

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-52-61

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
В 12-ЛЕТНЕМ ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ****С. В. Мустафина¹, Д. А. Винтер¹, О. Д. Рымар¹, Л. В. Щербакова¹,
О. В. Сазонова², С. К. Малютина¹**¹ *НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН*² *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*

Цель исследования — изучить риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) у лиц с метаболически здоровым (МЗФО) и нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФО) и оценить вклад компонентов метаболического синдрома (МС) в 12-летний риск развития СД2 по данным проспективного исследования. **Материал и методы.** В исследование включены 1958 человек с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² и не имеющие СД2, из числа обследованных на базовом скрининге в 2003–2005 гг. проекта HAPPIE. Новые случаи СД2 диагностировались в период с 2003 по 2018 г. по данным регистра СД и повторных скринингов. Медиана периода наблюдения составила 12,1 года. Для выделения МЗФО использованы критерии NCEP ATR III (2001 г.) и IDF (2005 г.). **Результаты.** Частота впервые возникшего СД2 в группе МЗФО по всем изучаемым критериям в среднем в 1,5 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО, $p < 0,001$. По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса у лиц с МЗФО риск развития СД2 меньше, чем у пациентов с МНЗФО, в 2,3 и 2,2 раза по критериям IDF и NCEP ATR III соответственно. Риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов метаболического синдрома: при наличии трех компонентов отношение шансов (ОШ) = 3,1, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,0–9,9 ($p = 0,048$), при наличии четырех компонентов ОШ = 4,4, 95% ДИ 1,4–14,0 ($p = 0,011$). Однако сочетание ожирения с одним кардиометаболическим фактором риска не ведет к развитию СД2 в течение 12 лет, $p > 0,05$. У лиц с ожирением по абдоминальному типу (АО) риск развития СД2 в 2 раза выше, чем у обследованных с нормальной окружностью талии, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2 с увеличением числа компонентов метаболического синдрома. **Заключение.** Частота впервые возникшего за 12 лет СД2 в группе МЗФО по всем изучаемым критериям в среднем в 1,5 раза

Мустафина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, с. н. с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: svetlana3548@gmail.ru

Винтер Дарья Алексеевна — аспирант, e-mail: kozupeevararya@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна — д-р мед. наук, г. н. с. зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orumar@mail.ru.

Щербакова Лилия Валерьевна — с. н. с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Сазонова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: ov_sazonova@mail.ru

Малютина Софья Константиновна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

© Мустафина С. В., Винтер Д. А., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Сазонова О. В., Малютина С. К., 2021

ниже, чем в группе МНЗФО. Независимо от фенотипа ожирения выявлены наиболее значимые предикторы риска развития СД2: АО и гипергликемия натощак. У лиц без АО риск развития СД2 не повышается даже при увеличении числа компонентов МС. При наличии АО риск развития СД2 увеличивается в 2 раза при появлении любого компонента МС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; метаболически здоровый фенотип ожирения; ожирение, когорта.

Ожирение часто ассоциируется с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией, метаболическим синдромом (МС), сокращением продолжительности жизни и т.д. [1]. Тем не менее описан особый фенотип заболевания, получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО, МЗФО), характеризующийся наличием ожирения при отсутствии метаболических нарушений [2, 3]. В большинстве исследований отправной точкой для определения понятия МЗО служат критерии МС. В этом случае к группе МЗО, как правило, относят пациентов, имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного критерия МС. Необходимо подчеркнуть, что термин «МЗО» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска. В то время как в большинстве исследований о МЗФО говорят при наличии менее двух критериев МС, в других используют более строгое определение, т.е. отсутствие метаболических факторов риска, СД2, дислипидемии и артериальной гипертензии [3–5], а некоторые включают также маркеры инсулинрезистентности (НОМА-IR) и системного воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) [6–8]. Данное разночтение в определении МЗФО вносит определенные проблемы в понимание исходов, таких как СД2, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и их долгосрочных прогнозов.

При ожирении жировая ткань становится дисфункциональной, создавая провоспалительную, гиперлипидемическую и инсулинрезистентную среду, которая способствует развитию СД2 [1]. Недавние эпидемиологические данные показали, что 85% взрослых с СД2 страдают ожирением. Однако лица с МЗФО демонстрируют благоприятные уровни биологических факторов, влияющих на развитие СД2. К ним относятся нормальная чувствительность к инсулину, нормогликемия, менее выраженный уровень воспаления и более высокая кардиореспираторная подготовленность [9]. Остается неясным вопрос, сталкиваются ли взрослые лица с МЗФО с повышенным риском развития СД2 с течением времени.

Так, метаанализ проспективных исследований демонстрирует, что МЗФО связан со значительно меньшей частотой СД2 и ССЗ, чем МНЗФО, однако метаболически здоровые лица с ожирением продемонстрировали в 4 раза более высокий риск развития СД2 с течением времени по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела [9, 10]. Дальнейшие эпидемиологические исследования дадут возможность выявить детерминанты и поддающиеся изменению факторы риска для лучшей профилактики конверсии МЗФО в МНЗФО и предотвращения риска кардиометаболических заболеваний. Цель настоящего исследования — изучить риск развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО в популяции Западной Сибири и оценить вклад компонентов МС в 12-летний риск развития СД2 по данным проспективного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Формирование выборки для исследования осуществлялось следующим образом. Из 9360 человек, обследованных с 2003 по 2005 г. на базовом скрининге проекта HAPIEE, были отобраны все лица с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² и без СД2, всего 1958 человек, из них мужчин — 450 (23%), женщин — 1508 (73%). Из анализа исключены люди, имевшие содержание глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999 г.), медицинскую историю установленного СД2, а также отказавшиеся от забора крови для исследования биохимических показателей. Новые случаи СД2 диагностировались в период с 2003 по 2018 г. по данным регистра СД и повторных скринингов. Медиана периода наблюдения составила 12 лет.

Всем участникам проекта проведено обследование, которое включало сбор информации с помощью структурированного опросника проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>). Выполнялась антропометрия (рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ), измерение артериального давления (АД), определены биохимические показатели [11].

АД измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних двух недель. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге, в случаях приема препаратов, снижающих АД, были также учтены как имеющие АГ.

Рост измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартном ростомере. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль. Точность измерения составляла 0,1 кг. ИМТ вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ (ВОЗ, 1997).

Кровь для биохимических исследований брали путем венопункции с помощью вакутейнеров натощак после 10-часового воздержания от приема пищи. Содержание триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «KoneLab 300». Пересчет содержания глюкозы сыворотки крови натощак в показатели плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейской ассоциации по изучению диабета в 2007 г.: $\text{концентрация глюкозы в плазме крови (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}$. Диагноз СД2 устанавливали по эпидемиологическим критериям при гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999 г.) и/или при нормогликемии у лиц с медицинской историей установленного СД2.

Выполнен анализ 12-летнего риска развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО и оценена роль основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 12-летнем риске развития

СД2. Для выделения группы лиц с МЗФО были использованы предложенные IDF (2005 г.) и NCEP АТР III (2001 г.) критерии. По критериям IDF к метаболически здоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более) и с $\text{ОТ} \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и при наличии у них одного из следующих компонентов МС: содержание триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или предшествующее лечение (гипертриглицеридемия), содержание ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или предшествующее лечение, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия (АГ), концентрация глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие СД2. Согласно критериям NCEP АТР III, к метаболически здоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более) и наличием одного или двух из следующих компонентов МС: $\text{ОТ} > 102$ см у мужчин и > 88 см у женщин, содержание ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 6,1$ ммоль/л или предшествующее лечение.

Для выделения МНЗФО также были использованы критерии IDF (2005 г.) и NCEP АТР III (2001 г.). По критериям IDF к метаболически нездоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) и с $\text{ОТ} \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и при наличии двух и более компонентов МС, по критериям NCEP АТР III — лица с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) и с наличием трех и более компонентов МС. Дополнительно проанализированы факторы риска: пол, курение, прием алкоголя.

Уровень статистической значимости различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп, при анализе более двух групп с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферони. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные

Т а б л и ц а 1

Частота новых случаев СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО согласно различным классификациям

Классификация	Оба пола, n=543		p	Мужчины, n=139		p	Женщины, n=404		p
	МЗФО	МНЗФО		МЗФО	МНЗФО		МЗФО	МНЗФО	
IDF	85 (11,4%)	458 (18,8%)	<0,001	19 (11,5%)	120 (17,4%)	0,159	66 (11,4%)	338 (19,3%)	<0,001
NCEP АТР III	178 (13,3%)	365 (19,8%)	<0,001	46 (14,0%)	93 (17,7%)	0,065	132 (13,1%)	272 (20,6%)	<0,001

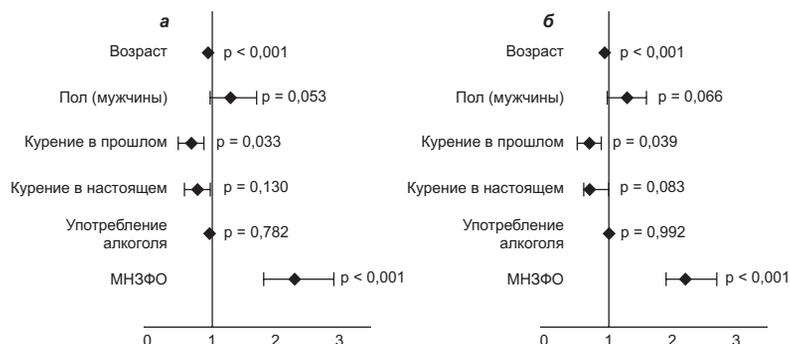


Рис. 1. Риск развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО согласно критериям IDF (а) и NCEP ATP III (б), многофакторный регрессионный анализ Кокса

величины ($n, \%$), а также как $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение. Относительный риск заболевания оценивали по величине отношения шансов (odds ratio, OR): $OR = 1$ рассматривали как отсутствие ассоциации, $OR > 1$ — как «фактор повышенного риска развития СД2», $OR < 1$ — как «фактор пониженного риска развития СД2». С помощью возраст-стандартизованных мультивариантных моделей регрессионного анализа Кокса проведена оценка вклада факторов риска в развитие СД2 и ИМ, использованы величины отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95%-го доверительного интервала (95% CI). В моделях использовались категориальные переменные (возраст, табакокурение в настоящее время и в прошлом, ИМТ, содержание ТГ, общего холестерина, ХС ЛПВП, систолическое и диастолическое артериальное давление). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, очень значимые при $p < 0,01$ и высокозначимые при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота МЗФО существенно различается в зависимости от используемых критериев: из всей выборки лиц с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (3197 человек) она составляет 42 и 23% согласно критериям NCEP ATP III и IDF соответственно [12].

Учитывая литературные данные о неблагоприятном влиянии МЗФО на риск развития СД2 по сравнению с лицами с нормальной массой тела [9, 10], изучена подробная картина за 12-летний период наблюдения. СД2 развился у 543 из 1958 человек (у 141 (7,2%) мужчины и у 404 (20,6%) женщин). Частота новых случаев СД2

у лиц с МЗФО в среднем в 1,5 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО, по обеим классификациям, главным образом за счет женской популяции (у мужчин с МЗФО и с МНЗФО она одинакова) (табл. 1). При дальнейшем анализе выявлено, что риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов МС (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Ассоциация между количеством компонентов метаболического синдрома и развитием СД2, регрессионный анализ Кокса по критериям NCEP ATP III

Количество компонентов МС	HR (95% CI)	p
0 компонентов	1,0	1,000
1 компонент	0,9 (0,2; 3,0)	0,865
2 компонента	1,9 (0,6; 6,1)	0,245
3 компонента	3,1 (1,0; 9,9)	0,048
4 компонента	4,4 (1,4; 14,0)	0,011
5 компонентов	6,3 (1,9; 20,3)	0,002

Примечание. Каждая комбинация стандартизована по полу и возрасту.

За 12-летний период наблюдения у лиц с МЗФО риск развития СД2 согласно критериям IDF и NCEP ATP III соответственно в 2,3 и 2,2 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО (рис. 1).

Согласно данным литературы, в определение МЗФО могут входить различные компоненты МС, их количество может составлять от 0 до 2. В нашем исследовании частота сочетания только одного компонента МС и ожирения невысока: наличие при ожирении гипертриглицеридемии обнаружено

у 25 человек (1,28%), АО — у 19 (0,97%), уменьшение содержания ХС ЛПВП — у 3 (0,15%), гипергликемии $\geq 6,1$ ммоль/л — у 4 (0,20%). Такая низкая частота показывает, что у лиц 45–69 лет с ожирением гораздо чаще наблюдается сочетание нескольких компонентов МС.

С помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса мы оценили вклад в развитие СД2 изолированных кардиометаболических факторов риска у лиц с ожирением (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие у человека ожирения и одного кардиометаболического фактора риска не ведет к развитию СД2 в течение 12 лет. Важно понимать, что каждый отдельный компонент МС был проанализирован как самостоятельная единица при учете отсутствия других факторов риска.

Принимая во внимание данные о наличии тесной корреляции висцерального распределения жировой ткани в абдоминальной области с развитием таких метаболических осложнений, как СД2 [13–15], нами изучена частота компонентов МС у лиц с нормальной ОТ, но с ожирением. Для этих целей была отобрана группа лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м², без АО. Из всей выборки ($n=3197$) 240 человек (7,5%) имели нормальную ОТ, но обладали другими компонентами МС (рис. 2). Наиболее распространенным в этой группе был один компонент МС, причем у женщин он встречался в 1,4 раза чаще, чем у мужчин, также как и отсутствие компонентов МС (в 1,5 раза). Напротив, 2 компонента чаще (в 1,8 раза) отмечены у мужчин. Обращает на себя внимание, что у лиц с ожирением, но без АО комбинация четырех компонентов МС достаточно редка (см. рис. 2).

ОТ является лучшим маркером определения рисков для здоровья, чем, например, ИМТ

Т а б л и ц а 3

Риск развития СД2 у лиц с ожирением и наличием одного компонента МС, стандартизованный по полу и возрасту

Переменная	HR (95% CI)	p
Гипертриглицеридемия, $n=25$	1,0 (0,3; 3,7)	0,934
АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., $n=8$	1,1 (0,1; 6,6)	0,911
АО, $n=19$	1,1 (0,3; 4,5)	0,799

и отдельно взятые компоненты МС, и, возможно, лучше отражает эффект воспаления, вызванного адипоцитами, и соответственно может нести большие риски в плане возникновения таких осложнений, как СД2 типа и/или ССЗ [16, 17]. Нами установлено, что у лиц с АО, даже в присутствии одного компонента МС, риск развития СД2 статистически значимо больше, чем у обследованных с нормальной ОТ, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, даже несмотря на увеличение числа компонентов МС (табл. 4).

Таким образом, с клинической точки зрения, для прогнозирования риска СД2 необходимо учитывать не только ИМТ, но и наличие у человека АО. Учитывая, что человек с одним фактором риска может попадать под определение МЗФО, существует ложная уверенность более низкого риска у него метаболических осложнений, однако АО положительно связано с риском развития хронических неинфекционных заболеваний, поэтому целесообразно данное состояние изучать и контролировать на популяционном уровне.

Таблица 4

Риск развития СД2 у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² и наличием или отсутствием АО в зависимости от количества компонентов МС

Количество компонентов МС	Нет АО, $n=240$		Есть АО, $n=2957$	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
0 компонентов	1,0	1,000	1,0	1,000
1 компонент	0,3 (0,1; 1,7)	0,223	2,0 (1,1; 3,3)	0,008
2 компонента	0,5 (0,1; 2,5)	0,416	3,2 (1,9; 5,4)	<0,001
3 компонента	0,4 (0,1; 2,9)	0,446	4,4 (2,6; 7,4)	<0,001
4 компонента	4,3 (0,4; 42,7)	0,208	6,2 (3,5; 11,0)	<0,001

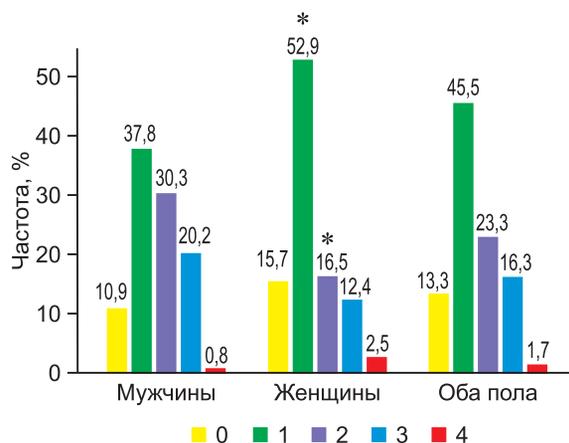


Рис. 2. Частота компонентов МС у лиц без АО; * — отличие от величины соответствующего показателя мужчин статистически значимо при $p < 0,01$. 1–4 — количество компонентов МС

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение значительно увеличивает риск развития СД2 [18]. Поскольку повышенный кардиометаболический риск у людей с ожирением может быть опосредован метаболическими (повышенный уровень глюкозы, измененный липидный профиль) и сердечно-сосудистыми (АГ, циркулирующие атерогенные факторы) нарушениями, считается, что люди с МЗФО защищены от СД2 и даже смертности от всех причин [19]. Однако точка зрения о том, что МЗФО является доброкачественным состоянием, было поставлено под сомнение в результате проведения крупных эпидемиологических исследований и метаанализов, демонстрирующих, что люди с МЗФО имеют более высокий риск развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и СД2 по сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальным весом [20, 21]. С другой стороны, существует мнение, что у людей с МЗФО кардиометаболические осложнения могут развиваться в более поздние сроки, чем у лиц с МНЗФО [10]. Данные обследования более чем 3,5 млн человек, собранные в The Health Improvement Network (THIN), показали, что кардиометаболический риск возрастал от нормального веса до избыточного веса и ожирения, но был более выраженным с увеличением количества метаболических нарушений [22].

Таким образом, хотя большинство исследователей указывают на постоянно увеличивающийся риск СД2 среди лиц с МЗФО [9], не все авторы это подтверждают. Так, в когортном исследовании Whitehall II изучили связь МЗФО с риском развития СД2. ИМТ и метаболическое здоровье

оценивали в 1991–1993 гг. с использованием критериев NCEP ATP III у 7122 участников (69,7% мужчин) в возрасте 39–63 лет. Новые случаи СД2 были выявлены на основании медицинских обследований (каждые 5 лет), данных больниц и регистрации в реестре до 2009 г. В общей сложности 657 человек (9,2% от группы) страдали ожирением и 42,5% из них были классифицированы как «метаболически здоровые с ожирением» на старте в 1991–1993 гг. За средний период наблюдения 17,4 года было зарегистрировано 798 случаев СД2. По сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальной массой тела, субъекты с МЗФО подвергались повышенному риску СД2: ОШ=3,25 (95% ДИ 2,32–4,54). С другой стороны, для МНЗФО риск был выше, чем для МЗФО: ОШ=1,98 (95% ДИ 1,39–2,83) [23].

Эти данные подтверждает другое исследование, в котором анализировали риск развития СД2 при МЗФО и у метаболически здоровых лиц с нормальной массой тела по сравнению с метаболически нездоровыми с нормальной массой тела и ожирением. Интересные результаты получены при анализе связи между увеличением массы тела и развитием кардиометаболических факторов риска. В данной работе метаболическое здоровье определяли на основании критериев IDF. Лица считались метаболически здоровыми, если у них не было ни одного из компонентов МС на исходном уровне (за исключением величины ОТ). Всего в исследовании участвовало 18070 человек. Распространенность МЗФО в исследуемой популяции составляла 10% (1805 человек). Лица с МНЗФО были старше обследованных с МЗФО, $p < 0,001$.

После среднего периода наблюдения $16 \pm 2,2$ года у 80% лиц с МЗФО и у 68% метаболически здоровых с нормальным весом развились один или несколько кардиометаболических факторов риска или осложнения, $p < 0,001$ (между фенотипами), связь между их формированием и изменением массы тела определялась возрастом. По сравнению с метаболически здоровыми лицами с нормальной массой тела, люди с МЗФО подвержены большему риску СД2 в будущем, тем не менее лица с МНЗФО исходно имели значительно больший риск в сравнении с МЗФО. Хотя в данной работе не обнаружено увеличения смертности и ССЗ у метаболически здоровых людей с ожирением по сравнению с метаболически здоровыми с нормальным весом, в любом случае у большинства лиц с МЗФО развиваются метаболические осложнения в среднем через 16 лет наблюдения [24]. В нашем исследовании получено, что за 12-летний период наблюдения у лиц с МНЗФО риск развития СД2 согласно критериям IDF и NCEP ATP III соответственно в 2,3 и 2,2 раза выше, чем у лиц с МЗФО. Важно отметить, что мы сравнивали метаболически здоровых лиц с ожирением и метаболически нездоровых с ожирением, в анализ не были включены люди с нормальной массой тела.

Остается открытым вопрос о влиянии компонентов МС на риск развития СД2. В нескольких исследованиях показано, что количество компонентов МС связано с риском развития СД2. Так, согласно Framingham Heart Study Offspring (3323 участника), относительный риск для СД2 увеличился с количеством компонентов метаболического синдрома, когда применялись критерии NCEP ATP III [25]. В Британском региональном исследовании сердца показано повышение скорректированного относительного риска для участников с тремя и четырьмя факторами риска (ОШ=4,56 (95% ДИ 2,48–8,78) и ОШ=10,88 (95% ДИ 5,77–20,50) соответственно) [26]. В исследовании по профилактике коронарных заболеваний на западе Шотландии Sattar с соавторами использовали определение NCEP ATP III, основанное на величине ИМТ вместо ОТ, с включением или без включения содержания С-реактивного белка, авторы обнаружили увеличение относительного риска для участников с тремя или четырьмя отклонениями (ОШ=7,26 (95% ДИ (2,25–23,40) и ОШ=24,4 (95% ДИ 7,53–79,6) соответственно) [27]. В исследовании Beaver Dam с применением модифицированного определения ВОЗ показано возрастание риска развития СД2 (ОШ=9,37 (95%

ДИ 2,22–39,59) в группе с тремя кардиометаболическими факторами риска и ОШ=33,67 (95% ДИ 7,93–142,96) в группе с четырьмя или более факторами риска) [28].

Среди компонентов МС повышенный уровень глюкозы крови натощак служит наиболее мощным прогностическим фактором риска развития СД2 [29]. Так, в работе С.В. Мустафиной показано, что наиболее значимыми независимыми предикторами риска развития СД2 в течение 10 лет являются содержание глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие АО (ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин) [30]. В исследовании Framingham Offspring лица с МС и увеличением уровня глюкозы в крови имели значительно повышенный риск развития СД2 (ОШ=11,0, 95% ДИ:8,1–14,9), тогда как для лиц с нормальным уровнем глюкозы крови он был меньше (ОШ=5,0, 95% ДИ 3,7–6,8) [25]. Лоренцо и соавторы показали следующие значения риска СД2: ОШ=5,03 (95% ДИ 3,39–7,48) у участников с МС и нормальным уровнем глюкозы крови, ОШ= 7,07 (95% ДИ 3,32–15,1) у участников без МС и с повышенным уровнем глюкозы крови, ОШ=21,0 (95% ДИ 13,1–33,8) у участников с МС и повышенным уровнем глюкозы крови, при использовании критериев NCEP ATP III [31].

В настоящей работе выявлены аналогичные данные: риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов МС. Так, в присутствии трех компонентов МС риск развития СД2 следующий: ОШ=3,0, 95% ДИ 1,0–9,9, $p=0,048$, при присоединении четвертого компонента он возрастает (ОШ=4,4, 95% ДИ 1,4–14,0, $p=0,011$, наличие 5 компонентов МС демонстрирует увеличение риска развития СД2 в 6,3 раза, $p=0,002$. При этом у лиц с АО, даже в присутствии одного компонента МС, риск развития СД2 статистически значимо выше (в 2 раза, $p=0,008$), чем у обследованных с нормальной ОТ, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, даже несмотря на увеличение числа компонентов МС.

Таким образом, повышенный риск СД2 и ССЗ у людей с МЗФО и риск перехода к МНЗФО свидетельствует, что лечение ожирения показано людям со здоровым фенотипом. Можно даже утверждать, что люди с МЗФО имеют высокий приоритет лечения, поскольку могут получить максимальную пользу от сохранения метаболического здоровья. Это предположение подтверждается данными хирургических вмешательств, показывающих, что меньшая продолжительность СД2 и лучшие

параметры гипергликемии являются основными детерминантами ремиссии СД2 и метаболического здоровья [32].

Важно отметить, что лечение ожирения не обязательно должно быть сосредоточено на потере веса, и улучшение здоровья может быть лучшей целью лечения, чем выраженность снижения массы тела [33].

На данный момент не существует рандомизированных контролируемых исследований лечения ожирения, сравнивающих кардиометаболические исходы у людей с МЗФО и МНЗФО, которые поддерживали определенную стратификацию лечения в зависимости от статуса МЗФО. По всей видимости, до тех пор, пока не будут доступны такие данные, раннее лечение ожирения следует рекомендовать людям с МЗФО с основной целью сохранить кардиометаболическое здоровье и предотвратить естественный переход от МЗФО к МНЗФО с возрастом.

ВЫВОДЫ

1. Частота впервые возникшего за 12 лет СД2 в группе МЗФО (по критериям IDF, 2005 и NCEP ATR III, 2001) в среднем в 1,5 раза ниже, чем в группе МНЗФО.

2. У лиц с ожирением независимо от его метаболического фенотипа наиболее значимыми предикторами риска развития СД2 являются абдоминальное ожирение и повышенный уровень глюкозы плазмы натощак.

3. У лиц без АО риск развития СД2 не повышается даже при увеличении числа компонентов МС. При наличии АО риск развития СД2 возрастает в 2 раза при появлении любого компонента МС и далее увеличивается в 6,2 раза при присоединении 4-го компонента.

Источник финансирования. Базовое обследование НАРПЕЕ поддержано грантами фонда WellcomeTrust (064947/Z/ 01/Z и WT081081AIA) и Национального Института возраста США (1R01 AG23522-01). Настоящий анализ и сбор конечных точек по СД2 поддержаны грантом РФФИ № 20-15-00371 и бюджетной темой ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

Благодарности. О.В. Сазоновой за помощь в сборе конечных точек по СД2 в городском регистре сахарного диабета.

Конфликт интересов. «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Участие авторов. Мустафина С.В.— разработка концепции и дизайна, написание всех разделов статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Винтер Д.А.— обработка материала по метаболически здоровому ожирению, анализ и интерпретация данных, написание частей статьи; Щербакова Л.В.— формирование электронной базы данных, статистический анализ данных; Рымар О.Д.— анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации

ЛИТЕРАТУРА

1. Cătoi A.F., Pârnu A.E., Andreicuț A.D. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients*, 2018; 10 (9): 1199. doi:10.3390/nu10091199
2. De Lorenzo A., Soldati L., Sarlo F. et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 681–703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681
3. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2016; 27; 118 (11): 1752–1770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
4. Stefan N., Häring H.U., Schulze MB. Metabolically healthy obesity: The low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018; 6: 249–258. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30292-9
5. Van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: A collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.*, 2014; 14 (9). doi: 10.1186/1472-6823-14-9
6. Goncalves C.G., Glade M.J., Mequid M.M. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*, 2016; 32: 14–20. doi: 10.1016/j.nut.2015.07.010
7. Bluher M. Are metabolically healthy obese really healthy? *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 171: 209–219. doi: 10.1530/EJE-14-0540
8. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES1999–2004) *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168: 1617–1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617

9. Bell J.A., Kivimäki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes. Rev.*, 2014; 15 (6): 504–515. doi: 10.1111/obr.12157
10. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018; 6 (9):714–724. doi:10.1016/S2213–8587(18)30137–2
11. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471–2458–6–255
12. Мустафина С.В., Винтер Д.А., ЩербакOVA Л.В. и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюл. сиб. медицины*, 2020; 19 (1): 76–84. doi: 10.20538/1682–0363–2020–1–76–8
13. Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites*, 2020; 10 (2): 48. doi:10.3390/metabo10020048
14. Caspard H., Jabbour S., Hammar N. et al. Recent trends in the prevalence of type 2 diabetes and the association with abdominal obesity lead to growing health disparities in the USA: An analysis of the NHANES surveys from 1999 to 2014. *Diabetes Obes. Metab.*, 2018; 20 (3): 667–671. doi: 10.1111/dom.13143
15. Casanueva F.F., Moreno B., Rodríguez-Azaredo R. et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 73 (1): 35–40. doi: 10.1111/j.1365–2265.2009.03727.x.
16. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. et al Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165 (22): 2644–50. doi: 10.1001/archinte.165.22.2644.
17. Sarathy H., Henriquez G., Matthew K. Abramowitz. et al. Abdominal obesity, race and chronic kidney disease in young adults: Results from NHANES1999–2010. *PLoS One*, 2016; 25; 11 (5): e0153588. doi: 10.1371/journal.pone.0153588.
18. Bhupathiraju S.N., Hu F.B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ. Res.*, 2016; 118 (11): 1723–1735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825.
19. Kivimäki M., Kuosma E., Ferrie J.E. et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*, 2017; 2 (6): e277–e285. doi: 10.1016/S2468–2667(17)30074–9.
20. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X. et al. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin. Obes.*, 2018; 8 (5): 305–312. doi: 10.1111/cob.12263
21. Moussa O., Arhi C., Ziprin P. et al. Fate of the metabolically healthy obese-is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2019; 43 (5): 1093–1101. doi: 10.1038/s41366–018–0096-z
22. Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis KA. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (12): 1429–1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763. PMID: 28911506
23. Hinnouho G.M., Czernichow S., Dugravot A. et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur. Heart J.*, 2015; 36 (9): 551–559. doi: 10.1093/eurheartj/ehu123
24. Espinosa de Ycaza A.E, Donegan D., Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2018; 42 (3): 302–309. doi: 10.1038/ijo.2017.233
25. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H. et al Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005; 112: 3066–3072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528
26. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 2644–2650. doi: 10.1001/archinte.165.22.2644
27. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003; 108 (4): 414–419. doi: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94
28. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*, 2002; 25 (10): 1790–1794. doi: 10.2337/diacare.25.10.1790
29. Cameron A.J., Zimmet P.Z., Soderberg S. et al. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius. *Diabet. Med.*, 2007; 24 (12): 1460–1469. doi: 10.1111/j.1464–5491.2007.02288.x
30. Мустафина С.В. Риск сахарного диабета

- и метаболический синдром: популяционное исследование в Сибири: дис. ... д-ра мед. наук, Новосибирск, 2016.
31. Lorenzo C., Williams K., Hunt K.J. et al. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30 (1): 8–13. doi: 10.2337/dc06–1414
32. Casimiro Pérez J.A., Fernández Quesada C., Del Val Groba Marco M. et al. Obesity Surgery Score (OSS) for prioritization in the bariatric surgery waiting list: a need of public health systems and a literature review. *Obes. Surg.*, 2018; 28 (4): 1175–1184. doi: 10.1007/s11695–017–3107–6
33. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.*, 2020; 41 (3): 405–420. doi: 10.1210/endoev/bnaa004

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN OBESE INDIVIDUALS AND THE RISK OF INCIDENT DIABETES MELLITUS IN 12-YEAR PROSPECTIVE STUDY.

S.V. Mustafina¹, D.A. Vinter¹, O.D. Ryamar¹, L.V. Scherbakova¹, O.V. Sazonova², S.K. Malutina¹

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*

Aim of the study was to investigate the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in individuals with metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes (MHO and MUO) and evaluate the contribution of metabolic syndrome (MS) components to the 12-year risk of developing T2DM according to a prospective study. **Material and methods.** The study included 1958 people with a BMI ≥ 30 kg/m² and no T2DM, from among those examined at the baseline screening in 2003–2005 of the HAPPIE project. New cases of T2DM were diagnosed between 2003 and 2018 according to the register of diabetes mellitus and repeated screenings. The median follow-up period was 12.1 years. Were used to define MHO: criteria of the NCEPATP III, 2001 and IDF, 2005. **Results.** The incidence of T2DM in the MHO group according to all studied criteria is on 1,5 times lower than in persons with MUO, $p < 0,001$. According to the results of Cox regression multivariate analysis, the risk of developing T2DM in individuals with MHO is 2.3 times lower according to the IDF criteria, 2005 and 2,2 times lower according to the NCEP ATP III, 2001 criteria, compared with persons with MUO. The risk of developing T2DM increases in direct proportion to the number of MS components: 3 components — OR = 3,1 (95% CI: 1.0; 9.9), $p = 0.048$, 4 components — OR = 4.4 (95% CI: 1.4; 14.0), $p = 0.011$. However, the presence of obesity in a person with one risk factor does not lead to the development of T2DM within 12 years, $p > 0.05$. When analyzing obese individuals who had abdominal obesity (AO), the risk of developing T2DM is 2 times higher compared to individuals with normal waist circumference (WC), and people without AO demonstrate no risk of developing T2DM, with an increase in the number of MS components, $p > 0.05$. **Conclusions.** The incidence of first-onset T2DM during 12 years in the MHO group by any used criteria is on 1.5 times lower than in the MUO group. In individuals with obesity, regardless of its phenotype, the most significant independent predictors of the risk of incident T2DM are AO and fasting hyperglycaemia. In individuals without AO, the risk of developing T2DM does not increase, even with an increase in the number of MS components. In the presence of AO, the risk of developing T2DM increases 2 times already with the appearance of any other component.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, metabolically healthy obesity; obesity; cohort.

*Статья поступила 28.02.21
Принята к печати 26.03.21*