

Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования

Мустафина С. В.¹, Винтер Д. А.¹, Рымар О. Д.¹, Щербакова Л. В.¹, Гафаров В. В.¹, Панов Д. О.¹, Громова Е. А.¹, Гафарова А. В.¹, Веревкин Е. Г.¹, Никитенко Т. И.¹, Bobak M.², Малютина С. К.¹

Цель. Оценить динамику фенотипов ожирения и их связь с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) за 13-летний период наблюдения.

Материал и методы. Исследование выполнено на материале международного проекта HAPIEE (популяционная выборка мужчин и женщин 45-69 лет, n=9360, базовое обследование 2003-2005 гг.). В анализ включены лица с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²: 3197 человек; 857 мужчин (26,8%) и 2340 женщин (73,2%). Для анализа частоты новых случаев ИМ была сформирована выборка 3008 человек без исходного ИМ в анамнезе (752 мужчины и 2256 женщин). Новые случаи ИМ собраны по данным программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда", проводящейся в НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН длительное время; результатам двух повторных обследований (2006-2008 гг. и 2015-2017 гг.) и почтовых опросов когорты в среднем за 13,6 лет наблюдения. Анализ проведен у лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения (МЗФО). МЗФО определен в соответствии с различными классификациями: 1. (IDF, 2005) — окружность талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и любой компонент метаболического синдрома (МС) по IDF или без него; 2. (NCEPATR III, 2001) при наличии 2 или менее компонентов МС и 3. (РКО, 2017) показатель индекса ОТ/окружность бедер (ОБ) $\leq 0,9$ у мужчин и ОТ/ОБ $\leq 0,85$ у женщин. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ SPSS V.13.0.

Результат. Частота МЗФО в анализируемой выборке по критериям IDF составила 20%, NCEPATR III — 45%, РКО — 31%. По данным проспективного наблюдения от 51 до 59% лиц с МЗФО в течение 13 лет перешли в метаболически нездоровый фенотип ожирения (МНФО). Женщины чаще сохраняли МЗФО по критериям NCEPATR III и РКО, а также более часто, чем мужчины, переходили за 13 лет в группу МЗФО из МНФО по критериям IDF и РКО.

Относительный риск ИМ у лиц с МНФО в среднем в 2,5 раза выше, чем у лиц с МЗФО: по критериям NCEPATR III — отношение шансов (ОШ) = 1,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,2; 2,9), у лиц с МНФО по критериям РКО ОШ = 3,2 (95% ДИ 1,7; 6,1). По критериям IDF не выявлено достоверных различий в частоте развития новых случаев ИМ.

Заключение. МЗФО является нестабильным состоянием, так как более половины мужчин и женщин в течение 13 лет наблюдения переходит в МНФО. Относительный риск ИМ в группе с МНФО выше, чем в группе с МЗФО: по критериям NCEPATR III — ОШ = 1,9 (95% ДИ 1,2; 2,9), по критериям РКО ОШ = 3,2 (95% ДИ 1,7; 6,1).

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):109–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>

Ключевые слова: метаболически здоровое ожирение, метаболический синдром, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: Проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; National Institute of Aging, USA (1R01 AG23522), исследования 2015-2018 гг. поддержаны РФФИ № 14-45-00030. Настоящий анализ выполнен в рамках бюджетной темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Пер. № АААА-А17-117112850280-2.

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; ²Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Лондон, Великобритания.

Мустафина С. В.* — д.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-4716-876X, Винтер Д. А. — аспирант, ORCID: 0000-0001-7977-2705, Рымар О. Д. — д.м.н., зав. лабораторией, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4095-016, Щербакова Л. В. — с.н.с., ORCID: 0000-0001-9270-9188, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Панов Д. О. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8101-6121, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-8313-3893, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-5380-9434, Веревкин Е. Г. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-2877-1846, Никитенко Т. И. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3967-6126, Bobak M. — PhD, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlana3548@gmail.ru

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ГП — глюкоза плазмы крови натощак, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МЗФО — метаболически здоровый фенотип ожирения, МНФО — метаболически нездоровый фенотип ожирения, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рукопись получена 08.05.2019

Рецензия получена 27.05.2019

Принята к публикации 03.06.2019



Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study

Mustafina S. V.¹, Winter D. A.¹, Ryamar O. D.¹, Shcherbakova L. V.¹, Gafarov V. V.¹, Panov D. O.¹, Gromova E. A.¹, Gafarova A. V.¹, Verevkin E. G.¹, Nikitenko T. I.¹, Bobak M.², Malyutina S. K.¹

Aim. To study the dynamics of obesity phenotypes and risk of myocardial infarction (MI) during 13-year follow-up period.

Material and methods. The study was performed based on the material of the international project HAPIEE (population sample of men and women 45-69 years old, n=9360, basic survey 2003-2005). The analysis included persons with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²: 3197 people; 857 men (26,8%) and 2340 women (73,2%). To analyze the incidence of MI, a sample of 3008 subjects free from baseline history of MI was selected (752 men and 2256 women). New cases of myocardial infarction have been collected according to the data of the WHO "Register of Acute Myocardial Infarction" program, held at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; the results of two repeated examinations (2006-

2008 and 2015-2017) and repeated postal interview of cohort during 13-year follow-up. The analysis was carried out in individuals with a metabolically phenotype of healthy obesity (MHO). The MHO is defined according to various classifications: NCEPATRIII 2001 — in the presence of 2 and/or less components of the metabolic syndrome; IDF 2005 — waist circumference (WC) ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women and one or no risk factor; Russian Society of Cardiology (RSC) — the index of waist circumference/hip circumference (WC/HC) $\leq 0,9$ in men and $\leq 0,85$ in women. Statistical analysis was performed using the SPSS (V. 13.0) package.

Results. The frequency of MHO in studied sample was 20% (by IDF); 45% (by NCEPATRIII); — 31% (by RSC criteria). During 13-year prospective follow-up among participants with MHO 51-59% of subjects developed metabolically unhealthy

obesity phenotype (MUH). Women were more likely to retain MHO according to NCEP ATP III and RSC criteria, and more frequently transitioned, to MUH, according to IDF and RSC criteria than men during 13 years.

The relative risk of MI in subjects with MHO was 2,5 times lower than in those with MUO: OR=1,9 (95% CI: 1,2; 2,9) by NCEPATP III; OR=3,2 (95% CI: 1,7; 6,1) by RSC; no significant difference was found in the incidence of MI by IDF criteria, $p>0,05$.

Conclusion. MHO is unstable condition accompanied by transition to the MUH among more than half of men and women during 13 years of observation. In studied population cohort the 13-years risk of incident MI in subjects with MUO was higher compared to MHO: OR=1,9 (95% CI: 1,2; 2,9) by NCEPATP III; OR=3,2 (95% CI: 1,7; 6,1) by RSC criteria.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):109–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>

Key words: metabolic healthy obesity, metabolic syndrome, myocardial infarction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding: HAPIEE project supported by Wellcome Trust grants, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; National Institute of Aging, USA (1R01 AG23522), research 2015-

2018 supported by the RSF № 14-45-00030. The present analysis was carried out within the framework of budget of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine № 0324-2018-0001, Reg. № AAAA-A17-117112850280-2.

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; ²Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK.

Mustafina S.V. ORCID: 0000-0003-4716-876X, Winter D.A. ORCID: 0000-0001-7977-2705, Rymar O.D. ORCID: 0000-0003-4095-016, Shcherbakova L.V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Gafarov V.V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Panov D.O. ORCID: 0000-0002-8101-6121, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434, Verevkin E.G. ORCID: 0000-0003-2877-1846, Nikitenko T.I. ORCID: 0000-0002-3967-6126, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

Received: 08.05.2019 **Revision Received:** 27.05.2019 **Accepted:** 03.06.2019

Концепция “метаболически здорового ожирения” вызывает большой интерес в научном сообществе. Последние данные указывают на то, что ожирение не всегда приводит к неблагоприятным метаболическим эффектам [1]. Известно, что приблизительно 10-30% людей с ожирением метаболически здоровы, несмотря на чрезмерное накопление жира в организме [2, 3]. Недавние обсервационные исследования показывают, что метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО) связан с более низким риском в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности у лиц с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНФО) [4], особенно у тех, кто физически активен [5], хотя не все исследования могут подтвердить эти результаты [6]. В частности, в 2017г было опубликовано масштабное проспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании с включением 3495777 участников, без ССЗ в анамнезе на момент включения в исследование, средний период наблюдения 5,4 года. В данной работе было определено 14 разных фенотипов ожирения, на основании индекса массы тела (ИМТ) и количества компонентов метаболического синдрома (МС). Конечные сердечно-сосудистые точки включали: ишемическую болезнь сердца (ИБС) (стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ)), цереброваскулярные заболевания (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, геморрагический инсульт), сердечную недостаточность и заболевания периферических сосудов. Было выявлено, что риск ССЗ увеличивался с нарастанием количества метаболических нарушений как при ожирении, так и у лиц с нормальной массой тела. Лица с ожирением и без метаболических факторов риска имели более высокий риск ИБС отношение шансов (ОШ) =1,49 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,45;1,54), цереброваскулярных заболеваний ОШ=1,07 (95% ДИ 1,04;1,11)

и сердечной недостаточности ОШ=1,96 (95% ДИ 1,86;2,06) по сравнению с людьми с нормальной массой тела и без метаболических нарушений [7].

Такая неоднородность в исследованиях связана с разными определениями МЗФО и с разным дизайном, соответственно, риск сердечно-сосудистых событий может быть выше у людей с МЗФО по сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальной массой тела, но этот риск существенно ниже, чем у людей с метаболически нездоровым ожирением. Ortega FB, et al. показал, что метаболически здоровые участники с ожирением, имели более низкий риск (30-50% при оценке коэффициентов риска) фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем метаболически нездоровые участники с ожирением [8].

Также известно, что МЗФО не является стабильным состоянием и у большинства развивается МНЗФО, как показано в исследовании Framingham Offspring Cohort, с медианой наблюдения 14 лет, где 43% женщин и 46% мужчин перешли в МНФО [9]. В связи с этим, остается много вопросов о стратификации риска для этой группы и на каком этапе необходимо проводить медицинское вмешательство для снижения сердечно-сосудистых рисков, что подчеркивает важность изучения МЗФО с использованием известных критериев и ассоциаций МЗФО с риском развития ИМ.

Цель исследования — оценить динамику фенотипов ожирения и их связь с риском развития ИМ за тринадцатилетний период наблюдения.

Материал и методы

Обследование репрезентативной выборки жителей г. Новосибирска проведено в 2003-2005гг, в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), который

представляет собой проспективное когортное исследование, предназначенное для изучения влияния классических и нетрадиционных факторов риска, а также социальных и психосоциальных факторов на ССЗ и другие неинфекционные заболевания в Восточной Европе [10]. В настоящий анализ были включены лица с ИМТ ≥ 30 кг/м²: 3197 человек, 857 (26,8%) — мужчин и 2340 (73,2%) — женщин. Для анализа частоты новых случаев ИМ была сформирована подвыборка 3008 человек без предшествующего ИМ в анамнезе (752 мужчин и 2256 женщин). Средний возраст в подвыборке составил $58,5 \pm 6,9$ лет ($58,2 \pm 6,8$ лет у мужчин и $58,7 \pm 7,0$ лет у женщин). Новые случаи ИМ регистрировались в период наблюдения с 2003–2016 гг. Средний период наблюдения составил 13,6 лет. (Mediana=13,6, SD=1,63). Случаи вновь возникшего ИМ собраны по данным программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”; результатам двух повторных обследований (2006–2008гг и 2015–2017гг) и двух почтовых опросов в когорте за 13 лет наблюдения. Кодировку диагнозов выполняли по Международной классификации болезней, 10-й пересмотр (ICD-10).

При первичном обследовании оценивали следующие данные: медицинская история ССЗ и хронических заболеваний, демографические данные, уровни факторов риска ССЗ (антропометрия, показатели артериального давления (АД), привычки курения и др.), липидные показатели (уровень триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкозы плазмы крови натощак (ГП)).

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 из трех измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних двух недель.

Рост измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартном ростометре. 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: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ (ВОЗ, 1997).

Кровь для биохимических исследований брали путем венопункции с помощью вакутейнеров натощак после 12-часового воздержания от приема пищи. Содержание ТГ, ХС-ЛПВП и ГП определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе “KoneLab 300”. Пересчет содержания ГП в показатели плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейской ассоциации по изучению диабета в 2007г: концентрация глюкозы в плазме крови (ммоль/л) = $-0,137 +$

$1,047 \times$ концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л).

Для выделения МЗФО были использованы три варианта критериев:

— наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² и

1. (IDF, 2005) ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и при наличии или отсутствии одного из следующих компонентов МС:

— ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или предшествующее лечение;

— 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;

— ГП $\geq 5,6$ ммоль/л или наличия сахарного диабета 2 типа.

2. (NCEP ATP III, 2001) наличие одного или двух из следующих компонентов МС:

— ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;

— 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.;

— ГП $\geq 6,1$ ммоль/л.

3. (Проект, РКО, 2017) показатель индекса ОТ/ОБ $\leq 0,9$ у мужчин и ОТ/ОБ $\leq 0,85$ у женщин.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ SPSS V.13.0. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), а также как ($M \pm \sigma$), где M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, $p < 0,01$ — очень значимые, $p < 0,001$ — высокозначимые. Относительный риск инфаркта миокарда у лиц с МЗФО оценивали с помощью показателя отношение шансов (ОШ).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИТПМ.

Проект НАPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; National Institute of Aging, USA (1R01 AG23522), исследования 2015–2018гг поддержаны РФФ № 14-45-00030. Настоящий анализ выполнен в рамках бюджетной темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

Результаты

Частота МЗФО в анализируемой выборке по критериям IDF составила 20%, NCEP ATP III — 45%, РКО — 31%.

Благодаря уникальной возможности проспективного наблюдения когорты мы можем провести анализ

Таблица 1

Динамика фенотипов ожирения за 13 лет наблюдения в общей популяции

Скрининг 1 (2003-2005гг)			Скрининг 3 (2015-2017гг)		
Фенотипы ожирения		n (%)	МЗФО, n (%)	МНФО, n (%)	ИМТ <30 кг/м ² , n (%)
МЗФО, n-577 (45%)	IDF:	329 (25,8%)	99 (30,1)	194 (59,0)	36 (10,9)
	NCEP ATP III	577 (45,3%)	155 (26,9)	343 (59,4)	79 (13,7)
	PKO	389 (30,5%)	138 (35,5)	199 (51,2)	52 (13,4)
МНФО, n-697 (55%)	IDF	945 (74,2%)	112 (11,9)	697 (73,8)	136 (14,4)
	NCEP ATP III	697 (54,7%)	61 (8,8)	543 (77,9)	93 (13,3)
	PKO	885 (69,5%)	50 (5,6)	715 (80,8)	120 (13,6)

Таблица 2

Половые различия динамики фенотипов ожирения за 13 лет наблюдения

Скрининг 1 (2003-2005гг)				Скрининг 3 (2015-2017гг)		
Фенотипы ожирения		n (%)	МЗФО, n (%)	МНФО, n (%)	ИМТ <30 кг/м ² , n (%)	
МЗФО	Мужчины	IDF	55 (19,9)	12 (21,8)	37 (67,3)	6 (10,9)
		NCEP ATP III	112 (40,6)	20 (17,9)	75 (67,0)	17 (15,2)
		PKO	7 (2,5)	0	6 (85,7)	1 (14,3)
	Женщины	IDF	274 (27,5)	87 (31,8)	157 (57,3)	30 (10,9)
		NCEP ATP III	465 (46,6)	135 (29,0)	268 (57,6)	62 (13,3)
		PKO	382 (38,2)	138 (36,1)	193 (50,5)	51 (13,4)
		$p_{\text{м/ж, IDF}}$		0,144	0,171	0,993
	$p_{\text{м/ж, NCEP ATP III}}$		0,017	0,071	0,610	
	$p_{\text{м/ж, PKO}}$		0,048	0,065	0,943	
	МНФО	Мужчины	IDF	221 (80,1)	14 (6,3)	171 (77,4)
NCEP ATP III			164 (59,4)	9 (5,5)	130 (79,3)	25 (15,2)
PKO			268 (97,5)	3 (1,1)	224 (83,6)	41 (15,3)
Женщины		IDF	724 (72,5)	98 (13,5)	526 (72,7)	100 (13,8)
		NCEP ATP III	533 (53,4)	52 (9,8)	413 (77,5)	68 (12,8)
		PKO	617 (61,8)	47 (7,6)	491 (79,6)	79 (12,8)
		$p_{\text{м/ж, IDF}}$		0,004	0,163	0,359
$p_{\text{м/ж, NCEP ATP III}}$			0,091	0,631	0,413	
$p_{\text{м/ж, PKO}}$			0,0001	0,165	0,320	

Таблица 3

Частота ИМ у лиц с МЗФО и МНФО за 13 лет наблюдения

Критерии МЗФО	Оба пола (%)		$P_{1/2}$	Мужчины (%)		$P_{3/4}$	Женщины (%)		$P_{5/6}$
	МЗФО	МНФО		МЗФО	МНФО		МЗФО	МНФО	
	1	2		3	4		5	6	
IDF	2,2	3,7	0,053	4	7	0,100	1,8	2,6	0,200
NCEP ATP III	2,3	4,2	0,003	3,8	8,1	0,018	1,8	2,8	0,100
PKO, 2017	1,3	4,2	0,001	0	6,5	0,200	1,4	3,0	0,015

естественных изменений фенотипов ожирения за тринадцать лет таблица 1. Выявлено, что все фенотипы ожирения подвержены изменениям с течением времени; более чем у половины участников развивается МНФО. Самый высокий процент перехода МЗФО в МНФО определен у лиц с МЗФО по критериям NCEP ATP III — 59,4%. Наибольший процент лиц, которые сохранили статус “метаболически здоровых лиц” относятся к группе МЗФО по критериям PKO — 35,5%.

Максимальный процент перехода метаболически здорового фенотипа в нездоровый определен у мужчин с МЗФО по критериям PKO — 85,7%, таблица 2. Минимальный процент изменений фенотипа у женщин с МЗФО по критериям PKO, 2017-50,5%. При этом, очень малое количество участников улучшает свой метаболический профиль и переходит из МНФО в МЗФО, максимальный процент 13,5% по критериям IDF у женщин, а минимальный процент 1,1% по критериям PKO, 2017 у мужчин. Интересно, что

от 10,9% до 16,3% участников снижают массу тела независимо от фенотипа ожирения, переходя в группу с нормальным весом и избытком массы тела.

Определены половые особенности в частоте перехода фенотипов ожирения из одного в другой (табл. 2). В женской выборке с МНФО по критериям IDF и РКО через 13 лет наблюдения достоверно выше процент лиц, перешедших в МЗФО, чем в мужской выборке 13,5% и 6,3% ($p=0,004$), соответственно, и 7,6% и 1,1% ($0,0001$). В группе с метаболически здоровым ожирением женщины существенно чаще сохраняли этот фенотип по критериям NCEP АТР III, чем мужчины — 29% и 17,9%, соответственно, $p=0,017$.

Таким образом, метаболически здоровое ожирение — это временное состояние, которое в большем проценте случаев за 13 лет наблюдения переходит в метаболически нездоровое ожирение. У женщин выше процент лиц, сохраняющих МЗФО и улучшающих свое метаболическое здоровье, переходя из МНФО в МЗФО.

Нами обнаружено, что за тринадцатилетний период наблюдения частота впервые возникшего ИМ у лиц с исходным МЗФО по критериям NCEP АТР III и РКО была значимо ниже, чем в группе, имеющей МНФО ($p<0,05$), таблица 3. Максимальная частота впервые возникшего ИМ выявлена у мужчин с МНФО по критериям NCEP АТР III — 8,1%. В женской выборке с МНФО по критериям РКО этот показатель составил 3,0%.

Относительный риск ИМ у лиц обоих полов с МНФО (без учета вклада других факторов) был в среднем в 2,5 раза выше, чем у лиц с МЗФО: ОШ=1,9 (95% ДИ 1,2;2,9) по критериям NCEP АТР III, ОШ=3,2 (95% ДИ 1,7;6,1) по критериям РКО.

При разделении по полу относительный риск ИМ у мужчин с МНФО по критериям NCEP АТР III был в 2 раза выше, чем при МЗФО — ОШ=2,1 (95% ДИ 1,1;4,0). У женщин относительный риск ИМ в группе МНФО по критериям NCEP АТР III составил ОШ=2,2 (95% ДИ 1,2;4,2) по отношению к МЗФО. У женщин с МНФО по РКО риск составил ОШ=2,1 (95% ДИ 1,1;4,0) по сравнению с МЗФО. По критериям IDF как у мужчин, так и у женщин не выявлено достоверных различий в частоте развития ИМ в анализируемых группах: относительные риски ИМ в группах МНФО против МЗФО составили у мужчин ОШ=2,2 (95% ДИ 0,9;5,7) у женщин ОШ=2,2 (95% ДИ 0,9;5,7). Таким образом, относительный риск ИМ у лиц с МНФО в среднем в 2 раза выше, чем у лиц с МЗФО, по критериям NCEP АТР III (для мужчин и женщин) и критериям РКО, 2017 (для женщин).

Обсуждение

По данным проспективного когортного исследования от 51% до 59% лиц с МЗФО в течение 13 лет переходит в МНФО. Женщины чаще, чем мужчины,

сохраняют МЗФО по критериям NCEP АТР III и РКО, а также чаще за 13 лет переходят в группу МЗФО из МНФО по критериям IDF, РКО. Согласно данным мировой литературы, МЗФО является нестабильным состоянием в долгосрочной перспективе. Так, в исследовании АТТИСА, с включением 1514 (49,8%) мужчин и 1528 (50,2%) женщин, в течение 10 лет наблюдения у 52% развился нездоровый метаболический статус [11]. Аналогичные результаты были получены в многонациональном исследовании атеросклероза (MESA) [12]. Обращает на себя внимание достаточно большой размер выборки в этом исследовании: 6809 участников, средний период наблюдения 13 лет. Было выявлено, что по сравнению с метаболически здоровым нормальным весом исходно МЗФО не был достоверно связан с повышенной частотой ССЗ. Однако почти у половины из этих участников развился МС во время последующего наблюдения. Те, у кого был нестабильный МЗФО, имели высокий относительный риск ССЗ (ОШ=1,60; 95% ДИ 1,14–2,25) по сравнению с теми, у кого стабильный МЗФО или здоровый нормальный вес [12]. По полученным в нашей выборке данным относительный риск ИМ у лиц с МНФО в среднем был в 2,5 раза выше, чем у лиц с МЗФО: по критериям NCEP АТР III и РКО.

В последние годы представлено много публикаций по изучению частоты сердечно-сосудистых событий у лиц с МЗФО для того, чтобы сделать вывод об исходах этого состояния. Часть эпидемиологических исследований показывает, что лица с МЗФО не всегда подвержены повышенному риску развития ССЗ в течение нескольких лет наблюдений по сравнению с имеющими МНФО [13].

Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Англии и Шотландии с включением 22.203 участников со средним возрастом $54,1 \pm 12,1$ лет, изучался риск смертности от всех причин и ССЗ (включая мозговой инсульт, стенокардию, ИМ); коды ССЗ: I01–I99 по Международной классификации болезней, 10-й пересмотр. В данном исследовании показано, что по сравнению с метаболически здоровыми участниками с нормальной массой тела, метаболически здоровые пациенты с ожирением не подвергались повышенному риску ССЗ — ОШ=1,3 (95% ДИ 0,74;2,13), группа без ожирения — ОШ=1,6 (95% ДИ 1,30;1,94), а группа с МНФО имела более высокие риски ССЗ — ОШ=1,6 (95% ДИ 1,17;2,30) [14]. В норвежском исследовании HUNT, с включением 61299 участников (период наблюдения 12 лет), оценивали связь метаболических фенотипов ожирения с развитием ИМ и сердечной недостаточности. Участники были классифицированы как метаболически нездоровые на основании критериев IDF, если у них была повышенная ОТ (>94 см для мужчин, >80 см для женщин) или ИМТ ≥ 30 кг/м² в дополнение к 2 или более из соответствующих критериев IDF. В данном

исследовании выявлено, что МЗФО чаще встречается у более молодых участников и более распространен у женщин, по сравнению с мужчинами. Относительный риск, скорректированный по полу и возрасту, у лиц, которые являются метаболически здоровыми и имеют ИМТ ≥ 25 кг/м², составил — ОШ=1,0 (95% ДИ 0,8;1,2), в сравнении с метаболически здоровыми участниками с нормальным весом (ИМТ <25 кг/м²) [13]. Напротив, в недавнем проспективном когортном китайском исследовании Kailuan (период наблюдения 8 лет), показано, что группа с МЗФО имела повышенный риск ИМ — ОШ=1,8 (95% ДИ 1,37;2,25), по сравнению с метаболически здоровой группой с нормальным весом, после корректировки по потенциально связанным факторам. Риск ИМ был значительно повышен в метаболически нездоровой группе: у лиц с нормальным весом он составил ОШ=1,6 (95% ДИ 1,28;2,05), у метаболически нездоровых лиц с избыточным весом — ОШ=1,9 (95% ДИ 1,67;2,35) и в группе МНФО — ОШ=2,1 (95% ДИ 1,70;2,49) по сравнению с МЗФО [15].

Таким образом, МЗФО в большинстве исследований показывает меньший риск развития ИМ, чем МНФО. Однако по данным проспективных когортных исследований за 10-13 лет МЗФО трансформируется в МНФО, соответственно и увеличиваются риски развития ИМ, поэтому необходимо проводить лечебно-профилактические мероприятия с целью

как снижения веса, так и сохранения метаболического здоровья у лиц с ожирением.

Заключение

1. МЗФО является нестабильным состоянием, так как в обследованной популяционной выборке более половины мужчин и женщин в течение 13 лет наблюдения перешли в МНФО.

2. Женщины чаще сохраняли МЗФО по критериям NCEP АТР III и РКО, а также более часто за 13 лет переходили в группу МЗФО из МНФО по критериям IDF и РКО, по сравнению с мужчинами.

3. Относительный риск развития ИМ в группе с МНФО был выше, чем в группе с МЗФО: по критериям NCEP АТР III — ОШ=1,9 (95% ДИ 1,2;2,9), по критериям РКО ОШ=3,2 (95% ДИ 1,7;6,1).

Финансирование. Проект НАPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; National Institute of Aging, USA (1R01 AG23522), исследования 2015-2018гг поддержаны РНФ № 14-45-00030. Настоящий анализ выполнен в рамках бюджетной темы НИИТГПМ — филиал ИЦИГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Пер. № АААА-А17-117112850280-2.

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

Литература/References

- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity*. 2011 Jul;35 (7):971-81. doi:10.1038/ijo.2010.216.
- Lin H, Zhang L, Zheng R, et al. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96 (47): e8838. doi:10.1097/MD.0000000000008838.
- Mustafina SV, Shherbakova LV, Kozupeeva DA, et al. The expansion of metabolic syndrome according to data of epidemiological research in 45-69 years old patients in Novosibirsk. 2018;15;4:31-7. (In Russ.) Мустафина С.В., Щербаклова Л.В., Козупеева Д.А. и др. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45-69 лет г. Новосибирска. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15;4:31-7. doi:10.14341/omet9615.
- Li L, Chen K, Wang AP, et al. Cardiovascular disease outcomes in metabolically healthy obesity in communities of Beijing cohort study. *Int J Clin Pract*. 2018 Sep 30: e13279. doi:10.1111/ijcp.13279.
- de Winter M, Rioux BV, Boudreau JG, et al. Physical Activity and Sedentary Patterns among Metabolically Healthy Individuals Living with Obesity. *J Diabetes Res*. 2018 Mar 8;2018:7496768. doi:10.1155/2018/7496768.
- Hansen L, Netterstrom MK, Johansen NB, et al. Metabolically Healthy Obesity and Ischemic Heart Disease: A 10-Year Follow-Up of the Inter99 Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102 (6):1934-42. doi:10.1210/jc.2016-3346.
- Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 19;70 (12):1429-37. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763.
- Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34 (5):389-97. doi:10.1093/eurheartj/ehs174.
- Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 1;104 (3):738-52. doi:10.1210/jc.2018-01321.
- 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 Oct 18;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
- Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019 Apr;93:18-24. doi:10.1016/j.metabol.2019.01.003.
- Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 1;71 (17):1857-65. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.055.
- Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Mar 25;63 (11):1071-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.035.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97 (7):2482-8. doi:10.1210/jc.2011-3475.
- Xu Y, Li H, Wang A, et al. Association between the metabolically healthy obese phenotype and the risk of myocardial infarction: results from the Kailuan study. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Dec 1;179 (6):343-52. doi:10.1530/EJE-18-0356.