3%), гипергликемия — у 5 (15,6%).

Возрастная группа от 45 до 54 лет уже отличается от предыдущих групп по наиболее часто встречаемому компоненту МС — артериальная гипертензия у 19 (65,5%) уступает место абдоминальному ожирению 23 (79,3%). Биохимические изменения замыкают цепочку распространенности компонентов МС: гипертриглицеридемия у 16 (55,2%) и низкий уровень ХС ЛПВП у 10 (34,5%). Гипергликемия снова оказывается на последнем месте по распространенности — у 5 (17,2%).

В возрастной группе от 55 до 64 лет вновь возглавляет список по распространенности артериальная гипертензия — у 26 (83,9%), конкурируя с абдоминальным ожирением у 24 (77,4%), затем отмечается одинаковая распространенность гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП — у 11 (35,5%). Вновь замыкает список гипергликемия у 3 (9,7%).

В последней возрастной группе от 65 до 75 лет артериальная гипертензия у 24 (82,8%) и абдоминальное ожирение у 23 (79,3%) оказываются самыми часто встречаемыми компонентами МС. При этом биохимические показатели МС остаются примерно на одном уровне распространенности — гипергликемия и гипертриглицеридемия — у 15 (51,7%), низкий уровень ХС ЛПВП — у 14 (48,3%).

Стоит заметить, что значимо отличалась лишь распространенность абдоминального ожирения ($p=0,002$) при сравнении 1 группы с 3, 4, 5 группами и гипергликемии ($p<0,0001$) при сравнении 5 возрастной группы со всеми остальными, в то время как распространенность гипертриглицеридемии ($p=0,19$), артериальной гипертензии ($p=0,19$), низкого уровня ХС ЛПВП ($p=0,25$) между возрастными группами значимо не отличалась (таблица 20). В таблице указано количество респондентов, процент от общего количества респондентов в группе и p -значения различия между возрастными группами.

Таблица 20 - Распределения компонентов МС в возрастных группах у мужчин в выборке жителей города Калининграда

Компонент МС	Возрастная группа					p
	1	2	3	4	5	
ОТ \geq 94 см	13 (43,3%)	18 (56,3%)	23 (79,3%)	24 (77,4%)	23 (79,3%)	0,002
Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л или проводимая терапия	3 (10,0%)	5 (15,6%)	5 (17,2%)	3 (9,7%)	15 (51,7%)	0,0001
ТГ \geq 1,7 ммоль/л или проводимая терапия	14 (46,7%)	21 (65,6%)	16 (55,2%)	11 (35,5%)	15 (51,7%)	0,19
АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст. или проводимая антигипертензивная терапия	19 (63,3%)	21 (65,6%)	19 (65,5%)	26 (83,9%)	24 (82,8%)	0,19
ХС ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л или проводимая терапия	15 (50,0%)	19 (59,4%)	10 (34,5%)	11 (35,5%)	14 (48,3%)	0,25

Примечание:

1 - ОТ \geq 94 см: 1 и 3 ($p=0,01$), 1 и 4 ($p=0,02$), 1 и 5 ($p=0,01$)

2 - Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л: 5 и 1 ($p<0,0001$), 5 и 2 ($p=0,003$), 5 и 3 ($p=0,007$),
5 и 4 ($p<0,0001$)

У женщин в возрастной группе от 25 до 34 лет распространенность АО и низкого уровня ХС ЛПВП составила 30,0% (у 9 женщин) и данные компоненты МС оказались самыми частыми в данной возрастной группе. Гипертриглицеридемия и АГ выявлены у 6 (20,0%). Гипергликемия оказалась наименее распространенным компонентом МС — у 3 (10,0%).

Во 2, 3, 4 и 5 возрастных группах распространенность компонентов МС оказалась схожей и самым частым выявлено АО — у 23 (74,2%) во 2 группе, у 29 (87,9 %) в 3 группе, у 35 (94,6%) в 4 группе и у 27 (90,0%) в 5 группе. При этом значимо отличалась распространенность АО только между 1 возрастной группой и всеми остальными и составило $p < 0,0001$, в то время как между 2, 3, 4 и 5 группами значимых отличий не выявлено.

Распространенность артериальной гипертензии во 2 группе — 17 (54,8%), 3 группе — 27 (81,8%), 4 группе — 31 (83,8%), 5 группе — 24 (80,0%). И вновь значимое отличие было выявлено только при сравнении 1 возрастной группы со всеми остальными ($p < 0,0001$) (таблица 21). В таблице указано количество респондентов, процент от общего количества респондентов в группе и p -значения различия между возрастными группами.

Таблица 21 - Распределения компонентов МС в возрастных группах у женщин в выборке жителей города Калининграда

Компонент МС	Возрастная группа					p
	1	2	3	4	5	
ОТ \geq 80 см	9 (30,0%)	23 (74,2%)	29 (87,9%)	35 (94,6%)	27 (90,0%)	0,0001
Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л или проводимая терапия	3 (10,0%)	6 (19,4%)	10 (30,3%)	15 (40,5%)	8 (26,7%)	0,06
ТГ \geq 1,7 ммоль/л или проводимая терапия	6 (20,0%)	7 (22,6%)	13 (39,4%)	19 (51,4%)	11 (36,7%)	0,05
АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст. или проводимая антигипертензивная терапия	6 (20,0%)	17 (54,8%)	27 (81,8%)	31 (83,8%)	24 (80,0%)	0,0001
ХС ЛПВП $<$ 1,3 ммоль/л или проводимая терапия	9 (30,0%)	11 (35,5%)	16 (48,4%)	18 (48,6%)	12 (40,0%)	0,47

Примечания:

1 - ОТ \geq 80 см: 1 и 2 ($p < 0,0001$), 1 и 3 ($p < 0,0001$), 1 и 4 ($p < 0,0001$),

1 и 5 ($p < 0,0001$)

2 - Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л: 1 и 4 ($p = 0,04$)

3 - АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст.: 1 и 2 ($p = 0,01$), 1 и 3 ($p < 0,0001$),

1 и 4 ($p < 0,0001$), 1 и 5 ($p < 0,0001$)

По распространенности компонентов МС за АО и АГ следует низкий уровень ХС ЛПВП. Во 2 группе она составляет 35,5% (у 11 женщин), в 3 группе — у 16 (48,4%), в 5 группе — 12 (40,0%). В 4 группе распространенность низкого

уровня ХС ЛПВП уступила место гипертриглицеридемии, которая составила 51,4% (у 19 женщин). Во 2, 3 и 5 группах гипертриглицеридемия по распространенности следует за низким уровнем ХС ЛПВП — у 7 (22,6%) во 2 группе, у 13 (39,4%) в 3 группе, у 11 (36,7%) в 5 группе. При этом значимых отличий в распространенности низкого уровня ХС ЛПВП между всеми возрастными группами нет ($p=0,47$), а гипертриглицеридемия имела значимые отличия между возрастными группами ($p=0,04$), однако по методу парных сравнений по Бонферрони значимых отличий не выявлено ($p>0,05$).

Высокий уровень гликемии оказался наименее распространенным компонентом МС во всех 5 возрастных группах (1 — у 3 (10,0%), 2 — у 6 (19,45%), 3 — у 10 (30,3%), 4 — у 15 (40,5%), 5 — у 8 (26,7%)) и значимо не отличался по распространенности между подгруппами ($p=0,06$), кроме значимого отличия между 1 и 4 группами ($p=0,04$).

4.2 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КАЛИНИНГРАДЕ

Согласно критериям МС по IIS распространенность МС в г. Калининграде можно определить с помощью оценки сочетания как минимум 3х компонентов из оцениваемых и определить преваленс у мужчин и женщин вместе взятых и в отдельности.

Наиболее распространенной комбинацией компонентов МС оказалась триада АО, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия у 103 (33,0%) респондентов. А сочетание всех трех биохимических компонентов МС таких как гипергликемия, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП выявило наименьшее количество респондентов — 29 (9,3 %) (таблица 22).

Таблица 22 - Распространенность сочетаний компонентов МС в выборке жителей города Калининграда

Учитываемые компоненты МС	Мужчин и женщин с МС
АО+↑ТГ+АГ	103 (33,0%)
АО+↑ТГ+↑глюкоза	39 (12,5%)
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	79 (25,3%)
АО+АГ+↑глюкоза	58 (18,6%)
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	87 (27,9%)
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	36 (11,5%)
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	34 (10,9%)
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	29 (9,3%)
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	34 (10,9%)
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	67 (21,5%)

Оценивая распространенность МС у мужчин и женщин, значимых отличий по всем трехкомпонентным сочетаниям не выявлено. У 58 (38,4%) мужчин лидирующее положение по распространенности МС, также как и в общей выборке жителей города Калининграда, занимает сочетание АО, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия, при этом значимо не отличаясь от 45 (28,0%) женщин ($p=0,05$). При этом у 48 (29,8%) женщин чаще встречалось сочетание таких 3х компонентов как АО, артериальная гипертензия и низкий уровень ХС ЛПВП, значимо не отличаясь от распространенности у мужчин, которое составило 25,8% (у 39 мужчин) ($p=0,43$).

Наименьшую распространенность МС в группе мужчин составило, как и в целом по выборке, сочетание гипергликемии, гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП — у 10 (6,6%) мужчин. У женщин же МС наименьшую распространенность занимает при сочетании таких компонентов, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и АГ — у 17 (10,6%) женщин. Значимых отличий между мужчинами и женщинами по распространенности этих

трехкомпонентных сочетаний МС не выявлено и составляет соответственно $p=0,12$ и $p=0,84$ (таблица 23). В таблице даны стандартизированные численности, соответствующий преваленс в % и p -значения различия между мужчинами и женщинами.

Таблица 23 - Распространенность сочетаний компонентов МС у мужчин и женщин в выборке жителей горда Калининграда

Учитываемые компоненты МС	Мужчин с МС	Женщин с МС	p
АО+↑ТГ+АГ	58 (38,4%)	45 (28,0%)	0,05
АО+↑ТГ+↑глюкоза	18 (11,9%)	21 (13,0%)	0,76
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	40 (26,5%)	39 (24,2%)	0,65
АО+АГ+↑глюкоза	26 (17,2%)	32 (19,9%)	0,55
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	39 (25,8%)	48 (29,8%)	0,43
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	13 (8,6%)	23 (14,3%)	0,12
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	15 (9,9%)	19 (11,8%)	0,60
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	10 (6,6%)	19 (11,8%)	0,12
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	17 (11,3%)	17 (10,6%)	0,84
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	33 (21,9%)	34 (21,1%)	0,87

Как упоминалось выше, наличие МС по критериям JTS оценивалось по сочетанию как минимум 3х компонентов, что не исключает интерес оценить сочетание как большего количества компонентов (до максимум 5), так и меньшего.

Встречаемость хотя бы одного любого компонента МС выявило большую распространенность — 88,8% от всей выборки (у 277 респондентов). Сочетание 2х любых компонентов МС выявлено у 79 (25,3%) респондентов. Сочетание всех пяти компонентов МС оказалось самым редко встречаемым и выявлено у 25 (8,0%) респондентов. У 35 (11,2%) не было выявлено ни одного компонента МС, а

у 41 (13,2%) был выявлен только один компонент МС. Сочетание 3х и 4х компонентов МС встречалось реже 2хкомпонентного и обнаружено у 75 (24,0%) и 57 (18,3%) респондентов соответственно. Таким образом, учитывая респондентов с сочетанием трех, четырех и пяти компонентов МС по критериям JIS, распространенность МС в выборке жителей города Калининграда составляет 50,3% (у 157 респондентов). А четверть выборки жителей города Калининграда имеют как минимум 2 компонента МС (таблица 24).

Таблица 24 - Оценка распространенности определенного числа компонентов МС в выборке жителей города Калининграда

Выборка	Нет ни одного компонента МС	1 любой компонент МС	2 любые компонента МС	3 любые компонента МС	4 любые компонента МС	Все 5 компонентов МС	Хотя бы 1 компонент МС
Мужчин	14 9,3%	19 12,6%	37 24,5%	41 27,2%	31 20,5%	9 6,0%	137 90,7%
Женщин	21 13,0%	22 13,7%	42 26,1%	34 21,1%	26 16,1%	16 10,0%	140 87,0%
Все	35 11,2%	41 13,2%	79 25,3%	75 24,0%	57 18,3%	25 8,0%	277 88,8%

Распространенность МС именно между возрастными группами заслуживает особый интерес в общей выборке и отдельно у мужчин и женщин.

В общей выборке жителей города Калининграда между всеми возрастными группами значимые отличия распространенности МС выявлены при комбинации АО, гипертриглицеридемии и гипергликемии ($p=0,02$), АО, АГ и гипергликемии ($p=0,007$), гипергликемии, гипертриглицеридемии и АГ ($p=0,02$), при этом значимо реже распространенность этих комбинаций встречалась в 1 возрастной группе по сравнению с самой старшей возрастной группой ($p<0,05$). По всем остальным комбинациям компонентов МС значимых отличий между возрастными группами не выявлено, но стоит отметить, что распространенность МС увеличивается с возрастом (таблица 25). В таблице даны стандартизированные

численности, соответствующий внутригрупповой преваленс в % и р-значения различия между возрастными группами.

Таблица 25 - Распространенность сочетаний компонентов МС в возрастных группах в общей выборке жителей города Калининграда

Учитываемые компоненты МС	Возрастные группы					р
	1	2	3	4	5	
АО+↑ТГ+АГ	13 21,7%	20 31,7%	22 35,5%	24 35,3%	24 40,7%	0,25
АО+↑ТГ+↑глюкоза	2 3,3%	6 9,5%	8 12,9%	9 13,2%	14 23,7%	0,02
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	8 13,3%	18 28,6%	16 25,8%	22 32,4%	15 25,4%	0,15
АО+АГ+↑глюкоза	4 6,7%	9 14,3%	10 16,1%	17 25,0%	18 30,5%	0,007
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	8 13,3%	16 25,4%	19 30,6%	24 35,3%	20 33,9%	0,05
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	1 1,7%	6 9,5%	9 14,5%	11 16,2%	9 15,3%	0,07
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	2 3,3%	6 9,5%	6 9,7%	10 14,7%	10 16,9%	0,14
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	1 1,7%	5 7,9%	7 11,3%	9 13,2%	7 11,9%	0,18
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	2 3,3%	6 9,5%	6 9,7%	7 10,3%	13 22,0%	0,02
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	6 10,0%	13 20,6%	12 19,4%	21 30,9%	15 25,4%	0,06

Примечания:

1 - АО+↑ТГ+↑глюкоза: 1 и 5 ($p=0,02$)

2 - АО+АГ+↑глюкоза: 1 и 5 ($p=0,02$)

3 - ↑глюкоза+↑ТГ+АГ: 1 и 5 ($p=0,03$)

У мужчин 5 возрастная группа имела максимальную распространенность МС почти по всем трехкомпонентным сочетаниям (таблица 26). В таблице даны

стандартизированные численности, соответствующий внутригрупповой преваленс в % и р-значения различия между возрастными группами.

Таблица 26 - Распространенность сочетаний компонентов МС у мужчин по возрастным группам в выборке жителей города Калининграда

Учитываемые компоненты МС	Возрастные группы					р
	1	2	3	4	5	
АО+↑ТГ+АГ	10 33,3%	14 43,8%	12 41,4%	9 29,0%	13 44,8%	0,65
АО+↑ТГ+↑глюкоза	1 3,3%	4 12,5%	3 10,3%	1 3,2%	9 31,0%	0,006
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	5 16,7%	14 43,8%	7 24,1%	7 22,6%	7 24,1%	0,15
АО+АГ+↑глюкоза	3 10,0%	4 12,5%	4 13,8%	3 9,7%	12 41,4%	0,005
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	5 16,7%	9 28,1%	7 24,1%	8 25,8%	10 34,5%	0,63
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	0	3 9,4%	3 10,3%	1 3,2%	6 20,7%	0,05
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	1 3,3%	3 9,4%	3 10,3%	1 3,2%	7 24,1%	0,05
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	0	3 9,4%	2 6,9%	1 3,2%	4 13,8%	0,24
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	1 3,3%	4 12,5%	3 10,3%	1 3,2%	8 27,6%	0,02
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	4 13,3%	10 31,3%	5 17,2%	7 22,6%	7 24,1%	0,50

Примечания:

1 - АО+↑ТГ+↑глюкоза: 1 и 5 ($p=0,04$), 4 и 5 ($p=0,02$)

2 - АО+АГ+↑глюкоза: 4 и 5 ($p=0,03$)

При этом значимое отличие между возрастными группами выявлено по трем трехкомпонентным сочетаниям, как и в общей выборке жителей города Калининграда: гипергликемия, гипертриглицеридемия и АГ ($p=0,02$); АО, АГ и

гипергликемия ($p=0,005$); АО, гипертриглицеридемия и гипергликемия ($p=0,006$). Стоит заметить, что во всех этих трехкомпонентных сочетаниях МС встречается такой компонент как гипергликемия, которая значимо отличалась по распространенности между 5 группой и всеми остальными у мужчин. Значимых отличий распространенности МС у мужчин между возрастными группами по остальным трехкомпонентным сочетаниям не выявлено.

У женщин максимально часто встречался МС по всем 3хкомпонентным сочетаниям в 4 возрастной группе. Значимое отличие распространенности трехкомпонентных сочетаний МС чаще всего выявлялось между возрастными группами в 5 вариантах сочетаний: низкий уровень ХС ЛПВП, АГ и гипертриглицеридемия ($p=0,01$); АО, АГ и низкий уровень ХС ЛПВП ($p=0,04$); АО, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП ($p=0,02$); АО, АГ и гипергликемия ($p=0,01$); АО, гипертриглицеридемия и АГ ($p=0,04$). Значимых различий между возрастными группами по остальным трехкомпонентными сочетаниям МС не выявлено (таблица 27). В таблице даны стандартизированные численности, соответствующий внутригрупповой преваленс в % и р-значения различия между возрастными группами.

Таблица 27 - Распространенность сочетаний компонентов МС у женщин в возрастных группах в выборке жителей города Калининграда

Учитываемые компоненты МС	Возрастные группы					p
	1	2	3	4	5	
АО+↑ТГ+АГ	3 10,0%	6 19,4%	10 30,3%	15 40,5%	11 36,7%	0,04
АО+↑ТГ+↑глюкоза	1 3,3%	2 6,5%	5 15,2%	8 21,6%	5 16,7%	0,16
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	3 10,0%	4 12,9%	9 27,3%	15 40,5%	8 26,7%	0,02
АО+АГ+↑глюкоза	1 3,3%	5 16,1%	6 18,2%	14 37,8%	6 20,0%	0,01
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	3 10%	7 22,6%	12 36,4%	16 43,2%	10 33,3%	0,04
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	1 3,3%	3 9,7%	6 18,2%	10 27,0%	3 10,0%	0,06
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	1 3,3%	3 9,7%	3 9,1%	9 24,3%	3 10,0%	0,09
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	1 3,3%	2 6,5%	5 15,2%	8 21,6%	3 10,0%	0,15
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	1 3,3%	2 6,5%	3 9,1%	6 16,2%	5 16,7%	0,32
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	2 6,7%	3 9,7%	7 21,2%	14 37,8%	8 26,7%	0,01

Примечания

1 - АО+АГ+↑глюкоза: 1 и 4 ($p=0,01$)

2 - ↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ: 1 и 4 ($p=0,04$)

Обобщенные данные по распространенности МС в Калининграде в возрастных группах представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Распространенность МС в возрастных группах в выборке жителей города Калининграда

МС+	Возрастные группы					р
	1	2	3	4	5	
все	21 35,0%	31 49,2%	37 59,7%	37 54,4%	36 61,0%	0,05
Мужчин	16 53,3%	19 59,4%	16 55,2%	14 45,2%	22 75,9%	0,32
женщин	5 16,6%	12 38,7%	21 63,6%	23 62,2%	14 46,7%	0,003

Примечания:

1 - женщины 1 и 3 ($p=0,03$), 1 и 4 ($p=0,02$)

2 - мужчины и женщины : 1 группа ($p=0,003$), 5 группа ($p=0,02$)

Стоит отметить, что увеличивается распространенность МС с возрастом, достигая максимальных значений в старшей возрастной группе, но значимо не отличается между всеми возрастными группами. Мужчины имели значимо выше распространенность МС по сравнению с женщинами в самой младшей и старшей возрастной группе ($p=0,003$ и $p=0,02$, соответственно). При этом именно у мужчин не выявлено значимых отличий распространенности МС между возрастными группами, в то время как у женщин в самой молодой возрастной группе зафиксирована значимо меньшая распространенность МС при сравнении с возрастными группами 45-54 и 55-64 года ($p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно).

4.3 КОРРЕЛЯЦИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Проводя корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену между факторами риска ССЗ или компонентами МС, отличий между данными тестами выявлено не было, поэтому для оценки корреляции применялся коэффициент корреляции Пирсона. Для словесного описания величин коэффициента корреляции применялась таблица классификации корреляционных связей по степени силы (шкала Чеддока). При $r = 1$ наблюдается жесткая положительная связь, то есть при увеличении одного показателя обязательно увеличится второй показатель; при значении $r = -1$ – гарантированно уменьшится; при значении $r = 0$ – изменение первого показателя гарантированно никоим образом не повлечет за собой изменения второго показателя (таблица 29).

Таблица 29 - Классификация корреляционных связей по степени силы

А) Общая

Значение коэффициента корреляции r	Интерпретация
$0 < r \leq 0,2$	Очень слабая корреляция
$0,2 < r \leq 0,5$	слабая корреляция
$0,5 < r \leq 0,7$	средняя корреляция
$0,7 < r \leq 0,9$	сильная корреляция
$0,9 < r \leq 1$	Очень сильная корреляция

Б) Частная

Высокая значимая корреляция	при r соответствующем уровню статистической значимости p меньше или равно 0,01
Значимая корреляция	p меньше или равно 0,05
Тенденция достоверной связи	p меньше или равно 0,10
Незначимая корреляция	при r , не достигающем уровня статистической значимости.

Первая из классификаций ориентирована только на величину коэффициента корреляции, а вторая определяет, какого уровня значимости достигает данная величина коэффициента корреляции при данном объеме выборки.

В выборке жителей города Калининграда чем выше цифры АД, тем выше показатель ИМТ и ОТ на уровне значимой средней корреляции. Чем выше АД, ИМТ и ОТ, тем выше уровни ОХС и ТГ на уровне значимой слабой корреляции. Чем выше ОТ, вес и уровень ТГ, тем ниже уровень ХС ЛПВП также на уровне слабой корреляции. Уровень гликемии очень слабо коррелировал с остальными показателями факторов риска в выборке жителей города Калининграда (таблица 30).

Таблица 30 - Корреляция между факторами риска в выборке жителей города Калининграда ($p < 0,0001$)

Показатели	АДс	АДд	ИМТ	ОТ	вес	ОХС	глюкоза	ТГ	ХС ЛПВП
АДс	–	0,73	0,53	0,55	0,45	0,28	0,14	0,29	-0,09
АДд		–	0,49	0,50	0,44	0,30	0,02	0,32	-0,08
ИМТ			–	0,82	0,84	0,24	0,17	0,32	-0,19
ОТ				–	0,86	0,21	0,16	0,38	-0,33
Вес					–	0,14	0,08	0,35	-0,32
глюкоза						–	0,05	0,41	0,18
ОХС							–	0,10	-0,10
ТГ								–	-0,44
ХС ЛПВП									–

Также проведена оценка корреляции в отдельности у мужчин и женщин (таблица 31 и соответственно таблица 32).

У женщин обнаружено, что чем выше уровень АД, тем выше показатель ИМТ, ОТ, вес на уровне средней корреляции, которая у мужчин выявлена на уровне слабой корреляции (таблица 33). Также у женщин и мужчин чем выше АД, ИМТ и ОТ, тем выше уровень ОХС и ТГ (слабая корреляция).

Таблица 33 - Слабая корреляция между факторами риска у мужчин в выборке жителей города Калининграда

Показатели	АДс	АДд	ИМТ	ОТ	вес	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП
АДс	–		0,39	0,43	0,33	0,23	0,23	
АДд		–	0,45	0,46	0,40	0,36	0,37	
ИМТ			–			0,32	0,33	
ОТ				–		0,30	0,37	
вес					–	0,29	0,28	
ОХС						–		
ТГ							–	-0,40
ХС ЛПВП								–

Примечание - $p < 0,0001$ между всеми показателями, кроме АДс и ОХС ($p = 0,004$), АДс и ТГ ($p = 0,005$), вес и ТГ ($p = 0,001$)

У женщин чем выше уровень АДс, ИМТ, ОТ и вес, тем выше уровень гликемии (слабая корреляция) в отличие от мужчин, у которых определяется очень слабая корреляция между уровнем глюкозы крови и остальными факторами риска. А также у женщин выявлено - чем выше показатели ИМТ, ОТ, веса и уровень ТГ, тем ниже уровень ХС ЛПВП (слабая корреляция), у мужчин же только уровень ТГ имеет отрицательную слабую корреляцию с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,40$) (таблица 34).

Таблица 34 - Слабая корреляция между факторами риска у женщин в выборке жителей города Калининграда

Показатели	АДс	АДд	ИМТ	ОТ	вес	ОХС	глюкоза	ТГ	ХС ЛПВП
АДс	–					0,32	0,27	0,38	
АДд		–			0,47	0,29		0,24	
ИМТ			–			0,21	0,30	0,37	-0,29
ОТ				–		0,26	0,31	0,35	-0,31
вес					–		0,29	0,34	-0,30
ОХС						–		0,32	
Глюкоза							–		
ТГ								–	-0,40
ХС ЛПВП									–

Примечание - $p < 0,0001$ между всеми показателями, кроме АДс и глюкоза ($p = 0,001$), АДд и ТГ ($p = 0,002$), ИМТ и ОХС ($p = 0,009$), ОТ и ОХС ($p = 0,001$)

**Глава 5. АССОЦИАЦИЯ ГЕНА ТРАСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА
ЦИНКА ТИПА 8, ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И
УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО
ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 С ОТДЕЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КАЛИНИНГРАДЕ**

Оценка распределения АА, АТ, ТТ генотипов гена FTO (полиморфизм rs9939609) проведена у 256 респондентов (82,0%), GG, GT, ТТ генотипов гена TCF7L2 (полиморфизм rs12255372) – у 269 (86,2%) респондентов, СС, СТ, ТТ генотипов гена SLC30A8 (полиморфизм rs13266634) – у 263 (84,3%) респондентов. У мужчин и женщин распределение генотипов исследуемых генов не отличалось ($p>0,05$) (таблица 35). В таблице даны стандартизированные численности и соответствующий преваленс в процентах.

Таблица 35 - Распределение генотипов генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда

Генотипы	мужчины	женщины	Все обследованные
Ген FTO			
АА	23 (15,2%)	24 (15,0%)	47 (15,0%)
АТ	60 (39,7%)	63(39,1%)	123(39,4%)
ТТ	46 (30,5%)	40(24,8%)	86 (27,6%)
Ген TCF7L2			
GG	86 (57,0%)	94(58,4%)	180(57,7%)
GT	41 (27,2%)	41(25,5%)	82(26,3%)
ТТ	3 (2,0%)	4 (2,5%)	7 (2,2%)
Ген SLC30A8			
СС	64 (42,4%)	64(39,8%)	128 (41,0%)
СТ	42 (27,8%)	51(31,7%)	93(29,8%)
ТТ	21 (13,9%)	21 (13,0%)	42(13,5%)

5.1 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АА, АТ, ТТ ГЕНОТИПОВ ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ (RS9939609)

При сравнении средних значений уровня АД, показателей ИМТ, размера ОТ, уровня биохимических показателей крови (ОХС, ТГ, глюкозы, ХС ЛПВП) у носителей генотипов гена FTO (таблица 36) значимые отличия выявлены между средними значениями ИМТ в группах генотипа АА ($28,33 \pm 5,44$ кг/м²) и генотипа ТТ ($26,09 \pm 4,35$ кг/м²) ($p=0,04$) и уровня глюкозы в этих же группах – $5,1 \pm 1,4$ ммоль/л и $4,5 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно ($p=0,02$). Эти данные говорят о слабой ассоциации АА генотипа гена FTO в выборке жителей города Калининграда с более высоким уровнем глюкозы крови и показателей ИМТ.

Таблица 36 - Средние значения (и стандартное отклонение) факторов риска ССЗ в группах АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO в выборке жителей города Калининграда

Показатель	Генотип АА	Генотип АТ	Генотип ТТ	p
САД, мм.рт.ст	$132,9 \pm 19,2$	$132,9 \pm 22,3$	$130,0 \pm 23,2$	0,62
ДАД, мм.рт.ст.	$89,9 \pm 13,9$	$88,1 \pm 14,0$	$86,7 \pm 13,7$	0,52
ИМТ, кг/м ²	$28,33 \pm 5,44$	$26,81 \pm 4,80$	$26,09 \pm 4,35$	0,04
ОТ, см	$96,91 \pm 14,34$	$94,46 \pm 14,08$	$93,92 \pm 11,92$	0,45
ОХС, ммоль/л	$5,72 \pm 1,29$	$5,76 \pm 1,28$	$5,69 \pm 1,24$	0,93
Глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,1$	0,02
ТГ, ммоль/л	$1,78 \pm 0,99$	$1,58 \pm 0,91$	$1,62 \pm 0,94$	0,44
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,27$	$1,28 \pm 0,33$	$1,28 \pm 0,39$	0,20

Примечания:

1 - ИМТ, кг/м²: АА и ТТ ($p=0,04$)

2 - Глюкоза, ммоль/л: АА и ТТ ($p=0,02$)

Сравнение распределения АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO в сочетании с каждым отдельным компонентом МС не выявило значимых отличий

распространенности данных генотипов как в общей выборке жителей города Калининграда (таблица 37), так и у мужчин и у женщин по каждому компоненту МС (таблица 38) ($p > 0,05$). В данной таблице и последующих указаны респонденты с абдоминальным ожирением ($OT \geq 94$ см у мужчин; $OT \geq 80$ см у женщин), артериальной гипертензией ($ADc \geq 130$ и/или $ADd \geq 85$ мм.рт.ст. или проводимая гипотензивная терапия), дислипидемией ХС ЛПВП ($ХС ЛПВП < 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимая терапия), гипертриглицеридемией ($ТГ \geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия), гипергликемией (глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или проводимая терапия).

Таблица 37 - Распределение АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO в сочетании с компонентами МС в выборке жителей города Калининграда (% указан от общего количества респондентов с данным генотипом)

Группы респондентов	Генотипы гена FTO			p
	АА	АТ	ТТ	
Абдоминальное ожирение	37 78,7%	83 67,5%	61 70,9%	0,35
Артериальная гипертензия	35 74,5%	81 65,9%	52 60,5%	0,27
↓ХС ЛПВП	27 57,4%	46 37,4%	38 44,2%	0,06
Гипертриглицеридемия	26 55,3%	49 39,8%	40 46,5%	0,18
Гипергликемия	15 31,9%	32 26,0%	15 17,4%	0,14

Таблица 38 - Распределение АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO в сочетании с компонентами МС у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда (% указан от общего количества мужчин или женщин с данным генотипом)

Группы больных		Генотипы гена FTO			p
		АА	АТ	ТТ	
АО	мужчин	18 78,3%	37 61,7%	29 63,0%	0,34
	женщин	19 79,2%	45 71,4%	32 80,0%	0,56
АГ	мужчин	18 78,3%	42 70,0%	30 65,2%	0,54
	женщин	17 70,8%	39 61,9%	22 55,0%	0,45
↓ХС ЛПВП	мужчин	15 65,2%	22 36,7%	21 45,7%	0,06
	женщин	12 50,0%	24 38,1%	17 42,5%	0,60
ГТГ	мужчин	12 52,2%	30 50,0%	26 56,5%	0,80
	женщин	14 58,3%	19 30,2%	14 35,0%	0,05
Гипергликемия	мужчин	8 34,8%	13 21,7%	7 15,2%	0,18
	женщин	7 29,2%	19 30,2%	8 20,0%	0,50

5.2 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ GG, GT, TT ГЕНОТИПОВ ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 (RS12255372)

При сравнении средних значений уровней АД, показателей ИМТ, размеров ОТ, уровня биохимических показателей крови (ОХС, ТГ, глюкозы, ХС ЛПВП) у носителей GG, GT и TT генотипов гена TCF7L2 значимых отличий между средними значениями в группах выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 39).

Таблица 39 - Средние значения (и стандартное отклонение) факторов риска ССЗ в группах GG, GT и TT генотипов гена TCF7L2 в выборке жителей города Калининграда

Показатель	Генотип GG	Генотип GT	Генотип TT	p
САД, мм.рт.ст	132,3±21,0	131,4±22,3	135,6±14,0	0,87
ДАД, мм.рт.ст.	87,9±13,6	88,4±13,9	83,6±12,0	0,67
ИМТ, кг/м ²	26,94±4,93	27,12±4,65	26,26±2,63	0,89
ОТ, см	94,92±13,33	95,05±12,99	91,00±12,01	0,73
ОХС, ммоль/л	5,73±1,26	5,69±1,27	6,37±1,81	0,40
Глюкоза, ммоль/л	4,8±1,3	4,7±1,1	4,7±1,0	0,94
ТГ, ммоль/л	1,63±0,99	1,53±0,83	1,39±0,68	0,61
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,39	1,25±0,33	1,31±0,37	0,73

Сравнение распределения GG, GT, TT генотипов гена TCF7L2 в сочетании с каждым компонентом МС в общей выборке жителей города Калининграда не выявило значимых различий между распространенностью этих генотипов ($p > 0,05$) (таблица 40, таблица 41).

Таблица 40 - Распределение GG, GT, TT генотипов гена TCF7L2 в сочетании с компонентами МС у мужчин и женщин в выборке жителей города Калининграда (% указан от общего количества мужчин или женщин с данным генотипом)

Группы		Генотипы гена TCF7L2			p
		GG	GT	TT	
АО	мужчин	55 64,0%	29 70,7%	1 33,3%	0,39
	женщин	71 75,5%	33 80,5%	4 100,0%	0,45
АГ	мужчин	63 73,3%	29 70,7%	1 33,3%	0,32
	женщин	57 60,6%	29 70,7%	4 100,0%	0,17
↓ХС ЛПВП	мужчин	36 41,9%	23 56,1%	1 33,3%	0,29
	женщин	41 43,6%	17 41,5%	1 25,0%	0,75
ГТГ	мужчин	47 54,7%	20 48,8%	1 33,3%	0,66
	женщин	32 34,0%	14 34,1%	1 25,0%	0,93
Гипергликемия	мужчин	23 26,7%	6 14,6%	0	0,20
	женщин	23 24,5%	14 34,1%	1 25,0%	0,51

Таблица 41 - Распределение GG, GT, TT генотипов гена TCF7L2 в сочетании с компонентами МС в выборке жителей города Калининграда (% указан от общего количества респондентов с данным генотипом)

Группы	Генотипы гена TCF7L2			p
	GG	GT	TT	
Абдоминальное ожирение	127 70,6%	62 75,6%	5 71,4%	0,70
Артериальная гипертензия	120 66,7%	58 70,7%	5 71,4%	0,80
↓ХС ЛПВП	77 42,8%	40 48,8%	2 28,6%	0,47
Гипертриглицеридемия	79 43,9%	34 41,5%	2 28,6%	0,70
Гипергликемия	46 25,6%	20 24,4%	1 14,3%	0,80

5.3 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ CC, CT, TT ГЕНОТИПОВ ГЕНА ТРАСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЦИНКА ТИПА 8 (RS13266634)

При сравнении средних значений уровней АД, показателей ИМТ, размеров ОТ, уровня биохимических показателей крови (ОХС, ТГ, глюкозы, ХС ЛПВП) у носителей CC, CT и TT генотипов гена SLC30A8 значимых отличий между средними значениями в группах выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 42).

Таблица 42 - Средние значения (и стандартное отклонение) факторов риска ССЗ в группах СС, СТ и ТТ генотипов гена SLC30A8 в выборке жителей города Калининграда

Показатель	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ	p
САД, мм.рт.ст	131,0±21,6	135,3±23,3	129,6±19,2	0,25
ДАД, мм.рт.ст.	86,9±13,1	89,7±15,6	87,3±11,6	0,31
ИМТ, кг/м ²	26,84±4,43	27,56±5,18	26,42±5,54	0,38
ОТ, см	94,39±13,04	96,83±13,53	92,67±13,67	0,19
ОХС, ммоль/л	5,63±1,22	5,78±1,42	6,03±1,31	0,22
Глюкоза, ммоль/л	4,7±1,2	4,9±1,3	4,8±1,8	0,73
ТГ, ммоль/л	1,61±0,94	1,61±0,93	1,71±0,98	0,82
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,34	1,31±0,36	1,29±0,49	0,66

Анализ распределения СС, СТ и ТТ генотипов гена SLC30A8 в сочетании с компонентами МС не найдено значимых различий ($p > 0,05$) ни у мужчин ни у женщин (таблица 44), но при этом в общей выборке жителей города Калининграда АО значимо чаще встречалось в ассоциации с СТ генотипом у 74 (79,6%) респондентов по сравнению с ТТ генотипом у 24 (57,1%) ($p = 0,03$) (таблица 43).

Таблица 43 - Распределение СС, СТ и ТТ генотипов гена SLC30A8 в сочетании с компонентами МС в выборке жителей города Калининграда (% указан от общего количества респондентов с данным генотипом)

Группы больных	Генотипы гена SLC30A8			p
	СС	СТ	ТТ	
Абдоминальное ожирение	92 71,9%	74 79,6%	24 57,1%	0,03
Артериальная гипертензия	78 60,9%	70 75,3%	28 66,7%	0,08
↓ХС ЛПВП	60 46,9%	37 39,8%	18 42,9%	0,58
Гипертриглицеридемия	58 45,3%	41 44,1%	19 45,2%	0,98
Гипергликемия	27 21,1%	24 25,8%	13 31,0%	0,40

Примечание - абдоминальное ожирение: ТТ и СТ (p=0,03)

Таблица 44 - Распределение СС, СТ и ТТ генотипов гена SLC30A8 в сочетании с компонентами МС у мужчин и женщин (% указан от общего количества мужчин или женщин с данным генотипом)

Группы больных		Генотипы гена SLC30A8			p
		СС	СТ	ТТ	
АО	мужчин	43 67,2%	31 73,8%	10 47,6%	0,08
	женщин	49 76,6%	42 82,4%	14 66,7%	0,35
АГ	мужчин	40 62,5%	35 83,3%	14 66,7%	0,07
	женщин	38 59,4%	35 68,6%	14 66,7%	0,57
↓ХС ЛПВП	мужчин	29 45,3%	19 45,2%	9 42,9%	0,98
	женщин	31 48,4%	18 35,3%	9 42,9%	0,37
ГТГ	мужчин	32 50,0%	25 59,5%	12 57,1%	0,60
	женщин	26 40,6%	16 31,4%	7 33,3%	0,57
Гипергликемия	мужчин	13 20,3%	7 16,7%	5 23,8%	0,79
	женщин	14 21,9%	17 33,3%	8 38,1%	0,24

Глава 6. АССОЦИАЦИЯ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА ЦИНКА ТИПА 8, ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА КАЛИНИНГРАДА

При анализе АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO (rs9939609) в общей выборке жителей города Калининграда значимо чаще встречалось носительство АА генотипа у 16 (34,0%) по сравнению с АТ генотипом у 20 (16,3%) при сочетании таких компонентов МС как низкий уровень ХС ЛПВП, АГ и гипертриглицеридемия ($p=0,04$) (таблица 45).

Таблица 45 - Распределение АА, АТ и ТТ генотипов гена FTO у респондентов с МС в выборке жителей города Калининграда

МС (трехкомпонентное сочетание)	Генотипы гена FTO			p
	АА	АТ	ТТ	
АО+↑ТГ+АГ	22 46,8%	35 28,5%	29 33,7%	0,08
АО+↑ТГ+↑глюкоза	10 21,3%	14 11,4%	8 9,3%	0,12
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	18 38,3%	26 21,1%	24 27,9%	0,07
АО+АГ+↑глюкоза	13 27,7%	21 17,1%	14 16,3%	0,21
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	19 40,4%	29 23,6%	21 24,4%	0,07
АО+↓ХС ЛПВП+↑глюкоза	8 17,0%	12 9,8%	9 10,5%	0,39
↓ХС ЛПВП+АГ+↑глюкоза	8 17,0%	10 8,1%	9 10,5%	0,24
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	7 14,9%	9 7,3%	7 8,1%	0,29
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	9 19,1%	11 8,9%	7 8,1%	0,10
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	16 34,0%	20 16,3%	20 23,3%	0,04

Примечание - ↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ: АА и АТ (p=0,04)

При этом чаще встречалось носительство АА генотипа гена FTO с МС (при трехкомпонентном сочетании АО, АГ и повышенного уровня ТГ) у 22 (46,8%) человек, но значимо не отличаясь от ассоциации данной триады МС с АТ и ТТ генотипом гена FTO, 35 (28,5%) и 29 (33,7%), соответственно (p=0,08).

Сравнение распространенности генотипов с МС генов TCF7L2 (rs12255372) и SLC30A8 (rs13266634) статистически значимых различий в общей выборке жителей г. Калининграда не выявило (p>0,05) (таблица 46, таблица 47). При этом носительство GG генотипа гена TCF7L2 и CC генотипа гена SLC30A8 незначимо чаще встречалось с тем же трехкомпонентным сочетанием МС (АО, АГ и ГТГ) у 62 (34,4%) и 16 (38,1%) человек, соответственно.

Таблица 46 - Распределение GG, GT, TT генотипов гена TCF7L2 у респондентов с МС в выборке жителей Калининграда

МС (трехкомпонентное сочетание)	Генотипы гена TCF7L2			p
	GG	GT	TT	
АО+↑ТГ+АГ	62 34,4%	24 29,3%	2 28,6%	0,69
АО+↑ТГ+↑глюкоза	23 12,7%	10 12,2%	0	0,60
АО+↑ТГ+↓ХС ЛПВП	45 25,0%	24 29,3%	2 28,6%	0,76
АО+АГ+↑глюкоза	35 19,4%	16 19,5%	1 14,3%	0,94
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	49 27,2%	24 29,3%	2 28,6%	0,94
АО+↓ХСЛПВП+↑глюкоза	19 10,6%	12 14,6%	0	0,40
↓ХСЛПВП+АГ+↑глюкоза	19 10,6%	10 12,2%	0	0,60
↑глюкоза+↑ТГ+↓ХСЛПВП	15 8,3%	9 11,0%	0	0,55
↑глюкоза+↑ТГ+АГ	20 11,1%	8 9,8%	0	0,62
↓ХС ЛПВП+АГ+↑ТГ	40 22,2%	17 20,7%	2 28,6%	0,88

Таблица 47 - Распределение СС, СТ, ТТ генотипов гена SLC30A8 у респондентов с МС в выборке жителей города Калининграда

МС (трехкомпонентное сочетание)	Генотипы гена SLC30A8			p
	СС	СТ	ТТ	
АО+ГТГ+АГ	41 32,0%	34 36,6%	16 38,1%	0,69
АО+ГТГ+↑глюкоза	16 12,5%	10 10,8%	8 19,0%	0,40
АО+ГТГ+↓ХС ЛПВП	39 30,5%	25 26,9%	9 21,4%	0,51
АО+АГ+↑глюкоза	20 15,6%	19 20,4%	11 26,2%	0,29
АО+АГ+↓ХС ЛПВП	38 29,7%	27 29,0%	11 26,2%	0,91
АО+↓ХСЛПВП+↑глюкоза	14 10,9%	11 11,8%	8 19,0%	0,38
↓ХСЛПВП+АГ+↑глюкоза	13 10,2%	10 10,8%	7 16,7%	0,50
↑глюкоза+ГТГ+↓ХСЛПВП	13 10,2%	7 7,5%	7 16,7%	0,27
↑глюкоза+ГТГ+АГ	12 9,4%	10 10,8%	7 16,7%	0,42
↓ХС ЛПВП+АГ+ГТГ	32 25,0%	20 21,5%	10 23,8%	0,83

У респондентов с МС, в том числе у мужчин и женщин, сравнение распределения генотипов по всем трем генам не имело значимых отличий (таблица 48, 49, 50).

Таблица 48 - Распределение генотипов генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 у респондентов с МС в выборке жителей города Калининграда

МС+	FTO			р
	Генотип АА	Генотип АТ	Генотип ТТ	
	30 63,8%	62 50,4%	42 48,8%	0,21
	TCF7L2			
	Генотип GG	Генотип GT	Генотип ТТ	0,70
	93 51,7%	46 56,1%	3 42,9%	
	SLC30A8			0,92
	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ	
	66 51,6%	50 53,8%	23 54,8%	

Таблица 49 - Распределение генотипов генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 у мужчин с МС в выборке жителей города Калининграда

МС+	FTO			р
	Генотип АА	Генотип АТ	Генотип ТТ	
	14 60,9%	34 56,7%	26 56,5%	0,93
	TCF7L2			
	Генотип GG	Генотип GT	Генотип ТТ	0,60
	52 60,5%	23 56,1%	1 33,3%	
	SLC30A8			0,40
	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ	
	35 54,7%	28 66,7%	11 52,4%	

Таблица 50 - Распределение генотипов генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 у женщин с МС в выборке жителей города Калининграда

МС+	FTO			p
	Генотип AA	Генотип AT	Генотип TT	
	16 66,7%	28 44,4%	16 40,0%	0,10
	TCF7L2			
	Генотип GG	Генотип GT	Генотип TT	0,41
	41 43,6%	23 56,1%	2 50,0%	
	SLC30A8			
	Генотип CC	Генотип CT	Генотип TT	0,55
	31 48,4%	22 43,1%	12 57,1%	

Оценка шансов встречаемости МС и различных компонентов МС (по JIS, 2009) в зависимости от носительства аллелей генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 показала, что носители С аллели гена SLC30A8 имели вероятность быть с абдоминальным ожирением в 2,3 раза чаще (ОШ=2,264, 95% ДИ 1,14 - 4,48, $p=0,02$). По другим компонентам МС и МС ассоциации с аллелями генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В период времени с 2009 по 2011г. в городе Калининграде на базе поликлиники №2 Ленинградского района предварительно были сформированы списки проживающих на территории данного района прикрепленного населения, из которых были отобраны респонденты в возрасте 25–74 лет, из них согласились принять участие в исследовании 151 мужчина и 161 женщина. Все респонденты приглашались или по телефону, или письмом. По теме диссертации обследовано 312 человек и разделены на 5 возрастных групп: 1 - 25-34 года, 2 – 35-44 года, 3 – 45-54 года, 4 – 55-64 года, 5 – 65 – 74 года.

Проведена оценка распространенности компонентов метаболического синдрома, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и их сочетаний в само понятие МС по критериям JIS (2009). Также оценено наличие связи компонентов МС и МС с генотипами генов FTO (rs9939609), SLC30A8 (rs13266634) и TCF7L2 (rs12255372), ассоциацию которых с метаболическими нарушениями активно изучают во всем мире.

Курение является важным фактором ССО. Распространенность курения в Калининграде составляет 52,2% (у 163 респондентов), большая часть приходится на долю мужчин – 113 (75,0%), и 50 (31,0%) женщин. Во всех возрастных группах курящих мужчин больше некурящих и распространенность составляет от 60,0% (в молодой возрастной группе) до 84,4% в возрасте 35-44 года. У женщин наблюдается снижение курения с возрастом – от 63,3% в 25-34 года до 6,6% в 65-74 года. Выявлена зависимость между увеличением частоты курения и увеличением числа пациентов мужского пола с АГ: прирост количества мужчин с АГ с увеличением возраста от 13 (43,3%) до 18 (62,1%) по сравнению с распространенностью АГ у некурящих мужчин (10,3%-25,8%). У женщин же такой тенденции не наблюдается, прирост респондентов с АГ не имеет связи с увеличением частоты курения и вероятнее всего связан с другими факторами риска.

Оценка распространенности факторов риска ССЗ в городе Калининграде выявило высокий преваленс АГ – у 146 (46,8%) в выборке жителей города, если опираться на критерий значения систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст.. При этом у мужчин этот показатель составляет 74 (49,0%) против 72 (44,7%) женщин, так как уже в возрасте 25-34 лет 40,0% мужчин имеют АГ против 10,0% женщин. С увеличением возраста распространенность АГ становится выше и у мужчин и у женщин, достигая максимальной у мужчин в 55-64 года – 71,0%, у женщин в 45-54 года – 60,6%. Данные распространенности АГ в Калининграде отличается в сторону увеличения от общероссийского, которое составляет 39,5% (Шальнова С.А. с соавт., 2006) и приближается к данным по городу Томску и Москвы (42,1% и 49,0% соответственно) (Лазебник Л.Б. с соавт., 2003; Карпов Р.С. с соавт., 2004). У мужчин и женщин в Калининграде распространенность АГ выше в сравнении с общероссийскими показателями (37,2% и 40,4%, соответственно) (Шальнова С.А. с соавт., 2006).

Распространенность АО при выявлении у мужчин ОТ > 102 см и у женщин > 88 см составляет 147 (47,1%) в выборке жителей города Калининграда (у 58 (38,4%) мужчин и 89 (55,3%) женщин), что отличается от распространенности АО по критериям JIS (2009), IDF, которое составляет уже 224 (71,8%) (101 (66,9%) мужчина и 123 (76,4%) женщины) за счет более жестких критериев АО (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин). Во всех возрастных группах распространенность АО у женщин превосходило распространенность АО у мужчин. Именно в возрасте 55-64 года распространенность АО достигает максимума – 86,8% (у мужчин 77,4%, у женщин 94,6%) по критериям JIS, а по критериям АНА/NHLBI (2006г), NCEP ATP III, ESC - 70,6% (58,0% мужчин и 81,1% женщин). Эти данные согласуются с результатами других исследований, где распространенность АО у женщин существенно выше, чем у мужчин во всех возрастных группах, достигая максимальных значений (65,2%) в возрасте 60 лет (Шальнова С.А. с соавт., 2006). Однако в Калининграде распространенность АО выше.

Также интерес представляла оценка распространенности ожирения согласно критериям ВОЗ, опираясь на ИМТ. Избыточная масса тела (ИМТ выше 25 кг/м^2) в общей выборке жителей Калининграда встречалась чаще – у 117 (37,5%) респондентов (значимо чаще у 73 (48,3%) мужчин по сравнению с 44 (27,3%) женщинами). ИМТ выше 30 кг/м^2 рассматривался как наличие ожирения, которое выявлено у 82 (26,3%) респондентов – у 33 (21,9%) мужчин и у 49 (30,4%) женщин. Эти данные отличаются от стандартизованной по возрасту распространенности ожирения в России, где у мужчин оно составило 8,7% для мужчин и 23,2% для женщин (Шальнова С.А. с соавт., 2006). Ожирение первой степени нарастало с возрастом, достигая максимума в возрастной группе 55-64 года у 12 мужчин (38,7%) и 19 женщин (51,4%), в целом – у 31 (45,6%) респондента. Ожирение второй степени у 2 (6,2%) мужчин выявлено только в группе 35-44 года, ожирение третьей степени у 1 (3,5%) мужчины – только в 45-54 года. У женщин ожирение второй степени встречалось в каждой возрастной группе с максимальной распространенностью в возрасте 45-54 года – у 3 (9,2%). Ожирение третьей степени встречалось с 35 до 54 лет с максимальной распространенностью снова в группе 45-54 года – у 2 (6,1%). Таким образом, в выборке жителей города Калининграда нормальный показатель ИМТ выявлен у большинства респондентов (60,2%) в возрасте 25-44 лет. С увеличением возраста ожирение первой степени достигает 45,6% к 55-64 годам. К 65-74 годам вновь увеличивается количество респондентов с нормальным ИМТ до 35,6%, снижается распространенность ожирения первой степени до 15,3%, а максимальную распространенность получает избыточная масса тела - 47,5%. В итоге, если учитывать ИМТ выше 25 кг/м^2 , то распространенность избыточной массы тела (в том числе и ожирения) составляет 199 (63,8%) в общей выборке среди жителей Калининграда - у 106 (70,2%) мужчин и у 93 (57,8%) женщин. Сходные данные имеют результаты исследования MONICA в городе Новосибирске, где распространенность избыточной массы тела составило 66,3% (Никитин Ю.П. с соавт., 2001).

Увеличение ожирения с возрастом можно связать с уменьшением респондентов, ведущих активный образ жизни. Спортом или активным досугом в выборке жителей города Калининграда занимаются только 56 (18,1%) респондентов, причем чаще от 25 до 44 лет - у мужчин 27,6 % и у женщин – 29,7% среди этой возрастной группы. К 45-54 годам количество женщин, ведущих активный образ жизни снижается до 15,2% и в последующем уменьшается до 0%. У мужчин же к 45-54 годам возрастает распространенность активного образа жизни до 34,5%, в последующем с возрастом снижаясь до 3,3% в старшей возрастной группе. Таким образом, увеличение АО к 55-64 годам, в особенности у женщин, можно объяснить малоподвижным образом жизни, которое увеличивается с 30,0% (25-34 года) до 94,6% в 55-64 года и до 90,0% в 65-74 года в выборке жителей города Калининграда.

Выявлено, что с увеличением возраста в выборке жителей города Калининграда с учетом разных критериев АО и АГ прослеживается четкая взаимосвязь увеличения распространенности АГ в сочетании ее с АО. Стоит отметить, что распространенность АГ+АО по всем критериям МС встречается значимо чаще, чем АГ без АО ($p < 0,0001$), в том числе у мужчин и женщин.

Распространенность АГ возрастает, начиная с 45 лет, при условии сочетания с АО и достигает 78,45% у женщин и 65,5% у мужчин в старших возрастных группах, а при отсутствии АО процент респондентов с АГ держится на одном низком уровне, особенно у женщин (4,7%), а у мужчин даже снижается к 45-54 годам до 3,4%.

Биохимические отклонения в липидном спектре (гиперхолестеринемия при $\text{ОХС} > 5,0$ ммоль/л, гипертриглицеридемии при $\text{ТГ} \geq 1,7$ ммоль/л и снижение уровня ХС ЛПВП (при уровне $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин) имели в выборке жителей Калининграда следующие данные: гиперхолестеринемия являлась наиболее распространенным нарушением липидного спектра у 212 (68,0%) респондентов, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП – у 112 (35,9%) и 115 (36,9%), соответственно. Гипертриглицеридемия у мужчин значимо чаще встречалась, чем у женщин (68

(45,0%) и 44 (27,3%), соответственно, ($p=0,001$). В выборке жителей города Калининграда распространенность гиперхолестеринемии выше по сравнению с распространенностью низкого уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии во всех возрастных группах. Максимальная распространенность гиперхолестеринемии у мужчин приходится на 35–44 года (75,0%), у женщин — на 55–64 года (89,2%). Высокая распространенность дислипидемии в Калининграде отличается от распространенности гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП в городе Новосибирске – 9,6% и 7,2% соответственно (Никитин Ю.П. с соавт., 2001).

Углеводные нарушения в общей выборке жителей в Калининграде встречаются реже по сравнению с остальными факторами риска ССО. Нормогликемия выявлена у 239 (76,6%) респондентов (79,5% мужчин и 74,0% женщин), гипергликемия – у 55 (17,6%) респондентов (13,2% мужчин и 21,7% женщин), а сахарный диабет 2 типа – у 18 (5,8%) респондентов (7,3 % мужчин и 4,3% женщин). Значимых отличий между мужчинами и женщинами не выявлено. Нормогликемия у мужчин и женщин преобладала по распространенности во всех возрастных группах. В общей выборке жителей города Калининграда распространенность гипергликемии между возрастными группами значимо не отличалось. У мужчин только в возрастной группе 65–74 года увеличивается количество респондентов с гипергликемией до 8 (27,6%) и СД 2 типа до 7 (24,1%), при этом с 35 лет в каждой возрастной группе встречаются респонденты с сахарным диабетом 2 типа. А вот у женщин распространенность гипергликемии с 35 лет возрастает с 6 (19,3%) и с увеличением возраста респондентов увеличивается до 10 (30,3%) к 45–54 годам, сохраняясь в последующем на уровне 10 (27,0%)–6 (20,0%) респондентов в возрастных группах старше 55 лет. Также у женщин в возрасте 35–54 года — ни одного случая заболевания СД. Стоит отметить, что впервые выявлен сахарный диабет 2 типа только у 7 мужчин (2,2%): четверо в возрастной группе 65–74 года, а также по одному респонденту в возрасте 35 лет, 45 лет и 49 лет.

АГ и АО имеют максимальную распространенность среди основных факторов риска ССО. Коррекция веса, образа жизни, питания, влияющие на АО,

зависят в большей степени от самого пациента, и повлиять на это в меньшей степени может врач. Высокая встречаемость АГ связана со многими факторами, но влиять на АГ возможно в большинстве случаев назначением гипотензивной терапии, выбор которой полностью ложится на врача. Оценка эффективности данной терапии также необходима. Гипотензивную медикаментозную терапию получают всего 66 (45,2 %) пациентов с АГ (из них 25 (33,8%) мужчин и 41 (56,9%) женщин) и только 15 (22,7%) респондентов, получающие гипотензивную терапию, имели целевые показатели АДс < 140 мм.рт.ст. и/или АДд < 90 мм.рт.ст.. Мужчинам в возрасте 25-34 года при наличии АГ гипотензивная терапия не назначалась. В итоге, эффективно лечатся в Калининграде 22,7% больных с АГ, что соответствует общероссийскому показателю – 21,5% (Шальнова С.А. с соавт., 2005).

Переходя к оценке МС в Калининграде, за основную модель были взяты объединенные критерии IDF и АНА/NHLBI – так называемые JIS, установленные в 2009г. Критерии МС имеют некоторые отличия и сходства и поэтому перекрещиваются с уже полученными данными. Согласно этим критериям распространенность хотя бы одного компонента МС в г. Калининграде составило 88,8% (277 респондентов). Также более 80% респондентов при исследовании в Санкт-Петербурге, Оренбурге, Курске независимо от критериев МС имели хотя бы один компонент МС с максимальной распространенностью в Курске (94,0% согласно IDF 2005 и JIS-2009) (Ротарь О.П. с соавт., 2012). Максимальные показатели АДс и АДд имели респонденты в возрасте от 45 лет и выше, а АО – от 45 лет до 64 лет. При этом именно АГ или проводимая гипотензивная терапия и АО являются самыми частыми компонентами МС в г. Калининград и составляют 214 (68,6%) и 224 (71,8%) соответственно. В возрастной группе от 25 лет до 34 лет встречались минимальные показатели АД, ОТ, гипергликемии, гипетриглицеридемии и максимальные показатели низкого уровня ХС ЛПВП. Из биохимических критериев МС у 66 (41,0%) женщин наиболее распространенным выявлен низкий уровень ХС ЛПВП или проводимая дислипидемическая терапия, у 77 (51,0%) мужчин - гипертриглицеридемия или

проводимая терапия, причем значимо чаще в сравнении с женщинами ($p=0,004$). Наименее распространенным компонентом МС в обеих гендерных подгруппах оказалась гипергликемия или проводимая терапия, которая составила у 31 (20,5%) мужчины и 46 (26,1%) у женщин, при этом распространенность гипергликемии, низкого уровня ХС ЛПВП, АГ и АО значимо между мужчинами и женщинами не отличалась.

Сравнение распространенности компонентов МС между возрастными группами имело свои особенности. В общей выборке жителей города Калининграда с увеличением возраста увеличивалась распространенность всех компонентов МС. Значимо меньшая распространенность выявлена в самой молодой возрастной группе 25-34 года таких компонентов как АО у 22 (36,7%) (по сравнению со всеми остальными возрастными группами) ($p<0,05$), гипергликемии у 6 (10,0%) (по сравнению со старшей возрастной группой 65-74 года – 23 (39,0%)) ($p=0,007$), АГ у 25 (41,7%) (по сравнению с 3, 4, 5 возрастными группами) ($p<0,05$).

Оценивая распространенность самого МС согласно критериям IIS необходимо объединить как минимум 3 компонента МС и получаем распространенность МС в Калининграде от 103 (33,0%) до 29 (9,3%). Максимальную распространенность (33,0%) в городе Калининграде получила триада АО, АГ и гипертриглицеридемия, понимая, что именно эти компоненты МС встречаются наиболее часто, особенно у мужчин (38,4%). Логично увидеть, что в группе женщин наибольшую распространенность получила триада компонентов АО, АГ и низкий уровень ХС ЛПВП – как самые часто встречаемые компоненты МС в выборке женщин города Калининграда (29,8% среди женщин) и в общей выборке жителей города Калининграда занимающая 2 положение (27,9%). А сочетание всех трех биохимических компонентов МС таких как гипергликемия (или проводимая сахароснижающая терапия), гипертриглицеридемия (или проводимая гиполипидемическая терапия) и низкого уровня ХС ЛПВП (или проводимая гиполипидемическая терапия) выявила наименьшее количество респондентов – 29, что составляет 9,3 %. Оценивая

распространенность МС у мужчин и женщин, значимых отличий по всем трехкомпонентным сочетаниям не выявлено.

Увеличивается распространенность МС с возрастом, достигая максимальных значений в старшей возрастной группе, но значимо не отличается между всеми возрастными группами. Мужчины имели значимо выше распространенность МС по сравнению с женщинами в самой младшей (53,3% и 16,6% соответственно, $p=0,003$) и старшей возрастной группе (75,9% и 46,7% соответственно, $p=0,02$). При этом именно у мужчин не выявлено значимых отличий распространенности МС между возрастными группами, в то время как у 16,6% женщин в самой молодой возрастной группе зафиксирована значимо меньшая распространенность МС при сравнении с возрастными группами 45-54 (63,6%) и 55-64 (62,2%) года ($p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно).

Сочетание 2х любых компонентов МС выявлено у 79 (25,3%) респондентов, а всех пяти компонентов МС выявлено только у 25 (8,0 %) респондентов. У 35 (11,2%) не было выявлено ни одного компонента МС, а у 41 (13,2%) - был выявлен только один компонент МС. Сочетание 3х и 4х компонентов МС обнаружено у 75 (24,0%) и 57 (18,3%) респондентов соответственно. Таким образом, учитывая респондентов с сочетанием трех, четырех и пяти компонентов МС по критериям JIS, распространенность МС в выборке жителей города Калининграда составляет 50,3% (у 157 респондентов: 81 мужчина (53,6%) и 76 женщин (47,2%)). Высокая распространенность МС также определена в Санкт-Петербурге, Курске, Оренбурге, где исследования проходили по той же программе, что предположительно способствует повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений в российской популяции. При использовании трех вариантов критериев МС высокая распространенность данного симптомокомплекса регистрировалась независимо от применяемых критериев, наибольшие показатели отмечены при применении критерия JIS (2009). Статистически значимых различий по распространенности МС между городами, а также между мужчинами и женщинами ни по одному из критериев ни в одном из городов не выявлено (Ротарь О.П. с соавт., 2012). Среди жителей

Калининграда распространенность МС была наивысшей в самой старшей возрастной группе как и в Санкт-Петербурге, Оренбурге (Ротарь О.П. с соавт., 2012), где наблюдалось постепенное нарастание преваленса МС с возрастом и максимальными значениями в самой старшей возрастной группе.

В выборке жителей города Калининграда чем выше цифры АД, тем выше показатель ИМТ и ОТ на уровне значимой средней корреляции. Чем выше АД, ИМТ и ОТ, тем выше уровни ОХС и ТГ на уровне значимой слабой корреляции. Чем выше ОТ, вес и уровень ТГ, тем ниже уровень ХС ЛПВП также на уровне слабой корреляции. Уровень гликемии очень слабо коррелировал с остальными показателями факторов риска в выборке жителей города Калининграда.

Анализ носительства АА, АТ, ТТ генотипов гена FTO (rs9939609), GG, GT, ТТ генотипов гена TCF7L2 (rs12255372) и CC, CT, TT генотипов гена SLC30A8 (rs13266634) выявил некоторые ассоциации с компонентами МС и самим МС. При сравнении средних значений уровня АД, показателей ИМТ, размера ОТ, уровня биохимических показателей крови (ОХС, ТГ, глюкозы, ХС ЛПВП) носителей АА, АТ, ТТ генотипов гена FTO значимые отличия выявлены между средними значениями ИМТ носителей АА генотипа ($28,33 \pm 5,44$ кг/м²) и ТТ генотипа ($26,09 \pm 4,35$ кг/м²) гена FTO ($p=0,04$) и уровня глюкозы в этих же группах – $5,1 \pm 1,4$ ммоль/л и $4,5 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно ($p=0,02$). Эти данные говорят об ассоциации АА генотипа гена FTO в выборке жителей города Калининграда с более высоким уровнем глюкозы крови и показателей ИМТ. Сходные данные были получены в работе М. Каакинен с соавторами, где у обследуемых с АА генотипом гена FTO ИМТ был больше, чем у участников исследования с другими генотипами (Kaakinen M. et al., 2010). А в публикации R.M. Freathy обнаружена взаимосвязь между АА генотипом гена FTO и уровнем глюкозы плазмы крови. У пациентов с данным генотипом он был значимо выше (Freathy R.M. et al., 2008).

В публикации А. Helgason ген TCF7L2 был определенно ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа в контролируемо-сравнительных исследованиях (Helgason A. et al., 2007), но в нашей популяции это не удалось подтвердить.

Оценка носительства GG, GT, TT генотипов гена TCF7L2 в выборке жителей города Калининграда не выявило значимой ассоциации с компонентами МС, в том числе с гипергликемией ($p > 0,05$).

В общей выборке жителей города Калининграда АО значимо выше ассоциировалось с носительством СТ генотипа гена SLC30A8 у 74 (79,6%) респондентов по сравнению с носительством ТТ генотипа гена SLC30A8 у 24 (57,1%) ($p = 0,03$). В публикации Xu K., основанной на мета-анализе 36 исследований, выявлена значимая ассоциация между геном SLC30A8 и развитием сахарного диабета 2 типа и инсулинрезистентностью (Xu K. et al., 2007), но в нашей популяции это не удалось подтвердить.

В общей выборке жителей города Калининграда значимо выше носительство AA генотипа гена FTO у 16 (34,0%) по сравнению с носительством AT генотипа у 20 (16,3%) ассоциировалось с МС (при сочетании таких компонентов как низкий уровень ХС ЛПВП, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия) ($p = 0,04$).

Оценка вероятности наличия МС и различных компонентов МС (по JIS, 2009) в зависимости от носительства аллелей генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 показала, что наличие С аллеля гена SLC30A8 ассоциировалось с повышенной вероятностью иметь абдоминальное ожирение (ОШ=2,26, 95% ДИ 1,14 - 4,48, $p = 0,02$). По другим компонентам МС и МС ассоциации с аллелями генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 выявлено не было.

Таким образом, для исследованных респондентов данной выборки среди жителей города Калининграда в возрасте от 25 лет до 75 лет данные ассоциации носительства генов FTO, TCF7L2, SLC30A8 и развитие МС в настоящее время недостаточны и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда были гиперхолестеринемия – 68,0%, курение – 52,2%, абдоминальное ожирение – 47,1%, артериальная гипертензия – 46,8%, а встречаемость гипергликемии составила всего 17,6%. Метаболический синдром по критериям Joint Interim Statement в выборке жителей Калининграда выявляется у 50,3% респондентов.
2. Генотипы гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), в выборке жителей Калининграда распределились следующим образом: AA – 15,0 %, AT – 39,4 %, TT – 27,6 %; генотипы гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) – GG – 57,7%, GT – 26,3%, TT – 2,2%; генотипы гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) – CC – 41,0%, CT – 29,8%, TT – 13,5%, что совпадает с распределением данных генотипов в европейской популяции.
3. Среди пациентов с метаболическим синдромом при сочетании таких компонентов как артериальная гипертензия, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности и гипертриглицеридемия чаще встречались носители AA генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), чем носители AT генотипа.
4. У носителей AA генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), в выборке жителей Калининграда значения глюкозы крови и индекса массы тела выше, чем у носителей TT генотипа данного гена. Значения липидных показателей, глюкозы, антропометрических показателей, артериального давления у носителей GG, GT, TT генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372), не различались и данные генотипы не ассоциировались с увеличением риска метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда.
5. Проведенный комплексный анализ в выборке жителей города Калининграда выявил молекулярно-генетические детерминанты риска абдоминального

ожирения: у носителей С аллеля гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) риск абдоминального ожирения в 2,3 раза выше, чем у носителей Т аллеля данного гена. Носительство С аллеля гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) не ассоциируется с риском метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Генетический тест на носительство AA генотипа и аллелей А и Т полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, СТ генотипа и С и Т аллелей полиморфизма rs13266634 гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, вероятно, поможет выявить пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и позволит рано начать целевую немедикаментозную профилактику.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АДс – систолическое артериальное давление
- АДд – диастолическое артериальное давление
- АГ – артериальная гипертензия
- АО – абдоминальное ожирение
- ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ГБУ – Государственное бюджетное учреждение
- ГТГ – гипертриглицеридемия
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- иАПФ – ингибиторы ангиотензипревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- МС – метаболический синдром
- МТ – масса тела
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОТ – окружность талии
- ОХС – общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- РКО – Российское кардиологическое общество
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССО – сердечно-сосудистые осложнения
- ТГ – триглицеридемия

ФГБУ СЗФМИЦ – Федеральное государственное бюджетное учреждение Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр

ФР – фактор риска

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

АНА – American Heart Association (Американская ассоциация Кардиологов)

FTO - fat mass and obesity associated (ассоциированный с увеличением массы жировой ткани и ожирением)

JIS – Joint Interim Statement (Совместное предварительное заявление)

IDF - International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)

NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Национальная образовательная программа по холестерину лечения взрослых)

NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute (Национальный Институт Сердца, Легких и Крови)

OR – отношение шансов

SLC30A8 - Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8 (трансмембранный переносчик цинка, типа 8)

SNP - single-nucleotide polymorphism (полиморфизм по одному нуклеотиду)

TCF7L2 - transcription factor 7-like 2(кодирующий фактор транскрипции 7-2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, К.В. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца в открытой популяции / К.В. Акимов, И.П. Гафаров, В.А. Кузнецова // Терапевтический архив. – 2005. – № 77. – С. 31–35.
2. Гайнулин, Ш.М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно–сосудистых заболеваний у населения города Москвы / Ш.М. Гайнулин, Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 59, № 3. – С. 30–33.
3. Гинсар, Е.А. Распространенность метаболического синдрома и его структура в зависимости от массы тела у работающих мужчин г. Мирного / Е.А. Гинсар, В.Г. Селятицкая, Ю.В. Лутов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 37–41.
4. Карпов, Р.С. Популяционные аспекты сердечно–сосудистых заболеваний у взрослого населения города Томска / Р.С. Карпов, И.А. Трубачева, О.А. Перминова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 4. – С. 15–24.
5. Козиолова, Н.В. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция / Н.В. Козиолова, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С.197–198.
6. Конради, А.О. Изменение концепции лечения АГ при метаболическом синдроме: от препаратов выбора к оптимальной лекарственной комбинации / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 65–70.
7. Константинов, В.О. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск–факторов? / В.О. Константинов, Я.Р. Сайфулина // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 195 – 196.
8. Константинов, В.В. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно–сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов / В.В.

Константинов, А.Д. Деев, А.В. Капустина [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 10. – С. 45–49.

9. Корнильева, И.В. Артериальная гипертензия в Якутии: распространенность, информированность / И.В. Корнильева, К.И. Иванов, С.А. Шальнова [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов «От исследований к стандартам лечения». – 2003. – С. 169.

10. Кыльбанова, Е.С. 10–летняя динамика массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985–1995) / Е.С. Кыльбанова, С.К. Малютина, Н.В. Насонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 64–67.

11. Кыльбанова, Е.С. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого населения Якутии / Е.С. Кыльбанова, Л.В. Щербакова, Г.И. Симонова [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – 2005. – С. 184.

12. Лазебник, Л.Б. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в Москве / Л.Б. Лазебник, Ш.М. Гайнулин, В.Н. Дроздов // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 5–10.

13. Мамедов, М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская // Кардиология. – 1997. – Т. 12. – С. 37–41.

14. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология. – 2001. – № 9. – С. 37–40.

15. Оганов, Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 12. – С. 19–23.

16. Огарков М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома у коренного и некоренного населения Горной Шории / М.Ю. Огарков, О.Л. Барабаш, Я.В. Казачек // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 1. – С. 108–111.

17. Ротарь, О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 55.
18. Седлецкий, Ю.И. Метаболический синдром и обоснование его хирургического лечения / Ю.И. Седлецкий // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – Т. 162, № 3. – С. 111 – 114.
19. Симонова, Г.И. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири / Г.И. Симонова, Е.А. Печенкина, Л.В. Щербакова [и др.] // Сборник тезисов «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». – 2006. – С. 17.
20. Фомин, И.В. Анализ эффективности лекарственной терапии у больных артериальной гипертонией в Нижегородской области (по результатам Регистра 1998 г.) / И.В. Фомин, В.Ю. Мареев, Е.В. Щербинина // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 34–36.
21. Шальнова, С.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 60, № 4. – С. 45–50.
22. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно–сосудистых заболеваний в российской популяции / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 4 – 9.
23. Шальнова, С.А. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 6, № 7. – С. 60 – 64.
24. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95–112.

25. Шляхто, Е.В. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 409–412.
26. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // Diabetic Medicine. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
27. Alberti, K.G. 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 / K.G. Alberti, H. Robert, M. Scott [at al.] // Circulation. – 2010. – P. 1639–1645.
28. Alberti, K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
29. Alessi, M.C. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease / M.C. Alessi, F. Perietti, P. Morange [at al.] // Diabetes. – 1997. – Vol. 46, N 5. – P. 860–867.
30. Assmann, G. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations / G. Assmann, R. Guerra, G. Fox [at al.] // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 99. – P. 541–548.
31. Axel, M. Type 2 Diabetes Significantly Modulates the Impact of TCF7L2 Variant rs7903146 on the Risk of Coronary Atherosclerosis / M. Axel, H.S. Christoph, G. Simone [at al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 397.
32. Balkati, B. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome / B. Balkati, M.A. Charles, T. Dribholm //

Diabetes and Metabolism Journal. – 2002. – Vol. 28. – P. 364–376.

33. Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles // Diabetic Medicine. – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443.

34. Bengtsson, K. Polymorphism in the α_1 -adren-ergic receptor gene and hypertension / K. Bengtsson, O. Melander, M. Orho-Melander // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 187–190.

35. Bjorntop, P. «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes / P. Bjorntop // Atherosclerosis. – 1990. – Vol. 10. – P. 493 – 496.

36. Bloomgarden, Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC / Z.T. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 933–999.

37. Bonora, E. Influences of body fat and its regional localization on risk factors of atherosclerosis in young men/ E. Bonora, M. Zenere, P. Branzi // American Journal of Epidemiology. – 1992. – Vol. 135. – P. 1272–1278.

38. Brown, M.R. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism / M.R. Brown, L.A. Fisher, J. Spiess // Endocrinology. – 1982. – Vol. 111. – P. 928–931.

39. Brown, M.R. Corticotropin-releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems / M.R. Brown, L.A. Fisher // Fed Proc. – 1985. – Vol. 44. – P. 243–248.

40. Cauchi, S. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human β -cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes / S. Cauchi, D. Meyre, C. Dina [at al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2903–2908.

41. Chang, Y.C. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population / Y.C. Chang, P.H. Liu, W.J. Lee [at al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, N 8. – P. 2245–52.

42. Dahlof, B. For the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required or atenolol

adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.

43. Damcott, C.M. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance / C.M. Damcott, T.I. Pollin, L.J. Reinhart [at al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 2654–2659.

44. David, M. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population / M. David, M. Anna, J.H. Alison [at al.] // *BMC Medicine*. – 2006. – Vol. 4. – P. 34.

45. 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. – Vol. 354. – P. 617–621.

46. De Luis, D.A. Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with metabolic syndrome in obese female patients / D.A. De Luis, R. Aller, R. Conde [at al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2013. — Vol. 27, N 4. — P. 346–350.

47. Dekker, M. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study / M. Dekker, C. Oirman, T.K. Rhodes // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 666–673.

48. Di Bona, G.F. Sympathetic neural control of the kidney in hypertension / G.F. Di Bona // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19. – P. I–28–I–35.

49. Dina, C. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina, D. Meyre, S. Gallina // *Nature Genetics*. — 2007. — Vol. 39, N 6. — P. 724–726.

50. Eikelis, N. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system / N. Eikelis, M. Schlaich, A. Aggarwal [at al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1072— 1079.

51. Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for "obesity disease" in Japan // *Circulation*. –

2002. – Vol. 66. – P. 987–992.

52. 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) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.

53. Fang, H. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children / H. Fang, Y. Zhy, S. Du // BMC Medical Genetics. — 2010. — N 11. —P. 136–148.

54. Florez, J.C. The Diabetes Prevention Program Research Group: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program / J.C. Florez, K.A. Jablonski, N. Bayley [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P. 241–250

55. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. / E.S. Ford // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2745–2749.

56. Franks, P.W. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem / P.W. Franks, T. Olsson // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 10–12.

57. Frayling, T.M. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316, N 5826. – P. 889–894.

58. Freathy, R.M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effects on BMI / R.M. Freathy, N.J. Timpson, D.A. Lawlor // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, N 5. — P. 1419–1426.

59. Frithz, G. Influence on plasma – insulin and blood – glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients / G. Frithz // Journal of Clinical and Basic Cardiology. – 2001. – Vol. 4. – P. 229–230.

60. Fruhbeck, G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration / G. Fruhbeck // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 903–908.

61. Fujioka, S. Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity / S. Fujioka, Y. Matsuzawa, K.

Tokunaga // *Metabolism*. – 1987. – Vol. 36. – P. 54–59.

62. Gerken, T. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / T. Gerken, C.A. Girard, Y.C. Tung [at al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 318, N 5855. – P. 1469–1472.

63. Graham, I. ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham, D. Alar, K. Borch-Johnsen [at al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – P. 1–45.

64. Grant, S.F. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S.F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [at al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38. – P. 320–323.

65. Grassi, G. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives / G. Grassi, R. Dell'oro, A. Facchini // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 22. – P. 2363–2369.

66. Grassi, G. Participation of the hypothalamus–hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity / G. Grassi, G. Servalle, R. Dell'oro // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1316–1320.

67. Grassi, G. Debating sympathetic overactivity as hallmark of human obesity: a proposition / G. Grassi // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1059–1060.

68. Grassi, G. Noradrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome / G. Grassi, R. Dell'oro, F. Quarto–Trevano // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1359–1365.

69. Grimm, R.H. Relationship of quality of life measures to long – term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) / R.H. Grimm, G.A. Grandits, J.A. Culter [at al.] // *ACP Journal Club*. – 1997. – Vol. 157. – P. 638–648.

70. Groop, L. From fused toes in mice to human obesity / L. Groop // *Nature Genetics*. – 2007. – Vol. 39, N 6. – P. 706–707.

71. Groop, L. Genetics of the metabolic syndrome / L. Groop // *British Journal of Nutrition*. – 2000. – Vol. 83. – P. 39–48.

72. Groves, C.J. Association analysis of 6,736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk / C.J. Groves, E. Zeggini, J. Minton [at al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 2640–2644.
73. Grundy, S.M. American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [at al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
74. Grundy, S.M. Metabolic syndrome pandemic / S.M. Grundy // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – P. 629–636.
75. Grundy, S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Executive summary / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [at al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
76. Guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
77. Hansson, L. Effects of intensive blood–pressure lowering and low–dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial / L. Hansson, A. Zanchetti, S.G. Carruthers // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
78. Hara, K. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population / K. Hara, Y. Matsushita, M. Horikoshi [at al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1123–1124.
79. Haslam, D.W. Obesity / D.W. Haslam, W.P.T. James // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, N 9492. – P. 1197–1209.
80. Haynes, W.G. Sympathetic and cardiac actions of leptin / W.G. Haynes, W.I. Sivitz, D.A. Morgan // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 619–623.

81. Helgason, A. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution / A. Helgason, S. Palsson, G. Thorleifsson [at al.] // *Nature Genetics*. – 2007. – Vol. 39. – P. 218–225.
82. Horikoshi, M. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population / M. Horikoshi, K. Hara, C. Ito [at al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, N 12. – P. 2461–2466.
83. James, W.P.T. The SCOUT study: risk–benefit profile of sibutramine in overweight high–risk cardiovascular patients / W.P.T. James // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 7. – P. 44–48.
84. Jin, T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus / T. Jin, L. Liu // *Molecular Endocrinology*. – 2008. – Vol. 22, N 11. – P. 2383–2392.
85. Isomaa, B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 683–689.
86. Kaakinen, M. Life–course of a fat mass and obesity–associated (FTO) gene variant and body mass index in the northern Finland birth cohort 1966 using structural equation modeling / M. Kaakinen, E. Laara, A. Pouta // *American Journal of Epidemiology*. — 2010. — Vol. 172, N 6. — P. 653–665.
87. Khan, N.A. Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part 11: therapy / N.A. Khan, F.A. Mc Alister, S.W. Rabkin [at al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 22. – P.583–593.
88. Kirchhoff, K. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion / K. Kirchhoff, F. Machicao, A. Haupt [at al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 597–601.
89. Kurtz, T.W. Antidiabetic mechanisms of angiotensin–converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists: beyond the renin–angiotensin system / T.W. Kurtz, M. Pravenec // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 22. – P.2253–2261.
90. Laaka, H.M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle–aged men / H.M. Laaka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka // *JAMA*. –

2002. – Vol. 288. – P. 2709–2716.

91. Landsberg, L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis / L. Landsberg // *Q J Med.* – 1986. – Vol. 236. – P. 1081–1090.

92. Landsberg, L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity–induced hypertension / L. Landsberg // *Hypertension.* – 1992. – Vol. 19. – P. 161–166.

93. Leenan, R. Visceral fat accumulation measured by magnetic resonance imaging in relation to serum lipids in obese men and women / R. Leenan, K. Van'der-Kooy, J.C. Seidell // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 94. – P. 171–181.

94. Li, H.X. Variants in die fat mass–and obesity–associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Flan population / H.X. Li, Y. Wu, R.J.F. Lcos // *Diabetes.* — 2008. — N 57. — P. 264–268.

95. Lingren, K. Baroreceptor sensitivity in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance / K. Lingren, E. Hegelin, N. Hansen [at al.] // *J. Hypertension.* – 2006. – Vol. 24. – P. 143–150.

96. Liuzzi, J.P. Responsive transporter genes within the murine intestinal–pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis / J.P. Liuzzi, J.A. Bobo, L.A. Lichten [at al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2004. – Vol. 101, N 40. – P. 14355–60.

97. Mamedov, M. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross–sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2007. – Vol.4, N 1. – P. 46–47.

98. Mancia, G. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [at al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 40–47.

99. Mancia, G. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome / G. Mancia // *Hypertension.* – 2007. – Vol 25. – P. 909–920.

100. Marsaux, C.F. Changes in Physical Activity Following a Genetic–Based Internet–Delivered Personalized Intervention: Randomized Controlled Trial (Food4Me) / C.F.

Marsaux, C. Celis–Morales, K.M. Livingstone [at al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 18. – P. 30.

101. Mattsson, N. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / N. Mattsson, T. Ronnema, M. Juonala [at al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol.261. – P. 159–69.

102. Montani, J.P. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle / J.P. Montani, V. Antic, Z. Yang [at al.] // *Obesity*. – 2002. – 26 (Supple 2). – P. 28–38.

103. Muendlein, A. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis / A. Muendlein, C.H. Saely, S. Geller–Rhomberg [at al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6. – P. 17978.

104. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report // *Circulation*. – 2002. –Vol. 106. – P. 3143–3421.

105. Ng, M.C. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6719 Asians / M.C. Ng, K.S. Park, B. Oh // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57, N 8. — P. 2226–2223.

106. Oka, R. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome / R. Oka, J. Kobayashi, K. Yagi [at al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2008. – Vol. 79. – P. 474–481.

107. Ohashi, J. FTO polymorphisms in oceanic populations / J. Ohashi, L. Naka, R. Kimura // *Journal of Human Genetics*. — 2007. —Vol. 52, N 12. — P.1031–1035.

108. Papadopoulou, A. DiPiS Study Group. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA–DQB1*0602 genotypes and islet cell autoantibodies / A. Papadopoulou, K.F. Lynch, N. Shaat [at al.] // *Diabetic Medicine*. – 2011. – Vol. 28. – P. 1018–27.

109. Pollex, R.L. Genetic determinants of the metabolic syndrome / R.L. Pollex, R.A. Hegele // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2006. – Vol. 3, N 9. – P. 482–489.
110. Randin, D. Supression of alcohol–induced hypertension by dexamethasone / D. Randin, P. Vollenweider, L. Tappy // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332. – P. 1733–1737.
111. Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
112. Rozec, B. Beta3–adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies / B. Rozec, C. Gauthier // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2006. – Vol. 11. – P. 652–673.
113. Salam, A.A. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non–Caucasian multi–ethnic sample / A.A. Salam, L.P. Rebecca, R.B. Matthew [at al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2008. – Vol. 7, N 5. – P. 2840.
114. Samuel, J.L. Genomics and cardiac metabolism / J.L. Samuel, M.C. Schab, M. Zaugg [at al.] // *Cardiovascular Research*. — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 218–227.
115. Sandilands, A.J. The functional significance of genetic variation within the beta–adrenoreceptor / A.J. Sandilands, K.M. O'Shaughnessy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 60, N 3. – P. 235–243.
116. Saunders, C.L. Meta–analysis of genome–wide linkage studies in BMI and obesity / C.L. Saunders // *Obesity*. — 2007. — Vol. 15, N 9. — P. 2263–2275.
117. Saxena, R. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals / R. Saxena, L. Gianniny, N.P. Burt [at al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 2890–2895.
118. Scherrer, U. Suppression of insulin–induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans / U. Scherrer, P. Vollenweider, D. Randin, // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 388–394.

119. Scherrer, U. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone / U. Scherrer, C. Sartori // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 4104–4113.
120. Scott, L.J. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample / L.J. Scott, L.L. Bonnycastle, C.J. Willer [at al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 2649–2653.
121. Scott, L.J. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L.J. Scott, K.L. Mohlke, L.L. Bonnycastle [at al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316, N 5829. – P. 1341–1345.
122. Scuteri, A. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits / A. Scuteri, S. Sanna, W.M. Chen // *PLOS Genetics*. — 2007. — Vol. 3, N 7. — P. 15.
123. Sladek, R. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes / R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung [at al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 445, N 7130. – P. 881–885.
124. Steffens, A.B. Meal-induced increase in parasympathetic and sympathetic activity elicit simultaneous rises in plasma insulin and free fatty acids / A.B. Steffens, G.L. Van'der-Godeke // *Physiology and Behavior*. – 1986. – Vol. 37. – P. 119–122.
125. Strosberg, A.D. Structure and function of the beta 3-adrenergic receptor / A.D. Strosberg // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 1997. – Vol. 37. – P. 421–450.
126. Tikhonoff, V. Low-density-lipoproteins cholesterol and mortality in older people / V. Tikhonoff, E. Casiglia, A. Mazza [at al.] // *Journal of American Geriatric Society*. – 2005. – Vol. 53. – P. 2159–2164.
127. U.K. Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44. – P. 1249–1258.
128. Wang, J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns / J. Wang, S. Ruotsalainen, L. Moilanen [at al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 857–864.
129. Wheeler, E. Genome-wide association studies and type 2 diabetes / E. Wheeler, I.

- Barroso // Briefings in Functional Genomics. – 2011. — Vol. 10, N 2. — P. 52–70.
130. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. – Geneva, Switzerland, 1999.
131. World Health Organization. Expert Consultation. Appropriate body–mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 157–163.
132. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). – Geneva, Switzerland, 2000.
133. Xu, K. Association between rs13266634 C/T polymorphisms of solute carrier family 30 member 8 (SLC30A8) and type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes—a meta–analysis / K. Xu, M. Zha, X. Wu [at al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2011. – Vol. 91, N2. – P. 195–202.
134. Yusuf, S. Ramipril and the development of diabetes / S. Yusuf, H. Gerstein, B. Hoogwert // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 1882–1885.
135. Zhang, C. Variant of transcription factor 7–like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men / C. Zhang, L. Qi, D.J. Hunter [at al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2645–2648.
136. Zhou, B.F. Cooperative Meta–Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut–off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults / B.F. Zhou // Biomedical and Environmental Sciences. – 2002. – Vol. 15. – P. 83–96.