



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

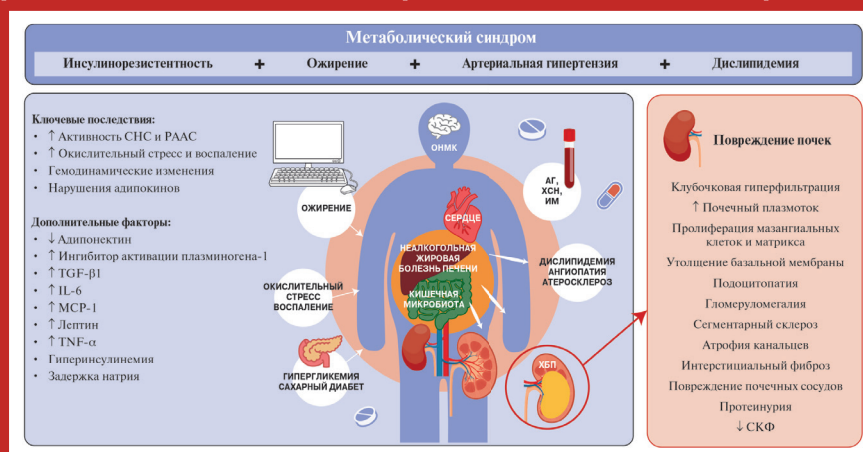
Концепция междисциплинарного согласительного документа
по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому

Новая концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома: о чем размышляли эксперты

Избыточная масса тела и ожирение при метаболическом синдроме

Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме

Хроническая болезнь почек при метаболическом синдроме



Предиабет при метаболическом синдроме

Нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме

Метаболический синдром и сердечная недостаточность

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме

Метаболический синдром у пожилых лиц

В ФОКУСЕ:

Метаболический синдром





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.russjcardiol.elpub.ru

Правила публикации авторских материалов:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru>

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 15.09.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 30 (S1) 2025, (1-2025)
издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Простов А. Е.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru/>

Subscription:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 30 (S1) 2025, (1-2025)

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Alexey E. Prostov*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям 

6 Address to the readers 

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

METABOLIC SYNDROME

Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю.,
Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д.,
Конради А. О., Лопатин Ю. М., Виллевальде С. В.,
Звартау Н. Э., Ротарь О. П., Гринева Е. Н.

Концепция междисциплинарного согласительного
документа по кардио-рено-гепато-метаболическому
синдрому 

7 Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Babenko A. Yu.,
Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D.,
Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Villevalde S. V.,
Zvartau N. E., Rotar O. P., Grineva E. N.

Concept of an interdisciplinary consensus document
on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome 

Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю.,
Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д.,
Конради А. О., Лопатин Ю. М., Виллевальде С. В.,
Звартау Н. Э., Ротарь О. П.

Новая концепция кардио-рено-гепато-метаболического
синдрома: о чем размышляли эксперты 

16 Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Babenko A. Yu.,
Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D.,
Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Villevalde S. V.,
Zvartau N. E., Rotar O. P.

Novel concept of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic
syndrome: what did the experts think about 

Недогода С. В., Цыганкова О. В.
Избыточная масса тела и ожирение при метаболическом
синдроме 

23 Nedogoda S. V., Tsygankova O. V.
Overweight and obesity in metabolic syndrome 

Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.
Артериальная гипертензия при метаболическом
синдроме 

37 Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V.
Hypertension in metabolic syndrome 

Виллевальде С. В., Звартау Н. Э.
Хроническая болезнь почек при метаболическом
синдроме 

48 Villevalde S. V., Zvartau N. E.
Chronic kidney disease in metabolic syndrome 

Бабенко А. Ю.
Предиабет при метаболическом синдроме 

59 Babenko A. Yu.
Prediabetes in metabolic syndrome 

Полякова Е. А.
Нарушения липидного обмена при метаболическом
синдроме 

67 Polyakova E. A.
Lipid metabolism disorders in metabolic syndrome 

Лопатин Ю. М.
Метаболический синдром и сердечная
недостаточность 

83 Lopatin Yu. M.
Metabolic syndrome and heart failure 

Драпкина О. М., Недогода С. В.
Метаболически ассоциированная жировая болезнь
печени при метаболическом синдроме 

91 Drapkina O. M., Nedogoda S. V.
Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
in metabolic syndrome 

Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Онухина Ю. С.
Метаболический синдром у пожилых лиц 

99 Dudinskaya E. N., Matchekhina L. V., Onuchina Yu. S.
Metabolic syndrome in the elderly 

Ответственный редактор номера: Недогода С. В. (Волгоград) ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Ответственные секретари: Кручинова С. В. (Краснодар) ORCID: 0000-0002-7538-0437, Ляпина И. Н. (Кемерово) ORCID: 0000-0002-4649-5921, Скородумова Е. Г. (Санкт-Петербург) ORCID: 0000-0002-4961-5570, Хунхинова С. А. (Томск) ORCID: 0000-0002-5000-4216, Цыганкова Д. П. (Кемерово) ORCID: 0000-0001-6136-0518.

Executive editor of the issue: Nedogoda S. V. (Volgograd) ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Executive secretaries: Kruchinova S. V. (Krasnodar) ORCID: 0000-0002-7538-0437, Lyapina I. N. (Kemerovo) ORCID: 0000-0002-4649-5921, Skorodumova E. G. (Saint Petersburg) ORCID: 0000-0002-4961-5570, Hunkhinova S. A. (Tomsk) ORCID: 0000-0002-5000-4216, Tsygankova D. P. (Kemerovo) ORCID: 0000-0001-6136-0518.

Уважаемые коллеги!

Перед вами номер журнала, который полностью посвящен проблеме метаболического синдрома с акцентом на практические аспекты диагностики и лечения его компонентов.

Актуальность этой проблемы обусловлена не только высокой распространенностью метаболического синдрома, но появлением новых подходов как в диагностике, так и в лечении, способных не только замедлить, но и предотвратить его развитие.

История метаболического синдрома берет свое начало в 20-30-х годах прошлого века, когда было отмечено, что пациенты, страдающие ожирением, также имеют повышенное кровяное давление, проблемы с обменом липидов и повышенный уровень сахара в крови. Необходимо отметить, что важнейшая роль в этом вопросе принадлежит академику Г. Ф. Лангу. В 80-е годы М. Ханефельд и В. Леонхардт впервые предлагают термин "метаболический синдром", а в 1988г Джеральд Ривен предлагает термин "Синдром X" и указывает на инсулинорезистентность как объединяющий фактор, связывающий ожирение, гипертонию, дислипидемию и диабет. Годом позже Д. Каплан вводит термин "Смертельный квартет" для обозначения сочетания ожирения, гипертонии, нарушения толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемии. В 1998г Всемирная организация здравоохранения предложила определение метаболическо-

го синдрома, включающее инсулинорезистентность или ее суррогаты.

В последующие годы продолжилось изучение патогенеза метаболического синдрома (роль эндотелиальной дисфункции, воспаления) и появляются международные и отечественные рекомендации по его диагностике и лечению.

В дальнейшем осмысление новых эпидемиологических, клинических и патогенетических данных о метаболическом синдроме приводит к формирования идеи о кардио-рено-метаболическом синдроме.

Представленная в номере концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома является принципиально новым подходом с выделением стадий и фенотипов этого состояния. Это не только первый шаг к созданию междисциплинарного консенсуса и впоследствии клинических рекомендаций по метаболическому синдрому, но и начало масштабной работы по созданию национального регистра с целью систематизации данных по проблеме, формирования обоснованных направлений персонифицированного подхода к диагностике и лечению, предсказания рисков и исходов на основе технологий искусственного интеллекта.

Сегодня проблема метаболического синдрома требует мультидисциплинарного подхода, включающего участие терапевтов, кардиологов, эндокринологов, нефрологов, гепатологов, диетологов и врачей других специальностей.

Недогода Сергей Владимирович

д.м.н., профессор

зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО "ВолгГМУ"



Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому

Шляхто Е. В.¹, Недогода С. В.², Бабенко А. Ю.¹, Арутюнов Г. П.³, Драпкина О. М.⁴, Кобалава Ж. Д.⁵, Конради А. О.¹, Лопатин Ю. М.^{2,6}, Виллеальде С. В.¹, Звартау Н. Э.¹, Ротарь О. П.¹, Гринева Е. Н.¹

Кардио-рено-гепато-метаболический синдром (КРГМС) представляет собой сложный и взаимосвязанный спектр заболеваний, обусловленных общими патофизиологическими механизмами. В настоящем междисциплинарном согласительном документе по КРГМС дано определение, критерии диагностики КРГМС, описаны фенотипы и стадии данного синдрома. Несмотря на растущую распространенность КРГМС, единые стратегии ведения пациентов остаются недостаточно изученными. Сдвиг парадигмы в пользу КРГМС позволяет отказать от фрагментированного, органоцентричного ведения в пользу более унифицированного подхода, способствующего сотрудничеству между специалистами и знаменующий прогресс в прецизионной кардиометаболической медицине.

Ключевые слова: метаболический синдром, кардио-рено-гепато-метаболический синдром, консенсус, ожирение, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁵ФГАУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ⁶ФБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российского кардиологического общества (РКО), директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768,

Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, зав. НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Гринева Е. Н. — д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, зав. кафедрой эндокринологии Института медицинского образования, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vb-inmfo@yandex.ru

АД — артериальное давление, ИзМТ — избыточная масса тела, КРГМС — кардио-рено-гепато-метаболический синдром, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Виллеальде С. В., Звартау Н. Э., Ротарь О. П., Гринева Е. Н. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6533. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6533. EDN: USWQQQ

Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome

Shlyakhto E. V.¹, Nedogoda S. V.², Babenko A. Yu.¹, Arutyunov G. P.³, Drapkina O. M.⁴, Kobalava Zh. D.⁵, Konradi A. O.¹, Lopatin Yu. M.^{2,6}, Villeva S. V.¹, Zvartau N. E.¹, Rotar O. P.¹, Grineva E. N.¹

Cardiovascular-renal-hepatic-metabolic (CRHM) syndrome is a complex and interrelated variety of diseases with common pathophysiological mechanisms. This interdisciplinary consensus document on CRHM syndrome provides a definition, diagnostic criteria, and describes its phenotypes and stages. Despite the growing prevalence of CRHM syndrome, unified strategies for patient management remain understudied. A paradigm shift in favor of CRHM syndrome makes it possible to withdraw from fragmented, organ-oriented management in favor of a more unified approach, facilitating collaboration between specialists and marking an advance in precision cardiometabolic medicine.

Keywords: metabolic syndrome, cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome, consensus, obesity, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Volgograd State Medical University, Volgograd; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁶Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Nedogoda S. V.* ORCID: 0000-0001-5981-1754, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-

8169-7812, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Grineva E. N. ORCID: none.

*Corresponding author: vb-inmfo@yandex.ru

Received: 25.07.2025 Revision Received: 08.08.2025 Accepted: 25.08.2025

For citation: Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Babenko A. Yu., Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Villevalde S. V., Zvartau N. E., Rotar O. P., Grineva E. N. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6533. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6533. EDN: USWGQQ

Российская Федерация относится к странам с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1], высоким процентом лиц с избыточной массой тела (ИЗМТ) и ожирением [2] и, по данным национального исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенностью метаболического синдрома (МС) на уровне 33% [3, 4].

Сочетание метаболических факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний в рамках кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС) тесно связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. ИЗМТ/ожирение, являющиеся основным компонентом МС, и сопутствующие им заболевания существенно увеличивают прямые и косвенные расходы на здравоохранение¹ и повышают смертность [5], сокращая продолжительность жизни на 8-10 лет [6]. При наличии других компонентов МС также сокращается продолжительность и качество жизни. Так, при сахарном диабете (СД) 2 типа она сокращается на 13-14 лет [7], при хронической болезни почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15-29 мл/мин/1,73 м²) — на 20 лет [8], а сочетание нескольких заболеваний при МС почти на 30% повышает уровень смертности [9]. Кроме того, достигнутое в последние годы снижение смертности от ССЗ в значительной мере нивелируется коморбидной патологией при МС [10].

ИЗМТ, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена, которые традиционно рассматриваются как компоненты МС, обладают синергией, не только увеличивая кардио-метаболический риск, но и повышая риск развития коморбидной патологии [11], но при этом практически все они относятся к категории модифицируемых факторов риска. Концепция их объединения в "метаболический синдром" позволяет реализовать стратегию многофакторного, комплексного воздействия на них для максимально эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ, ХБП, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), СД 2 типа и ожирения. Осознание патофизиологической взаимосвязи метаболических факторов риска с этими состояниями требует обновле-

ния концепции МС [12], что объясняет появление термина КРГМС.

Предпосылками для разработки консенсуса стали высокий вклад компонентов МС в повышение сердечно-сосудистого риска и смертности [13], появление концепции синдемии метаболических заболеваний [14-16]², обновление представлений о КРГМС [17, 18], необходимость более ранней диагностики и лечения заболеваний на доклинической (преморбидной) стадии (так называемый "сдвиг влево") [19, 20] и вовлеченность в проблему специалистов различных специальностей [21].

Еще одним важным фактором, поспособствовавшему разработке нового междисциплинарного согласительного документа по КРГМС, стало появление новых классов лекарственных препаратов (агонисты рецепторов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 и агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), оказывающих положительное влияние сразу на несколько (ожирение, ХБП, НАЖБП, гиперурикемия) компонентов синдрома и ключевые механизмы его патогенеза (инсулинорезистентность и воспаление) [22, 23]. Это позволяет сосредоточиться на лечении КРГМС в целом, а не заниматься коррекцией отдельных его симптомов. Также появилась возможность с использованием многоцелевых политаблеток [24] одновременно корректировать такие компоненты КРГМС, как повышение артериального давления (АД) и дислипидемию.

Ухудшение метаболического здоровья является одним из основных факторов, определяющих преждевременную заболеваемость и смертность. Поэтому разработка комплексных стратегий, направленных на его улучшение на протяжении всей жизни, является одним из ключевых приоритетов в области медицины и общественного здравоохранения. Параллельно с улучшением понимания научных основ сложного взаимодействия между метаболическими факторами риска и сопутствующей им коморбидной патологией расширяется спектр терапевтических подходов, направленных на предот-

¹ Waters, H, Graf, M. America's obesity crisis: the health and economic costs of excess weight. Milken Institute. 2018. Accessed July 1, 2023. https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/Mi-Americas-Obesity-Crisis-WEB_2.pdf.

² The global syndemic of metabolic diseases in the young adult population: A consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000-2019 January 27, 2023. doi:10.1016/j.metabol.2023.155402.

вращение развития или уменьшение влияния метаболических факторов риска, сопутствующих заболеваний и снижение сердечно-сосудистого риска. Появление препаратов, обладающих одновременно благоприятными метаболическими, сердечно-сосудистыми, почечными и печеночными эффектами, открывает новые перспективы для улучшения метаболического здоровья и снижение сердечно-сосудистого риска.

Для улучшения профилактики и лечения ожирения, ССЗ, СД 2 типа, ХБП, НАЖБП назрела необходимость в новом определении МС и целостного, а не фрагментарного подхода к его ведению. Кроме этого, целесообразно выделение его стадий, разработка алгоритмов диагностики лечения для замедления его прогрессирования и снижения рисков развития осложнений и коморбидной патологии.

Современное понимание МС предполагает смену парадигмы двунаправленного взаимодействия между его компонентами на более сложную "мозаичную" теорию его патогенеза с развитием широкого спектра коморбидной патологии [18]. К МС лучше всего применять термин "синдром", а не "болезнь", отражающий как многочисленные взаимосвязанные факторы его патогенеза, так и спектр тяжести его проявлений, повреждения органов-мишеней, повышения риска развития ССЗ и смертности. Синдром определяется как совокупность связанных признаков и симптомов, указывающих на общность патофизиологических механизмов, и в последней зарубежной версии МКБ МС присвоена соответствующая кодировка — E88. 810 Metabolic syndrome and other insulin resistance (2025 ICD-10-CM; <https://www.findacode.com/articles/2024-icd-10-cm-updates-include-new-codes-37423.html>) и 5A44 Insulin-resistance syndromes в ICD-11 (International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2025-01).

С учетом стратегической задачи по восстановлению позиции "Метаболический синдром" в МКБ-10 и нормативных документах Минздрава России отходить от него, заменяя на "Кардио-рено-гепато-метаболический синдром" нецелесообразно именно с "бюрократической" точки зрения (обосновать новый термин будет сложно, тем более в МКБ-11 используется именно он). Термин "Кардио-рено-гепато-метаболический синдром" (КРГМС) надо рассматривать как современную патогенетическую "расшифровку" МС.

С точки зрения общественного здравоохранения, выявление МС необходимо для облегчения коммуникации между профессиональным медицинским сообществом и заинтересованными сторонами, определяющими политику в сфере охраны здоровья граждан, а это требует междисциплинарного, а не узкоспециализированного подхода к проблеме [25]. Комплексная

Таблица 1

Критерии диагностики МС

	WHO (1998)	EGIR	NCER-ATP III (2005)	AACE (2003)	IDF (2005)	PMOAG (2013)	Польша (2022)	Консенсус РКО и RHNOT (2025) проект
Критерии постановки диагноза	ИР + 2 из следующих	ИР + 2 из следующих	3 из 5 нижеперечисленных	ИР + любое из нижеперечисленных	Ожирение + 2 из нижеперечисленных	Ожирение + 2 из следующих	Ожирение + 2 из следующих	1 основной признак и 2 дополнительных критерия или 2 основных признака и 1 дополнительный критерий
ИР	НТГ, ППГ, СД 2 типа, или снижение чувствительности к инсулину*	Инсулин плазмы >75 перцентиль		НТГ или ППГ		-	-	Индекс ИР НОМА $\geq 2,5$
Ожирение	Муж: ОТ/ОБ >0,90; Жен: ОТ/ОБ >0,85, или ИМТ >30 кг/м ²	Муж: ОТ ≥ 94 см; Жен: ОТ ≥ 80 см	Муж: ОТ ≥ 102 см; Жен: ОТ ≥ 88 см	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ >30 кг/м ² ; Муж: ОТ ≥ 94 см; Жен: ОТ ≥ 80 см	Муж: ОТ >94 см; Жен: ОТ >80 см	Муж: ОТ ≥ 102 см; Жен: ОТ ≥ 88 см и/или ИМТ >30 кг/м ²	Муж: ОТ ≥ 94 см; Жен: ОТ ≥ 80 см и ИМТ >25 кг/м ²
Гиперлипидемия	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л и/или ЛВП <0,90 ммоль/л у муж. или <1,01 ммоль/л у жен.	ТГ $\geq 2,0$ ммоль/л и/или ЛВП <1,0 ммоль/л у муж. и жен.	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л или на терапии; ЛВП <1,03 ммоль/л у муж. или <1,29 ммоль/л у жен. или на терапии	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л и ЛВП <1,03 ммоль/л у муж. или <1,29 ммоль/л у жен. или на терапии	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л или на терапии; ЛВП <1,03 ммоль/л у муж. или <1,29 ммоль/л у жен. или на терапии	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и/или ЛВП <1,0 ммоль/л у муж. или <1,2 ммоль/л у жен. ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	Не ЛВП $\geq 3,36$ ммоль/л или липидснижающая терапия	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л или на терапии ЛВП <1,0 ммоль/л у муж. или <1,2 ммоль/л у жен. ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л, не ЛВП $\geq 3,36$ ммоль/л или липидснижающая терапия

Таблица 1. Продолжение

	WHO (1998)	EGIR	NCEP-ATP III (2005)	AACE (2003)	IDF (2005)	РМОАГ (2013)	Польша (2022)	Консенсус РКО и RHMOT (2025) проект
АГ	≥140/90 мм рт.ст.	≥140/90 мм рт.ст. или на терапии	САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥85 мм рт.ст. или на терапии	≥130/85 мм рт.ст.	САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥85 мм рт.ст. или на терапии	≥140/90 мм рт.ст.	САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥85 мм рт.ст. — офисное САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥80 мм рт.ст. — ДМАД	САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥80 мм рт.ст. или на терапии
Нарушения углеводного обмена	НТГ, ППГ, СД 2 типа	НТГ или ППГ (но не СД 2 типа)	≥5,6 ммоль/л (включая СД 2 типа)	НТГ или ППГ (но не СД 2 типа)	≥5,6 ммоль/л (включая СД 2 типа)	НТГ-глюкоза крови через 2 ч после нагрузки при ППТ ≥7,8 — <11,1 ммоль/л и глюкоза натощак <7,0 ммоль/л НГН-глюкоза плазмы натощак ≥6,1 — <7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза через 2 ч после нагрузки в ППТ <7,8 ммоль/л НГН/НТГ глюкоза плазмы натощак ≥6,1 и <7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой через 2 ч после нагрузки в ППТ ≥7,8 и <11,1 ммоль/л	НbA _{1c} ≥5,7%; Глюкоза натощак ≥5,6 ммоль/л; Глюкоза 120 мин после нагрузки ≥7,7 ммоль/л	НbA _{1c} ≥5,7%; Глюкоза натощак ≥5,6 ммоль/л; Глюкоза 120 мин после нагрузки ≥7,7 ммоль/л
Другие	Микроальбуминурия			Другие симптомы ИР		СОАС		Уровень вчСРБ в плазме >2 мг/л; Повышение мочевой кислоты >360 мкмоль/л; Наличие альбуминурии

Примечание: * — чувствительность к инсулину по клэмп-тесту.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НГН — нарушение гликемии натощак, НОМА — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ППТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ППГ — повышенная плазменная глюкоза, РКО — Российское кардиологическое общество, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, НМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТГ — триглицериды, ААСЕ — American Association of Clinical Endocrinologists, НbA_{1c} — гликированный гемоглобин, EGIR — European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF — International Diabetes Federation, NCEP-ATP III — National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, WHO — World Health Organization.

Таблица 2

Фенотипы и стадии МС

Доминирующий фенотип МС	Основной механизм патогенеза	Стадия 1 (преморбид)	Стадия 2 (болезнь)	Стадия 3 (осложнения)
Липоцентрический (ИзМТ/ожирение)	Адипозопатия	ИзМТ	Ожирение	Коморбидные заболевания при ожирении
Глюкозоцентрический (Дисгликемический)		Предиабет	СД 2 типа	Макро- и микрососудистые осложнения СД 2 типа
Гипертензия-центрический (Гипертензивный)	Гиперактивация РААС/САС/НУП	Высокое нормальное АД (прегипертензия)	АГ + поражение органов мишеней	АГ + прогрессирование поражения органов-мишеней
Липидцентрический (Дислипидемический)	Нарушение ПОЛ	Гиперлипидемия	АС	Мультифокальный АС
Нефроцентрический (Ренальный)	Гиперактивация РААС/воспаление/фиброз	Незначительно сниженная СКФ и/или незначительно повышенная суточная экскреция альбумина	Умеренно сниженная СКФ и/или высокая суточная экскреция альбумина	Существенно сниженная СКФ и/или очень высокая суточная экскреция альбумина
Гепатоцентрический (Печеночный)	Инсулинорезистентность Воспаление Фиброз	Стеатоз	Стеатогепатит	Фиброз
Метаболическая синдemia (смешанный фенотип)	Инсулинорезистентность Воспаление	Сочетание >3 преморбидных состояний	Сочетание >3 заболеваний 2 стадии	Сочетание >3 заболеваний 3 стадии

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — атеросклероз, ИзМТ — избыточная масса тела, МС — метаболический синдром, НУП — натрийуретические пептиды, ПОЛ — перекисное окисление липидов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadrenalовая система, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

оценка МС и детализация критериев его диагностики обеспечит правильную и более быструю идентификацию таких пациентов, а значит о своевременное начало их лечения.

Определение

МС — это хроническое, прогрессирующее при естественном течении, патологическое состояние с повышенным кардио-рено-гепато-метаболическим риском и мультиорганным поражением, связанными с кластерами заболеваний, включающим ИзМТ/ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного и липидного обмена, ХБП, МАЖБП, взаимодействующих между собой, развитие которых обусловлено генетическими факторами, влиянием окружающей среды с развитием инсулинорезистентности и низкоинтенсивного неинфекционного воспаления.

Критерии диагностики МС

Основополагающим шагом в диагностике и лечении пациентов с МС является точное определение пациента с ним. Ключевым мотивом, обосновывающим необходимость консенсусного подхода к МС, является значительная неоднородность мнений экспертов относительно того, что представляет собой МС и в какой степени он является синдромом или континуумом заболеваний, а также влияния его последствий для здоровья, выходящих за рамки расстройств, входящих в его состав.

В настоящее время отсутствуют как общепринятые критерии диагностики МС (табл. 1), так и имеются различия в критериях его диагностики. Вновь предла-

гаемые критерии МС основаны на анализе имеющихся рекомендаций и учитывают современные тренды в понимании патогенеза и клинико-прогностической значимости компонентов МС.

Для установления МС необходимо наличие 1 основного признака и 2 дополнительных критериев или 2 основных признаков и 1 дополнительного критерия

Основные признаки:

- абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин) или ИзМТ (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²);
- артериальная гипертензия (при исключении симптоматических форм): АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- предиабет: глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л) или гликированный гемоглобин $\geq 5,7\%$ или прием сахароснижающих препаратов.

Дополнительные критерии:

- повышение холестерина (ХС), не связанного с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) (ХС не ЛВП = общий ХС-ХС ЛВП), $\geq 3,4$ ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов;
- повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов;
- повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов;

Таблица 3

Критерии стадий МС

Доминирующий фенотип МС	Основной механизм патогенеза	Стадия 1 (преморбид)	Стадия 2 (болезнь)	Стадия 3 (осложнения)
ИзМТ/ожирение	Адипозопатия	ИзМТ	Ожирение	Коморбидные заболевания при ожирении*
		ОТ ≥ 80 см у жен. и ≥ 94 см у муж. и ИМТ $> 24,9$ - $29,9$ кг/м ²	ОТ ≥ 88 см у жен. и ≥ 102 см у муж. и ИМТ > 30 кг/м ²	АГ Атеросклероз Предиабет/СД 2 типа ХБП ХСН МАЗБП ХОБЛ Поликистоз яичников
Дисгликемический	Инсулинорезистентность	Предиабет	СД 2 типа	Макро- и микрососудистые осложнения СД 2 типа
		Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л) или HbA _{1c} $\geq 5,7\%$	Глюкоза натощак $\geq 6,1$ ммоль/л или глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л или HbA _{1c} $\geq 6,5\%$	Ретинопатия Нейропатия ИБС ТИА/инсульт/ЦВБ ХБП ХСН ЗАНК
Гипертензивный	Гиперактивация РААС/САС/НУП	Высокое нормальное АД (прегипертензия)	АГ + поражение органов мишеней	АГ + прогрессирование поражения органов-мишеней
		АД 130-139/85-89 мм рт.ст.	АД $> 140/90$ мм рт.ст. ЭКГ признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона (SV1+RV5-6) > 35 мм, или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм, корнельское произведение > 2440 мм $\times$ мс или корнельский вольтажный индекс (SV3 + RaVL) > 28 мм для муж. и > 20 мм для жен.) Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ: формула ASE для пациентов с избыточной массой тела и ожирением — для муж. > 50 г/м ² , для жен. > 47 г/м ² (рост в метрах ²); индексация на площадь поверхности тела может быть использована у пациентов с нормальной массой тела: масса ЛЖ/ППТ г/м ² > 115 (муж.) и > 95 (жен.)) Альбуминурия 30-300 мг/24 ч или повышение отношения альбумин-креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи) либо качественная оценка протеинурии при невозможности проведения количественного определения альбумина в моче или отношения альбумин-креатинин Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥ 60 мм рт.ст. Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке > 10 м/с NT-proBNP > 125 пг/мл или BNP > 35 пг/мл при синусовом ритме без ожирения (ИМТ ≤ 25 кг/м ²)	Прогрессирование поражения органов-мишеней ИБС/ИМ/ХСН ТИА/инсульт ХБП

Таблица 3. Продолжение

Доминирующий фенотип МС	Основной механизм патогенеза	Стадия 1 (преморбид)	Стадия 2 (болезнь)	Стадия 3 (осложнения)
			и NT-proBNP >110 пг/мл при ИМТ ≥25 и ≤35 кг/м ² и NT-proBNP >54 пг/мл при ИМТ >35 кг/м ² или Высокий риск по SCORE-2 для лиц в возрасте <50 лет ≥2,5 — <7,5%, для лиц в возрасте 50-69 лет ≥5 — <10% ИБС/ИМ/ХСН ТИА/инсульт ХБП	
Дислипидемический	Нарушение ПОЛ	Гиперлипидемия	АС	Мультифокальный АС
		Повышение ХС не ЛВП (ХС не ЛВП = ОХС-ХС ЛВП) ≥3,4 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов; — повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов; — повышение уровня ХС ЛНП >3,0 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов. Умеренный риск по SCORE-2 для лиц в возрасте <50 лет <2,5%, для лиц в возрасте 50-69 лет <5%	Наличие АС бляшек. Высокий риск по SCORE-2 для лиц в возрасте <50 лет ≥2,5 — <7,5%, для лиц в возрасте 50-69 лет ≥5 — <10% и или очень высокий риск по SCORE-2 для лиц в возрасте <50 лет ≥7,5%, для лиц 50-69 лет ≥10% и SCORE-2-OP для лиц в возрасте ≥70 лет ≥15%	Наличие АС (>50% просвета) бляшек в двух и более сосудистых бассейнах (каротидные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей)
Ренальный	Гиперактивация РААС/воспаление/ фиброз	Незначительно сниженная СКФ и/или незначительно повышенная суточная экскреция альбумина	Умеренно сниженная СКФ и/или высокая суточная экскреция альбумина	Существенно сниженная СКФ и/или очень высокая суточная экскреция альбумина
		рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² и/или СЭА <30 мг/сут. и/или А/Кс <30 мг/г	рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ² и/или СЭА 30-299 мг/сут., и/или А/Кс 30-299 мг/г	рСКФ <45 мл/мин/1,73 м ² и/или СЭА >300 мг/сут. и/или А/Кс >300 мг/г
Печеночный	Инсулинорезистентность Воспаление Фиброз	Стеатоз	Стеатогепатит	Фиброз
		УЗИ признаки и/или 30 ≤ FLI <60 и/или NAFLD-LFS >0,64 <0,16; Fib-4: 1,3-2,67	FLI >60 и/или NAFLD-LFS >0,16; Fib-4: 2,67-3,25	Fib-4 >3,25 и/или NFS >0,67

Примечание: * — синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрит, стрессовое недержание мочи, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения подвижности, стигматизация рассматриваются как ассоциированные с ожирением состояния, но не являются специфичными для конкретных стадий.

Сокращения: А/Кс — альбумин/креатининовое соотношение, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — атеросклероз, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзМТ — избыточная масса тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, НУП — натрийуретические пептиды, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САС — симпатoadренальная система, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭА — скорость экскреции альбумина, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦББ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, FLI — Индекс стеатоза печени (Fatty liver index, FLI), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NAFLD-LFS — Тест NLFS (NAFLD liver fat score), NFS — Шкала NFS (NAFLD Fibrosis Score), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SCORE-2 — Шкала SCORE-2 (Systematic COronary Risk Evaluation-2, 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в популяции очень высокого риска у пациентов в возрасте 40-69 лет), SCORE-2-OP — Шкала SCORE-2-OP (Systematic COronary Risk Evaluation-2 older persons, 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в популяции очень высокого риска у пациентов в возрасте старше 70 лет).

— повышение уровня мочевой кислоты >360 ммоль/л;

— наличие альбуминурии (суточная экскреция альбумина в моче >30 мг/сут.) и/или отношение альбумин/креатинин мочи >30 мг/г и/или протеинурии

(суточная экскреция белка в моче >150 мг/сут.) и/или отношение общий белок/креатинин >50 мг/г и/или СКФ <89 мл/мин/1,73 м²;

— уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме >2 мг/л.

Таблица 4

Факторы, повышающие риск развития и прогрессирования МС

Хронические воспалительные заболевания (например, псориаз, РА, волчанка, ВИЧ/СПИД)
Демографические группы высокого риска (например, выходцы из Южной Азии, низкий социально-экономический статус)
Психические расстройства (например, депрессия и тревожность)
Нарушения сна (например, обструктивное апноэ во сне)
Гестационный диабет
Преждевременная менопауза (возраст <40 лет)
История неблагоприятных исходов и течения беременности (например, повышение АД, преэклампсия, преждевременные роды, малый гестационный возраст)
Синдром поликистозных яичников
Эректильная дисфункция и дефицит половых гормонов у мужчин
Повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка ($\geq 2,0$ мг/л, если измерено)
Семейный анамнез ХБП
Семейный анамнез СД 2 типа

Сокращения: АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, РА — ревматоидный артрит, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ХБП — хроническая болезнь почек.

Фенотипы МС

Целесообразность выделения фенотипов МС (табл. 2) продиктована мозаикой драйверов его прогрессирования [26], различными траекториями развития [27, 28] и часто очевидным преобладанием определенной клинической симптоматики.

Стадии МС

Эпигенетические изменения, возникающие в результате взаимосвязи генетических, экологических, социальных факторов и внешней среды, могут объяснить биологическую основу гетерогенных проявлений МС [29] и вариабельность поражения органов-мишеней.

КРГМС представляет собой сложное взаимодействие состояний, которые по отдельности ассоциируются с высокой частотой ССЗ, ИзМТ/ожирения, ХБП, предиабета/СД 2 типа, НАЖБП (МАЗБП). Важно рассматривать коморбидные заболевания при МС как единую систему с высокой частотой их совместной встречаемости и разнонаправленным перекрестным влиянием на органы-мишени.

Выделение стадий МС (табл. 3) подчеркивает его прогрессирующий характер и важность раннего выявления изменений, связанных с ним, для интенсификации усилий по профилактике и снижению поэтапно увеличивающегося абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений на более поздних стадиях, когда медикаментозное лечение приобретает максимальную клиническую пользу.

Критерии стадий МС представлены в таблице 3.

Многовекторность (центричность) процессов при КРГМС предполагает, что у пациента могут быть различные стадии на каждой из них. Тогда при ведении

больного учитывается более тяжелая стадия процесса. Например, у больного есть высокое нормальное АД и ожирение. Следовательно пациент будет иметь 2 стадию заболевания. Представляется важным для персонализированного подхода иметь представление о том, на какой стадии процесса находится пациент по каждой из возможных траекторий развития патологического процесса, что критично важно для дальнейшего динамического диспансерного наблюдения за ним.

Необходимо выделить дополнительные факторы, повышающие вероятность развития и более быстрого прогрессирования МС (табл. 4).

При этом необходимо учитывать, что, с одной стороны, при таких заболеваниях, как ХБП, МАЗБП, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, обструктивное апноэ во время сна, синдром поликистозных яичников, отмечается высокая частота развития МС, что требует его исключения у этих пациентов. С другой стороны, риск возникновения перечисленных заболеваний при МС существенно повышен, что делает необходимым уже их исключение в процессе обследования.

Любой пациент с МС должен рассматриваться как пациент, у которого раннее немедикаментозное и медикаментозное вмешательства могут как предотвратить развитие или замедлить прогрессирование отдельных его компонентов, так и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и СД.

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

Литература/References

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):5-115. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
- Savina AA, Feiginova SI. The prevalence of obesity among the population of the Russian Federation: the period before the COVID-19 pandemic. Social aspects of public health [online edition]. 2022;68(5):4. (In Russ.) Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022;68(5):4. doi:10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.
- Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Boyarinova MA, Rotar OP, Erina AM, et al. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(3):279-90. (In Russ.) Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М. и др. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2021;27(3):279-90. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290.
- Viktorova IA, Moiseeva MV, Shirilina NG, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events according to the prospective observational, epidemiological study ESSE-RF2. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):40-6. (In Russ.) Викторова И.А., Моисеева М.В., Ширлина Н.Г. и др. Абдоминальное ожирение — независимый фактор риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по данным проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2. Профилактическая медицина. 2022;25(6):40-6. doi:10.17116/profmed20222506140.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al.; Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Salehidoost R, Mansouri A, Amini M, et al. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep.* 2020;10:3183. doi:10.1038/s41598-020-60142-y.
- Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3182-6. doi:10.1093/ndt/gfs052.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718.
- Sidney S, Quesenberry CP, Jaffe MG, et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals. *JAMA Cardiol.* 2016;1:594-9. doi:10.1001/jamacardio.2016.1326.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):399-404. doi:10.1210/jc.2006-0513.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al.; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1636-64. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
- Wang W, Hu M, Liu H, et al. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease. *Cell Metabolism.* 2021;33(10):1943-1956.e2. doi:10.1016/j.cmet.2021.08.005.
- Mendenhall E, Singer M. What constitutes a syndemic? Methods, contexts, and framing from 2019. *Curr. Opin.* 2020;15(4):213-7.
- Singer M, Bulled N, Ostrach B. Whither syndemics?: Trends in syndemics research, a review 2015-2019. *Glob Public Health.* 2020;15(7):943-55.
- Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet.* 2017;389(10072):941-50.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Archives of Medical Science.* 2022;18(5):1133-56. doi:10.5114/aoms/15292.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184. Erratum in: *Circulation.* 2024;149(13):e1023. doi:10.1161/CIR.0000000000001241.
- Mechanick JL, Farkouh ME, Newnam JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Addressing Knowledge and Clinical Practice Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):539-55. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.046.
- Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN: RVHDCY.
- Manla Y, Almahmeed W. Cardiometabolic Clinics: Is There a Need for a Multidisciplinary Clinic? *Front. Clin. Diabetes Healhc.* 2022;3:880468. doi:10.3389/fcdhc.2022.880468.
- de Oliveira Almeida G, Nienkötter TF, Baileiro CCA, et al. Cardiovascular Benefits of GLP-1 Receptor Agonists in Patients Living with Obesity or Overweight: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2024;24(4):509-21. doi:10.1007/s40256-024-00647-3.
- Theodorakis N, Nikolaou M. Integrated Management of Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Expanding Roles of SGLT2is, GLP-1RAs, and GIP/GLP-1RAs. *Biomedicines.* 2025;13(1):135. doi:10.3390/biomedicines13010135.
- Arutyunov GP, Drapkina OM, Kobalava ZhD, et al. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6074. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д. и др. Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6074. doi:10.15829/1560-4071-2024-6074. EDN: RVMZQE.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al.; on behalf of the American Heart Association. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146: e18-e43. doi:10.1161/CIR.0000000000001078.
- Mechanick JL, Christofides EA, Marchetti AE, et al. The syndromic triad of COVID-19, type 2 diabetes, and malnutrition. *Front Nutr.* 2023;10:1122203. doi:10.3389/fnut.2023.1122203.
- Soares-Jr JM, Hayashida SAY, Marcondes JAM, et al. Influence of Phenotypes on the Metabolic Syndrome of Women with Polycystic Ovary Syndrome over a Six-Year Follow-Up in Brazil. *Biomedicines.* 2023;11(12):3262. doi:10.3390/biomedicines11123262.
- Vera-Ponce VJ, Loayza-Castro JA, Zuzunaga-Montoya FE, et al. Associations between metabolic phenotypes and diabetes risk: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine and Metabolic Science.* 2023;13:100142. doi:10.1016/j.endmts.2023.100142.
- Baccarelli AA, Ordoñez J. Epigenetics of early cardiometabolic disease: mechanisms and precision medicine. *Circ Res.* 2023;132:1648-62. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.322135.



Новая концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома: о чем размышляли эксперты

Шляхто Е. В.¹, Недогода С. В.², Бабенко А. Ю.¹, Арутюнов Г. П.³, Драпкина О. М.⁴, Кобалава Ж. Д.⁵, Конради А. О.¹, Лопатин Ю. М.^{2,6}, Виллеальде С. В.¹, Звартау Н. Э.¹, Ротарь О. П.¹

Кардио-рено-гепато-метаболический синдром (КРГМС) является актуальной проблемой здравоохранения. В настоящем междисциплинарном документе изложены ключевые аспекты и спорные положения, обсуждавшиеся при формировании новой концепции КРГМС — определение, критерии диагностики КРГМС, выделение фенотипов и стадий данного синдрома. Представлены современные представления о патогенезе, особенностях течения и ведения КРГМС, а также преимуществах введения унифицированного алгоритма ведения таких пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, кардио-рено-гепато-метаболический синдром, консенсус, ожирение, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁵ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ⁶ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российского кардиологического общества (РКО), директор, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт,

ORCID: 0000-0002-5873-1768, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, зав. НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, ORCID: 0000-0002-5530-9772.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vb-inmfo@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КР — клинические рекомендации, КРГМС — кардио-рено-гепато-метаболический синдром, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Виллеальде С. В., Звартау Н. Э., Ротарь О. П. Новая концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома: о чем размышляли эксперты. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6534. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6534. EDN: SPGOTN

Novel concept of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: what did the experts think about

Shlyakhto E. V.¹, Nedogoda S. V.², Babenko A. Yu.¹, Arutyunov G. P.³, Drapkina O. M.⁴, Kobalava Zh. D.⁵, Konradi A. O.¹, Lopatin Yu. M.^{2,6}, Villevalde S. V.¹, Zvartau N. E.¹, Rotar O. P.¹

Cardiovascular-renal-hepatic-metabolic (CRHM) syndrome is a pressing healthcare problem. This interdisciplinary document outlines the key aspects and controversial points within the novel concept of CRHM syndrome — definition, diagnostic criteria, identification of its phenotypes and stages. The paper presents current ideas about the pathogenesis, course and management of CRHM syndrome, as well as the advantages of introducing a unified algorithm for managing such patients.

Keywords: metabolic syndrome, cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome, consensus, obesity, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Volgograd State Medical University, Volgograd; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,

Moscow; ⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁶Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Nedogoda S. V.* ORCID: 0000-0001-5981-1754, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772.

*Corresponding author:

vb-inmfo@yandex.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Babenko A.Yu., Arutyunov G.P., Drapkina O.M., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Rotar O.P. Novel concept of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic

syndrome: what did the experts think about. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6534. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6534. EDN: SPGOTN

Новая концепция заболевания обычно формируется на основе новых научных данных, полученных в результате исследований, и переосмысления старых представлений. Это включает в себя уточнение механизмов развития патологии, выявление новых факторов риска, разработку новых методов диагностики и лечения, а также изменение подходов к профилактике. Естественно, что в процессе работы обсуждаются различные спорные аспекты и различные точки зрения экспертов. Итогом является сближение и согласование их позиций по дискуссионным вопросам.

Эксперты, работающие над консенсусом, посчитали целесообразным дать более развернутое представление по ключевым аспектам, обсуждавшимся при формировании новой концепции кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС).

Многие аспекты становятся более понятными, если исходить из "идеологических" предпосылок:

1. Для возвращения кода по метаболическому синдрому (МС) в МКБ-10 и подготовки клинических рекомендаций (КР) по нему необходима большая подготовительная работа, началом которой является создание нового междисциплинарного соглашения/консенсуса по МС. Но это возможно только после согласования концепции по нему. Поэтому предлагаемый документ не является финальной версией и будет дорабатываться с участием более широкого круга экспертов. Следовательно, наличие некоторых показателей и их количественные значения могут быть отличными от предлагаемых в конечной версии документа.

2. Принципиальная позиция состоит в том, что разрабатывается абсолютно новый национальный документ, который частично инкорпорирует в себя уже имеющиеся наработки, но не копирует их. Вполне логично, что он будет иметь существенные отличия от них по многим вопросам (критерии диагностики, стадии, фенотипы).

3. Гармонизация нового документа с существующими КР безусловно важна, но не должна быть догмой. Иначе мы не получим необходимого "сдвига влево" как по выявлению, так и по лечению МС. Представляется, что автоматический перенос "отсекающих" значений (но не целевых уровней) из утвержденных КР (по артериальной гипертензии (АГ), сахарному диабету (СД) 2 типа, ожирению) не совсем правильный подход, поскольку больной с указанной патологией и больной с ней же + МС — это несколько разные пациенты. Более того, более "жесткие" критерии диагностики при МС позволяют подойти к решению проблемы преморбидной патоло-

гии (предиабет, предожирение, высокое нормальное артериальное давление (АД)).

Для широкой медицинской аудитории, несомненно, будет представлять интерес выстраивание аргументации по наиболее обсуждаемым экспертной группы вопросам.

Тема обсуждения:

В предложенном новом определении МС абдоминальное ожирение или ожирение утрачивает ключевую роль (по факту уравнивается с АГ), т.к. новое определение позволяет диагностировать МС в их отсутствие. Предлагается считать абдоминальное ожирение (*критерии по окружности талии требуют обсуждения и обоснования*) или ожирение обязательными критериями для постановки диагноза МС. АГ, нарушение липидного и углеводного обменов, а также хроническая болезнь почек (ХБП) с умеренным снижением функции почек (также *требует обсуждения*) основными критериями. Остальные дополнительные. Среди дополнительных критериев вызывает вопросы включение мочевой кислоты и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Пояснение:

АГ как обязательный критерий

Дискуссия о критериях диагностики МС продолжается на протяжении длительного времени и не привела к появлению его общепризнанного определения. Любое определение и классификация патологии есть предмет договоренности профессионального сообщества.

Впервые использование АГ, наряду с ожирением, как основного критерия при диагностике МС было предложено Российским филиалом Международного института МС [1].

Использование ожирения как основного диагностического критерия МС было предложено IDF в 2005г и в дальнейшем использовалось в различных национальных рекомендациях (Российская Федерация и Польша). Однако еще в 2009г при обсуждении критериев МС представителями IDF и АНА/NHLBI был достигнут консенсус в отношении того, что абдоминальное ожирение не должно выступать обязательным условием постановки диагноза МС, а является одним из пяти его критериев, и наличие любых трех из пяти факторов позволяет его идентифицировать как МС [2].

Для чего необходимо выделять группу пациентов с МС? Для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и появления или прогрессирования отдельных его симптомов [3].

Является ли повышение АД самостоятельным фактором риска развития МС и его компонентов? Да, является, т.к. способствует развитию характерных для него метаболических изменений [4] и повышает риск развития его компонентов [5]. Кроме этого, у пациентов с АГ четыре симптома МС присутствуют у 3,6%, три у 13,7%, два у 24,8% и только один у 33,7%. У лиц с тремя и более компонентами МС при АГ риск кардиальных осложнений выше в 3 раза, церебральных в 2,6 и всех сердечно-сосудистых в 2,3 раза [6].

Отдельно необходимо заострить внимание на том, что повышение АД способствует увеличению риска развития предиабета [7], СД 2 типа [8, 9] и инсулинорезистентности [10, 11], причем пропорционально длительности существования АГ [12].

Кроме того, частота АГ и ожирения как компонентов МС вполне сопоставима и зависит от возраста пациентов [13].

И наконец, у лиц с повышением АД, глюкозы, триглицеридов, снижением липопротеинов высокой плотности и отсутствием ожирения нет МС, а при наличии ожирения и повышением триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности он есть?!

Следовательно, отсутствие АГ в качестве основного критерия диагностики МС, наряду с ожирением, существенно снизит "профилактическую" направленность его выделения.

ХБП с умеренным снижением функции почек

Эта стадия присутствует во многих рекомендациях [14, 15].

Кроме того, умеренная ХБП при МС встречается от 39% до 70% [16, 17] и предварительные результаты ПРИОРИТЕТ-ХБП как раз указывают на преобладание и на несвоевременное выявление этой стадии ХБП. Помимо этого, выделение ранних стадий ХБП при МС оказывает существенное влияние на медикаментозную тактику ведения этих пациентов [18].

НАЖБП

Доказано негативное влияние НАЖБП как на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и на течение и взаимосвязь с отдельными компонентами МС [19-22], в т.ч. в молодом возрасте [23].

Диагностические критерии нового понятия "метаболически ассоциированной жировой болезни печени" (МАЗБП) и МС очень близки. У 90% пациентов с НАЖБП есть хотя бы один симптом МС, а у 33% есть все компоненты МС [24]. Фактически, МАЗБП можно рассматривать как проявление МС [25-27].

В настоящее время подходы к лечению МАЗБП и МС как немедикаментозные, так и медикаментозные во многом схожи (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, статины) [21, 22, 28].

Выделение МАЗБП как компонента МС позволит повысить ее выявляемость и эффективность в первичном звене здравоохранения.

Повышение уровня мочевой кислоты

Повышенный уровень мочевой кислоты прямо коррелирует с компонентами МС (АГ, гипертриглицеридемией, ожирением) и присутствует при всех фенотипах ожирения [29, 30]. Причем чем выше ее уровень, тем выше вероятность наличия МС [31]. Имеются публикации, указывающие на то, что гиперурикемия может быть одним из факторов развития МС [32]. Все это и данные метаанализа прямо указывают на целесообразность включения повышенного уровня мочевой кислоты в критерии диагностики МС [33-36].

Тема обсуждения:

Предлагаемая концепция существенно отличается от оригинальной версии по *принципиальному вопросу стадирования*. В оригинальном документе [15] оно основано на концепции сердечно-сосудистого, а позже сердечно-почечно-метаболического континуумов с логичной комплексной оценкой компонентов МС для комплексного определения риска осложнений. Предлагаемый вариант представляется моноцентричным и нереализуемым на практике (разные стадии по разным критериям) без четкой привязки к оценке риска.

Пояснение:

Предлагаемая стадийность МС не противоречит идеологии кардио-рено-гепато-метаболического континуума, для чего как раз и выделяются стадии процесса, поскольку каждая из них будет предполагать особенности медикаментозной терапии, на что изначально сделан акцент в документе АНА [15].

Многовекторность (центричность) процессов при МС предполагает, что у пациента могут быть различные стадии на них. Тогда при его ведении учитывается более тяжелая стадия процесса. Например, у больного есть высокое нормальное АД и ожирение. Следовательно пациент будет иметь 2 стадию заболевания. Представляется важным для персонализированного подхода иметь представление о том, на какой стадии процесса находится пациент по каждой из возможных траекторий развития патологического процесса, что критично важно для дальнейшего динамического диспансерного наблюдения за ним.

Тема обсуждения:

Много сомнений по предлагаемому фенотипированию МС. Основной и связующий этиопатогенетический механизм МС видится пони-

женным до одного из фенотипических вариантов. Предложенные фенотипические варианты — это скорее "точки входа" для диагноза, которые требуют системной оценки компонентов МС. МС — всегда синдемия компонентов.

Фенотип — совокупность характеристик. Здесь — скорее драйвер, определяющий преобладание особенностей клинического течения. Симптоматика может быть схожей при разных фенотипах.

Пояснение:

Фенотип позволяет учитывать индивидуальные особенности организма при диагностике, лечении и профилактике заболеваний. Применительно к заболеванию он учитывает выраженность симптомов, специфические осложнения и течение заболевания. Фенотипы заболевания позволяют выделить группы пациентов со схожими характеристиками, у которых есть особенности патогенеза, и идентифицировать наиболее эффективные цели и способы лечения. Выделение фенотипов позволяет персонализировать лечение.

Общепринятого подхода к выделению фенотипов пациентов при различных заболеваниях нет. Часто разделение на группы пациентов идет на основании одного или двух каких-либо признаков. В настоящее время предпринимаются многочисленные попытки выделения фенотипов пациентов при ожирении, СД 2 типа, ХБП, АГ [37–46]. Традиционно выделяют метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотипы на фоне нормальной массы тела или ожирения. Такой подход для МС трудно реализуем, поскольку в критериях его диагностики практически всегда присутствует компонент, связанный с нарушением метаболизма липидов, глюкозы и мочевой кислоты. Также предпринимались попытки выделить фенотипы при МС [47], но они вряд ли могут применяться в реальной клинической практике.

Предлагаемые фенотипы позволяют выделить доминирующую клиническую проблему. При этом естественно, что МС — это всегда совокупность симптомов с общим патогенезом.

Использование термина смешанный фенотип (метаболическая синдемия) логично. В этом случае речь идет о сочетании трех и более других фенотипов. Доминирующий фенотип определяется более тяжелой стадией процесса.

Тема обсуждения:

При НАЖБП стеатоз, стеатогепатит и фиброз протекают одновременно (*критерии стадий?*). В КР Минздрава России по НАЖБП от 2024г [48] в качестве метода диагностики стеатоза —

контролируемый параметр затухания с пороговым значением 294 дБ/м, а в качестве диагностики фиброза эластометрия печени с помощью аппарата фиброскан. Для диагностики стеатогепатита индексов в текущих рекомендациях нет, в основе — биопсия печени. Индекс стеатоза печени (Fatty liver index, FLI) >60 является предиктором стеатоза и не приемлем для оценки стеатогепатита. FLI от 30 до 60 — это серая зона и ни о чем не говорит. В КР по НАЖБП от 2024г этот индекс отсутствует. Любых индексов для диагностики стеатоза в текущих КР нет. FIB4 и NFS используются для диагностики только фиброза, не используется для диагностики стеатоза и стеатогепатита. Индекс NAFLD-LFS (NAFLD liver fat score) для диагностики форм НАЖБП исключен из КР 2024г.

Пояснение:

Представляется, что в новом документе логичнее и целесообразнее использовать термин "метаболически ассоциированная жировая болезнь печени". МАЖБП, которая имеет количественные и доступные критерии диагностики, позволяет выделить эту группу пациентов вне зависимости от коморбидной патологии [49] и вне зависимости от наличия избыточной массы тела/ожирения, СД 2 типа и иных метаболических факторов риска [50, 51]. Более того, использование термина МАЖБП и ее критериев диагностики позволяет выделить группу лиц с высоким риском метаболических нарушений и рассматривать ее как с позиции повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, так и прогрессирования от стеатоза печени до стеатогепатита и фиброза. Концепция МАЖБП позволяет улучшить диагностику и тактику ведения пациентов. Однако в настоящее время в нормативных документах, в т.ч. в КР, утвержденных Минздравом России, используется термин НАЖБП [48]. Поэтому в настоящее время имеется параллелизм в использовании этих двух терминов при понимании того, что МАЖБП — более современный и адекватный имеющимся представлениями о заболевании термин. За последние 2 года определение МАЖБП стало все чаще использоваться в медицинской литературе, и недавние исследования показали, что глобальная распространенность МАЖБП выше, чем НАЖБП (39 vs 33%) [27], и у пациентов с МАЖБП больше метаболических сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с НАЖБП, а новые данные также свидетельствуют, что смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний может быть выше при МАЖБП по сравнению с НАЖБП.

Для диагностики МАЖБП у пациентов из групп высокого риска (МС, ожирение, СД 2 типа) целесообразно использовать ступенчатый подход, в мак-

Таблица 1

Системы оценки стеатоза или фиброза у пациентов с НАЖБП (адаптировано из [27])

Компоненты	Стеатоз			Фиброз			
	Индекс стеатоза печени (Fatty liver index, FLI)	Тест NLFs (NAFLD liver fat score)	Индекс стеатоза печени (The Hepatic Steatosis Index (HSI))	Шкала BARD (ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, диабет)	Индекс APRI (индекс отношения АСТ к тромбоцитам)	Индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 Index)	Шкала NFS (NAFLD Fibrosis Score)
Возраст						X	X
Пол							X
ИМТ	X	X	X	X			X
Дисгликемия (или диагноз СД 2 типа)		X	X	X			X
Количество тромбоцитов					X	X	X
Альбумин							X
АСТ		X	X	X	X	X	X
АЛТ		X	X	X		X	X
ГГТ	X						
Триглицериды	X						
Окружность талии	X						
МС и инсулин		X					

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет.

симальной степени используя неинвазивные подходы. Для скрининга рекомендуется использовать различные индексы, для расчета которых используются рутинные клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Индексы FIB-4, APRI и NFS позволяют определить стадию фиброза, мониторировать его динамику в процессе лечения. Следующей диагностической ступенью является эластография печени. Магнитно-резонансная томография является конечной диагностической ступенью.

Выбор наиболее оптимальных подходов к диагностике стадий заболевания и оптимального диагностического алгоритма будет одной из важных задач при разработке междисциплинарного консенсуса/соглашения по МС с привлечением гепатологов.

Тема обсуждения:

Требуется согласованный всеми и утвержденный термин, например, как в тексте "Метаболический (кардио-рено-гепато-метаболический) синдром". Без этого шага трудно двигаться вперед. Упоминание в тексте МС или КРГМС отдельно будет требовать объяснений. Например, КРГМС патогенетическая "расшифровка" МС.

Пояснение:

С учетом стратегической задачи по восстановлению позиции "Метаболический синдром" в МКБ-10 отходить от него нецелесообразно именно с "бюрократической" точки зрения (обосновать новый тер-

мин будет сложно, тем более в МКБ-11 используется именно он). В публикации дано объяснение почему в тексте используются термины КРГМС и его взаимоотношение с МС.

Тема обсуждения:

Предлагается учесть новый консенсус по ожирению [52]. Масса тела и индекс массы тела (ИМТ) не говорят об ожирении и вопрос оценки мышечной массы очень важен. Сейчас выпущена лавина работ о том, что имеет значение только жировая масса и при большой мышечной массе негативный эффект ожирения вообще исчезает, и получается, что тощая масса — важнейший прогностический критерий [53, 54].

Пояснение:

Очень важный аспект. Поэтому как компромиссный вариант предложено использование сочетания ИМТ и объема талии. Главный вопрос — как оценивать мышечную массу в первичном звене здравоохранения и определение валидных методов ее оценки.

Тема обсуждения:

Очень важно сделать специальный раздел о том, что МАЖБП — не то состояние, которое может расцениваться как противопоказание к терапии статинами. Есть данные о том, что установление этого диагноза приводит к стра-

ху врачей и пациентов перед терапией статинами, может повлиять на приверженность к такому лечению и приводить к недодозированию. И кажущийся позитивный эффект от более активного использования МАЖБП в новой концепции КРГМС может в реальности привести к ухудшению контроля гиперлипидемии в масштабе популяции.

Пояснение:

Безопасность статинов хорошо установлена у лиц с МАЖБП [55, 56]. Статины можно безопасно использовать, и они не противопоказаны пациентам с МАЖБП с нормальной функцией печени, умеренно повышенным уровнем аминотрансфераз [57, 58]. В целом у людей, получающих низкие и умеренные дозы статинов, вероятность повышенного уровня аминотрансфераз составляет в среднем 1%. Не более чем у 3% пациентов, принимающих статины, развивается повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Эффект, как правило, зависит от дозы, при этом более высокие дозы статинов увеличивают вероятность повышения уровня аминотрансфераз.

Эти незначительные повышения обычно не указывают на серьезную токсичность [59].

Повышение уровня аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы в ≥ 3 раза выше верхней границы нормы и повышение общего уровня билирубина в сыворотке крови в >2 раза выше верхней границы нормы без какой-либо другой выявленной причины повышения биохимических проб печени на фоне терапии статинами расценивается как лекарственное повреждение печени. В этом случае требуется прервать терапию. Если у пациента развилось лекарственное повреждение печени или острая печеночная недостаточность из-за статинов, этот класс лекарств не следует использовать у этого пациента снова, и можно попробовать альтернативный класс гиполипидемических препаратов [60].

В статье, посвященной новой концепции КРГМС, такое развернутое объяснение безопасности применения статинов при нем кажется излишним, а вот в полноценном документе будет обязательным разделом.

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

Литература/References

- Koziołova NV, Konradi AO. Optimization of criteria of metabolic syndrome. The Russian Institute of Metabolic Syndrome is a consistent position. Arterial hypertension. 2007;13(3): 195-6. (In Russ.) Козилова Н.В., Конради А.О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома — согласованная позиция. Артериальная гипертензия. 2007;13(3):195-6. doi:10.18705/1607-419X-2007-13-3-195-196.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association, and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2289-304. doi:10.2337/diacare.28.9.228.
- Polak-Iwaniuk A, Harasim-Symbor E, Gołaszewska K, Chabowski A. How Hypertension Affects Heart Metabolism. Front. Physiol. 2019;10:435. doi:10.3389/fphys.2019.00435.
- Franklin SS. Hypertension in the metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2006;4(4):287-98. doi:10.1089/met.2006.4.287.
- Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, et al. Metabolic Syndrome and Incident Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Mediterranean Hypertensive Population. Am J Hypertens. 2007;20(5):558-64. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.001.
- Catena C, Colussi G, Martinis F, et al. Plasma glucose levels and left ventricular diastolic function in nondiabetic hypertensive patients. Am J Hypertens. 2013;26:1353-61.
- Wise J. High blood pressure is linked to increased risk of diabetes BMJ. 2015;351:h5167. doi:10.1136/bmj.h5167.
- Colussi G, Da Porto A, Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. J Hum Hypertens. 2020;34:91-3. doi:10.1038/s41371-019-0268-x.
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. Can J Cardiol. 2018;34(5):575-84. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Kim MJ, Lim NK, Choi SJ, Park HY. Hypertension is an independent risk factor for type 2 diabetes: the Korean genome and epidemiology study. Hypertens Res. 2015;38(11):783-9. doi:10.1038/hr.2015.72.
- Chen Y, Ma J, Lu D, Fang Y. The risk factors of type 2 diabetes in hypertensive subjects. Front. Endocrinol. 2022;13:901614. doi:10.3389/fendo.2022.901614.
- Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. Medicina. 2023;59:1711. doi:10.3390/medicina59101711.
- Lin L, Pan X, Feng Y, et al. DCRM 2.0: Multispecialty practice recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. Metabolism. 2024;159:155931. doi:10.1016/j.metabol.2024.155931.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184. Erratum in: Circulation. 2024;149(13):e1023. doi:10.1161/CIR.0000000000001241.
- Lin L, Pan X, Feng Y, et al. Chronic kidney disease combined with metabolic syndrome is a non-negligible risk factor. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2024;15. doi:10.1177/20420188241252309.
- Kanbay M, Guldani M, Ozbek L, et al. Exploring the nexus: The place of kidney diseases within the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome spectrum. Eur J Intern Med. 2024;127:1-14. doi:10.1016/j.ejim.2024.07014.
- Zhu D, Judge PK, Wanner C, et al. The prevention and management of chronic kidney disease among patients with metabolic syndrome. Kidney International. 2025;107:816-24. doi:10.1016/j.kint.2024.12.021.
- Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):346. doi:10.1186/s12933-024-02434-5.
- Platek AE, Szymanska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. Clin Exp Hepatol. 2023;9(3):187-92. doi:10.5114/ceh.2023.130744.
- Mellemkjær A, Kjær MB, Haldrup D, et al. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Eur J Intern Med. 2024;122:28-34. doi:10.1016/j.ejim.2023.11012.
- Michalopoulou E, Thymis J, Lampsas S, et al. The Triad of Risk: Linking MASLD, Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; From Pathophysiology to Treatment. J. Clin. Med. 2025;14:428. doi:10.3390/jcm14020428.
- Chung GE, Yu SJ, Yoo JJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases cardiovascular disease risk in young adults. Sci Rep. 2025;15(1):5777. doi:10.1038/s41598-025-89293-6.
- Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. World J Gastroenterol. 2008;14(2):185-92. doi:10.3748/wjg.14.185.
- Radu F, Potcovaru CG, Salmen T, et al. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. Diagnostics (Basel). 2023;13(4):614. doi:10.3390/diagnostics13040614.
- Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2009;8 Suppl 1:S18-24.
- Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:60. doi:10.1186/s13098-020-00570-y.

28. Prasoppakorn T. Applicability of Statins in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Livers*. 2025;5:4. doi:10.3390/livers5010004.
29. Feng X, Yang Y, Xie H, et al. The Association Between Hyperuricemia and Obesity Metabolic Phenotypes in Chinese General Population: A Retrospective Analysis. *Front. Nutr.* 2022;9:773220. doi:10.3389/fnut.2022.773220.
30. Lee MJ, Khang AR, Kang YH, et al. Synergistic Interaction between Hyperuricemia and Abdominal Obesity as a Risk Factor for Metabolic Syndrome Components in Korean Population. *Diabetes Metab J.* 2022;46(5):756-66. doi:10.4093/dmj.2021.0166.
31. Maloberti A, Tognola C, Garofani I, et al. Uric acid and metabolic syndrome: Importance of hyperuricemia cut-off. *Int J Cardiol.* 2024;417:132527. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132527.
32. King C, Lanaspa MA, Jensen T, et al. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. doi:10.1159/000484283.
33. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, et al. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:18412. doi:10.1038/s41598-022-22025-2.
34. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29:3-8. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.026.
35. Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med.* 2022;103:4-12. doi:10.1016/j.ejim.2022.04.022.
36. Bowden RG, Richardson KA, Richardson LT. Uric Acid as a Novel Component of Metabolic Syndrome. *Int J Clin Cardiol.* 2023;10:278. doi:10.23937/2378-2951/1410278.
37. Hao H, Su Y, Feng M. Association Between Metabolic and Obesity Phenotypes and Diabetes Risk in Children and Adolescents. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:4479-87. doi:10.2147/DMSO.S484639.
38. Pujia R, Tarsitano MG, Arturi F, et al. Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review. *Front. Nutr.* 2022;9:804719. doi:10.3389/fnut.2022.804719.
39. Patti AM, Giglio RV, Ciaccio M, et al. New Frontiers in Nutritional and Therapeutic Interventions for Obesity Phenotypes. *Medicina*. 2025;61:664. doi:10.3390/medicina61040664.
40. Preda A, Carbone F, Tirandi A, et al. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(5):901-19. doi:10.1007/s11154-023-09813-5.
41. Jiang J, Wang P, Jiang J, et al. Association between metabolic phenotype and diabetic kidney disease in adult-onset type 1 diabetes patients from China: A multi-center cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;226:112347. doi:10.1016/j.diabres.2025.112347.
42. Zhao L, Zou Y, Wu Y, et al. Metabolic phenotypes and risk of end-stage kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1103251.
43. Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109067. doi:10.1016/j.diabres.2021.109067.
44. Murray EC, Delles C, Orzechowski P, et al. Vascular phenotypes in early hypertension. *J Hum Hypertens.* 2023;37:898-906. doi:10.1038/s41371-022-00794-7.
45. Mensah GA. Commentary: Hypertension Phenotypes: The Many Faces of a Silent Killer. *Ethn Dis.* 2019;29(4):545-8. doi:10.18865/ed.29.4.545.
46. Cuspidi C, Facchetti R, Gherbesi E, et al. Ambulatory Blood Pressure Phenotypes, Arterial Stiffness, and Cardiac Remodeling. *Am J Hypertens.* 2024;37(12):978-86. doi:10.1093/ajh/hpae106.
47. Soares-Jr JM, Hayashida SAY, Marcondes JAM, et al. Influence of Phenotypes on the Metabolic Syndrome of Women with Polycystic Ovary Syndrome over a Six-Year Follow-Up in Brazil. *Biomedicines.* 2023;11(12):3262. doi:10.3390/biomedicines11123262.
48. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(3):502-11. doi:10.1016/j.soard.2018.12.002.
49. Eslam M, Ahmed A, Despres JP, et al. Incorporating fatty liver disease in multidisciplinary care and novel clinical trial designs for patients with metabolic diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(9):743-53. doi:10.1016/S2468-1253(21)00132-1.
50. Liu Q, Zhao G, Li Q, et al. A comparison of NAFLD and MAFLD diagnostic criteria in contemporary urban healthy adults in China: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):471. doi:10.1186/s12876-022-02576-4.
51. Grabherr F, Grander C, Effenberger M, et al. MAFLD: what 2 years of the redefinition of fatty liver disease has taught us. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221139101. doi:10.1177/20420188221139101.
52. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, et al.; ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J.* 2024;45(38):4063-98. doi:10.1093/eurheartj/ehae508.
53. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, et al. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:2-10. doi:10.1016/j.pcad.2022.11.013.
54. Liu M, Zhang Z, Zhou C, et al. Predicted fat mass and lean mass in relation to all-cause and cause-specific mortality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):1064-75. doi:10.1002/jcsm.12921.
55. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2950-61. doi:10.1210/je.2017-00867.
56. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441-51. doi:10.1111/bcp.14943.
57. Fatima K, Moeed A, Waqar E, et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(4):101816. doi:10.1016/j.clinre.2021.101816.
58. Khoo S, Wong VW, Goh GB, et al. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(2):320-5. doi:10.1111/jgh.14794.
59. Spiliotes EK, Balakrishnan M, Friedman LS, Corey KE. Treatment of Dyslipidemia in Common Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1189-96. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.023.
60. Thapar M, Russo MW, Bonkovsky HL. Statins and liver injury. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(9):605-6.



Избыточная масса тела и ожирение при метаболическом синдроме

Недогода С. В.¹, Цыганкова О. В.^{2,3}

В настоящей статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз избыточной массы тела при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии избыточной массы тела, а также сердечно-сосудистых преимуществ препаратов, используемых для снижения массы тела.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Цыганкова О. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0207-7063.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vb-inmfo@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП — антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс ожирения тела, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОБ — объем бедер, ОСА — obstructive сонное апноэ, ОТ — окружность талии, ОШ — объем шеи, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СД — сахарный диабет, скорОР — скорректированное отношение рисков, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ДХА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ETD — предполагаемая разница в лечении, MD — средняя разница.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Недогода С. В., Цыганкова О. В. Избыточная масса тела и ожирение при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6535. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6535. EDN: PLLCVQ

Overweight and obesity in metabolic syndrome

Nedogoda S. V.¹, Tsygankova O. V.^{2,3}

This article analyzes current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and impact on prognosis of overweight in metabolic syndrome. It provides an overview of current diagnostic potential, non-drug and drug therapy for overweight, and the cardiovascular benefits of drugs used to reduce body weight.

Keywords: overweight, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Диагностика и лечение избыточной массы тела (ИзМТ) и ожирения у лиц с метаболическим синдромом (МС) проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями¹. Вместе с тем представляется целесообразным более подробно остановиться на ключевых особенностях ведения этого фенотипа пациентов.

Nedogoda S. V.* ORCID: 0000-0001-5981-1754, Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063.

*Corresponding author:

vb-inmfo@yandex.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Nedogoda S. V., Tsygankova O. V. Overweight and obesity in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6535. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6535. EDN: PLLCVQ

Эпидемиология

Если ожирение рассматривать как основной и обязательный критерий МС, то естественно, что его частота встречаемости будет составлять 100%. Однако в последние годы стали выделять фенотип пациентов с МС без ИзМТ [1-3] и он составляет от 10 до 20% [4-6].

Особенности патогенеза

В самом упрощенном варианте развитие ожирения является результатом дисбаланса между посту-

¹ Клинические рекомендации. Ожирение. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3.

плением энергии и энерготратами, но в реальности это очень сложный по патогенезу процесс [7], включающий в себя взаимодействие между генетическими и психологическими факторами и факторами окружающей среды [8]. Энергетический баланс обеспечивается комплексом сложных взаимосвязей между центральной нервной системой, жировой и мышечной тканью, кишечника, печени и поджелудочной железы.

Генетика

Вклад генетических факторов в развитие ожирения может составлять 40-70% [9, 10] и связан с более 300 локусами хромосом [8], но при этом они обуславливают всего ~5% вариаций индекса массы тела (ИМТ) [11, 12].

Краткосрочная регуляция энергетического баланса

Гипоталамус играет важную роль в регуляции метаболизма [13], интегрируя сигналы о энергетических запасах и поступлении энергии через контроль потребления пищи, физической активности и основных базовых энергозатратах [14]. Краткосрочное пищевое поведение также контролируется структурами заднего мозга, где *tractus solitarius* получает информацию через афферентные пути *nervus vagus*, стимулируемые секретинном и холецистокинином [15].

Аппетит стимулирующие нейроны в дугообразном ядре содержат нейропептид Y, стимулирующий Y рецепторы (Y1 и Y5), агути-связанный пептид, являющийся антагонистом активности MC3/4 рецепторов. Эти белки вместе с эндоканнабиоидами являются стимуляторами аппетита. Грелин, преимущественно вырабатываемый в желудке, также повышает аппетит.

Нейропептид Y играет важнейшую роль в поддержании энергетического гомеостаза [16] и является одним из наиболее мощных стимуляторов аппетита [17]. Нейропептид Y также продуцируется нейронами симпатической нервной системы и вызывает вазоконстрикцию, а также способствуют увеличению массы жировой ткани. Отрицательный энергетический баланс повышает уровень нейропептида Y в гипоталамусе, что увеличивает потребление пищи при уменьшении энерготрат за счет подавления симпатической активности. Кроме этого, изменение уровня нейропептида Y приводит к изменению настроения и тревожности [16, 18].

Агути-связанный пептид. Агути-связанный пептид является стимулирующим аппетит нейропептидом, который влияет на те же нейроны, что и нейропептид Y. Они активируются при отрицательном энергетическом балансе (например, голодании) и при снижении уровня лептина и инсулина, оказывающих ингибирующее влияние на эти нейроны [19]. Активация агути-связанных нейронов приводит к повышенному потреблению пищи для восстановления дефицита поступления энергии [20] и при этом может формироваться механизм "вознаграждения" при потреблении пищи на фоне голодания [21, 22].

Грелин. Самый высокий уровень грелина отмечается при голодании и непосредственно перед приемом пищи [23]. Грелин вырабатывается клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), их наибольшая плотность наблюдается в дне желудка [24, 25]. В гипоталамусе грелин активирует те же нейроны, что и нейропептид Y и агути-связанный пептид [26] и стимулирует аппетит. Грелин также стимулирует выработку гормона роста [27]. Изменения рецепторов грелина могут быть связаны с генетическими мутациями [28-31]. Вместе с тем при ожирении часто отмечается снижение уровня грелина и его повышение при снижении веса [32]. При анорексии на фоне онкологической патологии введение грелина увеличивает потребление пищи [33]. Вероятно, стимуляция выработки грелина определяется не только ожирением, но и эндокринным статусом в целом.

Эндоканнабиноиды. Открытие эндоканнабиноидной системы продемонстрировало ее важную роль в регуляции аппетита, пищевого поведения и регуляции энергетического баланса и массы тела [34]. CB1-рецепторы локализованы в мозге (преимущественно в гипоталамусе и лимбической системе) и регулируют поступление пищи [35]. Они также активируют метаболизм жиров в белой жировой ткани и глюкозы. CB2-рецепторы преимущественно представлены в иммунных клетках и играют важную роль в формировании иммунного ответа [36].

Секретин. Активация секретина через периферические (*n. vagus*) и центральные механизмы приводит у анорексичного к эффекту [37], активации термогенеза и липолизу бурой жировой ткани [37, 38].

Холецистокинин. Холецистокинин ("гормон сытости") вырабатывается в подвздошной и двенадцатиперстной кишке [39]. Стимулом его образования является наличие пищи в желудке, и он способствует прекращению приема пищи [40] через активацию афферентных нейронов и усиление активности *nucleus tractus solitarius* [41]. Часть из этих нейронов заднего мозга влияет через парабрахияльное ядро (ключевое звено регуляции аппетита) на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 [42].

Долгосрочная регуляция энергетического баланса

Ключевыми факторами долгосрочной регуляции энергетического баланса являются лептин и инсулин.

Лептин. Лептин — это адипокин, секретируемый белой жировой тканью. Его концентрация прямо пропорциональна количеству жировой ткани. Лептин регулирует чувство насыщения и энерготраты через стимуляцию проопиомеланокортина и подавление нейропептида Y/агути-связанного пептида в гипоталамусе. Нарушение продукции лептина может быть обусловлено мутациями его гена или изменениями родственных ему рецепторов, приводящими к гиперфагии и развитию лептинорезистентности. Возможно, что лептин в большей степени препятствует снижению жировых отложений, чем способствует их накоплению.

Инсулин. Уровень инсулина прямо коррелирует с массой жировой ткани. Его высокий уровень через механизм обратной связи с центральной нервной системой способствует снижению потребления пищи. При ожирении имеет место инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, связанные с повышенным уровнем свободных жирных кислот и подавлением липолиза [43].

Инкретины. Инкретины (глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)) — это пептиды, секретируемые энтеро-эндокринными клетками в ЖКТ в ответ на прием пищи, стимулирующий секрецию инсулина. Они обеспечивают феномен инкретинового эффекта, когда при пероральном приеме глюкозы секреция инсулина в 2-3 раза больше, чем при ее внутривенном введении [44]. ГИП стимулирует секрецию глюкагона, особенно при низком уровне глюкозы, в то время как ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, особенно при гипергликемии [44, 45]. ГИП повышает инсулин-стимулированный транспорт глюкозы, синтез жирных кислот и их включение в триглицериды [17]. ГПП-1 влияет на функцию многих органов и систем, снижает аппетит и потребление пищи, что приводит к снижению веса. ГИП и ГПП-1 быстро разрушаются ферментом дипептидилпептидазой 4 [46].

Амилин. Амилин является полипептидным гормоном, секретируемым параллельно с инсулином β -клетками поджелудочной железы [47]. Он также продуцируется в латеральном гипоталамусе и в синергии с лептином уменьшает потребление энергии [48]. Кроме того, амилин увеличивает энерготраты и влияет на пристрастия к определенной пище ("пищевой гедонизм") [49, 50].

Роль белой жировой ткани

Белый жир — основа жировой ткани. Он бывает подкожным и висцеральным. Подкожный жир копится в так называемых "ловушках": на животе, боках, ягодицах. Висцеральный окружает сердце и органы брюшной полости и при избытке сдавливает их, оказывая негативное влияние на их функции. Белая жировая ткань метаболически активна, продуцируя более 50 адипокинов (первыми были открыты адипонектин, лептин и резистин), влияющих на метаболический гомеостаз, липидный обмен, воспаление и иммунную функцию [51].

Снижение уровня адипонектина играет важную роль при ожирении в сочетании с коморбидной патологией [52]. Он обладает антиатеросклеротическим эффектом, усиливает окисление жирных кислот, подавляет продукцию глюкозы печенью [53]. Адипонектин способствует снижению веса, увеличивая энерготраты [54]. Противоположные адипонектину эффекты оказывает резистин, вероятнее всего за счет усиления инсулинорезистентности [55-57]. Роль других адипокинов [58] менее изучена, хотя уже продемон-

стрировано влияние хемерина, липокалина-2, васпина и оментина-1 на иммунитет и воспаление [58].

Роль бурой жировой ткани

Бурая жировая ткань играет важную роль в процессах термогенеза, стимулирует энерготраты, уменьшает инсулинорезистентность и способствует снижению веса [59-61]. Среди факторов, способствующих образованию бурой жировой ткани, помимо низкой температуры, необходимо выделить стимуляцию β 3-адренорецепторов. Адипокины, продуцируемые бурой жировой тканью, оказывают кардиопротективное действие [62] и активируют липолиз [63].

Особенности течения

При анализе длительности существования ожирения (20 лет (очень длительное ожирение), 8 лет (длительное ожирение), 6 лет (недавнее ожирение) и 3 года (вновь возникшее ожирение)) наихудший метаболический профиль (инсулинорезистентность, повышение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и снижение липопротеинов высокой плотности) по сравнению с лицами без ожирения был при недавно возникшем ожирении и длительном ожирении [64].

Особенности диагностики

Антропометрия

ИМТ

Повышенным считается¹ ИМТ ≥ 25 кг/м².

Расчет показателя ИМТ (индекс Кетле, рассчитываемый по формуле: вес (кг): рост (м) = (кг/м²)), был предложен бельгийским математиком Адольфом Кетле в 1869г. Несомненными достоинствами этого показателя являются его абсолютная доступность, безопасность и практически нулевая стоимость [65] и использование при базовом обследовании практически всех пациентов. Однако опыт его применения при скрининге пациентов с ИзМТ и ожирением выявил снижение его диагностической и прогностической ценности у некоторых фенотипов пациентов (спортсмены с большой мышечной массой, при старческой астении) и этносов [66, 67]. Но при этом показатель ИМТ остается самым часто используемым показателем при скрининге, диагностике и оценке метаболических и сердечно-сосудистых рисков (ССР) [68]. Комбинация показателя ИМТ с окружностью талии (ОТ), объема бедер (ОБ), отношением ОТ/ОБ, процентом жировых отложений повышает его диагностическую и прогностическую ценность.

ОТ

Наличие абдоминального ожирения диагностируется при ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин европейской расы.

ОТ определяется при измерении сантиметровой лентой (она плотно прилегает, но не сдавливает и человек не задерживает дыхание и не втягивает живот во время исследования) вокруг талии в самой узкой ее

части. При этом, согласно различным рекомендациям, имеются различия в топографии определения ОТ: согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), измерение рекомендуется проводить по средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости [69], а по Inter ASIA International Collaboration on Cardiovascular Disease на 1 см выше пупка [70]. Измерение проводится на голое тело или через тонкую одежду при отсутствии метеоризма и спустя не менее часа после приема пищи.

Этот показатель позволяет легко диагностировать абдоминальное (центральное) ожирение, которое прямо коррелирует с выраженностью висцерального ожирения, повышением ССР и онкологического риска, МС, сахарного диабета (СД) 2 типа и коморбидной патологии [71-73]. Определение ОТ рекомендовано для скрининга ожирения¹, этот показатель более точен при диагностике абдоминального ожирения, чем показатели ИМТ и ОТ/ОБ [74]. На точность определения ОТ влияют рост (высокий и низкий) человека, выраженные мышцы брюшного пресса и беременность [75].

ОБ

Для мужчин с ростом 170-176 см ОБ в пределах 89-96 см считается нормальным, а для мужчин ростом от 170 до 192 см нормальный ОБ от 92 до 118 см. Увеличение ОБ >101,5 см у женщин при ИМТ >28 кг/м² расценивается как наличие у них ожирения [38] и является фактором риска развития метаболических осложнений [76], сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемической болезни сердца (ИБС), СД 2 типа и преждевременной смерти [77, 78]. В сочетании с ИМТ может быть методом скрининга ожирения. Для измерения ОБ необходимо обернуть сантиметровую ленту вокруг бедер по самой широкой части, учитывая выступающие точки ягодиц и живота. При наличии выступающего живота, при наложении ленты необходимо ее учитывать. Информативность показателя снижается у лиц с выраженными мышцами бедра.

Индекс ожирения тела (ИОТ)

ИОТ был предложен Bergman RN, et al. [79] и рассчитывается по формуле: $\text{ОТ (см)}/\text{рост (м)}^{1,5} - 18$ и чаще используется у латино- и афроамериканцев [80]. Считается, что ИОТ прямо коррелирует с уровнем мочевой кислоты, триглицеридов, глюкозы натощак и с другими антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) [81]. Его прогностическая ценность при ожирении ниже, чем у ИМТ и ОТ, но выше, чем у ОТ/ОБ [82]. Информативность показателя низкая при объеме жировых отложений <15% или при экстремальном ожирении [83].

ОТ/ОБ

Был предложен ВОЗ для определения абдоминального ожирения и более точного прогнозирования ССР [84], но из-за различных методик измерения ОТ недо-

статочно стандартизирован. По нормам ВОЗ ОТ/ОБ $\geq 0,90$ у мужчин и $\geq 0,85$ у женщин свидетельствует о наличии абдоминального ожирения [85]. Более "громоздкий" показатель ОТ/ОБ имеет те же недостатки, что и его отдельные составляющие [86], но он более информативен, чем ИМТ [87]. Считается, что ОТ/ОБ прямо коррелирует с уровнем мочевой кислоты, глюкозы натощак, уровнем артериального давления (АД) и нарушениями липидного обмена [87]. Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости этого показателя в отношении развития инфаркта миокарда [88] и обструктивного сонного апноэ (ОСА) [89].

Объем шеи (ОШ)

ОШ измеряется по основанию сантиметровой лентой таким образом, чтобы она проходила ниже Адамова яблока над яремной впадиной спереди и по основанию шеи сзади. У мужчин нормальный объем шеи ~40,5 см, а у женщин — ~34,2 см, но вариабельность данного показателя сильно зависит от типа телосложения. ОШ отражает выраженность подкожных и висцеральных жировых отложений верхней половины тела [90]. ОШ — хороший предиктор развития МС, СД 2 типа, сердечно-сосудистых осложнений, ОСА и гиповентиляционного синдрома [91, 92]. Показатель имеет существенные межрасовые различия.

Толщина кожной складки

Может определяться в разных местах: по методике Коровина толщина кожной складки измеряется на уровне III ребра (в норме 1-1,5 см) и параумбиликально, сбоку от прямой мышцы живота (в норме 1,5-2 см). Подлопаточная складка — в норме ее толщина не должна превышать 2 см, складка на животе у мужчин в норме до 1-2 см, у женщин — до 2-4 см.

В идеале для измерения использовать специальный прибор, называемый калипером [93], который сжимает складку кожи на определенных участках тела и через несколько секунд дает показатель толщины в миллиметрах. В реальной практике с помощью пальцев (большого и указательного или трех пальцев) захватывается кожно-жировая складка на выбранном участке тела перпендикулярно к поверхности кожи. Складка должна включать кожу и подкожный жир, не должна быть болезненной и не должна захватить только кожу или мышцы. Увеличение толщины кожной складки, особенно в области живота, может свидетельствовать о наличии избыточного веса или ожирения.

Индекс формы тела (ABSI) или индекс ожирения в области талии

Определяется по формуле: $\text{ИМТ}^{2/3} \times \text{Рост}^{1/2}$ и сильно коррелирует с МС, ССР и выраженностью абдоминального ожирения [73].

Для более детальной оценки распределения и количественной оценки жировых отложений используются показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ и методы денситометрии, биоимпедансометрии, ультразвукового ис-

следования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Биоимпедансометрия

Метод не является эталонным [94], но широко используется для оценки композиционного состава тела. Доступность обусловлена низкой стоимостью и простотой методики. В основе лежит измерение электрического сопротивления (импеданса) тканей, имеющих различную проводимость при прохождении через них переменного тока. Это позволяет оценить количество жировой и мышечной массы, внутри- и внеклеточной жидкости. Метод позволяет проводить анализ изменения жировой мышечной массы, общей воды в организме в динамике, в т.ч. у детей, подростков и спортсменов [94-96].

Гидростатическая денситометрия и плетизмография с вытеснением воздуха

Гидростатическая денситометрия (метод подводного взвешивания) основана на различиях плотности жировой и мышечной ткани. С использованием специальных формул после взвешивания пациента и оценки остаточного объема легких рассчитывается плотность тела и процентное содержание жира в организме. Метод не может быть использован в рутинной клинической практике в связи с его техническими сложностями (длительность исследования ~1 ч) и необходимостью погружения тела пациента в воду [97].

При воздушной плетизмографии объем тела оценивается по разнице между объемом воздуха в пустой камере и объемом воздуха и изменением давления воздуха после того, как в нее помещается человек. Метод позволяет измерить общую плотность тела, общее количество жира в организме. Время измерения составляет 5-8 мин, но требует специального оборудования, что ограничивает его использование в рутинной практике [98].

DXA

Метод DXA, основанный на особенностях взаимодействия рентгеновского излучения с различными тканями (костной, жировой и мышечной), дает возможность определить индекс жировой и безжировой массы, соотношение жира туловище/конечности и минеральную костную плотность (что активно используется для диагностики остеопороза). Проведения DXA позволяет более точно диагностировать и классифицировать ожирение по сравнению со стандартными антропометрическими измерениями [99]. Метод позволяет более точно диагностировать саркопению у лиц пожилого возраста и пациентов с СД 2 типа [100]. Метод позволяет быстро получить результаты, но имеет достаточно высокую стоимость.

УЗИ

УЗИ позволяет оценить количество подкожной жировой ткани или висцеральной жировой ткани и мас-

су скелетных мышц. Проводят измерение расстояния между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямых мышц живота на уровне 5 см ниже мечевидного отростка с последующей оценкой толщины подкожной жировой ткани и висцеральной жировой ткани, определяемой на этом же уровне, а также их соотношения. Данные, полученные этим методом, прямо коррелирует с данными о мышечной массе, полученными с использованием наиболее точных методов DXA, КТ и МРТ, но УЗИ является гораздо более простым, доступным и экономичным методом диагностики [101].

КТ

Метод основан на вычислении коэффициента ослабления рентгеновского излучения, проходящего через различные ткани тела человека. Для определения объема подкожной жировой ткани и висцеральной жировой ткани делают срезы на уровне поясничного отдела позвоночника (L1-L3), т.к. считается, что именно в этой области распределение жировой ткани наиболее точно коррелирует с ее распределением во всем организме [101]. Наряду с МРТ, метод считается "золотым стандартом" при оценке распределения и композиции жировой и мышечной тканей.

МРТ

Преимуществами метода являются высокая степень визуализации мягких тканей в сочетании с его доступностью и возможностью использования при более частом динамическом наблюдении в связи с отсутствием воздействия ионизирующим излучением. Метод позволяет различать и количественно оценить подкожно-жировую клетчатку и висцеральные жировые отложения в т.ч. в паренхиматозных органах [102].

Измерение площади сечения подкожной жировой клетчатки на уровне L3-L4 наиболее точно коррелирует с подкожной клетчаткой всего тела. Наиболее точно отражают количество абдоминальной жировой ткани срезы, проведенные на уровне 5-10 см выше L4-L5 или на уровне T12-L1 [103].

Выполнение МРТ на уровне поясничного отдела позвоночника позволяет дополнительно выявить пациентов с признаками ожирения по увеличению площади висцеральной жировой ткани, даже если они имели нормальные показатели ИМТ [104].

ПЭТ

Для проведения ПЭТ чаще всего используется 18F-фтордезоксиглюкоза, которая накапливается в тканях с высоким метаболизмом глюкозы. Ее накопление отслеживается при помощи ПЭТ-сканирования, в т.ч. в сочетании с КТ. Преимуществом ПЭТ является возможность оценки депо бурой жировой ткани (оценка ее плотности и метаболической активности), играющей важную роль в патогенезе ожирения. Сочетание ПЭТ и МРТ дает возможность более точно оценить объем бурой жировой ткани в конкретной области [105]. Недостатком использования ПЭТ является высокая стоимость.

При обследовании пациента с ИзМТ и ожирении необходимо обращать внимание на высокую частоту ассоциированных с ними заболеваний:

- пульмонологических — ОСА [106], бронхиальной астмы, синдрома Пиквика (гиповентиляция) [107] и предрасположенностью к респираторным инфекциям;
- кардиологических — ИБС [108], артериальной и легочной гипертензии, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатии;
- неврологических — инсульт/транзиторная ишемическая атака, идиопатической внутричерепной гипертензии, парестетической мералгии;
- гастроэнтерологических — патологии желчного пузыря (холецистит, холелитиаз), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- эндокринных — СД 2 типа;
- гинекологических — снижение фертильности, расстройства менструального цикла, гиперандрогения, поликистоз яичников;
- урологических — гипогонадизм (мужчины), стрессовое недержание мочи;
- кожных — *acanthosis nigricans*, гирсутизм (женщины), целлюлит, опрелости, склонность к бактериальным и грибковым инфекциям;
- венозной системы — варикоз, лимфостаз, тромбоз глубоких вен;
- опорно-двигательной системы — остеоартрит, хроническая люмбагия, варусная деформация шейки бедренной кости, смещение эпифиза головки бедренной кости, болезнь Блаунта (нарушение роста костей в области колена, приводящее к искривлению голени), болезнь Легга-Кальве-Пертеса (головка бедренной кости временно теряет кровоснабжение, что приводит к разрушению кости и воспалению);
- психических — депрессия, стигматизация.

Кроме этого, при обследовании пациента с ИзМТ и ожирением необходимо иметь повышенную онконастороженность в отношении как минимум 13 видов новообразований, тесно ассоциированных с ними, которые обуславливают до 40% от всех случаев онкологических заболеваний. Имеются определённые гендерные различия в предрасположенности к конкретным формам новообразований при ожирении. Так, у мужчин повышен риск новообразований прямой кишки, предстательной железы, меланомы, а у женщин — эндометрия, желчного пузыря, молочной железы, поджелудочной железы, у обоих полов — пищевода, кишечника, почки, щитовидной железы, неходжкинской лимфомы, миеломы [109, 110]².

Особенности лечения

Основными целями лечения являются предотвращение дальнейшего увеличения массы тела и развития осложнений путем поддержания метаболического здоровья пациента, и лечение сопутствующих заболеваний, если они уже имеются [111]. Снижение массы висцерального жира лежит в основе эффективной терапии. Показано, что для уменьшения площади висцерального жира на 1 см² необходимо снизить массу тела на 4,7–6 кг [112]. Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ИзМТ (СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), синдром обструктивного апноэ сна и т.д.), и их тяжесть определяют выбор терапии. У пациентов с ИзМТ и предиабетом рекомендовано снижение массы тела не менее 10% от исходной с целью профилактики развития СД 2 типа [113–115]. У пациентов с ИзМТ и СД 2 типа рекомендовано снижение массы тела не менее 5–15% от исходной, с целью скорейшего достижения целевого гликированного гемоглобина и/или снижения доз гипогликемических препаратов [113–116].

Пациентам с ИзМТ при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний может быть рекомендовано назначение медикаментозной терапии [117, 118]. Снижение массы тела $< 3\%$ у пациентов с СД и $< 5\%$ у пациентов без СД от исходного или отсутствие уменьшения ОТ через 3 мес. медикаментозного лечения считается критерием неэффективности терапии. В качестве медикаментозной терапии ИзМТ в Российской Федерации могут использоваться следующие лекарственные препараты: тирзепатид, семаглутид, лираглутид, орлистат, сибутрамин.

Агонисты рецепторов человеческого ГПП-1 (арГПП-1) (семаглутид и лираглутид) и **агонист рецепторов ГИП и ГПП-1** (арГПП-1/ГИП) (тирзепатид) регулируют аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

Тирзепатид показан к применению у взрослых в качестве дополнительной терапии при соблюдении диеты с пониженным содержанием калорий и увеличении физической активности для контроля массы тела, включая снижение и поддержание массы тела у взрослых людей с исходным ИМТ: > 30 кг/м² (ожирение); или > 27 кг/м² до < 30 кг/м² при наличии как минимум одного связанного с избыточным весом сопутствующего заболевания (например, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ОСА, ССЗ, предиабет или СД 2 типа). Начальная доза составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в нед., с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается каждые 4 нед. для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической — 10–15 мг в нед.).

² National Cancer Institute. Obesity and Cancer. NCI. Available at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>. Reviewed January 28, 2025; Accessed: May 23, 2025.

Рандомизированное клиническое исследование SURMOUNT-1 показало, что применение тирзепатида у пациентов с ИзМТ и ожирением без СД 2 типа вызывает значительную дозозависимую потерю массы тела (-15,0% (95% доверительный интервал (ДИ): от -15,9 до -14,2) при еженедельных дозах тирзепатида 5 мг, -19,5% (95% ДИ: от -20,4 до -18,5) при дозах 10 мг и -20,9% (95% ДИ: от -21,8 до -19,9) при дозах 15 мг). Процент участников, у которых наблюдалось снижение веса на 5% или более, составил 85% (95% ДИ: 82-89), 89% (95% ДИ: 86-92) и 91% (95% ДИ: 88-94) при приеме 5 мг, 10 мг и 15 мг тирзепатида, соответственно, и 35% (95% ДИ: 30-39) при приеме плацебо. При этом 50% (95% ДИ: 46-54) и 57% (95% ДИ: 53-61) участников в группах 10 мг и 15 мг имели снижение веса тела на 20% или более по сравнению с 3% (95% ДИ: 1-5) в группе плацебо ($P<0,001$ для всех сравнений с плацебо) [119]. По сравнению с плацебо при применении тирзепатида наблюдалось значительное снижение ИМТ и ОТ, при этом средние значения составили -5,89 кг/м² (от -8,97 до -2,81) и -12,31 см (от -13,93 до -10,68), соответственно [120]. При применении тирзепатида наблюдались улучшения всех кардиометаболических показателей (ОТ, систолическое и диастолическое АД, уровень инсулина натощак и уровень липидов).

Метаанализ сравнительных исследований тирзепатида и семаглутида показал, что средняя потеря массы тела составила -11,4% (от -15,3% до -8,27%) и -7,3% (от -8,3% до -6,08%), соответственно, средняя разница составила -4,84 кг (95% ДИ: от -6,21 до -3,47) в пользу тирзепатида [121].

У пациентов с СД 2 типа тирзепатид продемонстрировал положительное влияние на АД, СРБ и липидный профиль [122], а также значительное снижение уровня гликированного гемоглобина и улучшение гликемического контроля [123].

По данным ретроспективного когортного исследования, включившего данные о терапии 140308 пациентов с СД 2 типа [124], лечение тирзепатидом в сравнении с применением арГПП-1 было связано с более низкими рисками смертности от всех причин (скорректированное отношение рисков (скорОР) 0,58; 95% ДИ: 0,45-0,75), крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (скорОР 0,80; 95% ДИ: 0,71-0,91), совокупностью крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин (скорОР 0,76; 95% ДИ: 0,68-0,84), почечными событиями (скорОР 0,52; 95% ДИ: 0,37-0,73), острым повреждением почек (скорОР 0,78; 95% ДИ: 0,70-0,88) и серьезными нежелательными явлениями со стороны почек (скорОР 0,54; 95% ДИ: 0,44-0,67).

В исследовании SUMMIT у пациентов с СНсФВ и ожирением тирзепатид снижал сердечно-сосудистую смертность и количество госпитализаций [125]. Лечение тирзепатидом приводило к снижению си-

столического АД (предполагаемая разница в лечении (ETD) -5 мм рт.ст., 95% ДИ: от -7 до -3; $P<0,001$), уменьшало предполагаемый объем крови (ETD -0,58 л, 95% ДИ: от -0,63 до -0,52; $P<0,001$) и снижало уровни СРБ (ETD -37,2%, 95% ДИ: от -45,7 до -27,3; $P<0,001$). Эти изменения сопровождались увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации (ETD 2,90 мл/мин/1,73 м² год, 95% ДИ: 0,94-4,86; $P=0,004$), уменьшением соотношения альбумина и креатинина в моче (ETD 24 нед., -25,0%, 95% ДИ: от -36 до -13%; $P<0,001$; 52 нед., -15%, 95% ДИ: от -28 до 0,1; $P=0,051$), снижением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (ETD 52 нед., -10,5%, 95% ДИ: от -20,7 до 1,0%; $P=0,07$) и снижением уровня тропонина Т (ETD 52 нед., -10,4%, 95% ДИ: от -16,7 до -3,6; $P=0,003$) [126].

В исследовании 2 фазы SYNERGY-NASH у пациентов с НАЖБП и умеренным или тяжелым фиброзом лечение тирзепатидом в течение 52 нед. было более эффективным, чем плацебо, в отношении разрешения НАЖБП без усугубления фиброза. Процент участников, у которых наблюдалось улучшение по крайней мере на одну стадию фиброза без ухудшения НАЖБП, составил 30% в группе плацебо, 55% в группе тирзепатида 5 мг, 51% в группе тирзепатида 10 мг и 51% в группе тирзепатида 15 мг [127].

Семаглутид показан к применению у взрослых в дополнение к низкокалорийной диете и физической нагрузке для контроля массы тела, включая снижение и поддержание массы тела, у взрослых с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии по крайней мере одной сопутствующей патологии, связанной с ИзМТ, например дисгликемии (предиабет или СД 2 типа), АГ, дислипидемии, синдром обструктивного апноэ сна или ССЗ. Начальная доза составляет 0,25 мг подкожно 1 раз в нед., с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается каждые 4 нед. для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической — 2,4 мг в сут.).

Метаанализ применения подкожного семаглутида 2,4 мг у пациентов с ИзМТ и ожирением без СД 2 типа показал, что по сравнению с плацебо семаглутид вызвал значительную дозозависимую потерю массы тела (средняя разница (MD): -10,09%; 95% ДИ: от -11,84 до -8,33; $p<0,00001$), большее снижение ИМТ (MD: -3,71 кг/м²; 95% ДИ: от -4,33 до -3,09; $p<0,00001$) и ОТ (MD: -8,28 см; 95% ДИ: от -9,51 до -7,04; $p<0,00001$), а также приводил к потере веса более чем на 5, 10, 15 и 20% у большей части пациентов. Кроме того, семаглутид продемонстрировал положительное влияние на АД, СРБ и липидный профиль [128], а также конверсию предиабета в СД 2 типа [129]. Аналогичная эффективность была продемонстрирована в метаанализе, включавшем как пациентов с СД 2 типа, так и без него [130]. Семаглутид 2,4 мг и лираглутид 3,0 мг являются препаратами выбора для

снижения массы тела у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с АГ [128, 131–133]. Применение семаглутида у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² и НАЖБП ассоциировано со снижением уровней аланинаминотрансферазы (MD: 14,07 Ед/л (95% ДИ: от 19,39 до -8,75); $p < 0,001$) и аспартатаминотрансферазы (MD: 6,89 Ед/л (95% ДИ: от 9,14 до -4,63); $p < 0,001$). Также отмечено значительное снижение содержания жира в печени (MD: 4,97% (95% ДИ: от 6,65 до -3,29); $p < 0,001$) и индекса фиброза печени (MD: 0,96 кПа (95% ДИ: от 1,87 до -0,04); $p = 0,04$) [134].

арГПП-1, вероятно, оказывают незначительное влияние на течение ХБП и комплексные исходы со стороны почек [135].

Лираглутид — рекомендуется пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний; начальная доза составляет 0,6 мг подкожно 1 раз в сут., с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее 1 нед. для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической — 3,0 мг в сут.) [136–138]. Лираглутид 3,0 мг обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела [139], однако менее выраженную, чем семаглутид 2,4 мг (по данным метаанализа, применение семаглутида 2,4 мг приводило к средней потере массы тела на 12,47 кг, лираглутида 3,0 мг -5,24 кг [140], приводя к снижению массы тела более, чем на 5% и 10% в 65,3% и 30,7% случаев для лираглутида 3 мг и 86,6% и 75,3% для семаглутида 2,4 мг, соответственно [141]).

Лираглутид 3,0 мг также положительно влияет на динамику кардиометаболических факторов риска на фоне снижения массы тела [131] и может рассматриваться как один из предпочтительных вариантов для пациентов с ИзМТ и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным [132, 133] снижением ССР, значительным снижением риска развития СД 2 типа [142] и благоприятным профилем безопасности и переносимости. Лираглутид 3,0 мг положительно влияет на АД у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с АГ [131–133], однако следует тщательно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов, получающих лираглутид [136–138]. Для лираглутида 3,0 мг было показано снижение содержания жировой ткани в печени у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, однако влияние на печеночные ферменты в различных исследованиях оказалось нейтральным или слабopоложительным [143–145].

Стоит отметить, что после прекращения терапии арГПП-1/ГИП восстановление массы тела пропорционально ее исходной потере. Пациенты, принимавшие лираглутид, набрали в среднем 2,20 кг (95% ДИ: 1,69–2,70, $P < 0,00001$), пациенты, принимавшие семаглутид/тирзепатид, набрали 9,69 кг (95% ДИ: 5,78–13,60, $P < 0,00001$) [146].

арГПП-1/ГИП противопоказаны при медуллярном раке щитовидной железы в анамнезе, в т.ч. семей-

ном, множественной эндокринной неоплазии II типа, тяжелой депрессии, суицидальных мыслях или поведении, в т.ч. в анамнезе, почечной и печеночной недостаточности тяжелой степени, хронической сердечной недостаточности IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA), у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Применение арГПП-1 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка не рекомендуется, поскольку оно связано с транзиторными нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. С осторожностью препараты применяют у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

Орлистат — препарат для лечения ожирения периферического действия, рекомендуется пациентам с ИМТ ≥ 28 кг/м² при наличии коморбидных заболеваний в дозе 120 мг 3 раза в сут. во время еды или не позже 1 ч после приема пищи для снижения массы тела. Разрешенная максимальная длительность непрерывного лечения составляет 4 года [117, 147, 148]. Орлистат, будучи специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечной липазы, оказывает терапевтический эффект в пределах ЖКТ и не обладает системными эффектами: препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (~30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела в среднем на 3,06% (95% ДИ: 3,45–2,67) [118] или -3,07 кг (95% ДИ: от -3,76 до -2,37) [149]. Орлистат способствует также небольшому снижению общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности [150], причем независимо от степени снижения массы тела. Если прием пищи не состоялся или пища не содержит жира, то прием препарата можно пропустить. Применение орлистата у больных с ИзМТ позволяет существенно улучшить профиль факторов риска СД 2 типа, ССЗ и других заболеваний, ассоциированных с ИзМТ, что может благоприятно влиять на прогноз жизни у этой категории больных. Данных, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность или смертность от ССЗ, в настоящее время нет. Важным преимуществом препарата является его периферическое действие только в пределах ЖКТ и отсутствие системных эффектов. Орлистат противопоказан при острых панкреатитах и заболеваниях, сопровождающихся диареей, синдромом хронической мальабсорбции, холестазом. Орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря. С учетом механизма действия, к числу побочных эффектов препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные

Таблица 1

Выбор препаратов для фармакотерапии ИзМТ в зависимости от коморбидной патологии [154]

	Тирзепатид/Семаглутид/ Лираглутид	Орлистат	Сибутрамин, Сибутрамин + МКЦ, Сибутрамин + метформин
Артериальная гипертензия	+	+	-
ИБС, цереброваскулярная болезнь	+	+	-
Хроническая сердечная недостаточность	+		-
Хроническая болезнь почек	+		-
Предиабет/сахарный диабет 2 типа	+		-
МАЗБП	+	+	-
Панкреатиты	+/-	+	+
Медуллярный рак щитовидной железы	-	+	+
Желчнокаменная болезнь	+/-	+/-	+
Холестаз	+	-	+
Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся диареей	+/-	-	+

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза, МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

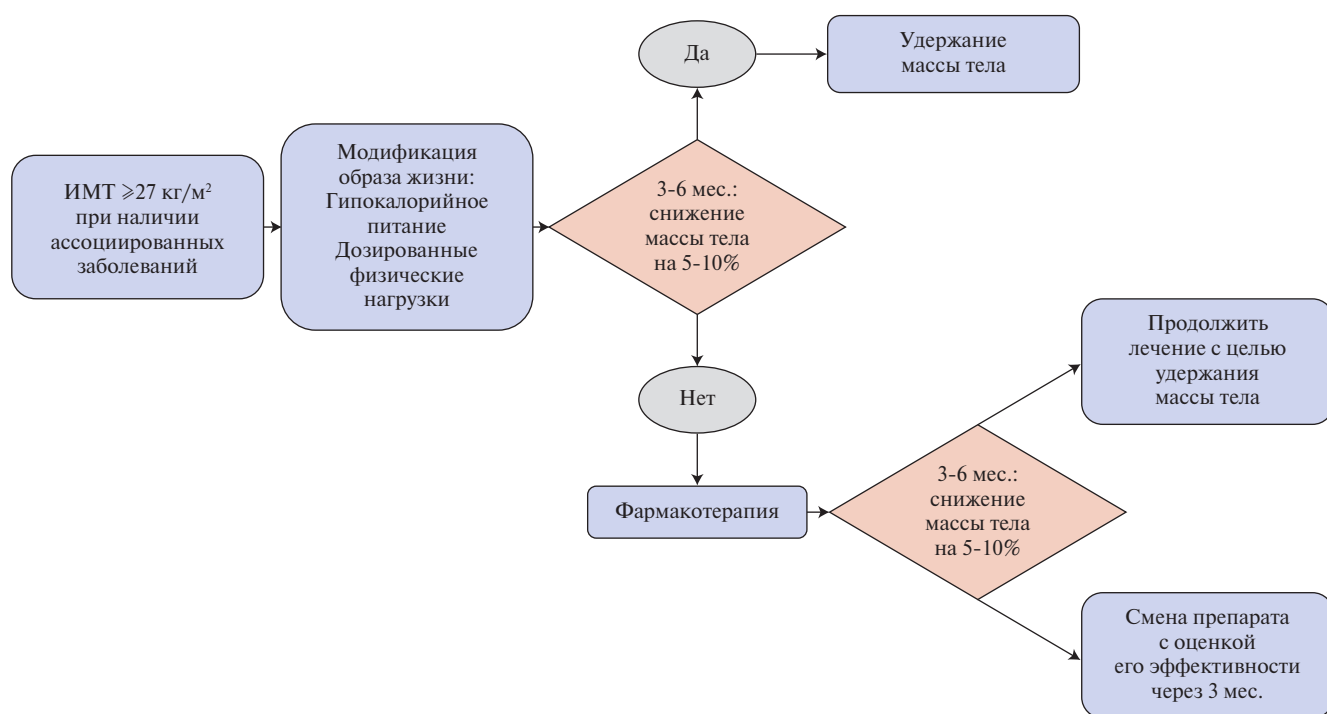


Рис. 1. Алгоритм медикаментозной терапии ИзМТ [154].

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, повышенный метеоризм с некоторым количеством отделяемого. Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема орлистата или перед сном.

Сибутрамин, сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза — препарат для лечения алиментарного

ожирения с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с СД 2 типа и дислипидемией. Однако его негативное влияние на АД, ЧСС и риск развития сердечно-сосудистых осложнений делает его применение малоцелесообразным у большинства пациентов с ИзМТ, т.к. они уже имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [151]. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 1 год [117, 152, 153]. Лечение сибутрамином требует обязательного врачебного наблюдения. Контроль АД и пульса необходим у всех больных до начала лечения, далее с 1-го

Таблица 2

ССР и преимущества препаратов, используемых для снижения веса [155]

Препарат	Комплексные СС исходы	Смерть от СС заболеваний	Нефатальный ИМ	Нефатальный инсульт	САД	ДАД	ЧСС	ЛВП	ЛНП	ТГ	СН	вч-СРБ [156]
Сибутрамин [157]	↑↑	–	↑↑	↑↑	↑↑*	↑↑*	↑↑	НД	НД	НД	НД	НД
Орлистат	НД	НД	НД	НД	↓	↓	НД	↑	–	–	НД	↓
Лираглутид 1,8 мг при СД 2 типа	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓	↑↑	↑↑	–	–	–	↓	↓↓
Лираглутид 3,0 мг для лечения ожирения	– [132]	НД [132]	НД [132]	НД [132]	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓	НД	↓↓
Семаглутид	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	–	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑	↓	↓↓ [158]
Тирзепатид	ожидаются результаты РКИ при ожирении и СД 2 типа ↓ при СД 2 типа СНФВ с ожирением [125]	ожидаются результаты РКИ при ожирении и СД 2 типа ↓ при СД 2 типа СНФВ с ожирением [125]	ожидаются результаты РКИ при ожирении и СД 2 типа	ожидаются результаты РКИ при ожирении и СД 2 типа	↓↓ [119]	↓↓ [119]	↓↓ [119]	↑↑ [119]	↓↓ [119]	↓↓ [119]	↓ при СД 2 типа СНФВ с ожирением [125]	↓↓ [159]
Эксенатид при СД 2 типа	–	↓	–	↓	↓↓	↑↑	↑↑	НД	↓↓	↓↓	↓	↓↓ [160]
Дулаглутид при СД 2 типа	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	–	↑↑	↓↓	НД	НД	↓↓	↓↓ [161]
Ликсисенатид при СД 2 типа	↑	↓	↑	↑	↓↓	НД	↑↑	НД	НД	НД	↓	НД
Метформин при СД 2 типа	↓	↓	↓	↓↓	НД	НД	НД	НД	↓↓	↓↓	НД	↓↓ [161]
Ингибиторы НГЛТ-2 при СД 2 типа	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	–	–	–	–	↓	↓↓ [161]

Примечание: * — в РКИ SCOUT АД в группе сибутрамина снижалось в сравнении с исходным, но было выше, чем в группе плацебо: средние различия САД и ДАД между группами колебались от –0,3 до 1,2 мм рт.ст. и от 0,6 до 1,4 мм рт.ст., соответственно; ↓↓ — статистически значимое снижение; ↑↑ — статистически значимое повышение; ↓ или ↑ — незначимое изменение; "–" — указано/нет изменений; НД — данные не представлены.

Сокращения: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СС — сердечно-сосудистый, ТГ — триглицериды, ЧСС — частота сердечных сокращений.

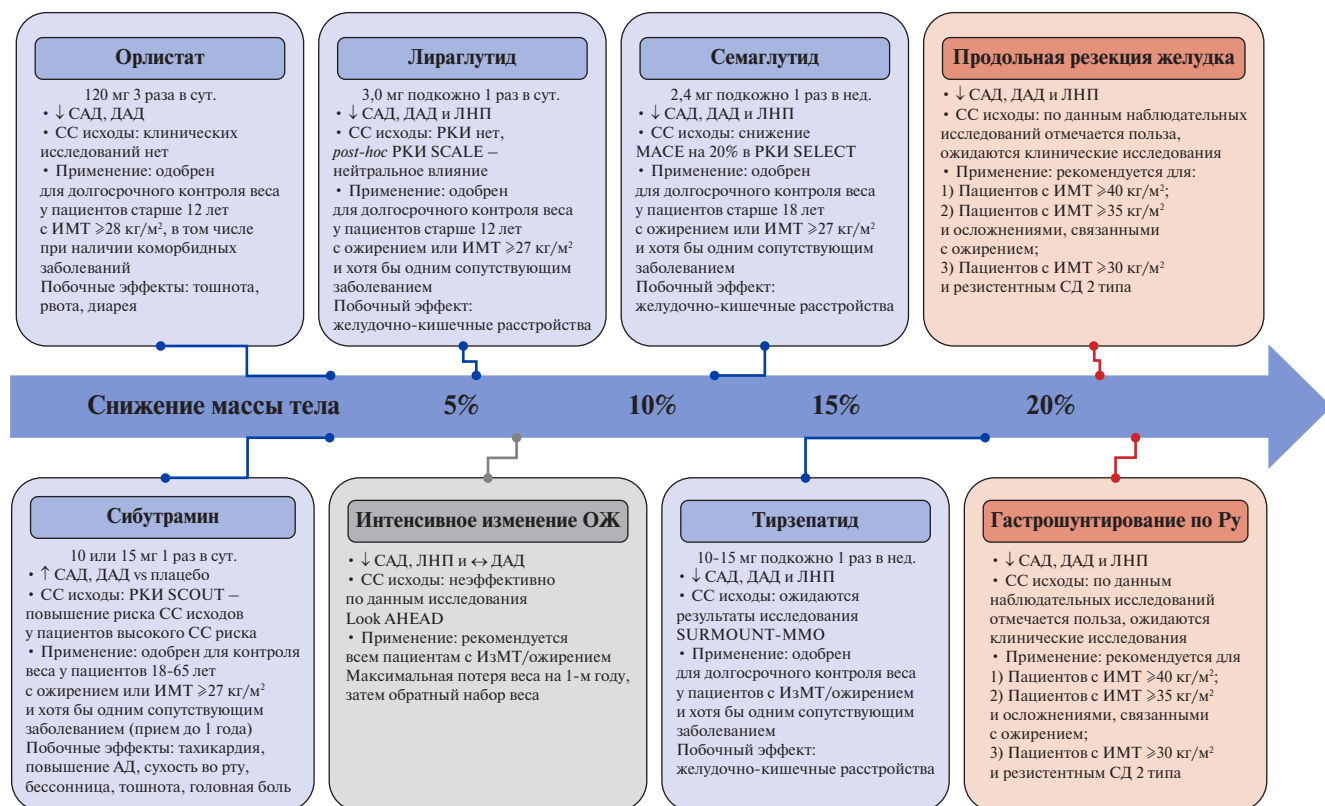


Рис. 2. Текущие данные о влиянии каждого вида вмешательства при ожирении на массу тела, факторы риска ССЗ и сердечно-сосудистые исходы, а также показания к применению этих вмешательств [162].

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИзМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОЖ — ожирение, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистый, MACE — крупные сердечно-сосудистые события.

по 3-й мес. лечения — каждые 2 нед., с 4-го по 6-й мес. — ежемесячно, с 6-го по 12-й мес. — каждые 3 мес. Препарат отменяют при выявлении увеличения ЧСС в покое ≥ 10 уд./мин и/или повышении АД более чем на 10 мм рт.ст. во время двух визитов подряд, а также в случае, если оно при двух повторных измерениях превышает 140/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной АГ. Препарат не может быть назначен пациентам с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), окклюзионными заболеваниями периферических артерий, в возрасте старше 65 лет, при тяжелых поражениях печени

и почек, которые могут встречаться при ожирении, в случае одновременного приема или спустя < 2 нед. после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на центральную нервную систему (в т.ч. антидепрессантов), при серьезных нарушениях питания и психических заболеваниях, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Алгоритмы фармакотерапии ИзМТ и выбора препаратов представлены в таблицах 1, 2 и рисунках 1, 2.

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

Литература/References

1. Danpanichkul P, Suparan K, Kim, D, Wijarnpreecha K. What Is New in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals: From Bench to Bedside. J. Clin. Med. 2024;13:278. doi:10.3390/jcm13010278.
2. Mukhopadhyay P, Ghosh S, Bhattacharjee K, et al. Lean Metabolic Syndrome: A Concept or a Reality? Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(3):303-7. doi:10.4103/ijem.IJEM_639_17. Erratum in: Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(6):868. doi:10.4103/2230-8210.246859.
3. Tang A, Ng CH, Phang PH, et al. Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD — A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(7):1750-60.e12. doi:10.1016/j.cgh.2022.06.029.
4. Wang W, Ren J, Zhou W, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD) and the development of metabolic syndrome: a retrospective study. Sci Rep. 2022;12(1):10977. doi:10.1038/s41598-022-14701-0.
5. Osadnik K, Osadnik T, Gierlotka M, et al. Metabolic syndrome is associated with similar long-term prognosis in those living with and without obesity: an analysis of 45615 patients from the nationwide LIPIDOGAM 2004-2015 studies. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(12):1195-204. doi:10.1093/eurjpc/zwad101.
6. Sanyal D. Lean Metabolic Syndrome: An Emerging Concept. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(3):301-2. doi:10.4103/2230-8210.236782.

7. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011;378:826-37. doi:10.1016/S0140-6736(11)60812-X.
8. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, et al. Obesity. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3:17034. doi:10.1038/nrdp.2017.34.
9. Bray MS, Loos R, McCaffery J, Ling C, et al. The The Conference Working Group NIH working group report—using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity*. 2016;24:14-22. doi:10.1002/oby.21381.
10. Elks CE, Hoed MD, Zhao JH, et al. Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression. *Front. Endocrinol.* 2012;3:29. doi:10.3389/fendo.2012.00029.
11. Winkler TW, Justice AE, Graff M, et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS Genet.* 2015;11:e1005378. doi:10.1371/journal.pgen.1005378.
12. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518:197-206. doi:10.1038/nature14177.
13. Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec. Adv. Integr. Anat. Evol. Biol.* 1940;78:149-72. doi:10.1002/ar.1090780203.
14. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther.* 2020;11:1199-216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y.
15. Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, et al. Glucagon-Like Peptide-1-Responsive Catecholamine Neurons in the Area Postrema Link Peripheral Glucagon-Like Peptide-1 with Central Autonomic Control Sites. *J. Neurosci.* 2003;23:2939-46. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-07-02939.2003.
16. Morton G, Schwartz M. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int. J. Obes.* 2001;25:S56-S62. doi:10.1038/sj.ijo.0801915.
17. Badman MK. The Gut and Energy Balance: Visceral Allies in the Obesity Wars. *Science*. 2005;307:1909-14. doi:10.1126/science.1109951.
18. Kuo LE, Kittliska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat. Med.* 2007;13:803-11. doi:10.1038/nm1611.
19. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:3419-23. doi:10.1210/jcem.81.9.8784108.
20. Krashes MJ, Koda S, Ye C, et al. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011;121:1424-8. doi:10.1172/JCI46229.
21. Chen Y, Lin Y-C, Zimmerman C, et al. Hunger neurons drive feeding through a sustained, positive reinforcement signal. *eLife*. 2016;5:e18640. doi:10.7554/eLife.18640.
22. Betley JN, Xu S, Cao ZFH, et al. Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. *Nat. Cell Biol.* 2015;521:180-5. doi:10.1038/nature14416.
23. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-9. doi:10.2337/diabetes.50.8.1714.
24. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, et al. Enhanced Weight Loss With Pramlintide/ Metreleptin: An Integrated Neurohormonal Approach to Obesity Pharmacotherapy. *Obesity*. 2009;17:1736-43. doi:10.1038/oby.2009.184.
25. Müller T, Nogueiras R, Andermann M, et al. Ghrelin. *Mol. Metab.* 2015;4:437-60. doi:10.1016/j.molmet.2015.03.005.
26. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nat. Cell Biol.* 2001;409:194-8. doi:10.1038/35051587.
27. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60. doi:10.1038/45230.
28. Wang W, Tao Y-X. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Volume 140. Elsevier BV; Amsterdam, The Netherlands: 2016. Ghrelin Receptor Mutations and Human Obesity; pp. 131-50.
29. Holst B. Ghrelin receptor mutations — too little height and too much hunger. *J. Clin. Invest.* 2006;116:637-41. doi:10.1172/JCI27999.
30. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of Ghrelin Impairs neither Growth nor Appetite. *Mol. Cell. Biol.* 2003;23:7973-81. doi:10.1128/MCB.23.22.7973-7981.2003.
31. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:4679-84. doi:10.1073/pnas.0305930101.
32. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1623-30. doi:10.1056/NEJMoa012908.
33. Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin Increases Energy Intake in Cancer Patients with Impaired Appetite: Acute, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:2832-6. doi:10.1210/jc.2003-031768.
34. Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav. Pharmacol.* 2005;16:297-313. doi:10.1097/00008877-200509000-00004.
35. Pertwee RG. Pharmacological Actions of Cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005;168:1-51. doi:10.1007/3-540-26573-2_1.
36. Richey JM, Woolcott O. Revisiting the Endocannabinoid System and Its Therapeutic Potential in Obesity and Associated Diseases. *Curr. Diabetes Rep.* 2017;17:99. doi:10.1007/s11892-017-0924-x.
37. Sekar R, Wang L, Chow BKC. Central Control of Feeding Behavior by the Secretin, PACAP, and Glucagon Family of Peptides. *Front. Endocrinol.* 2017;8:18. doi:10.3389/fendo.2017.00018.
38. Li Y, Schnabl K, Gabler S-M, et al. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiety. *Cell*. 2018;175:1561-74.e12. doi:10.1016/j.cell.2018.10.016.
39. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology*. 9th ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2019.
40. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol. Behav.* 1988;44:645-9. doi:10.1016/0031-9384(88)90330-7.
41. Grill HJ, Hayes MR. Hindbrain Neurons as an Essential Hub in the Neuroanatomically Distributed Control of Energy Balance. *Cell Metab.* 2012;16:296-309. doi:10.1016/j.cmet.2012.06.015.
42. Roman CW, Derkach VA, Palmiter RD. Genetically and functionally defined NTS to PBN brain circuits mediating anorexia. *Nat. Commun.* 2016;7:11905. doi:10.1038/ncomms11905.
43. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr. Rev.* 2017;38:267-96. doi:10.1210/er.2017-00111.
44. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(Suppl. 1):5-21. doi:10.1111/dom.13129.
45. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993;91:301-7. doi:10.1172/JCI116186.
46. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995;136:3585-96. doi:10.1210/endo.136.8.7628397.
47. Butler PC, Chou J, Carter WB, et al. Effects of Meal Ingestion on Plasma Amylin Concentration in NIDDM and Nondiabetic Humans. *Diabetes*. 1990;39:752-6. doi:10.2337/diab.39.6.752.
48. Li Z, Kelly L, Gergi I, et al. Hypothalamic Amylin Acts in Concert with Leptin to Regulate Food Intake. *Cell Metab.* 2015;22:1059-67. doi:10.1016/j.cmet.2015.10.012.
49. Miettlicki-Baase EG, Reiner DJ, Cone J, et al. Amylin Modulates the Mesolimbic Dopamine System to Control Energy Balance. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:372-85. doi:10.1038/npp.2014.180.
50. Whiting L, McCutcheon J, Boyle CN, et al. The area postrema (AP) and the parabrachial nucleus (PBN) are important sites for salmon calcitonin (sCT) to decrease evoked phasic dopamine release in the nucleus accumbens (NAc). *Physiol. Behav.* 2017;176:9-16. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.023.
51. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995;270:26746-9. doi:10.1074/jbc.270.45.26746.
52. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1321. doi:10.3390/ijms18061321.
53. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: A manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13:103. doi:10.1186/1475-2840-13-103.
54. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.* 2004;10:524-9. doi:10.1038/nm1029.
55. Hivert M-F, Sullivan L, Fox CS, et al. Associations of Adiponectin, Resistin, and Tumor Necrosis Factor- α with Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:3165-72. doi:10.1210/jc.2008-0425.
56. Zaidi SI, Shirwany TA. Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity. *J. Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(3):552-5.
57. Su K-Z, Li Y-R, Zhang D, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 2019;10:1399. doi:10.3389/fphys.2019.01399.
58. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Fibrokinases: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front. Physiol.* 2020;11:578966. doi:10.3389/fphys.2020.578966.
59. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J. Clin. Invest.* 2013;123:3404-8. doi:10.1172/JCI67803.
60. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1500-8. doi:10.1056/NEJMoa0808718.
61. Warwick PM, Busby R. Influence of mild cold on 24 h energy expenditure in 'normally' clothed adults. *Br. J. Nutr.* 1990;63:481-8. doi:10.1079/BJN19900135.
62. Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat. Commun.* 2013;4:2019. doi:10.1038/ncomms3019.
63. Lee P, Brychta RJ, Linderman J, et al. Mild cold exposure modulates fibroblast growth factor 21 (FGF21) diurnal rhythm in humans: Relationship between FGF21 levels, lipolysis, and cold-induced thermogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:E98-E102. doi:10.1210/jc.2012-3107.
64. Correa-Burrows P, Rogan J, Blanco E, et al. Resolving early obesity leads to a cardiometabolic profile within normal ranges at 23 years old in a two-decade prospective follow-up study. *Sci Rep.* 2021;11(1):18927. doi:10.1038/s41598-021-97683-9.
65. Gutin I. In BMI We Trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health. *Soc Theory Health.* 2018;16(3):256-71. doi:10.1057/s41285-017-0055-0.

66. Bray GA. Beyond BMI. *Nutrients*. 2023;15(10):2254. doi:10.3390/nu15102254.
67. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-9. doi:10.1038/ijo.2010.5.
68. Khanna D, Peltzer C, Kahar P, Parmar MS. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus*. 2022;14(2):e22119. doi:10.7759/cureus.22119.
69. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
70. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*. 2008;9(4):312-25. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00411.x.
71. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
72. Campana EMG, Brandão AA. Waist Circumference: A Parameter of Vascular Health. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(2):265-6. English, Portuguese. doi:10.36660/abc.20220508.
73. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, et al. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ*. 2020;370:m3324. doi:10.1136/bmj.m3324.
74. Bosomworth NJ. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Can Fam Physician*. 2019;65(6):399-408.
75. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360-5. doi:10.1097/MCO.0000000000000485.
76. Mawaddatina T, Budihastuti UR, Rahayu D. Waist circumference, hip circumference, arm span, and waist-to-hip ratio high risk of polycystic ovarian syndrome. *Scott Med J*. 2021;66(4):186-90. doi:10.1177/00369330211043206.
77. Parker ED, Pereira MA, Stevens J, Folsom AR. Association of hip circumference with incident diabetes and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(7):837-47. doi:10.1093/aje/kwn395.
78. Lanfer A, Mehlig K, Heitmann BL, Lissner L. Does change in hip circumference predict cardiovascular disease and overall mortality in Danish and Swedish women? *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):957-63. doi:10.1002/oby.20604.
79. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1083-9. doi:10.1038/oby.201138.
80. Tur JA, Bibiloni MDM. Anthropometry, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Human. *Nutrients*. 2019;11(8):1891. doi:10.3390/nu11081891.
81. Zamaninour N, Ansar H, Pazouki A, Kabir A. Relationship Between Modified Body Adiposity Index and A Body Shape Index with Biochemical Parameters in Bariatric Surgery Candidates. *Obes Surg*. 2020;30(3):901-9. doi:10.1007/s11695-019-04256-x.
82. Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, et al. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(6):1660-7. doi:10.1007/s00125-012-2499-z.
83. Chang H, Simonsick EM, Ferrucci L, Cooper JA. Validation study of the body adiposity index as a predictor of percent body fat in older individuals: findings from the BLSA. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(9):1069-75. doi:10.1093/gerona/glt165.
84. Mynt PK, Kwok CS, Luben RN, et al. Body fat percentage, body mass index and waist-to-hip ratio as predictors of mortality and cardiovascular disease. *Heart*. 2014;100(20):1613-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-305816.
85. Burton RF. The waist-hip ratio: a flawed index. *Ann Hum Biol*. 2020;47(7-8):629-31. doi:10.1080/03014460.2020.1820079.
86. Haufs MG, Zöllner YF. Waist-Hip Ratio More Appropriate Than Body Mass Index. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(39):659. doi:10.3238/arztebl.2020.0659a.
87. Jayedi A, Soltani S, Mottagh SZ, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2022;376:e067516. doi:10.1136/bmj-2021-067516.
88. Cao Q, Yu S, Xiong W, et al. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11639. doi:10.1097/MD.00000000000011639.
89. Wang Y, Mao L, Zhang X. Waist-hip ratio is an independent predictor of moderate-to-severe OSA in nonobese males: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):151. doi:10.1186/s12890-022-01886-3.
90. Xu Y, Li X, Hu T, et al. Neck circumference as a potential indicator of pre-sarcopenic obesity in a cohort of community-based individuals. *Clin Nutr*. 2024;43(1):11-7. doi:10.1016/j.clnu.2023.11006.
91. Luo Y, Ma X, Shen Y, et al. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. *Endocrine*. 2017;55(3):822-30. doi:10.1007/s12020-016-1151-y.
92. Padilha CM, Pescuma JMS, Rodrigues ALCC, et al. Neck circumference as a marker of body adiposity in young to middle-aged adults. *Nutrition*. 2022;93:111496. doi:10.1016/j.nut.2021.111496.
93. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;35(2):81-97. doi:10.1111/cpf.12152.
94. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021;13(8):2493. doi:10.3390/nu13082493.
95. Coëffier M, El Machkouri M, L'Huillier C, et al. Accuracy of bioimpedance equations for measuring body composition in a cohort of 2134 patients with obesity. *Clin Nutr*. 2022;41(9):2013-24. doi:10.1016/j.clnu.2022.07.032.
96. Karchynskaya V, Kopcakova J, Klein D, et al. Is BMI a Valid Indicator of Overweight and Obesity for Adolescents? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4815. doi:10.3390/ijerph17134815.
97. Mazahery H, von Hurst PR, McKinlay CJD, et al. Air displacement plethysmography (peapod) in full-term and pre-term infants: a comprehensive review of accuracy, reproducibility, and practical challenges. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018;4:12. doi:10.1186/s40748-018-0079-z.
98. Kuriyan R, Thomas T, Ashok S, et al. A 4-compartment model based validation of air displacement plethysmography, dual energy X-ray absorptiometry, skinfold technique & bio-electrical impedance for measuring body fat in Indian adults. *Indian J Med Res*. 2014;139(5):700-7.
99. Golja P, Robič Pikel T, Zdešar Kotnik K, et al. Direct Comparison of (Anthropometric) Methods for the Assessment of Body Composition. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):183-92. doi:10.1159/000508514.
100. Heymsfield SB, Ebbling CB, Zheng J, et al. Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev*. 2015;16(4):282-94. doi:10.1111/obr.12261.
101. Liu X, He M, Li Y. Adult obesity diagnostic tool: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(17):e37946. doi:10.1097/MD.00000000000037946.
102. Nabasenja C, Barry K, Nelson T, et al. Imaging individuals with obesity. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2022;53(2):291-304. doi:10.1016/j.jmir.2022.02.003.
103. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):271-8. doi:10.1093/ajcn/80.2.271.
104. Thomas EL, Brynes AE, McCarthy J, et al. Visceral adipose tissue volume measured by single-slice MRI at the L4-L5 level is closely correlated with total visceral adipose tissue volume. *International Journal of Obesity*. 2002;26:535-8. doi:10.1038/sj.ijo.0801937.
105. Cypress AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):143-9. doi:10.1097/MED.0b013e328337a81f.
106. Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med*. 2010;51(1):18-23. doi:10.1016/j.ypmed.2010.03.016.
107. Ghimire P, Sankari A, Antoine MH, et al. Obesity-Hypoventilation Syndrome. [Updated 2025 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542216/>.
108. Oreopoulos A, Padwal R, McAlister FA, et al. Association between obesity and health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(9):1434-41. doi:10.1038/ijo.2010.73.
109. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477. doi:10.1136/bmj.j477.
110. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
111. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. doi:10.1186/1471-2458-9-88.
112. Rao S, Pandey A, Garg S, et al. Effect of Exercise and Pharmacological Interventions on Visceral Adiposity: A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):211-24. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.019.
113. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187-94. doi:10.1007/s13679-017-0262-y.
114. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(10):1001-11. doi:10.1111/obr.12433.
115. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, et al. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(6):1249-58. doi:10.1038/s41366-021-00788-4.
116. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):965-85. doi:10.1007/s00125-023-05894-8.
117. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-9. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25. Erratum in: *BMJ*. 2007;335(7629). doi:10.1136/bmj.39406.519132.AD.
118. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024;403(10434):e21-e31. doi:10.1016/S0140-6736(24)00351-9.
119. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
120. Kommu S, Sharma PP, Gabor RM. Efficacy and Safety of Tirzepatide on Weight Loss in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Rev*. 2025:e13961. doi:10.1111/obr.13961.

121. Wen J, Syed B, Nadora D, et al. Tirzepatide Versus Semaglutide on Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(3):e70045. doi:10.1002/edm.270045.
122. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-55. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
123. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10402):613-26. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
124. Chuang MH, Chen JY, Wang HY, et al. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2427258. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.27258.
125. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-37. doi:10.1056/NEJMoa2410027.
126. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat Med.* 2025;31(2):544-51. doi:10.1038/s41591-024-03374-z.
127. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943.
128. Gao X, Hua X, Wang X, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:935823. doi:10.3389/fphar.2022.935823.
129. Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2396-405. doi:10.2337/dc21-1785.
130. Zhang R, Hou QC, Li BH, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1132004. doi:10.3389/fendo.2023.11320.
131. de Oliveira Almeida G, Nienkötter TF, Balieiro CCA, et al. Cardiovascular Benefits of GLP-1 Receptor Agonists in Patients Living with Obesity or Overweight: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2024;24(4):509-21. doi:10.1007/s40256-024-00647-3.
132. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al.; Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight, or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):734-9. doi:10.1111/dom.13125.
133. Leite AR, Angélico-Gonçalves A, Vasques-Nóvoa F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular events in overweight or obese adults without diabetes: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1676-80. doi:10.1111/dom.14707.
134. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, Joshi SR. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(10):102849. doi:10.1016/j.dsx.2023.102849.
135. Natale P, Green SC, Tuncicliffe DJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;2(2):CD015849. doi:10.1002/14651858.CD015849.pub2.
136. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
137. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes.* 2012;36(6):843-54.
138. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99.
139. Lin Q, Xue Y, Zou H, et al. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(12):1461-9. doi:10.1080/17512433.2022.2130760.
140. Xie Z, Yang S, Deng W, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1463-76. doi:10.2147/CLEP.S391819.
141. Deng Y, Park A, Zhu L, et al. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221108064. doi:10.1177/20406223221108064.
142. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7. Erratum in: *Lancet.* 2017;389(10077):1398. doi:10.1016/S0140-6736(17)30705-5.
143. Song T, Jia Y, Li Z, et al. Effects of Liraglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2021;12(6):1735-49. doi:10.1007/s13300-021-01072-4.
144. Kalogirou MS, Patoulas D, Haidich AB, et al. Liraglutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2021;45(3):101568.
145. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 2021;11(2):73. doi:10.3390/metabo11020073.
146. Berg S, Stickle H, Rose SJ, Nemec EC. Discontinuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists and body habits: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2025:e13929. doi:10.1111/obr.13929.
147. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, et al. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Overweight White Men Aged 40-64 Years. *Am J Epidemiol.* 1999;149(6):491-03.
148. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-61.
149. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):53-64. doi:10.1080/17512433.2020.1698291.
150. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Reiner Ž, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2017;122:53-65. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.022.
151. Wilding JP, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: a review. *Obesity reviews.* 2021;22(1):e13112.
152. James W, Philip T. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *European heart journal.* 2005; supplements 7.suppl_L: L44-L48.
153. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11(4):335-43.
154. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
155. Bramante CT, Raatz S, Bomberg EM, et al. Cardiovascular Risks and Benefits of Medications Used for Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:883. doi:10.3389/fendo.2019.00883.
156. Liu L, Li Z, Ye W, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2024;79:103020. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103020.
157. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010;363(10):905-17. doi:10.1056/NEJMoa1003114.
158. Masson W, Lobo M, Nogueira JP, et al. Anti-inflammatory effect of semaglutide: updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1379189. doi:10.3389/fcvm.2024.1379189.
159. Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The Cardiovascular Effect of Tirzepatide: A Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Agonist. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):213-22. doi:10.12997/jla.2023.12.3.213.
160. Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Ferns GA. Treatment with GLP1 receptor agonists reduce serum CRP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* 2017;31(7):1237-42. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.022.
161. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A "promised land" in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications.* 2020;34(12):107723. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
162. Usman MS, Davies M, Hall ME, et al. The cardiovascular effects of novel weight loss therapies. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5036-48. doi:10.1093/eurheartj/ehad664.



Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме

Кобалава Ж.Д.¹, Конради А.О.², Недогода С.В.³

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз артериальной гипертензии тела при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии артериальной гипертензии, а также сердечно-сосудистых преимуществах препаратов, используемых для терапии артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ²ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vb-inmfo@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АТ II — ангиотензин II, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТЗ — гидрохлоротиазид, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналовая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССО — сердечно-сосудистый риск, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ХБП — хроническая болезнь почек, PPAR-γ — рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором гамма.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6536. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6536. EDN: WXIARG

Hypertension in metabolic syndrome

Kobalava Zh. D.¹, Konradi A. O.², Nedogoda S. V.³

This article analyzes current concepts of the pathogenesis, diagnosis, and impact on the prognosis of hypertension in metabolic syndrome. An overview of current diagnostic potential, non-drug and drug therapy for hypertension, as well as the cardiovascular benefits of drugs used to treat hypertension in metabolic syndrome is provided.

Keywords: hypertension, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Диагностика и лечение артериальной гипертензии (АГ) у лиц с метаболическим синдромом (МС) проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1], поэтому представляется целесообразным более подробно остановиться на важных особенностях коррекции повышенного артериального давления (АД) у этого фенотипа пациентов.

Эпидемиология

Существует положительная линейная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и риском разви-

тия гипертонии, которая прослеживается уже с подросткового возраста [2].

Повышение АД — один из наиболее часто встречающихся компонентов МС [3]. У лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у тех, кто имеет нормальный вес. По данным эпидемиологических исследований прибавка в весе на каждые 4,5 кг приводит к повышению систолического АД на 4,2–4,4 мм рт.ст. [4].

В исследовании Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study АГ имела место более

чем у 80% пациентов с МС, причем в этой группе имело место повышение риска общей смертности [5]. Важно отметить, что в этом исследовании у пациентов без МС, но при наличии у них маскированной АГ, АГ "белого халата" и просто АГ при наблюдении в течение 10 лет отмечалась более высокая частота возникновения МС [6].

В исследовании Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) study у 34% пациентов с АГ имелся МС в сочетании с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. В крупном исследовании French population study частота развития МС возрастала по мере повышения уровня АД [8].

Особенности патогенеза

Ключевыми механизмами повышения АД при МС являются инсулинорезистентность (ИР), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) [2, 9–12], задержка натрия [13]. Это происходит на фоне изменения активности предсердного натрийуретического пептида [14, 15].

ИР вызывает активацию САС (один из механизмов увеличения частоты сердечных сокращений), РААС (за счет ангиотензина II (АТ II)) и уменьшает продукцию оксида азота [16–19]. Другими важными механизмами патогенеза АГ при МС являются активация системы гипоталамус-надпочечники, повышение уровня лептина, нарушение барорефлекторной регуляции и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [13, 16, 20]. При избыточной массе тела и ожирении усилена реабсорбция натрия в почках [21] и негативное влияние на почки висцеральных жировых отложений [22–26].

ИР. ИР способствует повышению уровня АД за счет влияния на активность центральной симпатической нервной системы и РААС [27], задержки натрия почками [28] и уменьшения инсулин-опосредованной вазодилатации [29].

Воспаление. С-реактивный белок (СРБ) преимущественно образуется в печени в ответ на интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), является маркером системного воспалительного процесса и также может быть использован для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) и эффективности вмешательств [30]. Ряд исследований продемонстрировал связь между повышенным уровнем СРБ, повышением АД [31] и развитием АГ [32]. У относительно здоровых людей повышение пульсового АД на 10 мм рт.ст. ассоциировано с повышением уровня СРБ на 12–15% [33].

Адиопонектин продуцируется адипоцитами и обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, а также модулирует обмен липидов и углеводов [34]. Чем ниже уровень адиопонектина, тем выше уровень систолического АД [35].

Снижение уровня адиопонектина наблюдается при ожирении, АГ, ишемической болезни сердца, сахарном диабете (СД) 2 типа и является предиктором риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [36–38].

ФНО- α не только является маркером воспаления, но и связан с развитием ИР и таким образом влияет на уровень АД [39]. ИЛ-6 имеет положительную корреляцию с ССР, ишемической болезнью сердца, инсультом и сердечной недостаточностью (СН) [40].

Активация РААС. Жировая ткань обладает собственной РААС и адипоциты синтезируют все ее компоненты, активируют рецепторы АТ II, повышая их аффинность к паракринному АТ II [2, 41]. Доказана прямая взаимосвязь между уровнем АТ II, активностью ренина, ангиотензинпревращающего фермента плазмы и альдостерона с ИМТ [42, 43].

Активация САС. Повышение активности САС от центрального до рецепторного уровня является следствием ИР, лептинорезистентности, повышения уровня АТ II, свободных жирных кислот, внутривисцерального давления и активации почечных механорецепторов и нарушения барорефлекторной регуляции [44–50].

Нарушения барорефлекторной регуляции тесно связаны с изменением уровня лептина [51, 52] и активностью рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [53].

Лептинорезистентность. Лептин, секретируемый адипоцитами, обладает прессорным эффектом [54, 55] за счет периферической вазоконстрикции, задержки натрия и повышения уровня адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона [56]. Также лептин активирует рецепторы гипоталамуса для регуляции энергетического баланса через снижение аппетита и повышение энерготрат за счет активации САС [57]. При избыточной массе тела стимулирующий эффект лептина на активность САС в значительной мере обусловлен активацией АТ II [58].

СОАС. Ассоциация между избыточной массой тела, обструктивным апноэ сна и АГ, особенно резистентной АГ, хорошо известна [59]. СОАС играет одну из ведущих ролей в повышении АД или отсутствия его снижения в ночное время и связано с повышением риска ССО (особенно инсульта) и общей смертностью. Всем пациентам с ожирением рекомендуется проведение суточного мониторинга АД (оценка АД в ночное время) и ночной оксиметрии. Снижение веса ассоциировано со снижением степени тяжести СОАС (определяется по значению индекса апноэ-гипопноэ — количество дыхательных событий за час сна) [60]. ИМТ является важным независимым показателем степени десатурации кислорода при СОАС [61, 62]. При наличии храпа и СОАС уменьшение массы тела на 10% от исходной может улучшить параметры дыхания на 50%, что сопровождается переходом в более легкую степень тяжести заболевания. В ряде случаев при неосложненном храпе достаточно

Таблица 1

Особенности ведения пациентов с МС в рамках развития континуума от АГ к СН

Характеристики АГ у пациентов с метаболическими нарушениями в континууме: ожирение → МС → СД → СНсФВ	Влияние на тактику ведения
Увеличенная окружность плеча	Измерение АД с использованием манжеты большего размера (обычно обозначается L (32-42 см) или комбинация двух размеров M-L (22-42 см))
Более выраженное повышение систолического АД, высокое пульсовое давление	Комбинированная терапия практически у всех пациентов, начало лечения с двух препаратов
Повышенная вариабельность АД	Использование препаратов длительного действия
Повышенное ночное АД, отсутствие ночного снижения АД	Применение препаратов длительного действия. Адекватная терапия тиазидоподобными диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и при необходимости петлевыми диуретиками. Профилактика и лечение СОАС
Солечувствительность АГ, гиперволемия	Использование тиазидоподобных диуретиков
Повышенный риск гиперкалиемии	Периодический контроль уровня калия
Ортостатическая и постпрандиальная гипотензия	Необходимость измерения АД в положении стоя и после еды, коррекция интенсивности терапии
Трудности в достижении целевого АД, частая резистентная АГ	Использование нескольких групп антигипертензивных препаратов, включая бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Более частое "скрытое повышение АД" по сравнению с общей популяцией	Проведение внеофисных измерений АД, особенно у пациентов с диабетом и повышенным АД

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна.

уменьшить массу тела на 5-7% для того, чтобы полностью устранить храп без каких-либо прочих вмешательств. Кроме того, снижение веса может способствовать снижению риска ССО, хотя крупномасштабные контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют [59]. Эффективным вмешательством для уменьшения выраженности обструктивного апноэ сна является РАР (ПАП)-терапия (неинвазивная вентиляция легких с созданием положительного давления в дыхательных путях (Positive Airway Pressure)), помимо этого, она незначительно (на 1-2 мм рт.ст.) снижает АД [63, 64]. РАР (ПАП)-терапия показана при любой форме СОАС при наличии симптомов дневной сонливости, а также выявленных при обследовании коморбидных заболеваниях (АГ, ишемической болезни сердца или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе) [65]. Существуют данные о положительном влиянии данного метода терапии на уровень ИР при МС в сочетании с СОАС, а также о возможном влиянии на риск сердечно-сосудистых событий [66, 67]. В случае непереносимости или отказа от РАР (ПАП)-терапии необходимо рассмотреть вопрос о назначении ортодонтического лечения апноэ сна или позиционной терапии для взрослых пациентов с МС и СОАС [68, 69].

Особенности течения

Наличие МС является независимым фактором риска плохого контроля АД [70]. В исследовании Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease (GOOD) study менее трети пациентов с МС достигли целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. [71].

При этом у пациентов с МС имеется более выраженное поражение органов-мишеней (гипертро-

фия левого желудочка (ГЛЖ), развитие диастолической дисфункции миокарда, повышение сосудистой жесткости, альбуминурия, ретинопатия, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии) [72-76].

Особенности диагностики

При окружности плеча >32 см необходимо использовать манжеты большего размера, в т.ч. при проведении суточного мониторинга АД. Для измерения АД у пациентов с МС необходима манжета большого размера (L) (32-42 см) или комбинированная манжета среднего и большого размера (M/L) (22-42 см). Размер манжетки тонометра должен соответствовать окружности плеча: охватывать не менее 80% окружности и не менее 40% длины плеча. В таблице 1 представлены особенности ведения пациентов при МС в рамках развития континуума от АГ к СН.

Особенности лечения

Всем пациентам с АГ при МС следует проводить немедикаментозное лечение, направленное на существенную модификацию образа жизни, в частности, включающее снижение веса, уменьшение потребления соли, повышение физической активности.

Если снижение веса не может быть достигнуто немедикаментозными методами, следует рассмотреть возможность медикаментозного лечения (предпочтительно с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 из-за его более высокой эффективности в снижении веса и, следовательно, большего снижения АД) или бариатрической хирургии [77].

Пациент с МС в подавляющем большинстве случаев относится к категории высокого и очень высокого риска, что предопределяет необходимость использования комбинированной антигипертензивной терапии со старта лечения [1]. Также, исходя из того, что прибавка на каждый килограмм избыточного веса сопровождается повышением АД на 1 мм рт.ст. и практически у всех пациентов имеется один или несколько факторов, затрудняющих контроль АД (ГЛЖ, ИМТ/ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП), предиабет/СД 2 типа, малоподвижный образ жизни) [78, 79], целесообразно использовать полнodosовые комбинации антигипертензивных препаратов.

Как правило, у пациента с АГ и МС помимо метаболически синдемических заболеваний (ИМТ/ожирение, нарушения липидного обмена, ХБП, неалкогольная жировая болезнь печени) имеется и другая коморбидная патология (хроническая СН, СОАС, гиперурикемия, патология опорно-двигательного аппарата, поликистоз яичников), что необходимо учитывать при выборе антигипертензивной терапии. Поэтому можно сформулировать принципы рациональной антигипертензивной терапии при МС [80]. Она должна помимо стандартных целей (достижение целевого АД, органопroteкции, снижения риска развития СН, СД 2 типа, ССО и смерти):

- уменьшать ИР;
- уменьшать низкоинтенсивное неинфекционное воспаление;
- стабилизировать/снижать массу тела;
- оказывать положительное влияние на адипокины (лептин, грелин, резистин, адипонектин);
- способствовать коррекции имеющихся нарушений липидного и пуринового обмена;
- снижать гиперактивацию САС и РААС;
- увеличивать выведения натрия;
- оказывать положительное влияние на протромбогенный статус;
- снижать частоту эпизодов СОАС.

Констатируя необходимость комбинированной антигипертензивной терапии при МС, важно понимать хорошо изученные возможности монотерапии конкретными классами препаратов, поскольку их положительные или отрицательные свойства будут проявляться при их использовании в комбинациях.

Диуретики

В *post hoc* анализах исследования Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) при разделении пациентов в зависимости от ИМТ (<25, 25-29,9, >30 кг/м²) более выраженное снижение во всех группах было выявлено при использовании хлорталидона в равнении с лизиноприлом и амлодипином [81], но при этом он вызывал повышение уровня глюкозы натощак, а при наличии МС увеличивал частоту развития СД 2 типа [82-84], но без отрицательного влияния на ССР [85, 86].

Похожие результаты были получены в исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), в котором на терапии хлорталидоном при развитии СД 2 типа не было выявлено повышения общей и сердечно-сосудистой смертности [87].

В исследовании International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) частота развития СД 2 типа была достоверно ниже при сравнении с ко-амилоридом (4,3% vs 5,6%, $p=0,023$) [88]. В исследовании The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) применение гидрохлоротиазида (ГХТЗ) также повышало риск развития СД 2 типа, причем даже при использовании низких доз [89]. В то же время в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) у нелеченных пациентов с АГ на терапии ГХТЗ не было выявлено повышения частоты развития СД 2 типа [90]. По результатам метаанализа диуретики имели наиболее негативный эффект в отношении повышения риска развития СД 2 типа по сравнению с бета-адреноблокаторами (ББ), антагонистами кальция (АК) и блокаторами РААС [91].

В исследовании Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial СД 2 типа, развившийся на фоне антигипертензивной терапии, ассоциировался с более высокой сердечно-сосудистой смертностью, особенно при СН по сравнению с лицами без СД 2 типа, но она была ниже, чем у пациентов с имеющимся СД 2 типа. На терапии валсартаном риск развития СД 2 типа был ниже, чем при приеме амлодипина, причем в обеих группах риск СД 2 типа увеличивался при совместном приеме с ББ, диуретиками или их комбинации [92]. В исследовании PIUMA study ССР были одинаковыми как при вновь развившемся, так и имеющемся СД 2 типа, однако при приеме тиазидных диуретиков риск СД 2 типа возрастал [93].

Считается, что развитие гипокалиемии при приеме диуретиков опосредованно уменьшает секрецию инсулина. Применение калий-сберегающих диуретиков, использование препаратов калия и комбинирование их с блокаторами РААС может нивелировать гипергликемический эффект [94].

ББ

Гиперактивация САС при МС делает вполне логичным использование ББ для лечения АГ у этой категории пациентов [95]. Однако необходимо принимать во внимание данные о негативном влиянии "старых" ББ на вес, углеводный и липидный обмен [84, 96], а также повышение риска развития СД 2 типа [90, 97, 98], что требует использования "новых" ББ (биспролол, карведилол, небиволол), практически лишенных этих эффектов при МС [99], что подтверждено результатами таких исследований, как Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensive (GEMINI) [100-102] и YESTONO study [103].

АК

АК не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмен. В исследовании European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) study антагонист кальция лацидипин снижал риск развития МС и улучшал течение СД 2 типа в сравнении с ББ атенололом [104]. Исследование OLAS study продемонстрировало снижение риска развития СД 2 типа при комбинации блокатора РААС с амлодипином по сравнению с аналогичной комбинацией с ГХТЗ [105]. В исследовании the Study of Trandolapril-Verapamil SR And Insulin Resistance (STAR) [106] и в долгосрочном расширенном исследовании STAR (STAR-LET) [107] показано выраженное положительное влияние трандолаприла в комбинации с верапамилом в сравнении с лозартаном в комбинации с ГХТЗ на показатели гликемического контроля и частоту развития новых случаев СД 2 типа, не связанное с антигипертензивным эффектом и с наличием в одной из схем сравнения ГХТЗ.

Блокаторы РААС

Тесная корреляция между ИР и повышением активности РААС хорошо известна и обусловлена ухудшением мышечного кровотока с развитием оксидативного стресса и ингибированием эффектов инсулина на клеточном уровне [108]. Поэтому при лечении АГ у пациентов с МС блокаторам РААС отдается предпочтение [99], хотя между ними имеются различия по метаболическим эффектам [109].

Анализ результатов проспективного когортного исследования Cardiovascular Health Study продемонстрировал, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы АТ II (БРА) снижают риски ССО у лиц с МС, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [110].

Среди иАПФ наибольшая доказательная база по воздействию на метаболические показатели у пациентов с АГ и МС накоплена для высоколипофильных периндоприла и рамиприла. Периндоприл наглядно продемонстрировал свои преимущества перед эналаприлом и лозартаном по влиянию на уровень лептина, резистина и метаболические показатели у пациентов с АГ и МС в нескольких исследованиях [111-113]. У пациентов с АГ и МС было доказано выраженное ангиопротективное действие и влияние на уровень лептина периндоприла в сравнении с телмисартаном [114], а комбинации периндоприла с индапамидом и с амлодипином оказывали положительное влияние на липидный профиль и метаболические показатели [115-117]. Рамиприл продемонстрировал свои преимущества у пациентов с АГ и МС в исследованиях AASK [118] и HOPE [119] (применение рамиприла снижало риск развития новых случаев СД 2 типа (отношение рисков 0,64 и 0,67, соответственно)), результаты исследований DREAM [120] и ADAPT [121] подтвердили положительное влияние

рамиприла на углеводный обмен за счет повышения чувствительности тканей к инсулину и усиление утилизации глюкозы тканями вследствие улучшения периферического кровоснабжения. В исследовании HOPE рамиприл численно достиг даже более высокого относительного снижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) у пациентов с СД 2 типа по сравнению с недиабетической субпопуляцией [119]. В исследованиях ХАРИЗМА [122] и ХАРИЗМА-2 [123] также показана высокая эффективность рамиприла у пациентов с АГ и МС.

БРА также различаются по влиянию на метаболические показатели у пациентов с АГ и МС. Субанализ исследования Treat to Target survey продемонстрировал, что при МС монотерапия ирбесартаном и его комбинация с ГХТЗ улучшает показатели углеводного и липидного обмена, уменьшает окружность талии [124], что связывают со способностью ирбесартана активировать рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором гамма (PPAR- γ) [109], уменьшая ИР и повышая уровень адипонектина [125]. Метаанализ, сравнивавший эффекты БРА и телмисартана (еще одного БРА с PPAR- γ активирующими свойствами), выявил преимущества последнего в уменьшении ИР при сопоставимом снижении АД [126]. Телмисартан не уступал рамиприлу в отношении снижения комбинированной сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта с/без госпитализации (первичные и вторичные результаты эффективности) в подгруппе пациентов с СД 2 типа в исследовании ONTARGET [127]. Для азилсартана медоксомила также установлены положительные плеiotропные эффекты в условиях наличия МС [128, 129], а данные сравнительных исследований свидетельствуют о наличии у азилсартана [130-133] преимуществ перед другими БРА в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, снижении ИР, уровня лептина и неинфекционного воспаления, а также повышении уровня адипонектина у пациентов с МС. Однако данные об органопротективных свойствах азилсартана ограничены небольшим количеством исследований, а исследований с жесткими конечными точками для азилсартана не проводилось [129].

иАПФ, БРА и АК продемонстрировали противовоспалительный эффект при МС, избыточной массе тела и нарушениях углеводного обмена [134, 135], а также положительно влияли на уровень высокочувствительного СРБ [134-143]. Среди ББ только небиволон обладает этой способностью [144]. Положительное влияние на адипонектин [145-147], НОМА-IR [148-150], ФНО- α [39, 151, 152] и ИЛ-6 [40, 153, 154] оказывают БРА (особенно телмисартан, БРА с PPAR- γ активирующими свойствами). Все эти эффекты блокаторов РААС не связаны с их антигипертензивной активностью [155, 156]. Было показано, что у пациентов с АГ и МС рамиприл и валсартан способству-

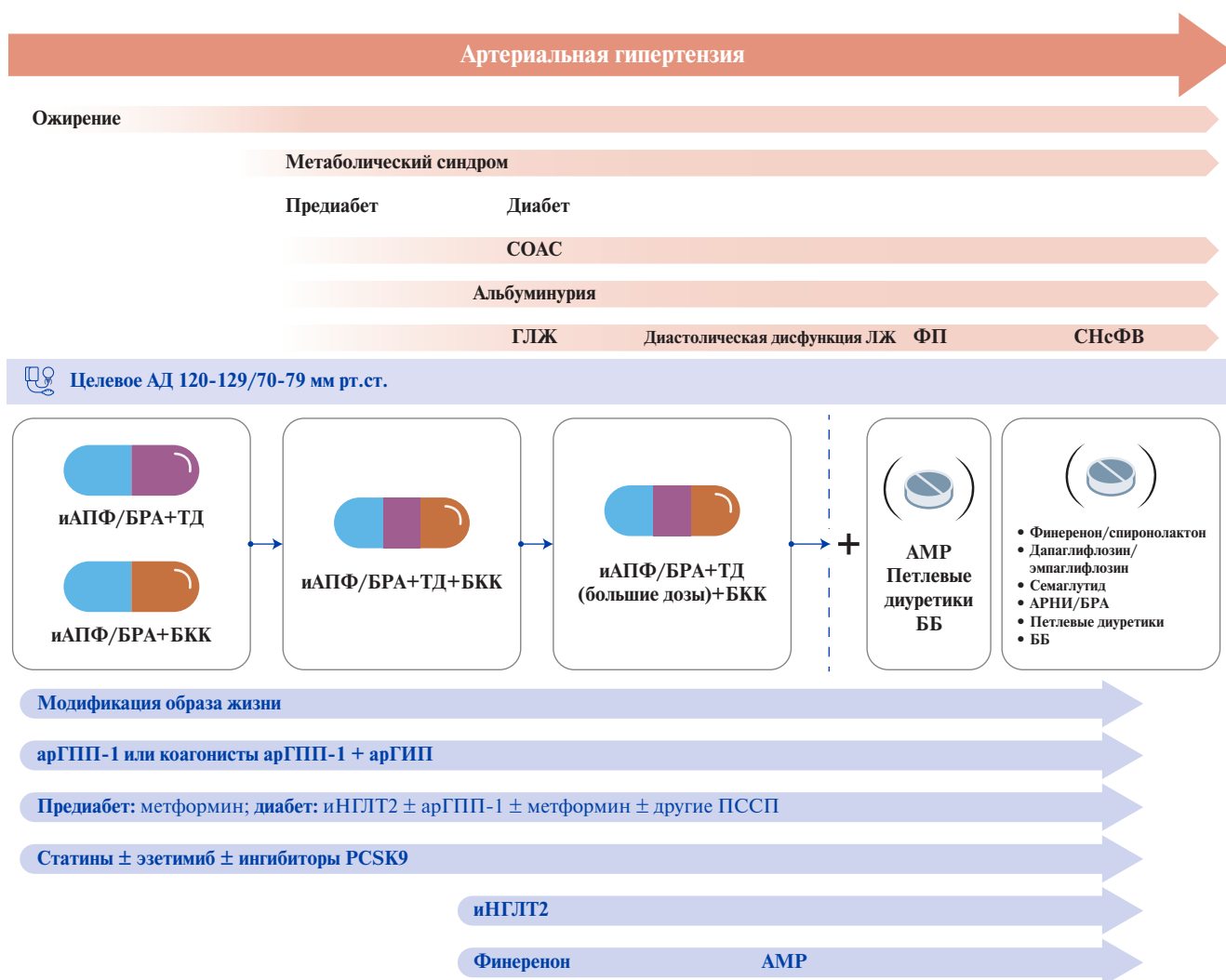


Рис. 1. Концепция ведения пациента с АГ и коморбидной патологией в рамках МС.

Сокращения: АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, арГПП-1 — антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, арГИП — антагонисты рецепторов глюкозозависимой инсулиноподобного пептида, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТД — тиазидоподобные диуретики, ФП — фибрилляция предсердий, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

ют значительному повышению уровня адипонектина, в то время как метопролол, амлодипин и доксазозин подобным эффектом не обладают [35]. Терапия лозартаном значительно снизила уровень ФНО-α у пациентов с АГ и СД 2 типа [157]. Была продемонстрирована способность иАПФ, БРА и комбинации иАПФ + АК снижать уровень ИЛ-6 [158-160].

Таким образом, иАПФ и БРА обладают противовоспалительным и положительным метаболическим эффектом, однако между препаратами внутри класса имеются существенные различия.

Комбинации антигипертензивных препаратов

Установлено, что двойные антигипертензивные комбинации позволяют в 2,5-3 раза повысить веро-

ятность достижения целевого АД <130/80 мм рт.ст. у пациентов с МС, у которых была неэффективна монотерапия одним из компонентов комбинации [161], причем в более короткие сроки [162]. По данным метаанализа двойные антигипертензивные комбинации при МС в среднем снижают систолическое АД и диастолическое АД на 21 и 13 мм рт.ст., соответственно [163].

При МС антигипертензивная эффективность комбинаций блокатора РААС + АК и РААС + ГХТЗ практически не отличается [105], помимо этого, нет различий по эффективности комбинаций в зависимости от присутствия в них иАПФ или сартанов [164]. Однако комбинации блокаторов РААС с АК снижают риск развития ССО [165], конверсии в СД 2 ти-

па [91, 106, 166], а также положительно влияют на сосудистую жесткость, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, маркеров воспаления и протромбогенного статуса, уменьшают ИР и повышают уровень липопротеинов высокой плотности и адипонектина [105, 158, 164, 167] и по влиянию на эти показатели эффективнее компонентов монотерапии. При этом более выраженное положительное влияние оказывают антигипертензивные препараты с положительным влиянием на PPAR-γ рецепторы [105].

У пациентов с избыточной массой тела и СД 2 типа было доказано выраженное нефропротективное действие комбинации периндоприла с индапамидом [168], а тройная фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом и амлодипином при длительном приеме (~8 лет) благоприятно влияла на уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, снижала риск развития ГЛЖ, СД 2 типа, ССО по сравнению с другими тройными производными и комбинациями [115]. При этом эффективность этой комбинации не зависела от ИМТ пациентов [117].

Имеются данные о высокой эффективности ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (сакубитрил + валсартан) у пациентов с МС и резистентной АГ [169, 170].

Ожирение является одним из важных факторов риска развития резистентной АГ, многочисленные исследования показали, что антигипертензивные средства снижают АД в сопоставимой степени у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без него. Трудности в лечении АГ при МС могут быть связаны с ее сложным патогенезом и необходимостью воздействия на многочисленные механизмы — отсюда необходимость в схемах лечения, включающих в не-

которых случаях четыре, пять и более антигипертензивных средств.

Влияние сахароснижающих препаратов на уровень АД

По данным метаанализа [171] применения 21 сахароснижающего препарата из 9 различных классов при лечении СД 2 типа было выявлено, что семаглутид (снижение более чем на 3 мм рт.ст.), лираглутид, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин (снижение более чем на 2,5 мм рт.ст.) в наибольшей степени снижали систолическое АД. Метформин оказывал менее выраженное гипотензивное действие (снижение более чем на 1 мм рт.ст.). Эти же препараты в наибольшей степени снижали вес пациентов. Диастолическое АД снижалось при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, семаглутидом и пиоглитазоном (снижение более чем на 0,5 мм рт.ст.). Остальные сахароснижающие препараты гипотензивным эффектом практически не обладали. Схожие результаты были получены и в другом метаанализе [172]. При этом необходимо отметить, что у антагонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутида) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа имеются важные при сочетании МС и АГ способности, наряду со снижением массы тела, уменьшать риск развития СН, прогрессирования ХБП и неалкогольной жировой болезни печени [173–175].

На рисунке 1 представлена концепция ведения пациента с АГ и коморбидной патологией в рамках МС.

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

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
- Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. Cardiovasc Res. 2021;117(8):1859-76. doi:10.1093/cvr/cvaa336.
- Chimonas T, Karagiannis A, Athyros VG, et al. Blood pressure levels constitute the most important determinant of the metabolic syndrome in a mediterranean population: A discrimination analysis. Metab Syndr Relat Disord. 2010;8:523-9.
- Kannel WB. Hypertension: reflections on risks and prognostication. Med Clin North Am. 2009;93(3):541-58.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: Daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension. 2007;49:40-7.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Risk of new-onset metabolic syndrome associated with white-coat and masked hypertension: data from a general population. J Hypertens. 2018;36(9):1833-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001767.
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(10):1817-22. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.049.
- Pannier B, Thomas F, Bean K, et al. The metabolic syndrome: similar deleterious impact on all-cause mortality in hypertensive and normotensive subjects. J Hypertens. 2008;26(6):1223-8. doi:10.1097/HJH.0b013e3282fd9936.
- Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggerenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-Part 1: Mechanisms. Clin Kidney J. 2023;17(1):sfad282. doi:10.1093/ckj/sfad282.
- Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Endocr Pract. 2019;25:854-8. doi:10.4158/EP-2018-0568.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. Nat Rev Nephrol. 2019;15(6):367-85. doi:10.1038/s41581-019-0145-4.
- Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14:105-20. doi:10.1038/nrneph.2017.157.
- Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A; mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J Hypertens. 2018;36(7):1427-40. doi:10.1097/HJH.0000000000001730.
- Ma X, McKie PM, Iyer SR, et al. MANP in Hypertension With Metabolic Syndrome: Proof-of-Concept Study of Natriuretic Peptide-Based Therapy for Cardiometabolic Disease. JACC Basic Transl Sci. 2023;9(1):18-29. doi:10.1016/j.jacbs.2023.08.011.
- Packer M. Leptin-Aldosterone-Neprilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. Circulation. 2018;137(15):1614-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474.
- Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. J Hypertens. 2007;25(5):909-20. doi:10.1097/HJH.0b013e328048d004.

17. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*. 1998;98(22):2453-60. doi:10.1161/01.cir.98.22.2453.
18. Andronico G, Mangano M, Ferrara L, et al. In vivo relationship between insulin and endothelin role of insulin-resistance. *J Hum Hypertens*. 1997;11(1):63-6. doi:10.1038/sj.jhh.1000386.
19. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(2):140-6. doi:10.1016/j.numecd.2009.08.006.
20. Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):148-57. doi:10.1016/S2213-8587(14)70033-6.
21. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386-93. doi:10.1038/hr.2010.9.
22. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:108. doi:10.1186/s12872-015-0101-6.
23. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. *Eat Weight Disord*. 2019;24(1):67-72. doi:10.1007/s40519-018-0532-z.
24. Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56(5):901-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370.
25. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
26. Abdeldayem EH, Mansour MG, Raief Mosaad BM. Measurement of the Surface Area of the Renal Sinus Fat Using MDCT: Correlation with Presence and Severity of Essential Hypertension and Body Mass Index. *J Belg Soc Radiol*. 2022;106(1):91. doi:10.5334/jbsr.2776.
27. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2088-97. doi:10.2337/diacare.25.11.2088.
28. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension*. 1992;19(1 Suppl):178-82. doi:10.1161/01.hyp.19.1_suppl.178.
29. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest*. 1990;85(6):1844-52. doi:10.1172/JCI114644.
30. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):II20-6. doi:10.1161/01.CIR.0000131514.71167.2e.
31. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):331-6. doi:10.1097/00019501-200409000-00006.
32. Dauphinaud V, Roche F, Kossovsky MP, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study. *J Hypertens*. 2009;27(4):736-43. doi:10.1097/HJH.0b013e328328326f801.
33. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccaro V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension*. 2002;39(2):197-202. doi:10.1161/hy0202.104270.
34. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38. doi:10.1373/clinchem.2007.097360.
35. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, et al. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(2):147-53. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00764.x.
36. Montecucco F, Mach F. Update on therapeutic strategies to increase adiponectin function and secretion in metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):445-54. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00986.x.
37. Karthikeyan VJ, Lip GY. Antihypertensive treatment, adiponectin and cardiovascular risk. *J Hum Hypertens*. 2007;21(1):8-11. doi:10.1038/sj.jhh.1002113.
38. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, et al. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(5):553-8. doi:10.1038/sj.ijo.2009.37.
39. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(10):187-22. doi:10.1007/s00228-006-0176-1.
40. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317-22. doi:10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC.
41. Cassis LA, Police SB, Yianikouris F, Thatcher SE. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(2):93-8. doi:10.1007/s11906-008-0019-9.
42. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11(2):107-11. doi:10.1038/sj.jhh.1000391.
43. Kawarazaki W, Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):415-23. doi:10.1093/ajh/hpw003.
44. Weyer C, Pratley RE, Snitker S, et al. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension*. 2000;36(4):531-7. doi:10.1161/01.hyp.36.4.531.
45. Masuo K, Mikami H, Ogiwara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension*. 2000;35(5):1135-40. doi:10.1161/01.hyp.35.5.1135.
46. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97(20):2037-42. doi:10.1161/01.cir.97.20.2037.
47. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
48. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17271-6. doi:10.1074/jbc.R110.113175.
49. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension*. 2019;74(2):349-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885.
50. da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(3):196-202. doi:10.1152/physiol.00061.2013.
51. Shin MK, Eraso CC, Mu YP, et al. Leptin Induces Hypertension Acting on Transient Receptor Potential Melastatin 7 Channel in the Carotid Body. *Circ Res*. 2019;125(11):989-1002. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315338.
52. Shin MK, Mitru R, Gu C, et al. Pharmacological and Genetic Blockade of Trpm7 in the Carotid Body Treats Obesity-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(1):104-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16527.
53. Pauza AG, Thakkar P, Tasic T, et al. GLP1R Attenuates Sympathetic Response to High Glucose via Carotid Body Inhibition. *Circ Res*. 2022;130(5):694-707. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319874.
54. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes*. 2000;49(2):293-7. doi:10.2337/diabetes.49.2.293.
55. Lu H, Duanmu Z, Houck C, et al. Obesity due to high fat diet decreases the sympathetic nervous and cardiovascular responses to intracerebroventricular leptin in rats. *Brain Res Bull*. 1998;47(4):331-5. doi:10.1016/s0361-9230(98)00086-0.
56. Kuo JJ, Jones OB, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin during hyperinsulinemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R1037-42. doi:10.1152/ajpregu.00480.2002.
57. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25(1):65-9. doi:10.1111/j.1440-1681.1998.tb02147.x.
58. Shi Z, Stornetta RL, Stornetta DS, et al. The arcuate nucleus: A site of synergism between Angiotensin II and leptin to increase sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Neurosci Lett*. 2022;785:136773. doi:10.1016/j.neulet.2022.136773.
59. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30(4):633-46. doi:10.1097/HJH.0b013e328350e53b.
60. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62. doi:10.5665/sleep.3056.
61. Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(8):788-93.
62. Dacal Quintas R, Tumbeiro Novoa M, Alves Pérez MT, et al. Obstructive sleep apnea in normal weight patients: characteristics and comparison with overweight and obese patients. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(12):513-7. doi:10.1016/j.arbres.2013.05.005.
63. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085175.
64. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72. doi:10.1007/s00408-006-0117-x.
65. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-43.
66. Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-IR, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(4):475-85. doi:10.5664/jcsm.4610.
67. Guo J, Sun Y, Xue LJ, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016;20(3):965-74. doi:10.1007/s11325-016-1319-y.

68. Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
69. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *SLEEP*. 2006;29(8):1031-5.
70. Arcucci O, de Simone G, Izzo R, et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *J Hypertens*. 2007;25(11):2296-300. doi:10.1097/HJH.0b013e3282e9a9e4.
71. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens*. 2008;26(10):2064-70. doi:10.1097/HJH.0b013e32830c45c3.
72. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*. 2004;22(10):1991-8. doi:10.1097/00004872-200410000-00023.
73. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med*. 2005;257(5):454-60. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01468.x.
74. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005;257(6):503-13. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01468.x.
75. Athyros VG, Mikhailidis DP. High incidence of metabolic syndrome further increases cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Implications for everyday practice. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):9-11. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.07.012.
76. Mulè G, Calcaterra I, Nardi E, et al. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World J Cardiol*. 2014;6(9):890-907. doi:10.4330/wjc.v6.i9.890.
77. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78(5):e38-e50. doi:10.1161/HYP.0000000000000202.
78. Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Blood pressure and lipid goal attainment in the hypertensive population in the primary care setting in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(5):324-9. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06481.x.
79. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404. doi:10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
80. Nedogoda SV. Obesity and arterial hypertension: theory and practice of choosing the optimal antihypertensive drug. Moscow: Medikom, 2012. p.1-80. (In Russ.) Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: Медиком, 2012, с. 1-80.
81. Reisin E, Graves JW, Yamal JM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503-13; discussion 1513. doi:10.1097/HJH.0000000000000204.
82. Amery A, Berthaux P, Pulpitt C, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *Lancet*. 1978;1(8066):681-3. doi:10.1016/s0140-6736(78)90797-3.
83. Hoskins B, Jackson CM 3rd. The mechanism of chlorothiazide-induced carbohydrate intolerance. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978;206(2):423-30.
84. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24(1):3-10. doi:10.1097/01.hjh.0000194119.42722.21.
85. Barzilay JL, Davis BR, Cutler JA, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2191-201. doi:10.1001/archinte.166.20.2191.
86. Black HR, Davis B, Barzilay J, et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008;31(2):353-60. doi:10.2337/dc07-1452.
87. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al.; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):29-35. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.059.
88. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al.; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41(3):431-6. doi:10.1161/01.HYP.0000057420.27692.AD.
89. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-16. doi:10.1001/jama.290.21.2805.
90. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905-12. doi:10.1056/NEJM200003303421301.
91. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7. doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
92. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension*. 2007;50:467-73.
93. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43(5):963-9. doi:10.1161/01.HYP.0000125726.92964.ab.
94. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48(2):219-24. doi:10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa.
95. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2010;126(2):159-72. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.02.002.
96. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37(2):250-4. doi:10.1161/01.hyp.37.2.250.
97. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
98. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31(5):982-8. doi:10.2337/dc07-1768.
99. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
100. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al.; GEMINI Investigators. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005;46(6):1309-15. doi:10.1161/01.HYP.0000190585.54734.48.
101. Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(3):234-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00927.x.
102. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-36. doi:10.1001/jama.292.18.2227.
103. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(12):841-9. doi:10.2165/00044011-200727120-00006.
104. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 2007;25(12):2463-70. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f063d5.
105. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I, et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens*. 2011;25(6):346-53. doi:10.1038/jhh.2010.104.
106. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2592-7. doi:10.2337/dc06-1373.
107. Bakris GL, Molitch M, Sowers J, et al. Reversal of new onset diabetes by nondiuretic based fixed-dose antihypertensive drug combinations. Results of STAR 6-month extension (STAR-LET). *J Cardimet Syndr*. 2008;3:18-25.
108. Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;378(1-2):15-22. doi:10.1016/j.mce.2012.04.011.
109. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(2):191-205. doi:10.1517/14728222.11.2.191.
110. Zreikat HH, Harpe SE, Slattum PW, et al. Effect of Renin-Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2014;63(3):392-9. doi:10.1016/j.metabol.2013.11.006.

111. Krysiak R, Sierant M, Marek B, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Endokrynol Pol.* 2010;61(3):280-7.
112. Krysiak R, Sierant M, Marek B, Okopień B. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Endokrynol Pol.* 2010;61(6):683-90.
113. Nedogoda S, Ledyayeva A, Chumachok E, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig.* 2013;33:553-61.
114. Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Chumachok EV, et al. Comparative efficacy of perindopril A and telmisartan in patients with hypertension and obesity. Systemic hypertension. 2012;9(1):33-9. (In Russ.) Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В. и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Системные гипертензии. 2012;9(1):33-9.
115. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al.; Brisighella Heart Study Group. Correction: Cicero et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident, Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Clin. Med.* 2021;10:5921. *J. Clin. Med.* 2022;11(23):7109. doi:10.3390/jcm11237109.
116. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Additional angioprotection and metabolic disorders correction in treatment of arterial hypertension patients reached target blood pressure levels, with fixed combination of perindopril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(4):67-74. (In Russ.) Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В. и др. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл-индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого, артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):67-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-67-74.
117. Farsang C, Dézsi CA, Brzozowska-Villatte R, et al. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther.* 2021;38(4):1776-90. doi:10.1007/s12325-021-01619-8.
118. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(2):159-67. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x.
119. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.
120. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1551-62. doi:10.1056/NEJMoa065061.
121. Zidek W, Schrader J, Lüders S, et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:1. doi:10.1186/1475-2840-11-1.
122. Kolos IP, Martynuk TV, Safaryan AS, et al. Effectiveness of ACE inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and overweight: CHARISMA Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):65-71. (In Russ.) Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(2):65-71.
123. Chazova IE, Martynuk TV, Nebieridze DV, et al. Comparative effectiveness of fixed combinations of various ramipril and hydrochlorothiazide doses. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(4):25-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):25-31.
124. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, et al. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:12. doi:10.1186/1475-2840-6-12.
125. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(3):229-35. doi:10.1016/j.jash.2013.02.006.
126. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2018;25(6):e642-e651. doi:10.1097/MJT.0000000000000733.
127. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
128. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. *Front Pharmacol.* 2016;7:235. doi:10.3389/fphar.2016.00235.
129. Zakiev VD, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Sartans in the treatment of hypertension: focus on telmisartan and azilsartan. *Therapeutic Archive.* 2023;95(9):810-7. (In Russ.) Закиев В.Д., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):810-7. doi:10.26442/00403660.2023.09.202423.
130. Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(1):70-9. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. Российский кардиологический журнал. 2019;(1):70-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79.
131. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
132. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension.* 2011;57(3):413-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
133. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(2):81-8. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
134. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, et al. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):233-42. doi:10.2147/vhrm.s4800.
135. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005;111(3):343-8. doi:10.1161/01.CIR.0000153272.48711.B9.
136. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, et al. Potential effects of angiotensin II receptor blockers on glucose tolerance and adiponectin levels in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):317-8. doi:10.1007/s10557-007-6039-x.
137. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension.* 2006;48(1):73-9. doi:10.1161/01.HYP.0000226046.58883.32.
138. Bloch MJ. Do angiotensin receptor antagonists decrease hsCRP independent of blood pressure — and does it matter? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(1):57-9. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06054.x.
139. Futai R, Ito T, Kawanishi Y, et al. Olmesartan ameliorates myocardial function independent of blood pressure control in patients with mild-to-moderate hypertension. *Heart Vessels.* 2009;24(4):294-300. doi:10.1007/s00380-008-1119-9.
140. Nagamia S, Pandian A, Cheema F, et al. The role of quinapril in the presence of a weight loss regimen: endothelial function and markers of obesity in patients with the metabolic syndrome. *Prev Cardiol.* 2007 Fall;10(4):204-9. doi:10.1111/j.1520-037x.2007.
141. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 sub-study. *Diabetes.* 2006;55(12):3550-5. doi:10.2337/db06-0827.
142. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Candesartan effect on inflammation in hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(3):209-13. doi:10.1038/hr.2009.212.
143. Shurtz-Swirski R, Farah R, Sela S, et al. The effect of calcium channel blocker lercanidipine on low-grade inflammation parameters in essential hypertension patients. *Harefuah.* 2006;145(12):895-9, 942.
144. Merchant N, Rahman ST, Ferdinand KC, et al. Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension (NOAAH): markers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress. *J Hum Hypertens.* 2011;25(3):196-202. doi:10.1038/jhh.2010.39.
145. Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, et al. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356(4):1024-30. doi:10.1016/j.bbrc.2007.03.084.
146. Schepke M, Werner E, Biecker E, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 2001;121(2):389-95. doi:10.1053/gast.2001.26295.
147. Watanabe S, Okura T, Kurata M, et al. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28(5):451-61. doi:10.1080/10641960600798671.
148. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, et al. Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(3):261-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00820.x.
149. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):210-4. doi:10.1016/j.diabres.2006.11.014.
150. de Luis DA, Conde R, González-Sagrado M, et al. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. *Nutr Hosp.* 2010;25(2):275-9.
151. Fujita M, Okuda H, Tsukamoto O, et al. Blockade of angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):e138-42. doi:10.1161/01.ATV.0000239569.99126.37.

152. Schulz R, Heusch G. Tumor necrosis factor- α and its receptors 1 and 2: Yin and Yang in myocardial infarction? *Circulation*. 2009;119(10):1355-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846105.
153. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, et al.; PRIME Study Group. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1255-61. doi:10.1161/01.ATV.0000079512.66448.1D.
154. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2599-610. doi:10.1056/NEJMoa040967.
155. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009;27(12):2321-31. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310f92.
156. Novo S, Lunetta M, Evola S, Novo G. Role of ARBs in the blood hypertension therapy and prevention of cardiovascular events. *Curr Drug Targets*. 2009;10(1):20-5. doi:10.2174/138945009787122897.
157. Park H, Hasegawa G, Obayashi H, et al. Relationship between insulin resistance and inflammatory markers and anti-inflammatory effect of losartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Clin Chim Acta*. 2006;374(1-2):129-34. doi:10.1016/j.cca.2006.06.004.
158. Martinez-Martin FJ, Macias-Batista A, Comi-Diaz C, et al. Effects of manidipine and its combination with an ACE inhibitor on insulin sensitivity and metabolic, inflammatory and prothrombotic markers in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARCADOR study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(3):201-12. doi:10.2165/11587590-000000000-00000.
159. Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, et al. Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial). *Int J Hypertens*. 2011;2011:284823. doi:10.4061/2011/284823.
160. Bahadır O, Uzunlulu M, Oguz A, Bahadır MA. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2007;30(1):49-53. doi:10.1291/hypres.30.49.
161. Napoli C, Omboni S, Borghi C; ZAMES (Zofenopril in Advanced Metabolic Syndrome) Study Group. Fixed-dose combination of zofenopril plus hydrochlorothiazide vs. irbesartan plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients with established metabolic syndrome, uncontrolled by previous monotherapy. The ZAMES study (Zofenopril in Advanced Metabolic Syndrome). *J Hypertens*. 2016;34(11):2287-97. doi:10.1097/HJH.0000000000001079.
162. Fogari R, Zoppi A, Ferrari I, et al. Time to achieve blood pressure goal with a combination versus a conventional monotherapy approach in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):245-50. doi:10.3109/10641960903265212.
163. Lacerda LM, Guerrieri YD, Lopes DJ, et al. Effect of antihypertensive agents on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Efeitos de antihipertensivos na síndrome metabólica: uma revisão sistemática e metanálise*. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(6):26549-70. doi:10.34119/bjhrv4n6-233.
164. Spinar J, Vitovec J, Soucek M. Anti-hypertensive strategies in patients with Metabolic parameters, Diabetes mellitus and/or Nephropathy (the MEDINA study). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):412-21. doi:10.5507/bp.2013.053.
165. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
166. Bakris G, Stockert J, Molitch M, et al.; STAR Investigators. Risk factor assessment for new onset diabetes: literature review. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(3):177-87. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00925.x.
167. Ghiadoni L, Bruno RM, Cartoni G, et al. Combination therapy with lercanidipine and enalapril reduced central blood pressure augmentation in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vascu Pharmacol*. 2017;92:16-21. doi:10.1016/j.vph.2015.06.004.
168. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):883-92. doi:10.1681/ASN.2008070667.
169. Ohnewein B, Shomanova Z, Paar V, et al. Effects of Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitors (ARNIs) on the Glucose and Fat Metabolism Biomarkers Leptin and Fructosamine. *J Clin Med*. 2023;12(9):3083. doi:10.3390/jcm12093083.
170. Aroor AR, Mummidi S, Lopez-Alvarenga JC, et al. Sacubitril/valsartan inhibits obesity-associated diastolic dysfunction through suppression of ventricular-vascular stiffness. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):80. doi:10.1186/s12933-021-01270-1.
171. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116-24. doi:10.1111/dom.14451.
172. Ilias I, Thomopoulos C, Michalopoulou H, et al. Antidiabetic drugs and blood pressure changes. *Pharmacol Res*. 2020;161:105108. doi:10.1016/j.phrs.2020.105108.
173. Stanciu S, Rusu E, Miricescu D, et al. Links between Metabolic Syndrome and Hypertension: The Relationship with the Current Antidiabetic Drugs. *Metabolites*. 2023;13(1):87. doi:10.3390/metabo13010087.
174. Yan C, Thijs L, Cao Y, et al. Opportunities of Antidiabetic Drugs in Cardiovascular Medicine: A Meta-Analysis and Perspectives for Trial Design. *Hypertension*. 2020;76(2):420-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14791.
175. Chong K, Chang JK, Chuang LM. Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024;40(3):212-20. doi:10.1002/kjm2.12800.

Хроническая болезнь почек при метаболическом синдроме

Виллеальде С. В., Звартау Н. Э.

Метаболический синдром (МС) является значимым модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Представлены данные о взаимосвязях между МС в целом и его отдельными компонентами с ХБП. Рассмотрены ключевые патогенетические механизмы развития ХБП при МС, включая инсулинорезистентность, ожирение, артериальную гипертензию, системное воспаление и окислительный стресс, активацию нейрогуморальных систем, липотоксичность. Обсуждаются вопросы особенностей диагностики и лечения ХБП у пациентов с МС. Особое внимание уделено комплексному подходу к лечению пациентов с ХБП, направленному на снижение риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нефропротекция, кардиопротекция.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Виллеальде С. В.* — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Звартау Н. Э. — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vilvaldes@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа, иСКФ — измеренная скорость клубочковой фильтрации, КРГМС — кардио-рено-гепато-метаболический синдром, КТ — компьютерная томография, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МАСГ — метаболически ассоциированный стеатогепатит, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, нСАМКР — нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, О-ГП — гломерулопатия, ассоциированная с ожирением, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, TyG — индекс TyG/глюкоза.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Виллеальде С. В., Звартау Н. Э. Хроническая болезнь почек при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6537. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6537. EDN: RIRVFO

Chronic kidney disease in metabolic syndrome

Villevalde S. V., Zvartau N. E.

Metabolic syndrome (MS) is a significant modifiable risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD). The article presents data on the relationships between MS in general and its individual components with CKD. The key pathogenetic mechanisms of CKD development in MS are considered, including insulin resistance, obesity, hypertension, systemic inflammation and oxidative stress, neurohumoral activation, lipotoxicity. Diagnosis and treatment of CKD in patients with MS are discussed. Particular attention is paid to an integrated approach to the treatment of patients with CKD aimed at reducing the risk of CKD progression and cardiovascular events.

Keywords: chronic kidney disease, metabolic syndrome, obesity, hypertension, dyslipidemia, nephroprotection, cardioprotection.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Villevalde S. V.* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Corresponding author:
vilvaldes@mail.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Villevalde S. V., Zvartau N. E. Chronic kidney disease in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6537. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6537. EDN: RIRVFO

Эпидемиология хронической болезни почек при метаболическом синдроме

Метаболический синдром (МС) является традиционным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП)¹. МС и ХБП характеризуются двунаправлен-

ными взаимосвязями и оказывают влияние друг на друга. Многочисленные исследования подтвердили, что МС может приводить к изменениям структуры и функции почек, в т.ч. снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышению альбуминурии. Согласно метаанализу 66 исследований с участием >11 млн человек МС увеличивает риск ХБП на 50% [1]. Метаанализ 24 наблюдательных когортных

¹ Клинические рекомендации "Хроническая болезнь почек", https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3.

исследований с участием >6,5 млн человек продемонстрировал связь МС с увеличением риска развития ХБП в 1,42 раза, альбуминурии или протеинурии — в 1,43 раза, быстрого снижения функции почек — в 1,25 раза [2].

Существуют доказательства, что каждый компонент МС ассоциирован с ХБП. Чем больше компонентов, тем выше риск ХБП (коэффициент шансов 1,96; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,71-2,34) [1, 2]. Одним из ключевых компонентов МС является ожирение. Была продемонстрирована его тесная связь с развитием и прогрессированием ХБП [3]. В крупном метаанализе индивидуальных данных пациентов, проведенном Консорциумом по прогнозированию ХБП, повышенный индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и отношение ОТ к росту были независимыми факторами риска снижения СКФ и смерти у лиц с нормальной или сниженной расчетной СКФ (рСКФ) [4]. Данные метаанализа 13 исследований с включением >113 тыс. участников предполагают, что фенотипирование, основанное на показателях ОТ и уровне триглицеридов (ТГ), может быть использовано в качестве скринингового инструмента для прогнозирования риска ХБП. Наиболее значимая независимая связь выявлена между ХБП и фенотипом "высокая ОТ — высокие ТГ" (скорректированное отношение шансов 1,61; 95% ДИ: 1,39-1,88) по сравнению с фенотипом "нормальная ОТ — нормальные ТГ" [5]. Метаанализ 8 проспективных когортных исследований, включавших ~5 млн участников с медианой наблюдения от 3 до 14 лет, показал, что по сравнению с метаболически здоровым нормальным весом при метаболически здоровом ожирении, метаболически нездоровом нормальном весе, метаболически нездоровом ожирении риск развития ХБП был выше в 1,41, 1,50 и 1,94 раза, а рСКФ ниже на 2,04, 2,69 и 3,65 мл/мин/1,73 м², соответственно. Таким образом, метаболически здоровое ожирение и метаболически нездоровая нормальная масса тела также ассоциированы с более высоким риском развития ХБП [6]. Биомаркеры, связанные с инсулинорезистентностью (метаболический индекс инсулинорезистентности METS-IR, гомеостатическая модель инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекс ТГ/глюкоза (TyG) и отношение ТГ и глюкозы к ИМТ (TyG-ИМТ)), коррелировали с распространенностью ХБП. Более того, отношение ТГ и глюкозы к ОТ и росту (TyG-WHtR) улучшало стратификацию пациентов по риску ХБП и смертности от всех причин [7]. Индекс TyG был сильнее связан с ХБП у лиц ≤50 лет, мужчин и пациентов с сахарным диабетом (СД) [8].

Аналогичным образом, частота МС у пациентов с ХБП значительно выше, чем в общей популяции. С прогрессированием ХБП частота МС постепенно увеличивается [9]. Исследования, проведенные в разных странах среди пациентов с различными стадия-

ми ХБП, показали, что распространенность МС у пациентов с ХБП, не получающих диализ, составляла 42,0-82,1%, а у пациентов с ХБП 3-5 стадии — 39,0-72,3%, 57,0-73,4% и 46,0-72,7%, соответственно [10]. Распространенность МС у пациентов, находящихся на диализе, составляла 38,6-55,7%; у пациентов, перенесших трансплантацию почки, — 34-68% [11, 12]. Необходим скрининг МС у пациентов с ХБП.

Патогенез ХБП при МС

Патогенетические механизмы, связывающие МС и ХБП, сложны и не до конца изучены. Тесная взаимосвязь компонентов МС с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью затрудняет выявление основных факторов, обуславливающих повышенный риск развития ХБП у пациентов с МС. Вместе с тем понимание потенциальных путей развития ХБП важно для разработки новых терапевтических подходов с целью замедления прогрессирования заболевания почек. Обсуждаются в т.ч. следующие ключевые факторы патогенеза ХБП при МС: инсулинорезистентность и гипергликемия, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), липотоксичность, активация нейрогуморальных систем, окислительный стресс и хроническое воспаление (рис. 1) [13].

Инсулинорезистентность и гипергликемия

Инсулинорезистентность приводит к нарушению утилизации глюкозы, усилению окислительного стресса и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что сопровождается эндотелиальной дисфункцией, повреждением подоцитов и гломерулярной гиперфильтрацией, способствуя развитию ХБП.

Хроническое воспаление и окислительный стресс

МС связан с провоспалительным состоянием и усилением окислительного стресса. Повышенное высвобождение провоспалительных молекул вызывает эндотелиальную дисфункцию и фиброз, что, в свою очередь, приводит к микрососудистому ремоделированию и повреждению паренхимы почек, развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициальной атрофии.

АГ

Повышенное артериальное давление приводит к клубочковой гипертензии и гиперфильтрации, что ускоряет повреждение почек и прогрессирование ХБП. В качестве основных механизмов рассматриваются снижение числа нефронов, задержка натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости, повышенная активность симпатической нервной системы и РААС, а также дисфункция эндотелия.

Ожирение

Повреждение почек, вызванное ожирением, можно объяснить множеством механизмов [14]. Избыток жировой ткани активирует симпатическую нервную систему и РААС, что способствует клубочковой гиперфильтрации и усилению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и толстым восходящем коле-

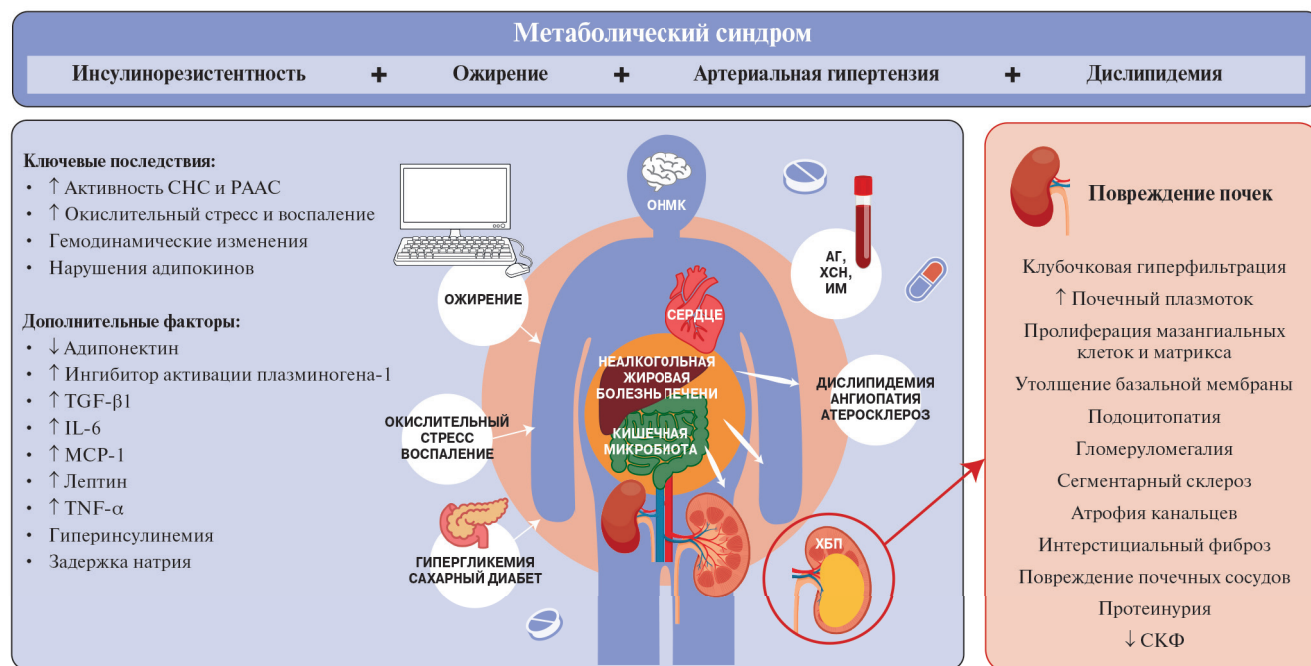


Рис. 1. Патогенез ХБП при МС.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпатическая нервная система, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IL-6 — интерлейкин-6, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа.

не петли Генле. Это снижает доставку натрия в плотное пятно, активируя тубулогломерулярную обратную связь и увеличивая гиперфильтрацию. Альдостерон и ангиотензин, секретируемые жировой тканью, также усиливают реабсорбцию натрия [15]. Эти механизмы приводят к снижению функции почек, появлению или ухудшению АГ, инициируя порочный круг повреждения почек. Жировая ткань вырабатывает цитокины (адипокины), в т.ч. лептин, фактор некроза опухоли-α и интерлейкин, ответственные за усиление воспаления и окислительного стресса [15]. Накопление жира в подоцитах повреждает их, приводя к прогрессирующей альбуминурии, окислительному стрессу, инсулинорезистентности и интерстициальному фиброзу [16]. При гиперфильтрации клубочков увеличивается напряжение сдвига подоцитов, что сопровождается удлинением базальной мембраны клубочков, гипертрофией и повреждением подоцитов, образованием синехий и сегментарным склерозом. Кроме того, механическое напряжение изменяет постгломерулярные структуры, увеличивается проксимальная реабсорбция натрия гипертрофированными клетками и секреция цитокинов, и, как следствие, развивается тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [17]. Наконец, генетические факторы, гестационный диабет, снижение массы почек (низкая масса тела при рождении, нефрэктомия, ХБП), старение, синдром апноэ во сне, легочная гипертензия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), врожденные

аномалии почек и мочевыводящих путей, социально-экономические проблемы также predisполагают к ожирению и повреждению почек [18].

Выделяют гломерулопатию, ассоциированную с ожирением (О-ГП), которая часто встречается у взрослых молодого и среднего возраста, преимущественно у мужчин [19]. Гломеруломегалия, очаговый сегментарный гломерулосклероз, локальное расширение приносящей артериолы и снижение плотности подоцитов с легкой сглаженностью их ножек являются гистологическими признаками О-ГП [20]. Недавно было показано, что низкая плотность подоцитов связана с худшим долгосрочным исходом заболевания почек при О-ГП [21]. Поскольку О-ГП развивается только у небольшой подгруппы людей с ожирением, выдвинута гипотеза о генетической или приобретенной предрасположенности, способствующей развитию О-ГП [22].

Патофизиологическим признаком ранней стадии О-ГП является повышение СКФ отдельных нефронов [20]. При прогрессировании О-ГП, несмотря на стойкое увеличение среднего объема клубочков, СКФ отдельных нефронов снижается параллельно с усугублением протеинурии [23]. Накопление висцерального жира приводит к стимуляции продукции альдостерона адипоцитарными факторами, такими как лептин, но также увеличивается и локальная продукция альдостерона вследствие активации минералокортикоидных рецепторов [24]. Повышенная чувствитель-

ность к соли при ожирении, обусловленная активацией внутрипочечной РААС и симпатических нервов почек, приводит к развитию соль-чувствительной АГ [19]. Развитию О-ГП способствует и эктопическое накопление липидов [25]. Изолированная субнефротическая протеинурия с медленно снижающейся СКФ или без нее является наиболее распространенным клиническим проявлением О-ГП. Отсутствие явного нефротического синдрома и результаты биопсии могут помочь дифференцировать О-ГП от первичного фокально-сегментарного гломерулосклероза. Зачастую трудно определить О-ГП как первичную этиологию заболевания почек у пациентов с СД, поскольку оба этих заболевания могут присутствовать у одних и тех же пациентов, а протеинурия является неспецифическим проявлением [26, 27]. О-ГП может привести к более быстрому прогрессированию ХБП различной этиологии.

Липотоксичность

Атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышенным уровнем ТГ и низким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, способствует развитию ХБП вследствие чрезмерного накопления липидов в почечном синусе, непосредственного цитотоксического действия за счет внутриклеточных ТГ и токсичных метаболитов. Повышенное поглощение жирных кислот подоцитами и канальцевыми клетками может вызывать апоптоз [26]. Токсичные метаболиты жирных кислот также способствуют апоптозу и атрофии канальцев [28]. Накопление жира в паренхиме почек и синусах может сдавливать почечные сосуды, повышать гидростатическое давление и активировать РААС, способствуя повреждению почек. Адипокины, секретируемые жиром почек, способствуют воспалению и фиброзу. Параренальный и паранефральный жир по отдельности и вместе коррелируют с АГ, инсулинорезистентностью, альбуминурией, МС и ХБП [27].

МАЗБП и ХБП

Систематический обзор и метаанализ показали, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была связана с повышением риска развития ХБП в 1,45 раза, при этом риск ХБП оказался выше у пациентов с прогрессированием НАЖБП [29]. Другие эпидемиологические исследования подтвердили эту связь [30–32]. Пациенты с НАЖБП/МАЗБП и предшествующим умеренным или тяжелым стеатозом печени имели более высокий риск развития ХБП [33]. Сочетание метаболических и гемодинамических изменений, липидной нефротоксичности и генетических полиморфизмов (*PNPLA3*, *HSD17B13*, *TM6SF2*, *MBOAT7* и *GSKR*), вероятно, способствуют развитию ХБП у лиц с НАЖБП/МАЗБП [34]. Одними из ключевых механизмов являются дисфункция жировой ткани с повышенной продукцией воспалительных цитокинов, изменениями активности рецепто-

ра g, активируемого пролифератором пероксисом, эктопическое отложение липидов. Изменения в высвобождении гепатокинов при МАЗБП также могут способствовать развитию ХБП [35].

В экспериментальной модели на мышах изучены функция и гистологические характеристики почек, транскриптомные и липидомные профили при метаболически ассоциированном стеатогепатите (МАСГ). Эктопическое накопление липидов в эпителиальных клетках канальцев при прогрессировании МАСГ способствовало развитию фиброза почек. Тяжесть заболевания почек коррелировала с фиброзом печени, наблюдался регресс прогрессирования ХБП у мышей с МАСГ после ортотопической трансплантации печени [36].

Кишечная микробиота и ХБП

Появляется всё больше доказательств, подтверждающих наличие изменений в составе и/или снижении разнообразия микробиоты кишечника при ожирении [37, 38]. Предполагается роль уремических токсинов в развитии ХБП при ожирении. В частности, уровни p-крезила и индоксила, которые в печени преобразуются в p-крезилсульфат и индоксилсульфат, повышаются при ХБП, связанной с ожирением [39]. Эти уремические токсины продуцируются микробиотой кишечника и их уровень, наряду с триметиламином и жирными кислотами с разветвлённой цепью, повышается при ХБП, связанной с ожирением [40].

Диагностика ХБП при МС

Диагностика ХБП при МС осуществляется в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями¹ [41].

На ранних стадиях ХБП протекает без явных клинических симптомов. Отсутствие чувствительных и специфичных биомаркеров затрудняет и отдалает раннюю диагностику. Точная оценка функции почек у пациентов с МС крайне важна для определения стадии заболевания почек, мониторинга его прогрессирования и коррекции дозирования лекарственных препаратов.

Разработаны формулы расчета СКФ СКD-EPI, учитывающие как сывороточный креатинин, так и цистатин С, что повышает точность оценки рСКФ. Показано, что формула СКD-EPI обеспечивает точную оценку СКФ при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² при условии, что ИМТ <40 кг/м². Однако при более высоких ИМТ оценка СКФ по формулам часто неточно отражает фактическую функцию почек. Индексация СКФ по некоторым параметрам тела, таким как площадь поверхности тела (ППТ) или объём внеклеточной жидкости, у лиц с тяжёлым ожирением вызывает споры, поскольку значительно занижает СКФ, а значение измеренной СКФ (иСКФ) более надежно, чем индексированная рСКФ [42, 43]. Выполнено исследование с участием >900 человек с избыточ-

ным весом или ожирением, с и без ХБП, для оценки функции почек с применением 56 уравнений, основанных на креатинине или цистатине С сыворотки крови. Обнаружены значительные ошибки в рСКФ по сравнению с иСКФ (клиренсом йогексола из плазмы), особенно в уравнениях, учитывающих вес или рост. Корректировка иСКФ/рСКФ на ППТ приводила к занижению функции почек как минимум на 10 мл/мин в 25% случаев [44]. В другом исследовании продемонстрирована значительная разница между СКФ, рассчитанной на основании цистатина С ($75,4 \pm 38,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), и креатинина ($97,4 \pm 21,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), что согласуется с исследованиями, указывающими на преимущества использования цистатина С по сравнению с креатинином в качестве маркера дисфункции почек у лиц с избыточным весом [45]. У пациентов с ожирением и ХБП 1-5 стадий показано, что уравнения рСКФ не так точны при сохраненной функции почек и гиперфильтрации [46]. Наиболее надежный способ оценки СКФ у лиц с тяжелым ожирением — это ее измерение методом, не основанным на креатинине (йогексол и т.д.), и выражение без индексации [47]. Однако эти методы не являются общедоступными, что делает их неприменимыми для рутинной клинической практики. Для оценки рСКФ, основанной на креатинине, по формуле СКD-EPI предлагалась деиндексация: $\text{рСКФ СКD-EPI}_{\text{д}} (\text{деиндексированная}) = \text{рСКФ СКD-EPI} \times \text{ППТ пациента} / 1,73$ [48]. Измерение СКФ посредством трансдермального клиренса флуоресцентных меток может стать приемлемой альтернативой для таких пациентов, необходимы дальнейшие исследования [49, 50].

Хотя в настоящее время оценка ХБП основана на рСКФ и альбуминурии, новые биомаркеры наряду с методами протеомики и метаболомики могут обеспечить более быструю диагностику ХБП, ассоциированной с МС [51]. Многочисленные исследования по поиску биомаркеров, наиболее пригодных для ранней диагностики и прогнозирования исходов ХБП. Наиболее часто тестируемыми молекулами были биомаркеры, связанные с воспалительным процессом, повреждением почек и ремоделированием внеклеточного матрикса. Однако в большинстве этих исследований гистологически полученные результаты не были подтверждены, а в исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение серологических и гистологических данных, результаты оказались неоднородными. В связи с этим оптимальным представляется использование панели, объединяющей различные биомаркеры, а не какого-то одного, что позволит учитывать различные аспекты развития и прогрессирования ХБП, ассоциированной с МС, и окажет значительное влияние на клиническую практику за счет максимального улучшения профилактики, диагностики и лечения [51-53].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек — неинвазивный, широкодоступный и недорогой метод визуализации, позволяющий отслеживать структурные изменения и фиброз почек с течением времени. Цветная доплерография позволяет оценить внутрипочечный кровоток и гемодинамику, УЗИ с контрастным усилением — перфузию почек на ранних стадиях нефропатии, ультразвуковая эластография — наличие и степень фиброза почек. Толщина параренального и периренального жира по данным УЗИ может служить ценным инструментом для выявления эктопического накопления липидов в почке (жировая дистрофия почек) [54]. Для оценки ХБП, связанной с ожирением, УЗИ почек остается наиболее широко используемым методом визуализации [55].

Вместе с тем ценными методами неинвазивной визуализации структуры и функции почек, включая количественную оценку эктопического жира, являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [40]. Рентгенологические характеристики абдоминальной жировой ткани (внутрибрюшной жир, околопочечный эктопический жир и жир почечных синусов) могут служить индикаторами риска ХБП и должны быть документированы в рентгенологических (КТ, МРТ) отчетах [56]. Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о независимой связи параметров почечного эктопического жира, оцененного при КТ или МРТ, с функцией почек и почечными исходами. МРТ маркеры почечного жира (фракция жира по плотности протонов, объем жира почечного синуса и толщина околопочечного жира) независимо от пола, возраста, СД и АГ связаны с рСКФ у лиц с ожирением, что предполагает их возможную роль в раннем выявлении почечного повреждения при ожирении [57]. У пациентов с СД 2 типа модель, объединяющая возраст, пара- и периренальный жир, может эффективно предсказывать развитие ХБП [58]. В многофакторных моделях линейной регрессии накопление жира в почечных синусах связано с дисфункцией почек и гемодинамическими нарушениями независимо от висцерального ожирения: объем почечного синуса, нормализованный к объему почки, достоверно связан с 24-ч клиренсом креатинина, индексом резистентности почечных артерий, глобальным гломерулярным склерозом, интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией [59]. Среди пациентов с ХБП объем жира в почечном синусе, индексированный к объему почки, оцененный по КТ, связан с неблагоприятными почечными исходами (снижением рСКФ более чем на 50%) [60].

Оценка риска прогрессирования ХБП у пациентов с МС

Стратификация риска ХБП по тепловой карте KDIGO подчеркивает важность использования как рСКФ, так и отношения альбумин/креатинин в моче

для оценки тяжести и прогноза ХБП на популяционном уровне, но не позволяет прогнозировать индивидуальный риск [41]. Для пациентов с ХБП разработано несколько инструментов прогнозирования риска, которые позволяют оценивать абсолютный риск как для отдельных пациентов, так и для конкретных исходов. Уравнение риска почечной недостаточности является инструментом прогнозирования риска прогрессирования ХБП 3-5 стадии до почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии в течение следующих 2 или 5 лет [61]. Хотя оно не было специально разработано для пациентов с МС (и не включает компоненты МС в качестве переменных), модели широко проверены в различных популяциях пациентов с ХБП, включая пациентов с МС [62, 63]. Пациенты с МС и ХБП 1-2 стадии могут иметь риск быстрого прогрессирования, но низкий риск почечной недостаточности в течение следующих 5 лет, в связи с чем были разработаны альтернативные уравнения прогнозирования риска, например, основанные на снижении рСКФ на $\geq 40\%$ [64].

В дополнение к инструментам прогнозирования риска почечных исходов стадирование кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС) включает тепловую карту KDIGO и отражает спектр сердечно-сосудистого риска [65, 66]. Разработанная шкала PREVENT позволяет оценивать 10- и 30-летний риск для всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и включает рСКФ в качестве предиктора с возможностью добавления отношения альбумина к креатинину в моче [67]. Особо следует отметить учет риска сердечной недостаточности (СН) наряду с риском атеросклеротических ССЗ, что подчеркивает значимость шкалы PREVENT как инструмента для выявления лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском при ХБП, где СН и структурные заболевания сердца становятся все более распространенными по мере снижения рСКФ [68].

Лечение ХБП при МС

У пациентов с неконтролируемым МС риск быстрого снижения функции почек был в 3,28 раза выше, чем у тех, у кого МС был под контролем [69]. Следовательно, оправдано раннее лечение МС для предотвращения и замедления прогрессирования заболевания почек. Меры включают изменение образа жизни, контроль веса, лечение АГ, гиперлипидемии, нарушений углеводного обмена. Необходимо стремиться к управлению заболеваниями и достижениям целевых показателей каждого компонента МС в соответствии с клиническими рекомендациями^{1,2} [70, 71]. Недавние достижения в лечении заболеваний, связанных с КРГМС, подчеркивают важность основанной

на доказательствах терапии, адаптированной к индивидуальным особенностям пациента. Ключевые препараты, включая ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1), агонисты рецепторов двойного действия ГПП-1/глюкозозависимого инсулиотропного полипептида, нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) финеренон, обеспечивают значительные преимущества при лечении КРГМС [66, 72].

Контроль ожирения

Пациентам с ХБП рекомендуется достигать оптимального ИМТ и заниматься физической активностью, совместимой со здоровьем сердечно-сосудистой системы и толерантностью¹ [41]. Это обоснованно, поскольку недостаточная физическая активность является модифицируемым фактором риска ССЗ и смертности в общей популяции, а регулярные тренировки связаны с улучшением здоровья у лиц с ХБП [73, 74]. Исследование Look AHEAD продемонстрировало, что интенсивное вмешательство в образ жизни (по сравнению с поддержкой и обучением пациентов) снизило частоту возникновения ХБП очень высокого риска на 31% в течение медианы наблюдения 9,6 лет у 5145 пациентов с избыточным весом и ожирением, страдающих СД [75]. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что у 6719 лиц с избыточной массой тела/ожирением с изменениями образа жизни (соблюдение средиземноморской диеты, физическая активность, поведенческая поддержка) после среднего периода наблюдения 1 год скорость снижения рСКФ была значительно ниже (0,66 vs 1,25 мл/мин/1,73 м²), а рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² значительно реже, чем в контрольной группе [76].

В последнее время арГПП-1 произвели революцию в лечении ожирения [77]. В исследовании SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) назначение семаглутида (2,4 мг в нед. подкожно) по сравнению с плацебо в течение 2,8 лет сопровождалось снижением первичного сердечно-сосудистого комбинированного исхода на 20% (отношение рисков (ОР) 0,80; 95% ДИ: 0,72-0,90), риска СН на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,96) у 17604 пациентов с избыточным весом или ожирением и ССЗ, но без СД [78]. Субанализы SELECT показали нефропротективный эффект в этой популяции с меньшей частотой комбинированного почечного исхода при применении семаглутида по сравнению с плацебо (1,8% vs 2,4%; ОР 0,78; 95% ДИ: 0,63-0,96) [79]. Наряду с этим в исследовании FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) продемонстрировано, что лечение семаглутидом (1,0 мг в нед. подкожно) по сравнению с плацебо в течение 3,4 лет привело к снижению риска серьезных событий, связанных с заболеванием почек, или смерти по почечным или сердечно-сосудистым причинам

² Клинические рекомендации "Ожирение" 2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3. Клинические рекомендации "Сахарный диабет" 2024.

(ОР 0,76; 95% ДИ: 0,66-0,88) у 3533 пациентов с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией [80]. Данные, полученные в ходе крупных исследований, в значительной степени подтверждают эффективность и безопасность применения арГПП-1 у пациентов с избыточным весом/ожирением с СД 2 типа и ХБП [78, 80].

Бариатрическая хирургия эффективна для снижения веса и улучшения факторов риска ХБП, таких как АГ и СД. Она также снижает протеинурию и клубочковую гиперфильтрацию, что в долгосрочной перспективе может оказывать благоприятное воздействие. В наблюдательных исследованиях бариатрическая хирургия ассоциирована с улучшением показателей функции почек, основанных на креатинине, однако необходимы дополнительные исследования с использованием других маркеров фильтрации, менее коррелирующих с массой тела [81].

Контроль гликемии. иНГЛТ-2

Пациентам с ХБП и СД рекомендуется индивидуальный целевой показатель гликированного гемоглобина в диапазоне от <6,5% до <8,0%, с более высокими целевыми значениями у пациентов с высоким риском гипогликемии [41, 82]. Влияние более интенсивного по сравнению с менее интенсивным контролем гликемии на риск почечной недостаточности неопределенно, но такой подход снижает риск развития или прогрессирования альбуминурии. Более интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа может умеренно снизить риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий (но не СН) [83-85].

Значимое кардионефропротективное действие иНГЛТ-2 предполагает, что эти препараты должны быть приоритетными у пациентов с ХБП независимо от статуса диабета или контроля гликемии. Метаанализ 13 крупных рандомизированных контролируемых исследований иНГЛТ-2, включавших 90413 участников, показал значимые пропорциональные преимущества в отношении стандартизированного результата прогрессирования заболевания почек (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,58-0,69). В трех исследованиях по изучению прогрессирования ХБП использование иНГЛТ-2 снижало риск почечной недостаточности на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,56-0,77) по сравнению с плацебо [86]. Также отмечено снижение риска комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,74-0,81). Эти кардиоренальные преимущества были схожи при ХБП различной этиологии, а также у пациентов с СД и без него [86, 87]. Согласно российским и международным рекомендациям у пациентов с ХБП и СД 2 типа для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий рекомендуется включение в терапию иНГЛТ-2^{1,3} [41]. У пациентов с ХБП недиабетической этиологии в дополнение к терапии

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) для снижения рисков прогрессирования ХБП, развития острого почечного повреждения, сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций рекомендуются иНГЛТ-2 с доказанной эффективностью в этой популяции — в настоящее время дапаглифлозин и эмпаглифлозин¹ [41].

Контроль артериального давления. Блокада РААС

РААС играет ключевую роль в развитии АГ и вовлечена в патогенез ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности, что позволяет предположить, что она может быть связующим звеном между компонентами МС. Помимо снижения артериального давления, ингибиторы РААС снижают риск почечной недостаточности у пациентов с СД и альбуминурией, а также имеются данные о нефропротекции у пациентов с протеинурическими недиабетическими заболеваниями почек [88]. У пациентов с СД с нормоальбуминурией рекомендовано использование иАПФ для торможения развития и прогрессирования диабетического поражения почек и снижения риска смерти¹. У пациентов с ХБП С1-С5 вне зависимости от наличия СД и АГ и в отсутствие противопоказаний рекомендовано использование иАПФ или БРА для снижения протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек (ренопротекции), сердечно-сосудистых событий¹ [41].

Альдостерон оказывает профибротическое и воспалительное действие на сердце, сосудистую систему и почки [89]. Хотя пациенты, принимающие иАПФ или БРА, частично защищены от повышения уровня альдостерона, их применение может привести к гиперактивации минералокортикоидных рецепторов из-за неполного подавления альдостерона сыворотки [90]. Признавая целесообразность воздействия на повышенный уровень альдостерона, изучены эффекты нсАМКР и, в последнее время, ингибиторов альдостеронсинтазы. У пациентов с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией нсАМКР финеренон, как было показано в двух крупных исследованиях (FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) и FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease)), способствует снижению кардиоренального риска при приеме в дополнение к ингибиторам РААС. В объединенном анализе этих исследований с исследованием FINEARTS-HF (Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients With Heart Failure), проведенным у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса, было показано, что финеренон снижает комбинированный почечный исход на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,72-0,90) и риск госпитализации по поводу СН на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,75-0,92) у 18991 участника в течение 2,9 лет [91]. У пациентов с СД

³ Клинические рекомендации "Сахарный диабет" 2024.

2 типа и ХБП с рСКФ >25 мл/мин/1,73 м² рекомендовано применение финеренона для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий¹ [41]. Текущие и будущие крупные исследования прояснят, могут ли нсАМКР и ингибиторы альдостеронсинтазы также оказывать положительное влияние на почки и сердечно-сосудистую систему у пациентов с недиабетическим заболеванием почек и у пациентов без значительной альбуминурии.

Липидомодифицирующая терапия

У пациентов с ХБП часто встречается дислипидемия, сходная с таковой при МС: высокий уровень ТГ, низкий ХС липопротеинов высокой плотности и повышение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Однако среди 6245 участников с ХБП, не находившихся на диализе при рандомизации, снижение ХС ЛНП на 0,96 ммоль/л с помощью симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг в течение 5 лет не оказало существенного влияния на прогрессирование заболевания почек [92]. Хотя снижение уровня ХС ЛНП с помощью терапии статинами не оказывает клинически значимого влияния на риск почечной недостаточности, у лиц с ХБП и без нее установлено благоприятное влияние в отношении снижения риска атеросклеротических ССЗ [93]. Пациентам с ХБП показана липидснижающая терапия согласно рекомендациям [71]. Кроме того, противовоспалительное, антиоксидантное, антитромботическое, антифибротическое действие статинов, а также их способность улучшать функцию эндотелиальных клеток, могут снизить протеинурию у пациентов с МС и замедлить прогрессирование заболевания почек [94]. Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9 являются альтернативой или дополнительной терапией к статинам, снижающей уровень ХС ЛНП, с потенциалом обеспечить дальнейшее снижение риска атеросклеротических ССЗ у пациентов с легкой и умеренной ХБП [95]. Бемпедоевая кислота также снижает уровень ХС ЛНП и связана со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий, включая пациентов с легкой и умеренной ХБП [96].

Перспективные направления

Лечение заболеваний, связанных с КРГМС, быстро развивается, и в разработке находится несколько новых подходов, способных улучшить исходы пациентов. К ним относятся тройные агонисты рецепторов (ГПП-1/глюкозозависимого инсулиотропного полипептида/глюкагон), антагонисты рецепторов лизофосфатидной кислоты, селективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов второго поколения, которые направлены на новые пути, вовлеченные в патофизиологию заболеваний, связанных с КРГМС [97-99].

В нескольких текущих исследованиях изучается потенциал комбинирования иНГЛТ-2 с другими методами лечения пациентов с ХБП и связанных

с ними заболеваний. ZENITH-CKD (NCT04724837) оценивает зиботентан (селективный антагонист рецепторов эндотелина А) в сочетании с дапаглифлозином по сравнению с дапаглифлозином у пациентов с ХБП [100]. Проводятся исследования (NCT06531824, NCT06268873, NCT06742723) двойной терапии ингибиторов альдостеронсинтазы и иНГЛТ-2 для улучшения результатов лечения ХБП⁴ [101]. Важным признаком МС является хроническое низкоинтенсивное воспаление, характеризующееся продукцией воспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Текущие исследования изучают, может ли воздействие на воспалительные пути обеспечить дополнительные преимущества в снижении сердечно-сосудистого риска и кардиоренальных исходов [102].

Внедрение в клиническую практику

Российские и международные эксперты рекомендуют ингибиторы РААС, терапию на основе статинов и иНГЛТ-2 для большинства пациентов с ХБП для обеспечения кардио- и нефропротекции¹ [41]. У пациентов с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией нсАМКР финеренон и арГПП-1 семаглутид обеспечивают дополнительные преимущества для кардио-нефропротекции и должны применяться в сочетании с другими методами терапии первой линии [103, 104]. Предполагается, что эти пять классов препаратов имеют различные, но взаимодополняющие механизмы действия, и кардиоренальные преимущества иНГЛТ-2 остаются неизменными независимо от применения нсАМКР или арГПП-1, и наоборот [105, 106]. Они хорошо переносятся в комбинации. Например, снижение риска серьезной гиперкалиемии при применении иНГЛТ-2 может противодействовать гиперкалиемии, вызванной ингибиторами РААС, нсАМКР и ингибиторами альдостеронсинтазы [107, 108]. Следовательно, комбинированное применение риск-модифицирующей терапии следует инициировать у пациентов с ХБП незамедлительно, если она хорошо переносится, для оптимизации сердечно-сосудистого, почечного и метаболического здоровья. Если такое лечение прекращается во время госпитализации, необходимо уделить особое внимание возобновлению лечения после выписки, поскольку частота повторного начала лечения низкая, а положительный эффект от лечения кратковременный [109, 110]. Преимущество между амбулаторным и стационарным звеном, мультидисциплинарный подход способ-

⁴ A phase III study to investigate the efficacy and safety of baxdrostat in combination with dapagliflozin on CKD progression in participants with CKD and high blood pressure. Accessed June 5, 2025. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06268873>; A Phase III Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Combination With Dapagliflozin in Participants With Chronic Kidney Disease and High Blood Pressure (BaxDuo-Pacific). Accessed June 5, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06742723>.

ствуют эффективному внедрению лечения, уменьшая терапевтическую инертность [111].

Широкое внедрение технологий искусственного интеллекта может существенно облегчить своевременное выявление МС [112-114] и повысить эффективность терапии каждого из его компонентов, в т.ч. за счет персонализированного подхода и поддержания мотивации к здоровому образу жизни и лечению в долгосрочной перспективе [115, 116].

Заключение

Во всем мире наблюдается значительный рост бремени МС, который является фактором риска развития и прогрессирования ХБП. Раннее выявление ХБП и осведомленность о различных методах терапии, модифицирующих риск, уменьшит бремя почечной недостаточности и ССЗ, связанных с ХБП. Ключевым моментом становится вопрос о том, когда и как применять все более широкий спектр фармако-терапии с мультисистемным действием, которая за-

медляет прогрессирование заболевания почек, обеспечивает кардиопротекцию и/или улучшает метаболический контроль. Так, для пациентов с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией, многие из которых будут иметь признаки МС, в настоящее время существует 5 основанных на доказательствах методов лечения (ингибиторы РААС, терапия на основе статинов, иНГЛТ-2, финеренон и семаглутид), которые улучшают сердечно-сосудистое, почечное и метаболическое здоровье. Комплексный подход, объединяющий эти методы лечения со стратегиями раннего выявления, необходим для эффективного снижения кардиоренального риска ХБП среди пациентов с МС, в то время как текущие и будущие исследования позволяют определить дальнейшие методы снижения бремени заболевания в этой группе высокого риска.

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

Литература/References

- Valizadeh A, Nikoohemmat M, Ebadinejad A, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for the development of kidney dysfunction: a meta-analysis of observational cohort studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;23(1):215-27. doi:10.1007/s40200-023-01348-5.
- Alizadeh S, Ahmadi M, Ghorbani Nejad B, et al. Metabolic Syndrome and its Components Are Associated With Increased Chronic Kidney Disease Risk: Evidence From a Meta-Analysis on 11 109 003 Participants From 66 Studies. *Int J Clin Pract*. 2018;23:e13201. doi:10.1111/ijcp.13201.
- Garofalo C, Borelli S, Minutolo R, et al. A systematic review and metaanalysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017;91:1224-35. doi:10.1016/j.kint.2016.12.013.
- Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301. doi:10.1136/bmj.k5301.
- Japar KV, Hariyanto TI, Mardjopranoto MS. Relationship between Phenotype Models Based on Waist Circumference and Triglyceride Levels and the Risk of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):236-46. doi:10.7570/jomes23037.
- Iqbal J, Wu HX, Nawaz MA, et al. Risk of incident chronic kidney disease in metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2024;25(2):e13656. doi:10.1111/obr.13656.
- Shen R, Lin L, Bin Z, et al. The U-shape relationship between insulin resistance-related indexes and chronic kidney disease: a retrospective cohort study from National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2016. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16:168. doi:10.1186/s13098-024-01408-7.
- Wu Y, Liu C, Cao J. Association between triglyceride-glucose index and its composite obesity indexes and cardio-renal disease: analysis of the NHANES 2013-2018 cycle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1505808. doi:10.3389/fendo.2025.1505808.
- Ma A, Liu F, Wang C, et al. Both Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Accelerate the Progression of Chronic Kidney Disease Among Chinese Adults: Results From a 3-Year Follow-Up Study. *Int Urol Nephrol*. 2018;12:2239-44. doi:10.1007/s11255-018-1934-6.
- Lin L, Pan X, Feng Y, Yang J. Chronic kidney disease combined with metabolic syndrome is a non-negligible risk factor. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188241252309. doi:10.1177/20420188241252309.
- Alswat KA, Althobaiti A, Alsaadi K, et al. Prevalence of MetS among the end-stage renal disease patients on hemodialysis. *J Clin Med Res*. 2017;9:687-94. doi:10.14740/jocmr3064w.
- AlShelleh S, AlAwwa I, Oweis A, et al. Prevalence of MetS in dialysis and transplant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:575-9. doi:10.2147/DMSO.S200362.
- Lin L, Tan W, Pan X, et al. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front. Endocrinol*. 2022;13:904001. doi:10.3389/fendo.2022.904001.
- Gupta H, Bhandari U. Molecular Insight into Obesity-Associated Nephropathy: Clinical Implications and Possible Strategies for its Management. *Curr Drug Targets*. 2025;26(3):188-202. doi:10.2174/0113894501314788241008115712.
- Garcla-Carro C, Vergara A, Bermejo S, et al. A Nephrologist perspective on obesity: from kidney injury to clinical management. *Front Med*. 2021;8:1-11. doi:10.3389/fmed.2021.655871.
- Sharma I, Liao Y, Zheng X, Ys K. New pandemic: obesity and associated nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:673556. doi:10.3389/fmed.2021.673556.
- Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of glomerular hyperfiltration: the role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity. *Nephron*. 2019;143(1):38-42. doi:10.1159/000499486.
- Avagoustou E, Tzivaki I, Diamantopoulou G, et al. Obesity-Related Chronic Kidney Disease: From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(2):169. doi:10.3390/diagnostics15020169.
- Tsuboi N, Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations. *Semin Nephrol*. 2021;41:296-306. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.06.002.
- D'Agati VD, Chagnac A, de Vries APJ, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:453-71. doi:10.1038/nrneph.2016.75.
- Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, et al. Podocyte density as a predictor of long-term kidney outcome in obesity-related glomerulopathy. *Kidney Int*. 2024;106:496-507. doi:10.1016/j.kint.2024.05.025.
- Valdez Imbert R, Seng NSHL, Stokes MB, Jim B. Obesity-related glomerulopathy in the presence of APOL1 risk alleles. *BMJ Case Rep*. 2022;15:e249624. doi:10.1136/bcr-2022-249624.
- Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, et al. Single-nephron GFR in patients with obesity-related glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5:1218-27. doi:10.1016/j.ekir.2020.05.013.
- Vecchiola A, Lagos CF, Carvajal CA, et al. Aldosterone production and signaling dysregulation in obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:20-7. doi:10.1007/s11906-016-0626-9.
- Camara NO, Iseki K, Kramer H, et al. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:181-90. doi:10.1038/nrneph.2016.191.
- Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:629-45. doi:10.1038/s41581-023-00741-w.
- Hti Lar Seng NS, Lohana P, Chandra S, Jim B. The fatty kidney and beyond: a silent epidemic. *Am J Med*. 2023;136:965-74. doi:10.1016/j.amjmed.2023.06.025.
- Schelling JR. The contribution of lipotoxicity to diabetic kidney disease. *Cells*. 2022;11:3236. doi:10.3390/cells11203236.
- Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated metaanalysis. *Gut*. 2022;71:156-62. doi:10.1136/gutjnl-2020-323082.
- Sinn DH, Kang D, Jang HR, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Hepatol*. 2017;67:1274-80. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.024.
- Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:562. doi:10.3390/ijms17040562.
- Mori K, Tanaka M, Sato T, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (SLD) and alcohol-associated liver disease, but not SLD without metabolic dysfunction, are independently associated with new onset of chronic kidney disease during a 10-year follow-up period. *Hepatol Res*. 2024. doi:10.1111/hepr.14097. Epub ahead of print.

33. Gao J, Li Y, Zhang Y, et al. Severity and remission of metabolic dysfunction-associated fatty/liver disease with chronic kidney disease occurrence. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e032604. doi:10.1161/JAHA.123.032604.
34. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Dell'Unto C, et al. Promoting genetics in non-alcoholic fatty liver disease: combined risk score through polymorphisms and clinical variables. *World J Gastroenterol.* 2018;24:4835-45. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4835.
35. Bilson J, Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes Metab.* 2024;50:101506. doi:10.1016/j.diabet.2023.101506.
36. Li X, Bhattacharya D, Yuan Y, et al. Chronic kidney disease in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Kidney Int.* 2024;105:540-61. doi:10.1016/j.kint.2023.12.009.
37. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8:317-32. doi:10.1007/s13679-019-00352-2.
38. Randeni N, Bordiga M, Xu BA. Comprehensive Review of the Triangular Relationship among Diet-Gut Microbiota-Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2024;25:9366. doi:10.3390/ijms25179366.
39. Vallianou NG, Kounatidis D, Panagopoulos F, et al. Gut Microbiota and Its Role in the Brain-Gut-Kidney Axis in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25:367-76. doi:10.1007/s11906-023-01263-3.
40. Kounatidis D, Vallianou NG, Stratigou T, et al. The Kidney in Obesity: Current Evidence, Perspectives and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2024;13:680-702. doi:10.1007/s13679-024-00583-y.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Working Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
42. Grangeon-Chapon C, Laurain A, Esnault VLM, et al. Extracellular fluid volume: a suitable indexation variable to assess impact of bariatric surgery on glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0256234. doi:10.1371/journal.pone.0256234.
43. Erstad BL, Nix DE. Assessment of kidney function in patients with extreme obesity: a narrative review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(1):80-8. doi:10.1177/1060028020935580.
44. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: A dreadful combination of two errors. *Int. J. Obes.* 2020;44:1129-40. doi:10.1038/s41366-019-0476-z.
45. Alaje AK, Adedeji TA, Adedoyin AR, Idogun SE. Creatinine and cystatin C-based evaluation of renal function among obese subjects in Benin City, Nigeria. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2019;30:648-54. doi:10.4103/1319-2442.261339.
46. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:720-7. doi:10.2215/CJN.03610413.
47. Schwartz P, Capotondo MM, Quaintenne M, et al. Obesity and glomerular filtration rate. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(5):1663-8. doi:10.1007/s11255-023-03862-0.
48. Musso CG, González-Torres H. How to evaluate glomerular filtration rate in the obese patient. *Rev Colomb Nefrol.* 2019;6(2):84-6.
49. Mullins TP, Schock-Kusch D, Gallo LA. Transdermal Measurement of Glomerular Filtration Rate in Preclinical Research. *Methods Mol. Biol.* 2023;2664:309-15. doi:10.1007/978-1-0716-3179-9_19.
50. Herman-Edelstein M, Weinstein T, Chagnac A. Obesity-Related Glomerulopathy: Clinical Management. *Semin Nephrol.* 2021;41:358-70. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.06.007.
51. Bienaimé F, Muorah M, Metzger M, et al. Combining robust urine biomarkers to assess chronic kidney disease progression. *eBioMedicine.* 2023;93:104635. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104635.
52. Earle A, Bessonny M, Benito J, et al. Urinary Exosomal MicroRNAs as Biomarkers for Obesity-Associated Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2022;11(18):5271. doi:10.3390/jcm11185271.
53. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, et al. Serum Biomarkers of Renal Fibrosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14139. doi:10.3390/ijms232214139.
54. Mende C, Einhorn D. Fatty kidney disease: The importance of ectopic fat deposition and the potential value of imaging. *J Diabetes.* 2022;14:73-8. doi:10.1111/1753-0407.13232.
55. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023;324:E24-E41. doi:10.1152/ajpendo.00179.2022.
56. Lu F, Fan J, Liu L, et al. Abdominal adipose tissue and type 2 diabetic kidney disease: adipose radiology assessment, impact, and mechanisms. *Abdom Radiol (NY).* 2024;49(2):560-74. doi:10.1007/s00261-023-04062-1.
57. Tang H, Xie L, Liu L, et al. Renal fat deposition measured on dixon-based MRI is significantly associated with early kidney damage in obesity. *Abdom Radiol (NY).* 2024;49(10):3476-84. doi:10.1007/s00261-024-04391-9.
58. Xu S, Ma J, Zheng Y, et al. Para-perirenal fat thickness is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other obesity-related indicators in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2023;18(10):e0293464. doi:10.1371/journal.pone.0293464. eCollection 2023.
59. Kaneko K, Mitsuno R, Kojima D, et al. Renal sinus fat is associated with intrarenal hemodynamic abnormalities independent of visceral fat in patients with chronic kidney disease. *Obes Res Clin Pract.* 2024;18(2):118-23. doi:10.1016/j.orcp.2024.03.005.
60. Fujioka H, Koike T, Imamura T, et al. Prognostic impact of renal sinus fat accumulation in patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2023;27:613-21. doi:10.1007/s10157-023-02350-0.
61. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305:1553-9. doi:10.1001/jama.2011.451.
62. Evidence review for the best combination of measures to identify increased risk of progression in adults, children and young people: chronic kidney disease: evidence review F. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574720/>. ISBN-13: 978-1-4731-4233-6.
63. Ramspek CL, de Jong Y, Dekker FW, van Diepen M. Towards the best kidney failure prediction tool: a systematic review and selection aid. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1527-38. doi:10.1093/ndt/gfz018.
64. Grams ME, Brunskill NJ, Ballew SH, et al. Development and validation of prediction models of adverse kidney outcomes in the population with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:2055-63. doi:10.2337/dc22-0698.
65. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.
66. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:1636-64. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
67. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT equations. *Circulation.* 2024;149:430-49. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.
68. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:1304-17. doi:10.1016/j.kint.2019.02.022.
69. Lin JH, Wu HC, Huang WH, et al. Association between management of metabolic syndrome and progression of early-stage chronic kidney disease: an observational cohort study. *Ren Fail.* 2015;37(1):29-36. doi:10.3109/0886022X.2014.964140.
70. Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
71. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
72. Theodorakis N, Nikolaou M. Integrated management of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: expanding roles of SGLT2is, GLP-1RAs, and GIP/GLP-1RAs. *Biomedicines.* 2025;13(1):135. doi:10.3390/biomedicines13010135.
73. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res.* 2019;124:799-815.
74. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:383-93. doi:10.1053/j.ajkd.2014.03.020.
75. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:801-9. doi:10.1016/S2213-8587(14)70156-1.
76. Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Ruiz V, et al. Effect of an intensive weight-loss lifestyle intervention on kidney function: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2021;52:45-58. doi:10.1159/000513664.
77. Popoviciu MS, Paduraru L, Yahya G, et al. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. *Int J Mol Sci.* 2023;24:10449. doi:10.3390/ijms241310449.
78. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221-32. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
79. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30:2058-66. doi:10.1038/s41591-024-03015-5.
80. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391:109-21. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
81. Chang AR, Grams ME, Navaneethan SD. Bariatric Surgery and Kidney-Related Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2017;2(2):261-70. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.010.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008.
83. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44:4043-140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.

84. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
85. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016;39:694-700. doi:10.2337/dc15-2322.
86. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo controlled trials. *Lancet.* 2022;400:1788-801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
87. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-54. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
88. Zhu D, Judge PK, Wanner C, et al. The prevention and management of chronic kidney disease among patients with metabolic syndrome *Kidney International.* 2025;107(5):816-24. doi:10.1016/j.kint.2024.12.021.
89. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens.* 2021;34:15-27. doi:10.1093/ajh/hpaa137.
90. Mogi M. Aldosterone breakthrough from a pharmacological perspective. *Hypertens Res.* 2022;45:967-75. doi:10.1038/s41440-022-00913-4.
91. Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: the FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney, and mortality outcomes. *Nat Med.* 2024;30:3758-64. doi:10.1038/s41591-024-03264-4.
92. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1825-33. doi:10.1681/ASN.2013090965.
93. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39. doi:10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
94. Velarde GP, Choudhary N, Bravo-Jaimes K, et al. Effect of Atorvastatin on Lipogenic, Inflammatory and Thrombotic Markers in Women With the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;2:634-40. doi:10.1016/j.numecd.2020.10.002.
95. Mafham M, Haynes R. PCSK9 inhibition: ready for prime time in CKD? *Kidney Int.* 2018;93:1267-9. doi:10.1016/j.kint.2018.01.030.
96. Amore BM, Sasiela WJ, Ries DK, et al. Pharmacokinetics of bempedoic acid in patients with renal impairment. *Clin Transl Sci.* 2022;15:789-98. doi:10.1111/cts.13202.
97. Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J.* 2023;16(11):1885-907. doi:10.1093/ckj/sfad139.
98. Jakubowska A, le Roux CW, Viljoen A. The Road towards Triple Agonists: Glucagon-Like Peptide 1, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon Receptor — An Update. *Endocrinol Metab.* 2024;39(1):12-22. doi:10.3803/EnM.2024.1942.
99. Birker-Robaczewska M, Boucher M, Ranieri G, et al. The novel lysophosphatidic acid receptor 1-selective antagonist, ACT-1016-0707, has unique binding properties that translate into effective antifibrotic and anti-inflammatory activity in different models of pulmonary fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2025;392(3):103396. doi:10.1016/j.jpet.2025.103396.
100. Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *Lancet.* 2023;402(10416):2004-17. doi:10.1016/S0140-6736(23)02230-4.
101. Judge PK, Tuttle KR, Staplin N, et al. The potential for improving cardiorenal outcomes in chronic kidney disease with the aldosterone synthase inhibitor vicadrostal (BI 690517): a rationale for the EASI-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;40(6):1175-86. doi:10.1093/ndt/gfae263.
102. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397:2060-9. doi:10.1016/S0140-6736(21)00520-1.
103. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Optimization of guideline-directed medical therapies in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2023;17(1):sfad285. doi:10.1093/ckj/sfad285.
104. Georgianos PI, Vaos V, Koufakis T, Liakopoulos V. Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Using Four Pillars of Therapy: The Time to Act is Now. *Drugs.* 2024;84(11):1337-46. doi:10.1007/s40265-024-02091-8.
105. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474-84. doi:10.1093/eurheartj/ehab777.
106. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12:545-57. doi:10.1016/S2213-8587(24)00155-4.
107. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation.* 2022;145:1460-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736.
108. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2024;403:379-90. doi:10.1016/S0140-6736(23)02408-X.
109. Malik ME, Falkentoft AC, Jensen J, et al. Discontinuation and reinitiation of SGLT-2 inhibitors and GLP-1R agonists in patients with type 2 diabetes: a nationwide study from 2013 to 2021. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29:100617. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100617.
110. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Agrawal N, et al. Long-term effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2025;392:777-87. doi:10.1056/NEJMoa2409183.
111. Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-renal-metabolic care models: toward achieving effective interdisciplinary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13:e007264. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007264.
112. Yang H, Yu B, Yang P, et al. Machine learning aided risk prediction for metabolic syndrome based on 3 years study. *Scientific Reports.* 2022;12:2248. doi:10.1038/s41598-022-06235-2.
113. Tavares L, Manoel A, Donato HR, et al. Prediction of metabolic syndrome: a machine learning approach to help primary prevention. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;191:110047. doi:10.1016/j.diabres.2022.110047.
114. Clarós A, Ciudin A, Muria J, et al. A model based on artificial intelligence for the prediction, prevention and patient-centred approach for non-communicable diseases related to metabolic syndrome. *Eur J Public Health.* 2025;35(4):642-9. doi:10.1093/eurpub/ckaf098.
115. Oh YJ, Zhang J, Fang ML, et al. A systematic review of artificial intelligence chatbots for promoting physical activity, healthy diet, and weight loss. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):160. doi:10.1186/s12966-021-01224-6.
116. Bays HE, Fitch A, Cuda S, et al. Artificial intelligence and obesity management: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obesity Pillars.* 2023;20:100065. doi:10.1016/j.obpill.2023.100065.

Предиабет при метаболическом синдроме

Бабенко А. Ю.

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз предиабета при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей немедикаментозной и медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме, а также проанализированы особенности коррекции других компонентов метаболического синдрома у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, нарушения углеводного обмена, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НИМЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
babenko@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия, ВЖД — высокожировая диета, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ГИП — глюкозозависимый

инсулиноотропный пептид, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИМТ — индекс массы тела, КР — клинические рекомендации, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МЗ — Минздрав, МС — метаболический синдром, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Бабенко А. Ю. Предиабет при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6538. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6538. EDN: XSCUSF

Prediabetes in metabolic syndrome

Babenko A. Yu.

The article analyzes modern concepts of the pathogenesis, diagnosis and impact on the prognosis of prediabetes in metabolic syndrome. An overview of modern potential of non-drug and drug therapy for carbohydrate metabolism disorders in metabolic syndrome is provided, and management of other metabolic syndrome components in patients with prediabetes are analyzed.

Keywords: prediabetes, carbohydrate metabolism disorders, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.

Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X.

Corresponding author: babenko@almazovcentre.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Babenko A. Yu. Prediabetes in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6538. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6538. EDN: XSCUSF

Особенность ситуации по диагностике и лечению предиабета у лиц с метаболическим синдромом (МС) состоит в том, что текущие рекомендации фактически не обсуждают отдельно эту категорию пациентов. В Клинических рекомендациях (КР) Минздрава (МЗ) Российской Федерации (РФ)¹ регламентирована диагностика всех вариантов нарушения углеводного обмена, включая различные варианты предиабета (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НГН)), обозначена роль предиабета как фактора риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, но ни лечение предиабета, ни особенности ле-

чения других компонентов МС с акцентом на минимизацию риска развития нарушений углеводного обмена в этих рекомендациях не обозначено. Из документов, описывающих алгоритмы ведения пациентов с предиабетом, стоит упомянуть методические рекомендации "Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи"². В данных рекомендациях помимо описания подходов к диагностике предиабета и наблюдению пациентов с этим диагнозом, подробно описаны подходы к немедикаментозному

¹ Клинические рекомендации "Сахарный диабет 2 типа у взрослых" 2025 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2.

² Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Издание — М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с.

лечению предиабета и рекомендации по терапии метформином, но также не затронуты особенности лечения других компонентов МС. Эти недоработки были устранены в проекте КР, который разработан в 2024г и находится в настоящее время на рецензировании. Однако в этом документе не обсуждаются отдельно особенности предиабета при МС. Это диктует необходимость обсуждения ключевых особенностей ведения этого фенотипа предиабета в данном документе.

Определение

Термином предиабет обозначают нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: НГН и НТГ).

Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) при НТГ может быть в норме или повышен в рамках соответствующих НГН (при сочетании НТГ и НГН). До настоящего времени есть расхождения в определении этого уровня у разных ассоциаций. Так, по критериям Американской диабетологической ассоциации [1] — это глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), а по критериям Всемирной организации здравоохранения, которых придерживаются в РФ (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; 2025), $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл). Диагностический уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки глюкозой (75 г) не различается в различных рекомендациях и составляет 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) — 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) при НТГ и ее сочетании с НГН и $< 7,8$ ммоль/л при изолированной НГН. При этом гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), утвержденный в последние годы как один из методов диагностики СД, не используется в качестве диагностического критерия при предиабете. Согласно КР МЗ РФ "Сахарный диабет 2 типа у взрослых"¹ и проекту КР "Предиабет" уровень $HbA_{1c} > 6,0$ и $< 6,5\%$ (> 42 и < 48 ммоль/л) не позволяет ставить диагноз предиабета, но предполагает наличие высокого риска СД и требует проведения дополнительных исследований (обычно — пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), при невозможности его проведения — оценка ГПН) для окончательной верификации диагноза.

В Международной классификации болезней данный диагноз кодирован следующим образом:

R73.0 — Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе.

До окончательной верификации может быть кодирован как:

R73.9 — Неуточненная гипергликемия.

Эпидемиология

В РФ по данным исследования NATION 19,26% населения имеют предиабет [2], однако можно ожидать, что по данным активного скрининга эта частота окажется еще выше. Люди с ожирением и МС почти

в 3 раза чаще развивают нарушения углеводного обмена, чем люди с нормальным весом (20% vs 7,3%) и риск их развития возрастает по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ). По данным различных исследований нарушения углеводного обмена как компонент МС встречаются с частотой от 30 до 80% [2-4]. Чаще всего предиабет сочетается с висцеральным ожирением, на втором месте стоит сочетание с артериальной гипертензией (АГ). Типичная для МС дислипидемия (ДЛП), характеризующаяся гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в значительно меньшей степени связана с НТГ. Частота выявления предиабета при МС увеличивается вместе с числом компонентов, что и определяет столь высокую вариабельность при оценке частоты предиабета при МС. В свою очередь, МС имеется у 63% людей с предиабетом и только у 26% людей с нормогликемией [4]. Частота предиабета при МС увеличивается по мере увеличения окружности талии (ОТ) и возраста [3]. НТГ встречается примерно в 4 раза чаще, чем НГН (через 10 лет наблюдения у 14% исходно нормогликемических пациентов с МС развивалась НГН и у 48% — НТГ). Кроме того, имеются гендерные различия в частоте развития предиабета в рамках МС. Мужчины характеризуются большим количеством висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и жира в печени, что, в свою очередь, является предиктором развития НГН. Соответственно, у мужчин с МС предиабет обычно дебютирует в виде НГН и быстрее трансформируется в СД 2 типа (в более молодом возрасте и на фоне более низкого ИМТ). У женщин выше частота НТГ и развитие СД 2 типа в рамках МС (на фоне ожирения и других метаболических нарушений) у них происходит чаще, хотя в целом СД 2 типа чаще встречается у мужчин¹.

Особенности патогенеза

Предиабет фактически является ранней стадией СД, поэтому для него характерны те же патофизиологические дефекты, что лежат в основе диабета: инсулинорезистентность, дисфункция альфа- и бета-клеток, повышенный липолиз, воспаление и недостаточный эффект инкретинов.

К наиболее ранним факторам, индуцирующим развитие МС и его компонентов, включая предиабет, относится увеличение количества ВЖТ в организме, а также уменьшение и дисфункция мышечной. Следует отметить, что ИМТ при этом может не достигать значений, принятых для ожирения (> 30 кг/м²), однако риск метаболических нарушений возрастает вместе с ОТ и ИМТ. Переключение депонирования избытка энергии с физиологического депо подкожной жировой ткани (ПЖТ) на патологическое (ВЖТ) связано с развитием низкоуровневого воспаления и фиброза. Наиболее значимым индуктором низкоуровневого

Таблица 1

Адипокины, вовлеченные в регуляцию/нарушения углеводного метаболизма при МС

Адипокин	Направленность изменения уровня	Эффекты
Адипонектин	Снижается секреция адипонектина и экспрессия его рецептора в печени, обратно пропорционально связаны с увеличением массы ЖТ	Является модулятором многочисленных метаболических процессов, включая углеводный обмен. Он повышает чувствительность тканей, прежде всего печени, к инсулину, влияя на нее путем усиления окисления липидов через активацию фермента аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, активацию инсулином его рецептора. Улучшает толерантность к глюкозе, синтез гликогена и транспорт глюкозы в инсулинзависимых тканях. Рецепторы адипонектина идентифицированы на β -клетках. Активируя свой рецептор, адипонектин стимулирует секрецию инсулина и выживание β -клеток путем их активации. Снижение уровня адипонектина <12 мкг/мл прогнозирует развитие ИР
Лептин	Уровень лептина выступает в качестве индикатора количества ЖТ, и его сывороточная концентрация увеличивается пропорционально увеличению количества ЖТ	Значительная часть эффектов реализуется через ЦНС (вентромедиальные ядра гипоталамуса), низкий уровень стимулирует голод и снижает расход энергии, повышение его уровня обеспечивает чувство насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, тормозит глюконеогенез в печени. Лептин влияет на утилизацию глюкозы тканями, ингибируя секрецию инсулина через активацию своего рецептора на β -клетках. Лептин повышает уровни адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона. Повышение уровня лептина при ожирении не приводит к снижению чувства голода и увеличению расхода энергии, т.к. к нему развивается резистентность [9]. Наиболее ранней причиной резистентности к лептину может быть развитие низкоуровневого воспаления в ЦНС (гипоталамусе) под воздействием ВЖД еще до развития ожирения, которое приводит к дисрегуляции центров голода/насыщения и центров, вовлеченных в регуляцию углеводного метаболизма. Хронически высокий уровень лептина также приводит к десенсилизации рецептора лептина и резистентности к нему
Резистин	Повышен	Оказывает продиабетогенный фактор, тормозит действие инсулина, ухудшает утилизацию глюкозы тканями, способствует развитию ИР и гиперинсулинемии
ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- α , ИЛ-1)	Повышены	Продуцируются макрофагами, инфильтрирующими ЖТ при воспалении. Нарушают чувствительность к инсулину, ослабляя его эффекты на транспорт глюкозы. Фактор некроза опухолей- α индуцирует экспрессию гена ИЛ-6 и липолиз в адипоцитах, увеличивает секрецию СЖК и продукцию церамидов, формируя феномен липотоксичности, тормозит секрецию адипонектина, down-регулирует гены адипонектина, глюкозотранспортного белка 4 типа, инсулинового рецептора 1 типа, C/EBP- α , PPAR- γ и перилипина в бурых адипоцитах. Значительное повышение уровня ИЛ-6 отмечается при ВЖД, при висцеральном ожирении, детерминирует развитие предиабета и сахарного диабета. В 3 раза больше секретируется ВЖТ по сравнению с ПЖТ. ИЛ-6 способствует развитию ИР в гепатоцитах и адипоцитах, однако при высокой физической активности может оказывать антидиабетогенные эффекты, увеличивая чувствительность мышц к инсулину, секрецию глюкагоноподобного пептида 1 как L-клетками кишечника, так и α -клетками поджелудочной железы. Модулирует чувствительность миоцитов к инсулину через изменение активности JNK1/2, ингибитора передачи сигналов цитокина (SOCS) 3 mRNA и PTP1B. ИЛ-6 является ключевым регулятором численности и функции α -клеток, провоцирует их гиперплазию и гиперглюкагонию. ИЛ-1 β оказывает цитостатический эффект на β -клетки, индуцируя их гибель
Висфатин	Повышается по мере увеличения количества ВЖТ, уровня глюкозы	Преимущественно синтезируется в ВЖТ, оказывает инсулиноподобное действие, связываясь с рецепторами инсулина, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами. Висфатин имеет другие места связывания инсулинового рецептора, и не конкурирует с инсулином за связывание с рецепторами. Участвует в регуляции продукции провоспалительных цитокинов моноцитами
Фетуин А (фет-А)	Повышен и коррелирует с объемом ПЖТ и уровнем ТГ	Продуцируется гепатоцитами, адипоцитами ПЖТ и ВЖТ. В физиологических условиях является важным медиатором регуляции обмена кальция, подавляет системную, в т.ч. сосудистую, кальцификацию. Функционирует как негативный регулятор врожденного иммунного ответа, ингибируя высвобождение белка HMGB1 (High mobility group box 1 protein), индуцированное липополисахаридом или интерфероном- γ , в макрофагах. При снижении его экспрессии и уровня в крови происходит усиление воспаления и развитие патологической кальцификации. При этом обнаружено, что уровни фет-А в крови значительно повышаются при ожирении и МС и коррелируют с выраженностью стеатоза печени и кардиометаболическим риском. Избыток СЖК и повышение уровня глюкозы в кровотоке стимулируют биосинтез фет-А гепатоцитами посредством активации как ядерного фактора каппа В (NF- κ B), так и ERK 1/2. Фет-А выполняет функцию адаптера между СЖК и сигнальным рецептором Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) при липид-индуцированном воспалении. TLR4 активирует ядерный фактор каппа В и активаторный белок 1 (AP-1), которые усиливают транскрипцию воспалительных генов. Избыток фет-А при ожирении снижает эффекты инсулина путем ингибирования аутофосфорилирования тирозин-киназы рецепторов инсулина. стимулирует продукцию ИЛ-6, усиливает ИР. В условиях низкоуровневого воспаления в ЖТ и печени происходит активация продукции фет-А, который ухудшает функции β -клеток, являясь высокочувствительным маркером нарушений углеводного метаболизма при МС [10, 11]

Таблица 1. Продолжение

Адипокин	Направленность изменения уровня	Эффекты
Жирные кислоты-связывающий протеин адипоцитов (Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein (AFABP))	Повышен	Экспрессируется и синтезируется в адипоцитах и макрофагах, экспрессия значительно повышается при ожирении. Играет значительную роль в развитии ожирения и связанных с ними метаболических нарушений, в частности участвует в регуляции липидного обмена и воспаления. Является одним из ключевых игроков, опосредующих адипозо-сосудистое взаимодействие, через NH ₂ -концевую киназу c-Jun (JNK) и активаторный белок-1 (AP-1), образуя петлю положительной обратной связи и поддерживая воспалительные реакции. Повышенный уровень AFABP в крови связан с повышенным риском развития метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена при МС, является независимым предиктором развития предиабета и диабета при МС, усиливает ИР [12]
Ретинол-связывающий протеин 4	Повышен при ожирении, ИР и синдроме поликистозных яичников	Синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах, вызывает системную ИР, ослабляя сигналинг инсулина в мышцах, адипоцитах и гепатоцитах, приводя к увеличению продукции глюкозы в печени
Васпин	Повышен, прямо коррелирует с уровнем лептина, НОМА-IR и триглицеридов	Васпин экспрессируется в основном в ВЖТ, а также в ПЖТ и печени и обладает инсулиносенсбилизирующим действием. Его экспрессия в печени регулируется нутритивным статусом — снижается натошак, стимулируется инсулином. Повышенная экспрессия васпина в ЖТ может представлять собой компенсаторный механизм при инсулинорезистентности [13, 14]
Апелин	Уровень апелина увеличен при ожирении и нарушениях углеводного обмена	Экспрессия гена апелина в адипоцитах контролируется инсулином и TNF-α. Снижается натошак, увеличивается в постпищевом статусе, участвует в центральной регуляции аппетита
Оментин 1	Увеличен	Продуцируется ВЖТ, фактор риска развития нарушений углеводного обмена, регулирует инсулин-зависимый транспорт глюкозы в ткани, прежде всего в ЖТ

Сокращения: ВЖД — высокожировая диета, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СЖК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, фет-А — Фетуин А, ЦНС — центральная нервная система.

воспаления является высокожировая диета (ВЖД). В эксперименте было показано, что в условиях ВЖД воспалительные изменения в гипоталамусе выявлялись уже через несколько дней². В условиях воспаления нарушается чувствительность гипоталамических центров регуляции аппетита к лептину (резистентность к лептину) и, возможно, другим гормонам, регулирующим аппетит (грелин) — изменениям, ассоциированным с трансформацией метаболически здорового ожирения в метаболически нездоровое, при этом в наибольшей степени — с развитием дисгликемии [1]. Еще одним органом, очень рано реагирующим на жировую перегрузку, является кишечник. В L- и K-клетках кишечника вырабатываются гормоны, регулирующие секрецию инсулина, глюкагона и аппетит — инкретины. Их продукция крайне низка натошак и повышается более чем на 50% после приема пищи у здоровых людей. Постпищевое повышение уровня глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 типа подавляет чувство голода, воздействуя на центры регуляции аппетита в гипоталамусе, постпищевое повышение глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) обеспечивает депонирование ЖК и триглицеридов (ТГ) в ПЖТ [2, 3]. Повышение под воздействием постпищевых пиков ГПП1 и ГИП секреции инсулина обеспечивает транспорт глюкозы в ткани и ее утилизацию, сохранение нормогликемии. Повышение лептина активирует браунинг адипоцитов ПЖТ, увеличивая расход энергии. Индуцируемое ВЖД нарушение состава микробиоты (снижение

количества и разнообразия бутират-продуцирующих бактерий и муцин-продуцирующих бактерий) приводит к уменьшению энергообеспеченности эпителиоцитов кишечника, нарушению функций муцинового слоя и усилению кишечной проницаемости для продуктов кишечных бактерий — липополисахаридов, которые, рекрутируя и активируя макрофаги, вызывают индукцию воспаления и инсулинорезистентности в различных органах и тканях, ослаблению постпищевых пиков инкретинов, ГПП2, пептида YY [5-8]. Нарушение чувствительности к лептину сопровождается ослаблением его эффектов на браунинг белых адипоцитов и расход энергии. Ослабление постпищевых пиков ГИП приводит к ухудшению депонирования жирных кислот и ТГ в ПЖТ. В условиях низкоуровневого воспаления и перегрузки адипоцитов жирными кислотами резко снижается экспрессия в них ряда важных генетических факторов: транскрипционный комплекс PRDM16 является доминирующим активатором развития бурых/бежевых адипоцитов и мощно подавляет фиброз жировой ткани в норме; экспрессия адипоцитами GTF2IRD1 также подавляет фиброз жировой ткани улучшает системный гомеостаз глюкозы, независимо от массы тела; *EHMT1* — один из специфичных генов бурой жировой ткани, снижение экспрессии *EHMT1* связано с воспалительными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). При ингибировании данных генов происходит активация профиброзных генов и развитие фиброза в ПЖТ, что снижает ее депонирующую способность

и способствует "переключению" депонирования жиров в ВЖТ, гипертрофии адипоцитов ВЖТ, изменению баланса адипокинов. Ключевые адипокины, изменение их уровня при увеличении количества ВЖТ и роль в развитии предиабета при МС представлены в таблице 1.

Таким образом, жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом, играющим ключевую роль в развитии нарушений углеводного обмена при МС. Между тем, различные типы жировой ткани играют разные роли в этом процессе. По данным ряда исследований, наибольшую связь с риском развития предиабета и его прогрессией до СД при ожирении и МС имеет увеличение количества ВЖТ и стеатоз печени. Критический объем ВЖТ, ассоциированный с развитием дисгликемии $>4,6$ кг у мужчин и $2,0$ кг у женщин и количество жира в печени ($>5,6\%$ жира в печени) [15]. Наличие более тяжелых стадий метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) еще более усугубляет риск, более того, МАЗБП является самым сильным предиктором развития и прогрессирования нарушений углеводного обмена при МС [15] и при сочетании предиабета, МАЗБП висцеральным ожирением и ИР был самый высокий риск развития СД 2 типа, хронической болезни почек, ССЗ и общей смертности [16].

Особенности течения

Наличие и количество других компонентов МС является независимым фактором риска высокого риска трансформации предиабета в СД 2 типа. В наибольшей степени риск развития предиабета определяется наличием МАЗБП, которая сегодня признана компонентом МС, висцерального ожирения и АГ. У мужчин с МС предиабет чаще встречается в форме НГН и быстрее трансформируется в СД 2 типа, у женщин — чаще встречается в форме НТГ¹. В целом для предиабета в рамках МС характерна более высокая частота сочетания НГН и НТГ, чем при предиабете у людей без МС.

Особенности диагностики

В РФ диагноз предиабета, как и диагноз СД 2 типа, устанавливается на основании данных оценки ГПН или ПГТТ с 75 г глюкозы или HbA_{1c} $6,0$ – $6,4\%$ (с последующим выполнением ПГТТ, при невозможности — определением глюкозы плазмы): ГПН по капиллярной крови: $5,6$ – $6,0$ ммоль/л, по венозной крови: $6,1$ – $6,9$ ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой $7,8$ – $11,0$ ммоль/л¹.

В соответствии с рекомендациями Американской диабетологической ассоциации [1] диагностическими критериями предиабета являются уровни глюкозы венозной плазмы натощак $5,6$ – $6,9$ ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой $7,8$ – $11,0$ ммоль/л, и HbA_{1c} является самостоятельным критерием диагноза, не

требующим подтверждения ПГТТ, с диагностическим уровнем — $5,7$ – $6,4\%$. Аргументами для более жестких критериев диагноза предиабета являются:

— по данным метаанализа 16 рандомизированных клинических исследований, включивших 44203 пациентов, риск развития СД 2 типа начинает повышаться уже при уровне HbA_{1c} $>5\%$ и при HbA_{1c} $5,5$ – $6,0\%$ он повышен пятикратно [17];

— риск развития атеросклеротических заболеваний и событий, таких как ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, частота крупных сердечно-сосудистых событий, начинает повышаться уже при гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л. Так, отношение рисков развития атеросклероза нижних конечностей составляет $1,78$ [$1,04$ – $3,04$] ($p=0,036$), для HbA_{1c} $5,0$ – $5,5\%$, отношение рисков крупных сердечно-сосудистых событий при HbA_{1c} $5,5$ – $6,0\%$ составляет $1,67$ [$1,39$ – $2,01$] ($p<0,001$), а при HbA_{1c} $6,0$ – $6,5\%$ — $2,10$ [$1,76$ – $2,51$] ($p<0,001$) [18, 19].

Эти данные поднимают вопрос о целесообразности пересмотра критериев постановки диагноза предиабета и более раннем начале мероприятий по профилактике СД 2 типа и ССЗ в группах наиболее высокого риска (имеющих 2 и более проявлений МС, прежде всего сочетание висцерального ожирения с МАЗБП и/или АГ).

Учитывая ключевую роль в развитии предиабета висцерального ожирения и МАЗБП, обследование пациентов с высоким риском предиабета должно включать скрининг на эти нарушения. В соответствии с КР "Ожирение" МЗ РФ, 2024г для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение ОТ: 94 см у мужчин и 80 см у женщин (у азиатов ОТ >90 см у мужчин) является диагностическим критерием абдоминального ожирения. Однако, как описано выше, этот метод не является оптимальным, т.к. учитывает количество и подкожной, и ВЖТ в абдоминальной области. Согласно мнению Европейских экспертов, изложенному в недавно опубликованном документе "Definition and diagnostic criteria of clinical obesity" [20], более точным и надежным методом является прямое измерение жировой прослойки (например, двухэнергетической денситометрии (DEXA), биоимпеданса и т.д.). Биоимпедансометрия в настоящее время является достаточно дешевым и доступным методом, что позволяет использовать ее для скрининга как минимум в группах наиболее высокого риска. В качестве альтернативы в данном документе предлагается использовать либо по крайней мере один антропометрический критерий (ОТ, отношение талии к бедру или отношение талии к росту) в дополнение к ИМТ, либо — два антропометрических критерия (ОТ, отношение талии к бедру или отношение талии к росту) независимо от ИМТ. Валидированные методы и возраст-пол-раса-соответствующие пределы должны использоваться для всех антропометрических критериев.

Для скрининга МАЖБП наиболее доступными и достаточно надежными методами являются ультразвуковое исследование печени (выявление стеатоза) в сочетании с оценкой индекса Fib-4 (оценка наличия и выраженности фиброза) [21].

Особенности лечения

Всем пациентам с предиабетом при МС следует проводить немедикаментозное лечение, направленное на существенную модификацию образа жизни, в частности, включающее снижение веса, повышение физической активности. При снижении веса особое внимание должно быть обращено на то, чтобы оно происходило за счет уменьшения объема ВЖТ, без потери мышечной массы. Для этого необходимо сочетание ограничения калорийности питания с увеличением физической активности. Учитывая ключевую роль высокожирового питания в индукции воспаления и развитии всего последующего каскада патологических изменений, характерных для МС и предиабета, при коррекции питания необходимо максимум внимания уделять его качественному составу с максимально жестким ограничением животных жиров, трансжиров и легкоусваиваемых углеводов, увеличением количества клетчатки, пищевых волокон (подробно изложено в проекте КР "Предиабет").

В соответствии с КР МЗ РФ "Ожирение", утвержденными в 2024г, пациентам с МС для профилактики СД 2 типа рекомендуется снижение массы тела на 10%, для возврата к нормогликемии у пациентов с предиабетом в рамках МС и коррекции других компонентов МС может потребоваться снижение массы тела от 5 до 15% и более, в зависимости от исходного избытка жировой массы (при избыточной массе — на 5-7%, при ожирении — на $\geq 10\%$).

Учитывая важное значение увеличения количества жировой массы как причинного фактора развития предиабета при МС и сложности достижения и удержания целевой потери веса большинством пациентов, целесообразно сочетание немедикаментозного лечения с фармакологическими и хирургическими вмешательствами, направленными на лечение ожирения. При наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, в частности — предиабета, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения. Эти методы представлены в КР МЗ РФ "Ожирение", 2024г и для пациентов с предиабетом включают: ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (серотонина и норадреналина) в комбинации с метформин (редуксин форте); агонисты рецепторов ГПП1 (лираглутид, семаглутид), агонист рецепторов ГПП1/ГИП (тирзепатид), ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат).

При выборе препарата должны учитываться:

А — наличие и выраженность других компонентов МС. Так, редуксин форте противопоказан у па-

циентов с плохо контролируемой АГ, ишемической болезнью сердца. Метформин (компонент редуксина форте) не может быть использован у пациентов с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин;

Б — наличие других заболеваний. Антагонисты рецепторов ГПП1 и двойные агонисты (ГПП1/ГИП) противопоказаны у пациентов с панкреатитом, медулярным раком щитовидной железы, синдромами множественных эндокринных неоплазий 2 а, б, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, депрессиями. Редуксин форте противопоказан при клинически значимых ССЗ (аритмии, пороки, сердечная недостаточность, коронарный атеросклероз и т.п.), тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме и гиперплазии простаты. Орлистат противопоказан при серьезной патологии кишечника (синдром раздраженной кишки, неспецифический язвенный колит, холестаз, панкреатит);

В — возраст пациента. Лираглутид является единственным из перечисленных препаратов, разрешенный для использования у пациентов моложе 18 лет;

Г — степень избытка веса. Орлистат обеспечивает $< 5\%$ потери веса, лираглутид в 63% случаев обеспечивает снижение веса на 5-10%, в 33% — на 10-15% и в 10% — на 15-20%. Семаглутид и сибутрамин у 90% пациентов обеспечивают снижение веса 5-10%, у 75% — 10-15% и около 60% — на 15-20%. Терапия тирзепатидом обеспечивает снижение веса более, чем на 5% у 95% пациентов, более чем на 20% — примерно в 70% случаев, при этом обеспечивает потерю 34% общей жировой массы и 40% висцерального жира, не уменьшая мышечную массу. За 3 года на 94% снижается риск развития СД 2 типа, отмечается значительное снижение атерогенных фракций липидов и артериального давления [22].

Особенности коррекции других компонентов МС у пациентов с предиабетом

АГ

В основе развития АГ у пациентов с МС лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпат-адреналовой систем, задержка натрия и жидкости вследствие гиперинсулинемии (инсулин усиливает реабсорбцию натрия и жидкости в почках). Соответственно, терапия АГ у пациентов с предиабетом в качестве препаратов 1 линии включает ингибиторы РААС. Блокада РААС позитивно сказывается и на течении предиабета. Данные трех крупнейших предыдущих исследований, в которых сравнивали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с плацебо у пациентов с ССЗ, свидетельствуют о снижении риска развития диабета на 14% (95% доверительный интервал: 5-22). Исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) показало, что в популяции с высоким риском сердечно-

сосудистых событий применение рамиприла снижало сердечно-сосудистые события на 22% и диабет на 34% по сравнению с плацебо. Между тем, большинство пациентов с АГ требует назначения минимум 2 препаратов для снижения артериального давления для достижения целевого уровня. С учетом ключевых патогенетических изменений, в качестве 2-го препарата у пациентов с МС назначается либо кальциевый блокатор, либо, с учетом объем-зависимого и натрий-зависимого характера АГ, мочегонный препарат. Между тем, тиазидовые диуретики в высоких дозах повышают риск развития нарушений углеводного обмена, в основном путем индукции гипокалиемии. Поэтому в качестве 2-го препарата пациентам с МС, проявления которого включают АГ и предиабет, целесообразно назначать кальциевый блокатор (амлодипин). При необходимости назначения 3-го препарата назначаются либо низкие дозы тиазидового диуретика (12,5 мг, максимум — 25 мг гипотиазида) или индапамид. По результатам исследования Almaz, при необходимости дополнительного усиления терапии может использоваться моксонидин, обладающий позитивными метаболическими эффектами, уменьшающий инсулинорезистентность. При необходимости использования других классов гипотензивных препаратов необходимо соблюдать баланс между их эффектами на метаболические нарушения в рамках МС (в приоритете — метаболически позитивные — снижающие выраженность инсулинорезистентности, затем — метаболически нейтральные и лишь в случае крайней необходимости — метаболически негативные).

Особенности лечения ДЛП при предиабете

ДЛП выявляются примерно у 60% взрослого населения РФ и еще более часты у пациентов с МС. В его рамках ДЛП с очень высокой частотой сочетаются с предиабетом — состоянием, которое характеризуется наиболее высоким риском развития СД 2 типа. Повышение уровня глюкозы удваивает сердечно-сосудистый риск. ДЛП при ожирении и МС характеризуется гипертриглицеридемией, увеличением содержания малых, плотных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижением концентрации ЛВП, а также включает увеличение концентрации аполипопротеина В из-за увеличения количества аполипопротеин В-содержащих частиц (ТГ, включая хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности и их остатки). Гипергликемия дозозависимо индуцирует неферментное гликирование аполипопротеинов и ДЛП при нарушениях углеводного обмена характеризуется также увеличением количества гликированных ЛНП [23]. Соответственно, одно лишь снижение концентрации ХС ЛНП не устраняет остаточный риск, обусловленный повышенным уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition

Examination Survey) пациенты с МС характеризуются самым высоким процентом недостижения целевых показателей ХС ЛВП и ТГ — 87% [24].

Общеизвестным фактом является негативное влияние терапии статинами на риск развития предиабета и его трансформацию в СД 2 типа. У пациентов с СД 2 типа применение статинов связано с небольшим увеличением уровня HbA_{1c} , причем этот эффект может быть большим при приеме одних статинов и меньшим при использовании других статинов. Однако преимущества статинов в профилактике атеросклеротических ССЗ перевешивают их неблагоприятное воздействие на гликемический контроль [25, 26]. Абсолютный риск развития СД (случаев на 1000 человеко-лет) наиболее высок на розувастатине (34 случая на 1000 человеко-лет), самый низкий на питавастатине (не повышается) [27–29] и носит дозозависимый характер. Статины повышают риск развития СД, но значимое повышение отмечено лишь в группах высокого риска, к которым относятся: пожилые пациенты, женщины, азиаты, лица с факторами риска СД (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л; ТГ ≥ 150 мг/мл; ИМТ ≥ 30 кг/м²; АГ) и лица с МАЖБП [30, 31]. Для снижения риска развития СД у пациентов с МС и предиабетом могут рассматриваться следующие стратегии: агрессивная коррекция других факторов риска СД (веса, АГ, уровня ТГ и ЛВП) [32]; выбор статина с минимальным риском развития СД (например, питавастатин); использование нестатиновых гиполипидемических препаратов в сочетании с невысокими дозами статинов с минимальным риском развития СД у пациентов самого высокого риска СД [33]. Данной группой европейских экспертов предложена следующая стратегия лечения ДЛП у пациентов с МС и предиабетом: при необходимости снижения уровня ХС ЛНП до 50% — монотерапия питавастатином; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП на 50–60% — комбинация питавастатина с эзетимибом; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП на 60–80% — комбинация питавастатина с эзетимибом и бемпедоевой кислотой; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП $>80\%$ комбинация питавастатина с эзетимибом и ингибитором PCSK9 или (при предпочтении пациента) инклисираном. При недостижении целевого уровня ТГ (и ХС липопротеинов невысокой плотности, соответственно) — интенсификация усилий по снижению массы тела, включая медикаментозную терапию, и добавление к терапии омега-3-ПНЖК 3 г/сут. (при наличии атеросклеротических ССЗ) или фибратов (фенофибрат 145 мг/сут. при их отсутствии).

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48 (1 Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J*. 2014;61(7):B4890.
5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36. doi:10.1161/ATVBAHA.107151092.
6. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278-316. doi:10.1210/er.2015-1137.
7. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153-62. doi:10.1172/JCI59660.
8. Gou Y, Glat M, Damian V, et al. AgRP neuron hyperactivity drives hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e189842. doi:10.1172/JCI189842.
9. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74. doi:10.1186/s13098-019-0468-0.
10. Møller CL, Vistisen D, Færch K, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Associated With Lower Low-Density Lipoprotein But Unhealthy Fat Distribution, Independent of Insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485-93. doi:10.1210/jc.2015-3133.
11. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159-65. doi:10.2337/dc14-0769.
12. Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):135-42. (In Russ.) Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. *Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. Терапевтический архив*. 2016;88(9):135-42. doi:10.17116/terarkh2016889135-142.
13. Kononova YA, Likhonosov NP, Babenko AY. Metformin: Expanding the Scope of Application — Starting Earlier Than Yesterday, Canceling Later. *Int. J. Mol.Sci*. 2022;23:2363. doi:10.3390/ijms23042363.
14. Babenko AY. Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(10):96-103. (In Russ.) Бабенко А.Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков. *Медицинский Совет*. 2022;(10):96-103. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103.
15. Holm JC, Gamborg M, Ward LC, et al. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children. *Obes Facts*. 2011;4(6):461-8. doi:10.1159/000335121.
16. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med*. 2019;8(12):2033. doi:10.3390/jcm8122033.
17. Jayakrishnan B. Hepato-pancreatic fat-fetuin A based axis in context of diabetes and its reversal. *Int J Adv Med*. 2023;10:117-9. doi:10.18203/2349-3933.ijam20223413.
18. Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein, Cardiovascular Diseases and Mortality. *Front Immunol*. 2021;12:589206. doi:10.3389/fimmu.2021.589206.
19. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci*. 2014;20(5):299-306. doi:10.1002/psc.2621.
20. Aibara D, Matsuo K, Yamano S, Matsusue K. Insulin induces expression of the hepatic vaspin gene. *Endocr J*. 2020;67(1):9-14. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0276.
21. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789-98. doi:10.1016/S2213-8587(16)00082-6.
22. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57. doi:10.1038/s41591-020-1116-9.
23. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-73. doi:10.2337/dc09-1939.
24. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
25. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, et al. Prediabetes increases the risk of major limb and cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):348. doi:10.1186/s12933-023-02085-y.
26. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-62. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
29. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):5L-9L. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.067.
30. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
31. Hoogwerf BJ. Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleve Clin J Med*. 2023;90(1):53-62. doi:10.3949/ccjm.90a.22069.
32. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):263. doi:10.1186/s12933-022-01684-5.
33. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S17-29. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.012.



Нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме

Полякова Е. А.

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме, особое внимание уделено вопросам метаболических эффектов гиполлипидемической терапии.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Полякова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-3231-6152.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
polyakova_ea@yahoo.com

АпоС-III — аполипопротеин CIII, АпоВ — аполипопротеин В, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1, ДИ — доверительный

интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), МБПТ — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, мЛНП — малые плотные липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ЭНПЖ — экзокринная недостаточность поджелудочной железы, СЕП — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — углеводный элемент-связывающий белок, LDLR — рецептор ЛНП, SREBP-1c — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1c, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, FOXO1 — белок Forkhead box O1.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Полякова Е. А. Нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6539. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6539. EDN: ZADOHU

Lipid metabolism disorders in metabolic syndrome

Polyakova E. A.

The article analyzes modern concepts of the pathogenesis, diagnostics and impact on the prognosis of lipid metabolism disorders in metabolic syndrome. An overview of modern diagnostic potential, non-drug and drug therapy of lipid metabolism disorders in metabolic syndrome is given. Special attention is paid to metabolic effects of lipid-lowering therapy.

Keywords: lipid metabolism disorders, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152.

Corresponding author:
polyakova_ea@yahoo.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Polyakova E. A. Lipid metabolism disorders in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6539. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6539. EDN: ZADOHU

Нарушения липидного обмена включены в диагностические критерии метаболического синдрома (МС) и представлены повышением уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л и снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛВП) у мужчин $< 1,0$ ммоль/л, у женщин $< 1,2$ ммоль/л [1].

Атерогенная дислипидемия при МС представлена триадой в виде повышения уровней малых плотных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (мЛНП) и ТГ в совокупности со снижением уровня ЛВП [2]. По эпидемиологическим данным, в 60-87% случаев при МС выявляется по крайней мере один из трех ком-

понентов атерогенной дислипидемии [1]. Данная триада является ярким проявлением МС, патогенез которой обусловлен резистентностью к инсулину, вызывая развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (АССЗ) [3]. Установлено, что инсулинорезистентность является одним из ключевых факторов, ответственным за патогенез дислипидемии при МС, проявляясь сниженной чувствительностью к инсулину в печени, мышцах и жировой ткани [3].

Лечение дислипидемии при МС должно иметь главной целью достижение оптимального уровня ЛНП и ТГ, являющегося стратегией снижения риска АССЗ.

Клиническое ведение таких пациентов включает рекомендации по коррекции диеты и образа жизни в сочетании с медикаментозным лечением в соответствии с индивидуальным сердечно-сосудистым риском [4]. Статины являются терапией первой линии, за которой следует назначение лекарственных препаратов других групп в качестве комбинированной терапии, если монотерапия статинами не приводит к достижению целевых показателей ЛНП или сопровождается развитием нежелательных явлений. Новые нестатиновые препараты, такие как бемпедоевая кислота и пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) таргетные препараты, являются средствами второй линии для снижения остаточного риска развития и прогрессирования АССЗ при неэффективности и непереносимости статинов.

Некоторые сахароснижающие препараты с кардиопротективным потенциалом имеют дополнительные преимущества в коррекции дислипидемии при МС и могут снижать риск АССЗ у пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Эпидемиология

Нарушения липидного обмена при МС представляют собой важную проблему общественного здоровья, поскольку они способствуют развитию ССЗ, СД2 и других метаболических нарушений. Существуют расовые и этнические различия в частоте и выраженности дислипидемии. Например, у людей определенных этнических групп, таких как латиноамериканцы или афроамериканцы, могут наблюдаться более высокие уровни ТГ и низкие уровни ЛВП по сравнению с другими группами [5].

С точки зрения эпидемиологии нарушения липидного обмена при МС имеют тенденцию к характерному увеличению в популяциях с неудовлетворительными социально-экономическими условиями, что связано с изменениями в образе жизни и питании. С увеличением глобализации и урбанизации наблюдается увеличение числа случаев МС, что вызывает обеспокоенность и подчеркивает необходимость внедрения мер профилактического характера [6].

Таким образом, понимание эпидемиологии нарушений липидного обмена при МС является ключевым для разработки эффективных стратегий общественного здоровья, направленных на предотвращение ССЗ, их осложнений.

Особенности патогенеза

Инсулинорезистентность, тесно связанная с висцеральным ожирением [5], является сложным дисметаболическим процессом в т.ч. при МС, имеющим несколько механизмов [6]. При инсулинорезистентных состояниях в основе развития атерогенной дислипидемии лежат три основных события: (1) гиперпродукция липопротеинов очень низкой плотности

(ЛОНП), (2) нарушение катаболизма атерогенных аполипопротеинов В (АпоВ) содержащих частиц липопротеинов и (3) гиперкатаболизм ЛВП.

Избыточная продукция ЛОНП

Установлено, что резистентность к инсулину связана с повышенной скоростью продукции в печени ЛОНП богатых ТГ [7, 8] и является отличительной чертой дислипидемии при МС [4]. Поскольку роль ЛОНП заключается в транспортировке избыточной энергии, преимущественно в форме ТГ из печени, закономерно, что сборка и секреция ЛОНП являются субстрат-зависимым процессом, который в значительной степени зависит от уровня ТГ [3]. Хорошо известно, что повышенное содержание свободных жирных кислот стимулирует продукцию ЛОНП и приводит к включению в их состав вновь синтезированных ТГ [9, 10]. Как показано на рисунке 1, значительный вклад избытка жирных кислот в печени как субстрата синтеза ТГ происходит из-за процессов липолиза, происходящих в висцеральной, особенно в интраабдоминальной жировой ткани [11], где в условиях резистентности к инсулину не происходит утилизации избытка ТГ, опосредованного липазой [12]. Другим важным источником жирных кислот является липогенез *de novo* в печени, ассоциированный с резистентностью к инсулину [11, 13]. Гипергликемия при инсулинорезистентности приводит к активации в гепатоцитах углевод связывающего фактора транскрипции, опосредованного глюкозой (белок связывающий углеводный элемент, ChREBP), который запускает экспрессию различных липогенных ферментов, участвующих в липогенезе *de novo* [14]. Инсулинорезистентность усиливает глюконеогенез в печени, т.к. инсулин не приводит к ингибированию фактора транскрипции Forkhead box protein O1 (FOXO1), тем самым поддерживая гипергликемию и липогенез *de novo*, посредством активации ChREBP или других метаболических путей, таких как синтез мочевой кислоты [15]. Инсулин, действуя через рецептор X на гепатоцитах (LXR) [16], играет центральную роль в регуляции экспрессии и активности ChREBP [17], а также экспрессии белка 1с, связывающего регуляторный элемент стерола печени (SREBP-1с) [18] (рис. 1). SREBP-1с является ключевым звеном регуляции генов, участвующих в липогенезе *de novo*, включая ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу жирных кислот, длинноцепочечную жирную ацил-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу 1 (SCD1) [19]. Инсулин также увеличивает протеолитическую обработку SREBP-1с до его зрелой ядерной формы через LXR-независимый механизм [20].

Регуляция сборки и секреции ЛОНП в гепатоцитах является основным процессом, влияющим на их содержание в крови. Микросомальный белок-переносчик ТГ (МБПТ), впервые описанный Веттерару и Зильверсмитом в 1984г [21], расположен в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и тонкой кишки,

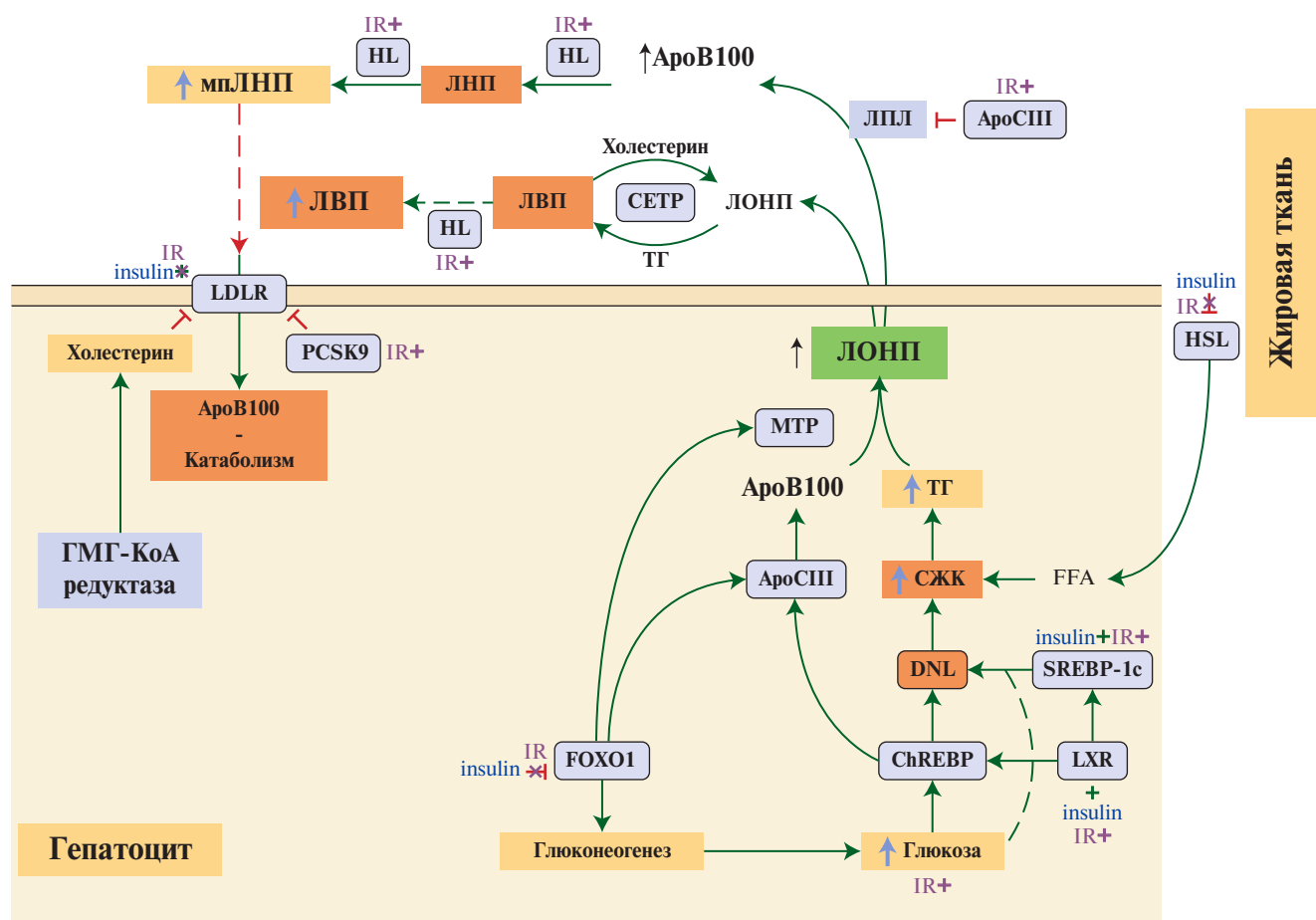


Рис. 1. Роль инсулинорезистентности в развитии атерогенной дислипидемии.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, мЛНП — малые плотные ЛНП, СЖК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, CETP — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — белок связывающий углеводный элемент, DNL — липогенез *de novo*, FOXO1 — белок Forkhead box O1, HL — печеночная липаза, HSL — гормонально-чувствительная липаза, LDLR — рецептор ЛНП, LXR — печеночный X рецептор, MTP — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, SREBP-1c — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1c.

хотя недавние исследования также показали его присутствие в других органах [22]. Исследование пациентов с абетапопротеинемией и изучение мышей показывают, что МБПТ необходим для сборки и секреции липопротеинов, содержащих частицу АпоВ, таких как ЛОНП [23, 24], отчасти за счет ускорения переноса нейтральных липидов к частице АпоВ [25, 26]. Инсулин отрицательно регулирует экспрессию МБПТ, возможно, путем ингибирования FOXO1 и предотвращения его транслокации в ядро для активации промотора МБПТ [27]. Следовательно, в состоянии резистентности к инсулину неспособность инсулина ингибировать FOXO1 и экспрессию МБПТ приводит к ускорению сборки и секреции ЛОНП (рис. 1). Инсулин также негативно регулирует секрецию АпоВ посредством других механизмов [28], таких как ингибирование активности апо-липопротеина СIII (АпоС-III) в процессе созревания АпоВ [29] и подавление лизосомальной деградации ЛОНП [30]. Установлено, что эти механизмы угнетены при инсулинорезистентности [28].

Нарушение катаболизма ремнантных АпоВ содержащих частиц липопротеинов

Частицы АпоВ (например, ЛОНП, ЛНП, хиломикроны (ХМ)) удаляются из кровотока в первую очередь печенью; этот процесс стимулируется инсулином [31] и нарушается при резистентности к инсулину [32]. Инсулин стимулирует экспрессию рецептора ЛНП (LDLR) в печени [33], который связывается с белками АпоВ100 и АпоЕ для обратного захвата ремнантных форм липопротеинов из крови в гепатоцит [34]. PCSK9, вырабатываемая печенью, связывается с LDLR в месте конъюгации эпидермального фактора роста, инициируя эндоцитоз и последующую лизосомальную деградацию LDLR, тем самым предотвращая рециркуляцию LDLR на поверхность гепатоцита, что приводит к менее эффективному удалению частиц ЛНП из крови [35]. Как показано на рисунке 1, неблагоприятные эффекты инсулинорезистентности на доступность LDLR поддерживаются двойным механизмом действия — в то время как печеночная инсулино-

резистентность ухудшает стимулируемую инсулином продукцию LDLR [32], синтез PCSK9 увеличивается в условиях инсулинорезистентности [36], что приводит к снижению рециркуляции и экспрессии LDLR на поверхности гепатоцита и, соответственно, снижению клиренса АпоВ содержащих частиц [37].

АпоС-III — это гликопротеин, который в основном вырабатывается печенью и является белковым компонентом ЛВП, а также липопротеинов, богатых ТГ (ЛОНП и ХМ) [38]. АпоС-III отрицательно регулирует катаболизм циркулирующих ЛОНП и ХМ, ингибируя липолитическую активность липопротеинлипазы [39]. АпоС-III также ингибирует LDLR-опосредованный печеночный клиренс частиц богатых ТГ [40]. В печени экспрессия АпоС-III ингибируется инсулином посредством ингибирования FOXO1 [41] и стимулируется глюкозой частично через факторы транскрипции HNF-4α и ChREBP [42]. Следовательно, инсулинорезистентность при МС и повышенные концентрации АпоС-III в плазме связаны с увеличением содержания атерогенных ремнантных форм липопротеинов в плазме [43] (рис. 1). Печеночная липаза — это фермент, который гидролизует ТГ из липопротеинов плазмы и, таким образом, участвует в метаболизме богатых ТГ остатков липопротеинов и ЛВП [44]. Печеночная липаза, которая сверхактивна при резистентности к инсулину, ремоделирует богатые ТГ частицы ЛОНП, преобразует липопротеины промежуточной плотности в частицы ЛНП и опосредует гидролиз обогащенных ТГ ЛНП, способствуя их превращению в мЛНП [44]. Инсулинорезистентность связана с повышенной активностью печеночной липазы, что приводит к ускоренному образованию мЛНП [45]. Частицы мЛНП наиболее атерогенны из-за их повышенного окисления, низкой аффинности к рецептору ЛНП и повышенного захвата макрофагами в эндотелии, что приводит к их менее эффективной элиминации из крови [46] (рис. 1).

Гиперкатаболизм ЛВП

При МС снижение уровня ЛВП взаимосвязано с ускоренным катаболизмом этих частиц [47], особенно с активностью белка-переносчика эфиров холестерина (ХС) (СЕТР), возрастающей в условиях инсулинорезистентности [48]. СЕТР — это гликопротеин, который участвует в переносе эфиров ХС от ЛВП в АпоВ содержащие липопротеины: ЛНП, ЛОНП и ХМ в обмен на ТГ. Повышенные уровни акцепторных АпоВ содержащих частиц липопротеинов при инсулинорезистентности сопровождаются увеличением скорости [49] опосредованного СЕТР обогащения ТГ в ЛВП, одновременно с их обеднением эфирами ХС [50]. Такое обогащение ТГ делает частицы ЛВП более восприимчивыми к гидролизу сверхактивными печёночными липазами [51], что еще больше уменьшает их размер [52]. Эти бедные липидами частицы АроА-I подвержены более быстрому катаболизму в почках [53] (рис. 1).

При МС в условиях резистентности к инсулину эндотелиальная липаза также играет важную роль в снижении уровня ЛВП [54]. Эндотелиальная липаза секретируется эндотелиоцитами, участвуя в гидролизе фосфолипидов в ЛВП [55]. Эксперименты на мышах показали, что повышенная экспрессия данной липазы ассоциируется со значительно более низким уровнем ЛВП [56] за счет увеличения их катаболизма [57], тогда как ингибирование [58] или генетическая делеция [56] эндотелиальной липазы приводит к повышению уровня ЛВП за счет снижения скорости катаболизма. Варианты гена эндотелиальной липазы с потерей функции связаны с протективным фенотипом более высокого уровня ЛВП в крови [59]. Имеются данные, показывающие, что эндотелиальная липаза регулируется инсулином. Инкубация эндотелиальных клеток аорты человека с инсулином показала дозозависимое снижение экспрессии гена данной липазы. Концентрация эндотелиальной липазы в сыворотке крови значительно снизилась у пациентов с СД2 после начала инсулинотерапии [60]. Следовательно, стимулированное инсулином ингибирование экспрессии гена эндотелиальной липазы может быть нарушено в состоянии резистентности к инсулину и у пациентов с МС, тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и обратно пропорционально ЛВП [54, 61].

Особенности атерогенной дислипидемии при МС в патогенезе ССЗ

Дислипидемия является основным фактором риска ССЗ, в основном за счет развития атеросклероза [62, 63]. Связывание ЛНП, содержащих Апо-B100, с отрицательно заряженными протеогликанами внеклеточного матрикса приводит к удержанию частиц ЛНП в интиме артериальной стенки, где они подвержены окислению активными формами кислорода и ферментами, выделяемыми воспалительными клетками. Окисленные ЛНП вызывают дальнейшее воспаление и инфильтрацию иммунными клетками интимы артерий, фагоцитоз макрофагами ЛНП и их трансформацию в пенистые клетки [62], завершаясь образованием фиброатероматозных бляшек, быстрый рост которых приводит к нестабильности покрышки, создавая риск тромбоза и острых сердечно-сосудистых осложнений [64]. Помимо концентрации ЛНП, тип частиц ЛНП также определяет риск прогрессирования АССЗ. Так, мЛНП являются наиболее атерогенным, что клинически продемонстрировано в Фрамингемском исследовании [65]. Повышенный атерогенный потенциал мЛНП объясняется их более длительной экспозицией в плазме крови, они более уязвимы для окислительных модификаций, их меньший размер облегчает быстрый захват и удержание пенистыми клетками [66].

Помимо ЛНП, богатые ТГ ремнантные АроВ100 содержащие частицы (например, ЛОНП, ХМ, липопротеины промежуточной плотности) также способ-

ствуют образованию пенных клеток и атеросклеротической бляшки. Концентрация ТГ в крови является суррогатным маркером уровня ремнантных форм [67]. Гипертриглицеридемия, являясь одним из компонентов МС, ассоциирована с увеличением частоты АССЗ, ишемической болезни сердца и смерти [68, 69]. Кроме того, богатые ТГ АпоВ100 содержащие частицы поддерживают воспалительную реакцию в интиме [70], в т.ч. из-за содержащегося в них АпоС-III [71].

Низкая концентрация ЛВП в плазме у пациентов с МС поддерживает высокий риск АССЗ [72]. ЛВП обеспечивают отток ХС из пенных клеток, действуя через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1), дополнительно снижая провоспалительные реакции макрофагов, нагруженных ХС [73]. Также ЛВП стимулируют эндотелиальный синтез оксида азота, снижают экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и, таким образом, препятствуют процессам хронического воспаления [74]. Помимо вазопротективных эффектов, появляются новые доказательства того, что ЛВП положительно регулируют гомеостаз глюкозы [47]. Низкое содержание ЛВП в крови и его основного белкового компонента АпоА-I ассоциировано с риском развития СД2 [75, 76]. Кроме того, в недавнем клиническом исследовании было показано, что инфузия экзогенного ЛВП пациентам с СД2 ассоциируется со снижением уровня глюкозы в плазме за счет нормализации уровня инсулина, а также активации АМР-активируемой протеинкиназы в скелетной мускулатуре [77]. Установлено, что ЛВП предотвращают липотоксичность β -клеток поджелудочной железы, их апоптоз и воспаление [78].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз течения атеросклероза при МС во многом зависят от контроля и достижения целевых показателей как ХС ЛНП, так и липопротеинов не высокой плотности [3]. Тем не менее даже при исходно невысоком уровне ЛНП и регулярной гиполипидемической терапии возможно прогрессирование атеросклероза [3, 4]. Одной из причин его прогрессирования и развития АССЗ как в общей популяции, так и у больных МС является повышенный уровень липопротеина(а) (ЛП(а)) [4, 5, 6]. Оптимальным уровнем ЛП(а) в сыворотке крови считается значение $<0,5$ г/л, <30 мг/дл или <75 нмоль/л. В соответствии с рекомендациями Минздрава России "Нарушения липидного обмена" 2023г, уровень ЛП(а) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска [3, 6, 10].

Особенности течения

Наличие МС является независимым фактором риска АССЗ [1, 5, 28]. Течение дислипидемии при МС зависит от индивидуальных особенностей пациента, факторов риска, генетических особенностей, совокупности других компонентов синдрома и наличия сопут-

ствующих заболеваний. У пациентов с дислипидемией при МС необходимо проводить стратификацию риска АССЗ, исключая субклинические признаки атеросклероза у бессимптомных пациентов. Мужчины чаще страдают абдоминальным ожирением и имеют более высокий риск развития АССЗ. У женщин МС чаще развивается в период перименопаузы и может быть связан с физиологическим снижением уровня эстрогенов.

Особенности диагностики

Для диагностики дислипидемии у пациентов с МС необходимо исследовать липидный профиль крови стандартным биохимическим методом с оценкой уровня ХС липопротеинов не высокой плотности, как для дополнительной оценки риска в системе SCORE2, так и для более точной оценки атерогенного потенциала крови при повышении ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л.

Общепринято оценивать образцы крови для анализа липидов натощак, однако изменения концентрации липидов плазмы крови незначительны в зависимости от приема пищи [23, 24]. Однако у лиц с гипертриглицеридемией забор крови рекомендуется проводить натощак.

Референсный метод определения уровня ХС ЛНП является многостадийным:

- 1) ультрацентрифугирование в плотности 1,006 г/мл в течение 18 ч для удаления липопротеидов, богатых ТГ (ХМ и ЛОНП);
- 2) выделение донной фракции (плотности 1,006 г/мл) и преципитация в ней липопротеидов, содержащих апоВ, смесью гепарин и $MnCl_2$ для выделения ЛВП;
- 3) определение концентрации ХС в донной фракции и супернатанте референсным методом для определения ХС (модифицированный метод Абеля-Кендалла);
- 4) вычисление ХС ЛНП как разности для значений ХС в донной фракции и ХС ЛВП. Препаративное выделение методом ультрацентрифугирования в солевом растворе определенной плотности позволяет изолировать ЛНП и определить их состав. Длительность и трудоемкость ультрацентрифугирования привела к разработке методов, более доступных для лабораторной практики. Самым распространенным способом определения уровня ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае необходимо определить уровень ХС, ТГ и ХС ЛВП в крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации липопротеидов, содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычислить значение концентрации ХС ЛНП по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП\ (в\ мг/дл) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/5$, $ХС\ ЛНП\ (в\ ммоль/л) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$.

В основе этой формулы лежат два допущения:

- 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП;
- 2) массовое отношение ТГ/ХС в ЛОНП равно 5:1.

Формула Фридвальда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ <200 мг/дл, при концентрации

200–400 мг/дл возможна ошибка расчетов. Применение этой формулы при концентрации ТГ >400 мг/дл, наличии ХМ, дислипидемии III типа приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить сопоставимые результаты. В таком случае необходимо применять прямые методы выделения ЛНП или метод электрофореза, пригодные для использования в клинико-диагностической лаборатории [5]. Исследовать уровень липидов с целью скрининга для определения риска не обязательно натошак. Однако при таком определении уровня липидов риск может быть недооценен у больных СД2, т.к. в одном исследовании пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС ЛНП после приема пищи [8]. В последующем, для уточненной и дальнейшей характеристики тяжелых дислипидемий, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натошак.

В случаях, когда трактовка сердечно-сосудистого риска у пациента с МС вызывает затруднения (сомнения) рекомендовано лабораторное исследование уровня атерогенного аполипопротеина В100. Любому взрослому, в т.ч. пациенту с МС, рекомендовано измерить хотя бы раз в жизни уровень ЛП(а) в крови.

Особенности лечения

Лечение дислипидемии при МС является неотъемлемой частью снижения риска ССЗ, при этом снижение ЛНП и ТГ является основной целью снижения риска ССЗ. Вмешательство по снижению ЛНП должно изначально быть сосредоточено на изменении образа жизни, включая коррекцию массы тела, диетотерапию и физическую активность, а при необходимости и фармакологическую терапию [79]. Целевые показатели ХС ЛНП у пациентов с МС зависят от индивидуального риска ССЗ. Так, в рекомендациях РКО 2023г, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу (ESC/EAS) 2019г по нарушениям липидного обмена указано, что: при низком или умеренном риске ССЗ целевые показатели ЛНП составляют <3,0 ммоль/л и <2,6 ммоль/л, соответственно; для пациентов высокого или очень высокого риска ССЗ целевые значения ЛНП составляют <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л, соответственно, или снижение уровня ЛНП на ≥50% от исходного уровня [80]. Аналогично, рекомендации Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2018г целью коррекции дислипидемии ставят достижение индивидуального уровня ХС ЛНП на основании стратификации риска ССЗ. Однако в отличие от рекомендаций РКО и ESC/EAS, не приводится целевой показатель ЛНП, указывая, что для лиц с промежуточным или высоким риском ССЗ необходимо снижать уровень ЛНП на 30–49% и ≥50% от исходного, соответственно [81]. Для пациентов с МС рекомендовано достижение целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л.

Диета и образ жизни

Контроль массы тела у пациентов с дислипидемией при МС ассоциируется с регрессом коронарного атеросклероза и снижением смертности от ССЗ [82] благодаря модификации ряда факторов риска, включая резистентность к инсулину и дислипидемию [83]. Метаанализ 70 исследований показал, что диетотерапия абдоминального ожирения значительно снижает уровень атерогенных фракций липопротеинов в плазме крови, когда каждое снижение массы тела на 1 кг ассоциируется со снижением общего ХС, ЛНП и ТГ на 0,05 ммоль/л, 0,02 ммоль/л и 0,0015 ммоль/л, соответственно [84]. Коррекция массы тела является одной из наиболее важных целей снижения кардиометаболического риска при МС [85], однако поддержание оптимального ИМТ является сложной задачей, и многие пациенты не удерживают оптимальный достигнутый вес [86].

Ограничение потребления насыщенных жирных кислот (НЖК) в рационе — ключевой принцип в диетотерапии МС. Избыток НЖК ассоциируется с повышением уровня ЛНП [87] и повышенным риском ССЗ [88]. Однако недавние метаанализы показали неоднозначные результаты относительно влияния НЖК на повышение риска ССЗ, описывая их вклад в риск ССЗ, включая химическую гетерогенность, тип основного вещества в продукте, индивидуальную изменчивость в реакции пациентов и диетический дисбаланс остальных нутриентов [89]. В то время как большинство эпидемиологических и клинических данных исследований подтверждают необходимость замены НЖК полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) для снижения риска ССЗ, замена НЖК диетическими углеводами не приводит к уменьшению риска ССЗ и даже может повысить риск [90–92]. У людей с резистентностью к инсулину, избыточным весом и ожирением отмечается более низкая чувствительность к НЖК и повышенная чувствительность к углеводам [89], что может вызывать и усугубить атерогенную дислипидемию [93]. Влияние высокого потребления углеводов на атерогенную дислипидемию и недавнее исследование, связывающее высокое потребление глюкозы с повышенной смертностью от ССЗ [94], отражено в консенсусе Консультативного комитета по диетическим рекомендациям США 2020г в отношении ограничения как простых углеводов, так и НЖК максимум до 10% каждого от общей потребляемой энергии [95]. Произошел сдвиг от акцента на конкретных макронутриентах в рационе к здоровым моделям питания для снижения риска ССЗ [85]. Было показано, что такие диеты, как средиземноморская диета [96], диета Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [97] и диета Portfolio [98], снижают риск дислипидемии и ССЗ. Более того, имеются веские доказательства того, что потребление определенных пищевых продуктов, таких как растворимая клетчатка псиллиум,

цельные семена льна, томаты и миндаль, могут умеренно снижать концентрацию ЛНП. Эти результаты требуют более углубленных исследований и могут стать основой разработки будущих рекомендаций по питанию при дислипидемии [99].

Метаанализ исследований аэробных тренировок последовательно показал возможность повышения концентрации ЛВП [100]. Аэробные тренировки оказывают минимальное влияние на концентрации ЛНП [101], если только нет сопутствующего снижения массы тела [102]. Было доказано, что аэробные тренировки и коррекция диеты оптимальны для пациентов с МС, улучшая артериальное давление, состав тела, уровень ТГ и концентрацию ЛВП в крови [103]. Известны исследования, касающиеся преимуществ силовых тренировок для профилей липидов и липопротеинов крови при МС. Так, метаанализ 29 исследований показал, что прогрессивные силовые тренировки значительно снижают уровни общего ХС, ЛНП и ТГ, но не наблюдается никаких изменений в содержании ЛВП [104]. Физические упражнения оказывают благоприятное влияние на некоторые факторы риска ССЗ, связанные с МС [105]. Возможные основные механизмы снижения уровня липидов и липопротеинов в крови и улучшения характеристик МС, вероятно, включают борьбу с саркопенией и поддержание массы скелетной мускулатуры, более высокую скорость метаболизма в состоянии покоя, улучшенную чувствительность к инсулину и повышенный метаболизм жиров [103]. Недавний метаанализ показывает, что комбинированные упражнения (аэробные и анаэробные) являются наиболее эффективным выбором для улучшения параметров метаболического здоровья при МС и снижения риска ССЗ [106]. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии от 2019г по лечению дислипидемии, рекомендуемый объем физической активности составляет 150–300 мин аэробных упражнений средней интенсивности и упражнений высокой интенсивности, задействующих основные группы мышц, по меньшей мере 2 раза в нед. [107].

Пациентам с дислипидемией и МС для профилактики АССЗ рекомендуется отказаться от курения или обратиться за консультацией по вопросам отказа от курения. Пациентам с МС, которые регулярно курят табак или используют альтернативные источники доставки никотина, рекомендован полный отказ от никотина при каждом посещении лечащего врача. У пациентов с МС с сильной никотиновой зависимостью, которые регулярно курят табак, полный переход на употребление никотин-содержащих продуктов, исключая курение табака, рекомендован как способ снижения рисков и путь к прекращению курения, хотя риск длительного употребления и неизвестная долгосрочная безопасность требуют последующего наблюдения.

В отношении употребления алкоголя пациентами с дислипидемией и МС существуют общие рекомендации и мнение журнала *The New England Journal of Medicine* 1993г, которое звучит все так же: "теперь, кажется, мало кто сомневается, что польза умеренного употребления алкоголя существует". Несмотря на то, что в исследованиях использовались различные определения умеренного употребления алкоголя, снижение риска на 10–15% по сравнению с отсутствием употребления алкоголя выявлялось во многих исследованиях. Анализ потребления алкоголя сложен, любая потенциальная польза сводится на нет умеренно пьющими людьми, которые периодически злоупотребляют алкоголем. Всемирная организация здравоохранения указывает, что "никакой уровень потребления алкоголя не является безопасным для нашего здоровья". АНА в отношении такого компонента МС, как АГ, считает, что умеренное употребление алкоголя может способствовать повышению уровня артериального давления. АНА считает необходимым проведение исследований, которые могут подтвердить пользу или, по крайней мере, отсутствие риска относительно умеренного употребления алкоголя. Что касается рекомендаций для пациентов с дислипидемией и МС — следует подчеркнуть риски, особенно для тех пациентов, которые употребляют большее количество алкоголя, чем умеренно.

Особенности лечения

Приоритетом лекарственной терапии дислипидемии у пациентов с МС является снижение уровня ЛНП в соответствии с риском ССЗ и рекомендуемым целям лечения. Если в условиях первичной профилактики АССЗ коррекция образа жизни не приводит к снижению уровня ЛНП, следующим шагом следует рассмотреть лекарственную терапию. Для лиц из зоны вторичной профилактики АССЗ, т.е. с высоким и более риском лекарственная терапия должна быть начата одновременно с коррекцией образа жизни. Статины рекомендуются в качестве первой линии терапии в большинстве случаев [79]. Сравнительная эффективность различных гиполипидемических препаратов и их комбинаций в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП представлена в таблице 1.

Статины

Статины — блокаторы ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, экспрессируемого в гепатоцитах, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественник ХС [108]. Как показано на рисунке 2, терапия статинами истощает печеночный внутриклеточный пул ХС и повышает регуляцию рецептора ЛНП, что, в свою очередь, увеличивает катаболизм частиц ЛНП и снижает уровень циркулирующих ЛНП в крови [108]. Статины снижают уровень ХС ЛНП от 30% до более чем 50% в зависимости

Таблица 1

Сравнительная эффективность различных гиполипидемических препаратов и их комбинаций [79]

Терапия	Снижение ХС ЛНП в % от исходного уровня
Умеренная терапия статином	≈30
Интенсивная терапия статином	≈50
Бемпедовая кислота	≈25
Бемпедовая кислота со статином	≈60
Бемпедовая кислота с эзетимибом	≈40
Бемпедовая кислота со статином и эзетимибом	≈70
Интенсивная терапия статином + эзетимиб	≈65
Алирокумаб/эволокумаб/инклисиран	≈60

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин.

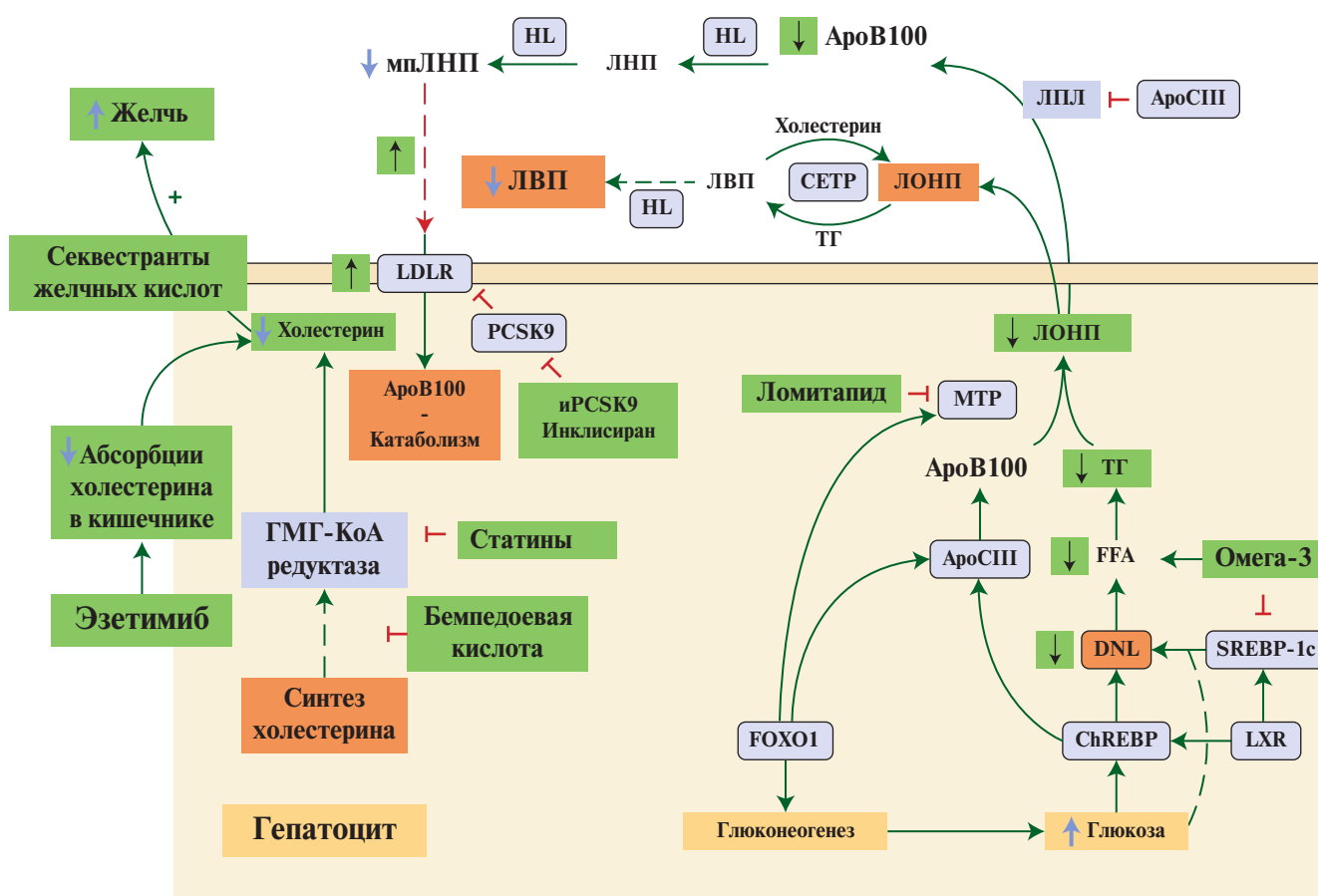


Рис. 2. Механизм действия различных препаратов для лечения атерогенной дислипидемии при МС.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, мЛНП — малые плотные ЛНП, ЖКК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, CETP — белок-переносчик эфиров холестерина, ChREBP — углеводный элемент-связывающий белок, DNL — липогенез *de novo*, FOXO1 — белок Forkhead box O1, HL — печеночная липаза, LDLR — рецептор ЛНП, LPL — липопротеинлипаза, LXR — печеночный X рецептор, МТР — микросомальный белок-переносчик триглицеридов, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PUFAs — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, SREBP-1с — белок связывающий стерол-регуляторный элемент 1с.

от интенсивности дозирования и молекулы статина [80]. Это, в свою очередь, снижает воздействие атерогенных эффектов ЛНП на артериальную стенку [64]. Метаанализ 27 рандомизированных исследований статинов показал, что при каждом снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л наблюдалось значительное снижение смертности от всех причин на 9% и снижение риска основ-

ных коронарных событий на 24% [109]. Хотя статины, как правило, очень хорошо переносятся, они связаны со специфическими побочными эффектами, такими как боль в мышцах, рабдомиолиз, повышение уровня печеночных ферментов и некоторый риск развития СД2 [80]. У пациентов с нежелательной лекарственной реакцией на статины, или в некоторых группах

пациентов, таких как беременные или планирующие беременность, и у пациентов с высоким риском диабета, существуют другие классы гиполипидемических препаратов, которые обычно назначают в монотерапии или в сочетании со статинами.

Гиполипидемическая эффективность различных представителей класса статинов сопоставима, как, например, между эквивалентными дозами аторвастатина и розувастатина [155]. В клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена аторвастатин и розувастатин занимают равные позиции [156]. Частота прерывания пациентами терапии статинами в клинических исследованиях сопоставима с плацебо [157]. Важно учесть, что диабетогенный потенциал аторвастатина реализуется лишь при назначении препарата в режиме высокоинтенсивной терапии [158]. Также у пациентов с МС и нарушением функции почек коррекции дозы аторвастатина не требуется [159]. Режим приема статинов удобен для пациентов — один раз независимо от времени суток, желательно в одно и то же время [159, 160].

Назначение пациенту с дислипидемией и МС многоцелевой политаблетки, содержащей два антигипертензивных препарата и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, может повысить приверженность для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Назначение многоцелевой политаблетки ("полипилл") позволяет повысить приверженность к лечению, обеспечивая ежедневный прием эффективных комбинаций сразу нескольких препаратов в достаточных дозах, и является эффективным способом медикаментозной коррекции факторов риска и компонентов МС при дислипидемии в первичной и вторичной профилактике [161].

Эзетимиб

Вторая линия терапии дислипидемии при МС включает назначение эзетимиба. Ингибиторы абсорбции ХС снижают всасывание экзогенного пищевого ХС или реабсорбцию билиарного ХС из тонкого кишечника и печени, соответственно, путем ингибирования белка переноса стеролов Ниманна-Пика С1-Like 1 (NPC1L1) [110] (рис. 2). В настоящее время эзетимиб является единственным одобренным ингибитором абсорбции ХС для клинического применения [79]. Эзетимиб при использовании в сочетании со статинами снижает уровень ХС ЛНП в среднем на дополнительные 23% по сравнению с монотерапией статинами [111]. Более того, в исследовании IMPROVE-IT, в котором приняли участие 18144 пациента с острым коронарным синдромом, терапия статинами в сочетании с эзетимибом привела к значительно более низкому риску сердечно-сосудистых событий, чем при монотерапии статинами, с показателем смертности от ССЗ, основных коронарных событий или нефатального инсульта на 2% [112]. В других рандомизированных исследованиях эзетимиб хорошо переносился и был эффективен в снижении

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при использовании в качестве монотерапии у пациентов в возрасте 75 лет и старше [113] и в сочетании со статином у пациентов с почечной недостаточностью [114]. Эзетимиб рекомендуется в качестве терапии второй линии в сочетании со статинами и в монотерапии пациентам с непереносимостью статинов [80].

Ингибиторы PCSK9

Третья линия терапии дислипидемии при МС представлена PCSK9 таргетными препаратами. Циркулирующий PCSK9 нацелен на рецептор ЛНП, приводя к его лизосомальной деградации и снижая способность захвата ЛНП гепатоцитами [35]. В настоящее время ингибиторы PCSK9 (рис. 2) применяются для парентерального введения и представлены моноклональными антителами и малой интерферирующей РНК (инклизиромом) [35]. Два моноклональных антитела были одобрены для клинического использования: эволокумаб и алирокумаб. Эти препараты обычно вводятся подкожно каждые 2 нед. [79]. Оба препарата были показаны в крупных рандомизированных исследованиях, таких как исследование ODYSSEY OUTCOME и FOURIER, для эффективного снижения концентрации ХС ЛНП, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании в сочетании с терапией статинами по сравнению с терапией только статинами [115, 116]. Из-за высокой стоимости лечения препараты третьей линии экономически оправданы только для пациентов с дислипидемией при МС и очень высоким риском ССЗ, их использование рекомендуется после того, как ответ на статины и эзетимиб будет не полным [80].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, коlestипол и колесевелам, не зарегистрированы для применения в России. Препараты являются неабсорбируемыми и неперевариваемыми положительно заряженными полимерными смолами. Они связываются с желчными кислотами в просвете кишечника, предотвращая их реабсорбцию в энтерогепатическую циркуляцию и приводя к их повышенной экскреции с калом. Это перенаправляет печеночный ХС в синтез желчи и истощает внутрипеченочные запасы ХС, что приводит к повышению регуляции активности ЛНП и увеличению удаления частиц ЛНП из циркуляции [117] (рис. 2). Метаанализ 15 исследований показал, что секвестранты желчных кислот значительно снижают уровни общего ХС и ХС ЛНП, одновременно повышая уровни ХС ЛВП и ТГ [118]. Другой метаанализ 9 исследований показал, что сочетание статина с секвестрантом желчных кислот снижает ХС ЛНП в среднем на 16,2% по сравнению с использованием только статина [119]. Несмотря на доказательства снижения конечных точек ССЗ и длительный послужной список безопасности, их практическое использование ограничено из-за неблагоприятных желудочно-кишечных эффектов даже при низких дозах. Более того, поскольку

секвестранты желчных кислот имеют серьезные лекарственные взаимодействия из-за способности этих агентов связываться с различными препаратами, необходимо учитывать время дозировки при назначении этих агентов с другими лекарствами. Поскольку секвестранты желчных кислот повышают уровень ТГ в сыворотке, их следует избегать у лиц с гипертриглицеридемией [79, 80]. Однако они полезны для лечения определенных групп пациентов, которым традиционная терапия статинами может быть не рекомендована. Было показано, что колесевелам обладает способностью снижать уровень глюкозы, возможно, из-за повышенной активности печеночных рецепторов X и повышенной секреции инкретинов [120]. Колесевелам также хорошо переносится в качестве долгосрочной терапии для пациентов с МС и СД2 [121].

Ломитапид

Лечение семейных форм гиперхолестеринемии, которые могут быть выявлены у пациентов с МС требуют особого подхода. Большинство доступных в настоящее время гиполипидемических препаратов требуют наличия по крайней мере частичного функционирования рецептора ЛНП для реализации их эффекта, эти методы лечения часто лишь частично эффективны для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, поскольку, часто наблюдаются мутации с потерей функции в обеих копиях гена рецептора ЛНП и полным отсутствием функции этого рецептора [122]. МБПТ необходим для сборки и секреции липопротеинов, содержащих апоВ, таких как ЛОНП [23, 24], отчасти за счет ускорения переноса нейтральных липидов к частице апоВ [25, 26] в печени. Ломитапид, пока еще не зарегистрированный в России, является ингибитором МБПТ, связывающимся непосредственно с МБПТ, что приводит к снижению продукции ЛОНП и его последующего продукта — ЛНП [122] (рис. 2). Вследствие своего механизма действия назначение ломитапида ассоциируется с таким нежелательным явлением, как повышение уровня аланинаминотрансферазы [80]. В настоящее время ломитапид одобрен в качестве варианта лечения для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В 78-нед. открытом исследовании с участием 29 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией ломитапид в максимально переносимой дозе снизил уровень ХС ЛНП на 50% и ТГ на 70% [123, 124].

Фибраты

Одним из частых проявлений дислипидемии при МС является повышение уровня ТГ. Фибраты направлены на коррекцию гипертриглицеридемии и являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом альфа (PPAR-α), который оказывает разностороннее действие на метаболизм жирных кислот и липопротеинов. Как следствие, фибраты могут снижать уровень ТГ на 20-50% [125], а их эффект в отношении снижения ЛНП незначителен — до 20% [126].

В исследовании ECLIPSE-REAL (10705 пациентов с МС; наблюдение 12 лет) получали комбинированное лечение (статины и фенофибрат), риск основных сердечно-сосудистых осложнений был ниже на 36% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,58-0,93; $p=0,01$) на комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами в группе пациентов с гипертриглицеридемией [125]. Дополнительный анализ исследования ECLIPSE-REAL DR продемонстрировал, что помимо снижения риска ССЗ у пациентов с МС, на фоне терапии снижается относительный риск прогрессирования диабетической ретинопатии =0,88 (95% ДИ: 0,81-0,96) [125].

Использование микронизированного фенофибрата рекомендуется для лечения пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией ($>5,0$ ммоль/л) для снижения риска развития острого панкреатита в качестве монотерапии [80, 127], также может рассматриваться в качестве дополнительной терапии со статинами для пациентов с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л, и в т.ч. повышенным уровнем ЛНП при МС с высоким и очень высоким риском ССЗ, которым может потребоваться второй препарат для коррекции гипертриглицеридемии [79].

С целью повышения приверженности терапии нарушений липидного обмена для терапии пациентов со смешанной дислипидемией рационально отдавать предпочтение фиксированной комбинации фенофибрат+статины. На данный момент в России зарегистрирован препарат розувастатин 10 мг + фенофибрат [128].

Омега-3 ПНЖК

Повышение уровня ТГ при МС являются одним показаний для назначения омега-3 ПНЖК, которые участвуют в окислении жирных кислот посредством активации членов семейства рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом. Эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота являются одними из наиболее широко изученных омега-3 ПНЖК для их потенциального клинического применения [129]. Однако доказательства снижения риска ССЗ были неоднозначными. В исследовании REDUCE-IT, в котором участвовало 8179 пациентов с повышенным уровнем ТГ, проходивших терапию статинами, риск ишемических событий, включая смерть от ССЗ, был значительно ниже среди тех, кто получал 4 грамма этиловых эфиров эйкозапентаеновой кислоты в сутки [129, 130]. По данным исследования DEFAT trial при 3-летнем наблюдении отмечено сопоставимое снижение уровня ТГ в плазме крови, которое наблюдалось на фоне приема как комбинации этиловых эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, так и монопрепарата этиловых эфиров эйкозапентаеновой кислоты [79, 130].

При повышении уровня ТГ 1,7-5,0 ммоль/л лекарственный препарат омега-3 ПНЖК рекомендо-

ван в дозе от 2 г до 4 г в сутки в монотерапии или в сочетании с терапией статинами или фенофибратом [80]. Для терапии гипертриглицеридемии могут использоваться только лекарственные формы омега-3 ПНЖК. Биологически активные добавки не одобрены для лечения заболеваний [131].

В связи с высокой заболеваемостью хронической болезнью почек в группе пациентов с МС, необходимо отметить, что терапия лекарственным препаратом омега-3 ПНЖК не требует коррекции дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [132]. Более того по данным систематического обзора и метаанализа продемонстрирована польза применения омега-3 ПНЖК у пациентов с хронической болезнью почек в виде значимого снижения уровня ТГ.

Ниацин

Ниацин, также известный как витамин В₃, способен повышать уровень ХС ЛВП, в дополнение к его умеренному эффекту снижения ТГ и ХС ЛНП. Доза 2 г ниацина пролонгированного действия может снизить уровень ХС ЛНП и ТГ на 16% и 32%, соответственно, тогда как уровень ХС ЛВП повышается на 24% [133]. Одним из крупных ранних клинических исследований, изучающих долгосрочную безопасность и эффективность ниацина в качестве монотерапии в достатинтовую эпоху, было показано, что при среднем наблюдении в течение 15 лет, через 9 лет после окончания исследования, смертность от всех причин в группе ниацина была на 11% ниже, чем в группе плацебо. Эта долгосрочная польза ниацина, возникающая после отмены препарата, может быть результатом раннего благоприятного эффекта ниацина на снижение нефатального повторного инфаркта и его эффекта в отношении дислипидемии [133]. Однако с появлением статинов попытки добавления ниацина в качестве более эффективной терапии для снижения риска АССЗ не показали дополнительного влияния на исходы ССЗ [134-136]. Более того, ниацин обладает рядом побочных эффектов, которые включают приливы, ухудшение толерантности к глюкозе, повышение уровня печеночных ферментов, тошноту и рвоту [132]. Таким образом, его использование значительно сократилось, и ниацин не рекомендован для коррекции дислипидемий [79].

Бемпедоевая кислота

Существуют альтернативные методы коррекции дислипидемии при МС у пациентов с непереносимостью статинов или недостаточной их эффективностью. Так, бемпедоевая кислота — лекарственный препарат, зарегистрированный в России в 2024г, является синтетическим пролекарством жирной кислоты, которая при метаболизме в печени ингибирует фермент АТФ-цитратлиазу, являющийся частью пути биосинтеза ХС выше ГМГ-КоА [137] (рис. 2). Бемпедоевая кислота при добавлении к существующей терапии эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов снизила уровень

ХС ЛНП на 28,5%, что значительно больше, чем при приеме плацебо [138]. Назначение бемпедоевой кислоты при совместном назначении со статинами также дополнительно снижало уровень ХС ЛНП на 18% [139]. Недавнее клиническое исследование CLEAR Outcomes показало, что у пациентов с непереносимостью статинов лечение бемпедоевой кислотой было связано с более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и хорошо переносилось [140]. Более того, благодаря специфичности действия в печени, использование бемпедоевой кислоты позволяет избежать побочных эффектов, связанных с рабдомиолизом и гепатотоксичностью, которые являются основной причиной непереносимости статинов [137]. Бемпедоевая кислота в настоящее время одобрена для клинического использования как в качестве монотерапии, так и в сочетании с эзетимибом, статинами и PCSK9 таргетными препаратами [79].

Инклизиран

Инклизиран — это ингибитор PCSK9 нового поколения, использующий технологию малых интерферирующих РНК (siRNA) для специфического ингибирования синтеза PCSK9 в печени [141] (рис. 2). Инклизиран отличается длительным действием, требуя подкожного введения один раз каждые 6 мес. по сравнению с одним разом каждые 2-4 нед. при использовании моноклональных антител [79]. Метаанализ трех рандомизированных клинических испытаний с участием 3660 пациентов показал, что инклизиран снизил уровень ХС ЛНП на 51% и обеспечивал снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24% [142]. Недавнее расширенное исследование одного из клинических исследований семейства ORION (ORION-3) показало, что ежегодное двухкратное назначение инклизирана обеспечивало устойчивое снижение уровня ХС ЛНП и клинически хорошо переносилось пациентами в течение 4 лет наблюдения [143].

Возможности сахароснижающих препаратов в коррекции дислипидемии при МС

МС — доказано повышает риск ССЗ. Во всем мире ССЗ выявлены у 32,2% пациентов с СД2, причем ишемическая болезнь сердца является одним из основных проявлений [144]. Помимо препаратов, снижающих уровень ЛНП и ТГ, описанных выше, по крайней мере два препарата для лечения СД2 дополнительно снижают риск ССЗ, улучшая липидный метаболизм.

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)

Агонисты рецептора ГПП-1 представляют собой класс препаратов — аналогов гормона инкретина ГПП-1, активирующего рецептор ГПП-1. Помимо своей способности снижать уровень глюкозы при СД2, агонисты рецептора ГПП-1, такие как лираглутид

и семаглутид, как было показано в недавних клинических испытаниях LEADER и SUSTAIN-6, значительно снижают неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 [145, 146]. Одним из возможных механизмов является улучшение метаболизма липопротеинов. Лираглутид снижает постпрандиальный уровень ТГ и аполипопротеина В48 (ключевого компонента ХМ) [147], ТГ натощак и увеличивает катаболизм остатков апоВ100 у лиц с СД2 [148]. Эксперименты на мышах показали, что лираглутид изменяет экспрессию генов, участвующих в катаболизме липопротеинов, содержащих апоВ100, например, снижая экспрессию мРНК PCSK9 в печени [148]. В дополнение к их влиянию на метаболизм липидов агонисты ГПП-1 также способствуют снижению артериального давления, улучшают функцию эндотелия и уменьшают воспаление, являющиеся компонентами МС и ключевыми факторами в развитии ССЗ [149].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2)

Ингибиторы НГЛТ2 представляют собой класс противодиабетических препаратов, которые ингибируют действие НГЛТ2 в проксимальных канальцах почек, предотвращая реабсорбцию глюкозы и, таким образом, снижая уровень глюкозы в крови [150]. В клиническом исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов с СД2, принимавших иНГЛТ2 эмпаглифлозин, наблюдалось снижение относительного риска смерти от ССЗ на 38% и 35% и госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо [151]. В то время как иНГЛТ2 способствуют умеренному повышению ЛВП и ЛНП, было показано, что уровни мЛНП снижаются [152]. Помимо воздействия на липидный метаболизм иНГЛТ2 также оказывают ряд плеiotропных эффектов: снижение нагрузки на миокард, снижение фиброза миокарда [153] и жировой дистрофии печени [154].

Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с МС в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

Существует тесная взаимосвязь между МС и НАЖБП. Наличие сопутствующей НАЖБП может негативно влиять на резистентность к инсулину, значимо ухудшать контроль атерогенных фракций ХС и уровня глюкозы в крови у пациентов с СД2, а также увеличивать риск развития ССЗ [155].

Перспективной терапевтической стратегией для пациентов с МС и НАЖБП является адеметионин. В ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние применения препарата в данной группе пациентов. Так, адеметионин оказывал положительное влияние на клиническую картину заболевания, что выражалось в снижении симптомов астении, диспептического синдрома, а также на

биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, ХС). При оценке данных ультразвукового исследования печени наблюдалось уменьшение степени стеатоза, а при оценке основных антропометрических показателей — достоверное уменьшение ИМТ и окружности талии [155]. В другом мультицентровом наблюдательном исследовании с участием 250 пациентов с НАЖБП и сопутствующим внутрипеченочным холестазом, было продемонстрировано, что 6-нед. прием адеметионина сопровождался значимым снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [156].

МС ассоциируется со стеатозом поджелудочной железы (неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы). Метаанализ 11 исследований, в которых участвовало 12675 человек, показал распространенность последней в популяции 33% (95% ДИ: 24-41%) [157]. При этом экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) отмечается у 9-56% таких пациентов. При МС и ЭНПЖ показана заместительная терапия панкреатическими ферментами в виде минимикросфер, с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты, в стартовой дозировке 40000-50000 ЕД на основной прием пищи и половина этой дозы (20000-25000 ЕД) во время перекусов. Заместительная ферментная терапия улучшает абсорбцию жиров и белков. Она положительно влияет на симптомы мальдигестии и мальабсорбции (тяжесть, боль в животе, диарея, стеаторея, вздутие, метеоризм), нутритивный статус, качество и продолжительность жизни пациентов с ЭНПЖ. Также возможно эмпирическое назначение заместительной ферментной терапии, а ответ на нее может служить дополнительным подтверждением диагноза ЭНПЖ [158].

Метаболическая нейтральность терапии МС

Учитывая многокомпонентность МС и необходимость коррекции каждого из них, целесообразно учитывать отсутствие влияние препаратов на параметры липидного и углеводного обмена, т.е. метаболическую нейтральность. Так, при коррекции АГ важным положительным аспектом терапии как ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), так и блокаторов кальциевых каналов (БКК) является их метаболическая нейтральность. По данным исследований, при длительном применении препаратов из классов иАПФ и БКК у больных с артериальной гипертензией количество новых случаев сахарного диабета значимо меньше по сравнению с группами больных, получавших диуретики, бета-адреноблокаторы [163-165]. иАПФ и БКК не влияют на уровень мочевой кислоты [166], не оказывают неблагоприятного влияния на показатели липидного обмена, особенно у пациентов с СД2. Упрощение схем приема препарата, предпочтение фиксированным комбинациям и использование

политаблетки могут повысить приверженность пациентов с МС к лекарственной терапии [161].

Заключение

Атерогенная дислипидемия при МС, определяемая как повышение уровней ТГ и мЛНП и снижением ЛВП, является ключевым компонентом МС. Инсулинорезистентность, ответственная за патогенез МС, стимулирует развитие дислипидемии через избыточный синтез частиц ЛОНП, нарушение катаболизма АроВ содержащих липопротеинов и повышенный катаболизм ЛВП. Дислипидемия при МС является ведущим фактором риска АССЗ. мЛНП и богатые ТГ остатки АроВ100 инфильтрируют артериальную интиму, что, в свою очередь, вызывает воспаление и инфильтрацию иммунными клетками и образование пенистых клеток и в конечном итоге образование фиброатероматозных бляшек. Напротив, ЛВП предотвращают атерогенез, удаляя ХС из пенистых клеток через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1. Кроме того, ЛВП предотвращают липотоксичность β -клеток поджелудочной железы, вызванной избытком ХС, тем самым снижая прогрессирование нарушений метаболизма глюкозы. Следовательно, низкие уровни ЛВП при атерогенной дислипидемии не оказывают кардиопротекторного и антигипергликемического эффектов, увеличивая риск ССЗ и СД2, соответственно. Несмотря на установленное значение для каждого компонента дислипидемической триады в их вкладе в ССЗ, снижение уровня ЛНП оказалось единственной эффективной стратегией снижения риска ССЗ. Так, снижение уровня ТГ значимо для профилактики острого панкреатита, в то время как повышение уровня ЛВП не приводит к значительному

снижению неблагоприятных исходов ССЗ. Таким образом, при лечении дислипидемии снижение уровня ЛНП является основной целью для снижения риска осложнений. Лечение дислипидемии при МС должно включать коррекцию образа жизни и лекарственную терапию в зависимости от индивидуального риска ССЗ. Статины, которые подавляют выработку ХС ЛНП через ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, являются терапией первой линии. Однако для тех пациентов, кто не переносит статины, а также для пациентов, которым требуется дополнительное снижение уровня ЛНП при максимально переносимых дозах статинов, необходимо рассмотреть интенсификацию терапии. В настоящее время исследования сосредоточены на разработке более эффективных альтернатив статинам с хорошим профилем безопасности и эффективности, при этом бемпедоевая кислота и инклисиран являются перспективными кандидатами. У пациентов с СД2, имеющих высокий риск развития ССЗ, препараты для снижения уровня глюкозы, такие как агонисты рецепторов ГПП-1 и иНГЛТ2, обладают дополнительными кардиопротективными эффектами. Разработка препаратов с разнонаправленным механизмом действия (коррекция дислипидемии, снижение уровня глюкозы, снижение массы тела и уменьшение окружности талии) и улучшением сердечно-сосудистого прогноза может произвести революцию в подходах к лечению МС и значительно снизить смертность от ССЗ, улучшая приверженность к терапии и качество жизни пациентов.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Pan WH, Yeh WT, Weng LC. Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:37-42.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16. doi:10.1001/jama.288.21.2709.
- Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(9):353-63. doi:10.1016/j.tem.2011.04.007.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1225-36. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160192.
- Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med.* 2007;120(2 Suppl 1):S3-8; discussion S29-32. doi:10.1016/j.amjmed.2006.11.012.
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852-71. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017.
- Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, et al. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1982;31(3):217-25. doi:10.2337/diab.31.3.217.
- Duvillard L, Pont F, Florentin E, et al. Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(8):685-94.
- Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(1):158-66. doi:10.1172/JCI117633.
- Boquist S, Hamsten A, Karpe F, et al. Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men. *Diabetologia.* 2000;43(2):185-93. doi:10.1007/s001250050028.
- Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(2):424-31. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.038.
- Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(5):e110-4. doi:10.1007/BF03347469.
- Diraion F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab.* 2003;29(5):478-85. doi:10.1016/s1262-3636(07)70061-7.
- Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, et al. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.* 2014;63(7):895-902. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.003.
- Onyango AN. Excessive gluconeogenesis causes the hepatic insulin resistance paradox and its sequelae. *Heliyon.* 2022;8(12):e12294. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12294.
- Tobin KA, Ulven SM, Schuster GU, et al. Liver X receptors as insulin-mediating factors in fatty acid and cholesterol biosynthesis. *J Biol Chem.* 2002;277(12):10691-7. doi:10.1074/jbc.M109771200.
- Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem.* 2007;282(1):743-51. doi:10.1074/jbc.M605023200.
- Higuchi N, Kato M, Shundo Y, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2008;38(11):1122-9. doi:10.1111/j.1872-034X.2008.00382.x.
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1125-31. doi:10.1172/JCI15593.

20. Hegarty BD, Bobard A, Hainault I, et al. Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(3):791-6. doi:10.1073/pnas.0405067102.
21. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem*. 1984;259(17):10863-6.
22. Iqbal J, Jahangir Z, Al-Qarni AA. Microsomal Triglyceride Transfer Protein: From Lipid Metabolism to Metabolic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1276:37-52. doi:10.1007/978-981-15-6082-8_4.
23. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999-1001. doi:10.1126/science.1439810.
24. Raabe M, Véniant MM, Sullivan MA, et al. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1287-98. doi:10.1172/JCI6576.
25. Jamil H, Dickson JK Jr, Chu CH, et al. Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport. *J Biol Chem*. 1995;270(12):6549-54. doi:10.1074/jbc.270.12.6549.
26. Patel SB, Grundy SM. Interactions between microsomal triglyceride transfer protein and apolipoprotein B within the endoplasmic reticulum in a heterologous expression system. *J Biol Chem*. 1996;271(31):18686-94. doi:10.1074/jbc.271.31.18686.
27. Kamagata A, Qu S, Perdomo G, et al. FoxO1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2347-64. doi:10.1172/JCI32914.
28. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(8):391-7. doi:10.1016/j.tem.2013.04.001.
29. Yao Z. Human apolipoprotein C-III — a new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(2):133-40. doi:10.2174/1871529X11202020133.
30. Chamberlain JM, O'Dell C, Sparks CE, et al. Insulin suppression of apolipoprotein B in McArdle RH7777 cells involves increased sortilin 1 interaction and lysosomal targeting. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;430(1):66-71. doi:10.1016/j.bbrc.2012.11.022.
31. Mazzone T, Foster D, Chait A. In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*. 1984;33(4):333-8. doi:10.2337/diab.33.4.333.
32. Howard BV, Abbott WG, Beltz WF, et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism*. 1987;36(9):870-7. doi:10.1016/0026-0495(87)90096-5.
33. Wade DP, Knight BL, Soutar AK. Regulation of low-density-lipoprotein-receptor mRNA by insulin in human hepatoma Hep G2 cells. *Eur J Biochem*. 1989;181(3):727-31. doi:10.1111/j.1432-1033.1989.tb14784.x.
34. Go GW, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):19-28.
35. Rakipovski G, Hovingh GK, Nyberg M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition as the next statin? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(6):340-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000718.
36. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
37. Duvalier L, Florentin E, Lizard G, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1540-4. doi:10.2337/diacare.26.5.1540.
38. Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(2):119-25. doi:10.1097/MED.0000000000000136.
39. Larsson M, Vörnsjö E, Talmud P, et al. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J Biol Chem*. 2013;288(47):33997-4008. doi:10.1074/jbc.M113.495366.
40. Sehayeck E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem*. 1991;266(27):18259-67.
41. Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism. *J Clin Invest*. 2004;114(10):1493-503. doi:10.1172/JCI19992.
42. Caron S, Verrijken A, Mertens I, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(3):513-9. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220723.
43. Chan PC, Watts GF, Barrett PH, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem*. 2002;48(2):278-83.
44. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, et al. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(10):1001-11. doi:10.5551/jat.31617.
45. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2831-7. doi:10.1210/jcem.86.6.7586.
46. Toth PP. Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):653-7. doi:10.2174/15701611113119990125.
47. Xepapadaki E, Nikdima I, Sagadinou EC, et al. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? *Diabetologia*. 2021;64(9):1917-26. doi:10.1007/s00125-021-05509-0.
48. Dullaart RP, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, et al. Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(3):188-94. doi:10.1111/j.1365-2362.1994.tb00987.x.
49. Toh SA, Rader DJ. Dyslipidemia in insulin resistance: clinical challenges and adipocentric therapeutic frontiers. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):1007-22. doi:10.1586/14779072.6.7.1007.
50. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):13-27. doi:10.1161/01.atv.21.1.13.
51. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem*. 2003;36(6):421-9. doi:10.1016/s0009-9120(03)00078-x.
52. Thuren T. Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11(3):277-83. doi:10.1097/00041433-200006000-00008.
53. Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J, et al. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1743-52. doi:10.1172/JCI116384.
54. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med*. 2006;3(2):e22. doi:10.1371/journal.pmed.0030022.
55. Knapp M, Gorski J. Endothelial lipase: regulation and biological function. *J Physiol Pharmacol*. 2022;73(3). doi:10.26402/jpp.2022.3.01.
56. Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest*. 2003;111(3):347-55. doi:10.1172/JCI16306.
57. Maugeais C, Tietge UJ, Broedl UC, et al. Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation*. 2003;108(17):2121-6. doi:10.1161/01.CIR.0000092889.24713.DC.
58. Jin W, Millar JS, Broedl U, et al. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest*. 2003;111(3):357-62. doi:10.1172/JCI16146.
59. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S, et al. Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(4):1042-50. doi:10.1172/JCI37176.
60. Shiu SW, Tan KC, Huang Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and endothelial lipase. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):441-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.012.
61. Klobučar I, Stadler JT, Klobučar L, et al. Associations between Endothelial Lipase, High-Density Lipoprotein, and Endothelial Function Differ in Healthy Volunteers and Metabolic Syndrome Patients. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2073. doi:10.3390/ijms24032073.
62. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. doi:10.1038/nm.2538.
63. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
64. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
65. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019140. doi:10.1161/JAHA.120.019140.
66. Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, et al. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):299. doi:10.3390/medicina58020299.
67. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
68. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308. doi:10.1001/jama.298.3.299.
69. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16. doi:10.1001/jama.298.3.309.
70. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008.
71. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-33. doi:10.1038/s41586-021-03392-8.
72. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62(5):707-14. doi:10.1016/0002-9343(77)90874-9.
73. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589.
74. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):48-60. doi:10.1038/nrcardio.2015.124.
75. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):362-8. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.009.
76. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010.

77. Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF, et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2103-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843219.
78. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, et al. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(3):178-85. doi:10.1097/MOL.0b013e328339387b.
79. Sergienko IV, Kurochkina NS, Prus YuA, et al. Lipid-lowering therapy. Moscow: E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 2024. 47 p. (In Russ.) Сергиенко И. В., Курочкина Н. С., Прус Ю. А. и др. Гиполипидемическая терапия. М.: Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова, 2024. 47 с. ISBN: 978-5-93856-824-2.
80. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
81. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
82. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 1:S5-9.
83. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. The metabolic and pharmacologic bases for treating atherogenic dyslipidaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(3):369-85. doi:10.1016/j.beem.2013.10.001.
84. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8. doi:10.1093/ajcn/56.2.320.
85. Siri-Tarino PW, Krauss RM. Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):323-8. doi:10.1097/MOL.0000000000000310.
86. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1188-96. doi:10.1038/ijo.2015.59.
87. Dietschy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr*. 1998;128(2 Suppl):444S-448S. doi:10.1093/jn/128.2.444S.
88. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;460:1-392.
89. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, et al. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:517-43. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034449.
90. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):911-9. doi:10.1161/01.atv.12.8.911.
91. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1764-8. doi:10.3945/ajcn.2009.29099.
92. Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Lépine MC, et al. Substitution of dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids for saturated fatty acids decreases LDL apolipoprotein B-100 production rate in men with dyslipidemia associated with insulin resistance: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(1):26-34. doi:10.1093/ajcn/nqx013.
93. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79. doi:10.3945/ajcn.113.081521.
94. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):516-24. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563.
95. Sneltselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, et al. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025: Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key Recommendations. *Nutr Today*. 2021;56(6):287-95. doi:10.1097/NT.0000000000000512.
96. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk: Beyond Traditional Risk Factors. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(5):788-801. doi:10.1080/10408398.2012.726660.
97. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, et al. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):341-7. doi:10.3945/ajcn.115.123281.
98. Jenkins DJ, Chiavaroli L, Wong JM, et al. Adding monounsaturated fatty acids to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *CMAJ*. 2010;182(18):1961-7. doi:10.1503/cmaj.092128.
99. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(5):1325-38. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.032.
100. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008. doi:10.1001/archinte.167.10.999.
101. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(8):881-93. doi:10.1038/sj.ijo.0802959.
102. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, et al. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22(6):385-98. doi:10.1097/00008483-200211000-00002.
103. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(4):253-9. doi:10.1249/JSR.0000000000000073.
104. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009;48(1):9-19. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.010.
105. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, et al. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2013;43(2):121-33. doi:10.1007/s40279-012-0003-z.
106. Liang M, Pan Y, Zhong T, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1523-33. doi:10.31083/j.rcm2204156.
107. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, et al. Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78(2):e26-e37. doi:10.1161/HYP.0000000000000196.
108. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-87. doi:10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x.
109. Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
110. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415-27. doi:10.2147/VHRM.S33664.
111. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
112. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
113. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992-1003. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
114. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
115. Lee S, Cannon CP. Combination Lipid-Lowering Therapies for the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(7):55. doi:10.1007/s11886-018-0997-4.
116. Civeira F, Pedro-Botet J. Cost-effectiveness evaluation of the use of PCSK9 inhibitors. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(6):369-71. doi:10.1016/j.endien.2021.05.003.
117. Islam MS, Sharif A, Kwan N, et al. Bile Acid Sequestrants for Hypercholesterolemia Treatment Using Sustainable Biopolymers: Recent Advances and Future Perspectives. *Mol Pharm*. 2022;19(5):1248-72. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00007.
118. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;227:850-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.011.
119. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, et al. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *Am J Med*. 2020;133(11):1322-7. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.056.
120. Aggarwal S, Loomba RS, Arora RR. Efficacy of colesvelam on lowering glycemia and lipids. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59(2):198-205. doi:10.1097/FJC.0b013e31823a109f.
121. Goldfine AB, Fonseca VA, Jones MR, et al. Long-term Safety and Tolerability of Colesevelam HCl in Subjects with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(1):23-30. doi:10.1055/s-0029-1241195.
122. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1261-8. doi:10.1080/14656566.2017.1340941.
123. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
124. Blom DJ, Avera MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136(3):332-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
125. Kim NH, Choi J, Kim YH, et al. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101428. doi:10.1016/j.diabet.2023.101428.

126. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122(10):962.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.030.
127. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007;154(5):943-53. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.011.
128. Arutyunov GP, Drapkina OM, Kobalava ZhD, et al. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6074. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д. и др. Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6074. doi:10.15829/1560-4071-2024-6074.
129. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipidol.* 2021;15(4):556-68. doi:10.1016/j.jacl.2021.05.007.
130. Seza A, Unosawa S, Taoka M, et al. Long-Term Comparison of Ethyl Icosapentate vs. Omega-3-Acid Ethyl in Patients With Cardiovascular Disease and Hypertriglyceridemia (DEFAT Trial). *Circ J.* 2019;83(6):1368-76. doi:10.1253/circj.CJ-18-0764.
131. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268-80. doi:10.1001/jama.2020.22258.
132. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):354-66. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.005.
133. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6):1245-55. doi:10.1016/s0735-1097(86)80293-5.
134. Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67. doi:10.1056/NEJMoa1107579.
135. Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12. doi:10.1056/NEJMoa1300955.
136. Abdul-Rahman T, Bukhari SMA, Herrera EC, et al. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(12):101342. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101342.
137. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):791-801. doi:10.1007/s11883-022-01054-2.
138. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
139. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1124-35. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314.
140. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-64. doi:10.1056/NEJMoa2215024.
141. Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219-30. doi:10.1007/s40256-023-00568-7.
142. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
143. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109-19. doi:10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
144. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
145. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
146. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
147. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1040-8. doi:10.1111/dom.12133.
148. Vergès B, Duvalard L, Pais de Barros JP, et al. Liraglutide Increases the Catabolism of Apolipoprotein B100-Containing Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes and Reduces Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression. *Diabetes Care.* 2021;44(4):1027-37. doi:10.2337/dc20-1843.
149. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiovascular risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt B):2814-21. doi:10.1016/j.bbadis.2018.05.012.
150. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:777861. doi:10.3389/fmed.2021.777861.
151. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
152. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(11):1113-21. doi:10.1080/17425255.2018.1541348.
153. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
154. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(2):298-305. doi:10.2337/dc19-0641.
155. Polyakova OA, Kozgunova LD, Ostroumova OD. Metabolically associated fatty liver disease: the role of ademetonine. *Pharmateca.* 2023;30(1/2):54-62. (In Russ.) Полякова О.А., Козгунова Л.Д., Остроумова О.Д. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль адеметионина. *Фарматека.* 2023;30(1/2):54-62. doi:10.18565/pharmateca.2023.1-2.54-62.
156. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetonine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
157. Mahyoub MA, Elhoumed M, Maqul AH, et al. Fatty infiltration of the pancreas: a systematic concept analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1227188. doi:10.3389/fmed.2023.1227188.
158. Dominguez-Muñoz JE, Vujanovic M, de la Iglesia D, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025;13(1):125-72. doi:10.1002/ueg.212674.
159. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
160. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
161. Piano MR, Marcus GM, Aycock DM, et al. Alcohol Use and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2025;152(1):e7-e21. doi:10.1161/CIR.0000000000001341.
162. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:257-61. doi:10.2147/DMSO.S49767.
163. Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):509-12. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.071.
164. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
165. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):628-32. doi:10.1055/s-0042-113183.
166. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva. 12th issue. M.; 2025. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М.; 2025.



Метаболический синдром и сердечная недостаточность

Лопатин Ю. М.^{1,2}

В последние годы взаимосвязь метаболического синдрома и ожирения с развитием сердечной недостаточности стала предметом пристального внимания. В данной статье рассматриваются патофизиологические механизмы, взаимодействие которых определяет различные траектории развития метаболического синдрома и последующее формирование отдельных фенотипов сердечной недостаточности. Приводятся сведения об особенностях клинического течения при сочетании ожирения и сердечной недостаточности, трудностях, с которыми можно столкнуться при диагностике сердечной недостаточности и путей их преодоления, а также данные о возможностях болезнью-модифицирующей терапии, в т.ч. роли ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: метаболический синдром, избыточная масса тела, висцеральное ожирение, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, болезнью-модифицирующая терапия сердечной недостаточности, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, бариатрическая хирургия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yu.lopatin@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КМИ — кардиометаболический индекс, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TNF-α — фактор некроза опухолей-α.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Лопатин Ю. М. Метаболический синдром и сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6540. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6540. EDN: YOZUXL

Metabolic syndrome and heart failure

Lopatin Yu. M.^{1,2}

In recent years, the relationship between metabolic syndrome and obesity with the development of heart failure has been closely monitored. This article examines the pathophysiological mechanisms determining the various pathways of metabolic syndrome development, followed by subsequent formation of individual phenotypes of heart failure. Information is provided on clinical course of the combination of obesity and heart failure, as well as the difficulties and related decisions in the diagnosis of heart failure. In addition, the paper highlights data on the potential of guideline-directed medical therapy, including the role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Keywords: metabolic syndrome, overweight, visceral obesity, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, guideline-directed medical therapy for heart failure, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, bariatric surgery.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Corresponding author:

yu.lopatin@gmail.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Lopatin Yu. M. Metabolic syndrome and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6540. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6540. EDN: YOZUXL

Диагностика и лечение сердечной недостаточности (СН) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1] и с учетом тех особенностей, которые определяют вклад отдельных компонентов МС в развитие и прогрессирование СН.

Эпидемиология

Связь между МС и СН в разных возрастных группах была продемонстрирована в многих исследованиях [2–7]. Согласно исследованию Framingham Heart Study, каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² связано с повышением риска развития СН на 5% у мужчин и на 7% у женщин [8]. При этом у лиц

с ожирением риск СН был в 2 раза выше по сравнению с людьми с нормальным весом. Длительное наблюдение за молодыми мужчинами в Швеции показало, что увеличение риска развития СН начиналось уже при нормальном весе, но вырастало в 6-9 раз у лиц, страдающих ожирением [9]. По данным исследования Utrecht Cardiovascular Cohort-Second Manifestations of ARterial disease (UCC-SMART), наличие МС у больных с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в отсутствии сахарного диабета (СД) и СН, ассоциируется с достоверным повышением риска развития СН, причем этот риск возрастал по мере увеличения числа выявленных критериев МС. При этом самый высокий риск развития СН наблюдался у пациентов с 4-5 компонентами МС [10]. Взаимосвязь ожирения и МС с развитием СН была продемонстрирована и в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, причем среди 5 компонентов МС, низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и повышенное содержание триглицеридов (ТГ), так же как и прием антигипертензивных и сахароснижающих препаратов ассоциировался с риском развития СН [11]. Примечательно, что эта ассоциация была в большей степени выражена для хронической СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (ХСНсФВ) по сравнению с хронической СН со сниженной ФВ (ХСНнФВ). Более того, низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ был связан с развитием ХСНнФВ, в то время как увеличенная окружность талии (ОТ) и повышенный уровень ТГ — с увеличением частоты случаев ХСНсФВ.

Сложные взаимодействия между МС, ожирением и ХСНсФВ были отмечены в регистре Veradigm Cardiology [12], охватившем 264571 пациента с диагнозом СН и ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$, среди которых 42,5% имели МС и ожирение, 13,2% ожирение без МС, 9,9% МС без ожирения и 34,3% без ожирения и МС. В отличие от больных с ХСНсФВ без ожирения и МС, пациенты с СН, МС или ожирением характеризовались высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и СД. Однако кардиальные и не кардиальные состояния, такие как ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт/транзиторные ишемические атаки, хронические заболевания печени и почек, чаще наблюдались у больных с МС и ХСНсФВ по сравнению с ХСНсФВ, связанной с ожирением. Эти данные не только подчеркивают гетерогенность ХСНсФВ, но и свидетельствуют о возможности развития ХСНсФВ связанной с ожирением вне таких драйверов, как МС и ССЗ.

При СН прогностические эффекты МС, избыточной массы тела или ожирения взаимосвязаны и зависят от возраста и пола пациентов. У мужчин и пожилых женщин негативное воздействие МС в отношении смерти по всем и сердечно-сосудистым причинам

превосходит ожидаемые защитные преимущества, обеспечиваемые избыточной массой тела или ожирением. И наоборот, у женщин, не достигших пожилого возраста, защитный эффект от избыточного веса или ожирения значительно перевешивает негативные последствия метаболических нарушений [13]. Более того, наличие ожирения, обозначаемого по критериям ИМТ, у больных с ХСНнФВ, ХСНсФВ и далеко зашедшей СН, нередко ассоциируют с лучшим прогнозом по сравнению с аналогичными пациентами, имеющими более низкие значения ИМТ [14, 15]. Впрочем, этот феномен, получивший название "парадокс ожирения", при СН недавно был подвергнут сомнению, когда в качестве критерия оценки избыточной массы тела и ожирения был использован параметр отношение размера талии к росту пациента. Отмечено, что с увеличением отношения талия/рост растет и риск госпитализаций по поводу СН и смерти по сердечно-сосудистым причинам [16-18].

В качестве эффективного инструмента ранней идентификации и стратификации риска при СН предлагается использовать кардиометаболический индекс (КМИ), определяемый по формуле: $\text{КМИ} = \text{триглицериды (ммоль/л)} / \text{холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (ммоль/л)} \times \text{окружность талии (ОТ) (см)} / \text{рост (см)}$. По данным кросс-секционного анализа базы данных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), КМИ обладает хорошей диагностической ценностью при СН, превосходя такие традиционные показатели, как ИМТ и отношение ОТ/рост [19].

У пациентов с ХСНнФВ и метаболическими нарушениями предлагается также определять индекс висцерального ожирения (ИВО), который может служить предиктором развития МС и риска смерти по всем причинам и госпитализации по поводу СН [1]. ИВО рассчитывается по формуле: $(\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ХС-ЛВП})$ для мужчин и $(\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС-ЛВП})$ для женщин [20].

Особенности патогенеза

Развитие СН при МС определяется тесной связью ряда активно взаимодействующих между собой патофизиологических механизмов. При этом мозаичность взаимодействия отдельных механизмов определяет различные траектории развития МС и последующее формирование отдельных фенотипов СН.

Установлено, что отдельные компоненты МС, такие как инсулинорезистентность (ИР), висцеральное ожирение, АГ и дислипидемия, независимо друг от друга способствуют повышению риска развития СН.

ИР играет центральную роль в развитии МС, способствуя развитию гипергликемии, оксидативного стресса, ухудшению функционирования мито-

хондрий, ведущих к нарушению сократительной функции сердца [21, 22]. ИР также активирует механизмы развития фиброза миокарда и способствует накоплению липидов в миокарде. Кроме того, ИР приводит к активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, вызывающей вазоконстрикцию, задержку натрия и повышение артериального давления. В совокупности все механизмы, связанные с ИР, способствуют гипертрофии миокарда и ремоделированию сердца, ведущих к нарушению функции сердца, приводя, в конечном итоге, к СН [23].

Висцеральное ожирение относится к основным триггерам, запускающим развитие МС [24, 25]. При ожирении уровень адипонектина, гормона, вырабатываемого адипоцитами, снижается, способствуя развитию ИР, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения СН. Кроме того, адипонектин обладает противовоспалительными свойствами, и при ожирении увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6, и развивающееся хроническое низкоинтенсивное воспаление вызывает прямое повреждение миокарда, способствуя развитию фиброза. С другой стороны, жировая ткань обладает и свойством продуцировать растворимые рецепторы TNF- α , которые могут блокировать циркуляцию TNF- α и таким образом оказывать кардиопротекторное действие [26]. Ожирение также связано с гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что еще в большей степени способствует развитию СН [23].

Примечательно, что при ожирении и СН как с низкой, так и сохраненной ФВ (ХСНнФВ и ХСНсФВ) снижается концентрация натрийуретических пептидов BNP (мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-концевой промозговой натрийуретический пептид) [27], что обусловлено их более низким высвобождением, а также повышенным клиренсом. Ожирение также снижает активность BNP за счет снижения концентрации рецептора А натрийуретического пептида и внутриклеточных сигнальных путей BNP. В свою очередь, снижение уровня и активности BNP приводит к уменьшению липолиза, тем самым создавая порочный круг, способствующий дальнейшему развитию ожирения [28].

АГ, являясь еще одним ключевым компонентом МС, увеличивает нагрузку на сердце, приводит к гипертрофии ЛЖ и со временем диастолической дисфункции и ХСНсФВ. Кроме того, АГ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вызывая вазоконстрикцию, воспаление и атеросклероз, что ухудшает коронарную перфузию, систолическую и диастолическую функции сердца [29]. Более того, при ожирении гипертрофированные адипоциты приводят к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы, что еще в большей степени усугубляет сужение артериальных сосудов [30].

Дислипидемия при МС может способствовать развитию СН вследствие ослабления защитных эффектов ХС ЛВП в условиях его низкой концентрации. Установлено, что ХС ЛВП снижают развитие гипертрофии кардиомиоцитов как за счет подавления активации рецепторов ангиотензина II 1 типа, так и путем подавления сигнального пути JAK-STAT в клетках [31, 32]. Последний передает сигналы от цитокинов, факторов роста и гормонов к ядру клетки и играет важную роль во многих биологических процессах, включая иммунитет, развитие, рост и дифференциацию клеток. Кроме того, ХС ЛВП обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также эндотелиально-защитными свойствами [33, 34], что важно в контексте предупреждения развития СН.

Особенности течения

По данным кластерного анализа, проведенного у асимптомных пациентов с ФВ ЛЖ >40% с АГ, СД и ССЗ, выделен преклинический фенотип больных, характеризующийся более высоким ИМТ, более высоким преобладанием МС, низким уровнем NT-proBNP, лучшей функцией почек и отсутствием расширения левого предсердия. Такие пациенты отличались более низким риском развития клинически проявляющейся СН и смертельных исходов по сравнению с фенотипом пациентов, объединяющих пожилых мужчин с более высокими значениями NT-proBNP, более низким уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации, более высокой частотой наличия фибрилляции предсердий и расширением левого предсердия [35].

С другой стороны, пациенты с клиническими признаками СН, независимо от ФВ ЛЖ и страдающие ожирением по сравнению с больными без ожирения чаще представлены женщинами, они моложе и чаще имеют анамнез АГ, СД и фибрилляции предсердий, однако без различий по анамнезу ишемической болезни сердца [15].

У этих пациентов в большей степени выражены клинические проявления СН, хуже качество жизни, а при декомпенсации проведение диуретической терапии ассоциируется с двукратным повышением частоты ухудшения функции почек [36, 37].

Особенности диагностики

Наличие ожирения создает ряд трудностей при диагностике СН, особенно ХСНсФВ [38].

Пациенты с ожирением часто испытывают ряд жалоб, связанных с избыточной массой тела, которые во многом схожи с жалобами у больных с СН. Такие совпадения нередко затрудняют определение того, вызваны ли симптомы СН или только последствиями ожирения. Больные с СН и избыточной массой тела или ожирением могут испытывать более сильную

одышку, большую непереносимость физических нагрузок и повышенную утомляемость, определяя худшее качество жизни по сравнению с пациентами без ожирения [38–40].

Эхокардиографическое исследование у пациентов с МС играет важную роль в оценке структурных и функциональных нарушений сердца. Оно помогает оценить не только признаки структурного ремоделирования, систолическую и диастолическую функции ЛЖ, но и определить алгоритм дальнейшего диагностического поиска, связанного с СН. Ожирение в большей степени ассоциируется с развитием ХСНсФВ, чем ХСНнФВ [41]. При этом у больных с ожирением диагностика ХСНсФВ затруднена в силу негативного влияния избытка жира на качество эхокардиографической визуализации из-за ослабления сигнала, а также привязанностью параметров для оценки структуры сердца к площади поверхности тела [36, 39, 42, 43]. В этом случае рекомендуется ультразвуковое исследование с контрастным усилением, что повышает точность оценки ФВ ЛЖ до того же уровня, что и у пациентов без ожирения [42].

В случаях плохого акустического окна и неоптимального качества эхокардиографического изображения, несмотря на использование эхокардиографии с контрастным усилением, могут быть использованы альтернативные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). МРТ сердца, являясь золотым стандартом в оценке геометрии, объемов камер сердца, массы миокарда и ФВ ЛЖ, также обеспечивает информацией по фиброзу миокарда, характеристике, полезной в выяснении этиологии ХСНсФВ [44–48].

КТ-ангиография коронарных артерий, широко используемая для выявления и оценки ишемической болезни сердца, благодаря высокому пространственному разрешению, позволяет оценить объемы ФВ и массу ЛЖ без необходимости дополнительного контрастирования или лучевой нагрузки. Показана хорошая корреляция между оценкой объема левого предсердия с помощью КТ сердца и эхокардиографии [49, 50].

В соответствии с Клиническими рекомендациями 2024г по хронической СН [1] при постановке диагноза рекомендовано использование шкал оценки вероятности наличия ХСНсФВ: HFA-PEFF (Heart Failure Association Pretest Probability of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) [51] и H₂FPEF (Heavy, Hypertension, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, and Filling Pressures) [52], что распространяется и на пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

У пациентов с ожирением и СН (ХСНнФВ и ХСНсФВ) уровни натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) обычно ниже или находятся в пределах нормальных значений по сравнению с пациентами без ожирения [27]. Это создает предпо-

сылки для снижения выявляемости СН, прежде всего, ХСНсФВ. Предлагается у пациентов с ожирением снизить установленные пороговые концентрации BNP/NT-proBNP для диагностики СН на 50%, хотя это требует дальнейших подтверждений [53].

Тем не менее, несмотря на более низкий уровень натрийуретических пептидов в циркулирующей крови, они сохраняют прогностические характеристики у пациентов с ожирением и СН [54].

Учитывая тот факт, что при ожирении наблюдается снижение уровня натрийуретических пептидов, а у многих пациентов имеет место нормальные или пограничные значения давления наполнения ЛЖ в покое, повышение которого выявляется только во время нагрузки, при диагностике ХСНсФВ возрастет потребность в проведении неинвазивных и инвазивных стресс-тестов [55, 56].

Учет ограничений диагностических алгоритмов с использованием шкал оценки вероятности наличия ХСНсФВ (HFA-PEFF и H₂FPEF) является обязательным при осуществлении диагностического поиска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Важной составляющей диагностического процесса у больных с избыточной массой тела, ожирением и СН является оценка регионального распределения жира, а также получение информации о составе тела, говорящей об изменениях жировой ткани, скелетной мускулатуры и костной массы при СН [57–59].

При оценке жировых отложений у пациентов с СН необходимо иметь в виду, что фенотипы ХСНсФВ и ХСНнФВ отличаются друг от друга по составу тела. Значительное увеличение перикардиальной и подкожно-жировой клетчатки характерно для ХСНсФВ, в то время как у больных с ХСНнФВ выявляется уменьшение объема мышечной ткани. При этом при ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ более низкие уровни NT-proBNP скорее более тесно связаны с мышечной массой, а не с ожирением [59].

Считается, что количественная оценка периваскулярной, эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани может быть полезной в определении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при СН [60–62].

Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет быстро получить ряд качественных, полуколичественных и количественных характеристик о жировом секторе организма с минимальной лучевой нагрузкой [57, 63]. Применение данного метода может оказаться особенно полезным при терапевтических вмешательствах, направленных на снижение массы тела у пациентов с СН и ожирением, особенно у больных с признаками задержки жидкости. Для оценки состава тела пациентов также доступны анализ биоэлектрического импеданса и плетизмография тела, хотя их точность в сравнении с методами визуализации еще предстоит подтвердить

[64]. Точная оценка распределения, объема и состава жировой ткани может быть также получена при использовании МРТ и КТ [65].

Особенности лечения

У пациентов с ожирением и СН модификация образа жизни, медикаментозные и хирургические вмешательства, направленные на снижение массы тела, рассматриваются в качестве самостоятельной стратегии уменьшения выраженности симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам и снижения риска госпитализаций по поводу СН [66-73]. Считается также, что эти вмешательства могут выступать в роли "моста" к терапии прогрессирующей, далеко зашедшей СН, такой как трансплантация сердца или имплантация устройств механической поддержки кровообращения в случаях, когда высокие значения ИМТ являются противопоказанием для их выполнения [74-76].

Повышение физической активности является краеугольным камнем в ведении больных с избыточной массой тела и ожирением, что ассоциируется с улучшением выживаемости пациентов с риском ССЗ [77]. В свою очередь, физические нагрузки рекомендованы всем пациентам с СН, способным их выполнять, для повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций, связанных с СН [1]. Так, в рандомизированном исследовании SECRET [69] рацион питания с дефицитом 350-400 ккал в день и 1,2 г белка на кг массы тела в день и контролируемые аэробными нагрузками (в основном ходьба 3 раза по 1 часу в неделю) приводил к снижению массы тела у пожилых больных с ожирением и СН, повышению VO_2 и улучшению качества жизни. В другом рандомизированном исследовании HF-ACTION было показано, что трехнедельные занятия аэробикой в течение 3 мес. у больных с ХСНнФВ оказывали незначительное влияние на снижение веса при избыточной массе тела и ожирении, но приводили к достоверному улучшению качества жизни во всех категориях ИМТ [78].

Эффективность физических упражнений, зависит от контроля выполнения программ тренировок и их поддержки, а также ряда других характеристик, таких как продолжительность, частота, режим упражнений (силовые тренировки, аэробные тренировки, высокоинтенсивные интервальные тренировки), способность пациента безопасно переносить программу и придерживаться ее.

Оценка болезней-модифицирующей терапии, применяемой при СН, в контексте ее эффективности при различных значениях ИМТ была проведена в отношении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [79, 80] и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [81, 82].

При СН ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозин и эмпаглифлозин снижают риск смерти по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу СН, причем этот эффект отмечен при всем спектре значений ФВ ЛЖ [83]. Препараты демонстрируют умеренный, но устойчивый эффект по снижению массы тела (1,5-2,0 кг) в широком спектре значений ИМТ при СН как с низкой, так и сохраненной ФВ ЛЖ [79, 80]. Было показано, что у больных с ХСНсФВ с большей степенью ожирения дапаглифлозин вызывал более выраженное снижение массы тела и улучшение качества жизни [80]. В свою очередь, эмпаглифлозин в исследовании EMPA-TROPISM вызвал достоверное уменьшение объема эпикардальной жировой ткани у пациентов с ХСНнФВ, параллельно со снижением объема подкожной жировой ткани [84].

При ХСНнФВ АМКР эплеренон снижает риск смерти по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу СН независимо от факта наличия или отсутствия абдоминального ожирения, однако позитивный эффект препарата был в большей степени выражен у пациентов с абдоминальным ожирением [81]. У больных с СН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ нестероидный АМКР финеренон продемонстрировал свои позитивные эффекты в отношении клинических исходов и симптомов, независимо от исходных значений ИМТ. При этом большее влияние на смерть по сердечно-сосудистой причине и события, связанные с ухудшением СН, было отмечено у пациентов с наиболее высокими значениями ИМТ [82].

В целях медикаментозного лечения ожирения была создана целая серия лекарственных препаратов (фенфлурамин, фентермин, бупрапион/налтрексон, орлистат). Однако у пациентов с СН применение многих из них может быть ограничено в связи с негативными кардиоваскулярными эффектами, в т.ч. такими как способность повышать частоту сердечных сокращений и артериальное давление [85-87].

В последнее десятилетие появился новый класс высокоэффективных препаратов, относящихся к терапии, стимулирующей выработку гормонов или веществ, связанных с питанием [88]. К препаратам этого класса, рекомендованным для лечения ожирения, относятся лираглутид, семаглутид и тирзепатид и число их продолжает расти.

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) лираглутид рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением (АГ, СД 2 типа или гиперхолестеринемия). По данным исследования LEADER, лираглутид у больных с СД 2 типа (у 60% пациентов имело место ожирение) достоверно снижал частоту случаев смерти по сердечно-

сосудистой причине, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов без достоверного влияния на госпитализации, связанные с СН [89]. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности лираглутида у пациентов с ХСНсФВ. В ходе исследования FIGHT, включившего 300 больных с ХСНсФВ с недавней госпитализацией по поводу СН, было показано, что лираглутид недостоверно, но увеличивал число госпитализаций по поводу СН [90]. В другом также небольшом исследовании LIVE назначение лираглутида больным с клинически стабильной СН (ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) достоверно повышало риск неблагоприятных сердечных событий, хотя частота их встречаемости была низкой [91].

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутид рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением. В двух исследованиях (STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM) эффективность семаглутида была изучена у больных с ХСНсФВ, обусловленной наличием ожирения [66, 67]. В общей сложности в два исследования были включены 1145 пациентов с ХСНсФВ и ожирением, как с наличием, так и с отсутствием СД 2 типа. Было показано, что семаглутид по сравнению с плацебо вызывает не только достоверно большее снижение массы тела, но и выраженности симптомов, связанных с СН, улучшение качества жизни, переносимости физических нагрузок и уменьшение уровня NT-proBNP [66, 67, 92].

В крупном клиническом исследовании SELECT, включившем 17604 пациента с анамнезом ССЗ с избыточной массой тела или ожирением в отсутствие СД, семаглутид по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение случаев смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов [93]. При этом по данным заранее запланированного анализа в исследовании SELECT семаглутид снижал частоту комбинированной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализации или неотложный визит в госпиталь по поводу СН) независимо от фенотипа пациентов с СН [94]. Метаанализ исследований с семаглутидом, включивший 3743 пациента с ХСНсФВ, продемонстрировал снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине и событий, связанных с обострением СН на 31%, событий, связанных с СН на 41%, без достоверного влияния на сердечно-сосудистую смертность [95]. Подчеркивается, что по-

лученные положительные результаты с семаглутидом носят обнадеживающий характер, но не исключают потребность в крупных, тщательно спланированных рандомизированных клинических испытаниях.

Тирзепатид, инкретин двойного действия (агонист рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида 1) рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением. По данным метаанализа двух контролируемых и пяти ретроспективных когортных исследований, тирзепатид в сравнении с семаглутидом обеспечивает большее снижение массы тела [96]. Исследование SUMMIT, проведенное у больных с ХСНсФВ и ожирением, показало, что тирзепатид достоверно снижает риск смерти по сердечно-сосудистой причине или событий, связанных с обострением СН, а также способствует достоверному улучшению качества жизни пациентов [68].

Процедуры бариатрической хирургии (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, лапароскопическая гастропликация, лапароскопическое бандажирование желудка) считается одними из наиболее эффективных методов снижения массы тела у больных с ожирением. Однако до настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности бариатрической хирургии у больных с СН. Наблюдательные исследования свидетельствуют о более низкой госпитальной летальности и более короткой продолжительности пребывания в госпитале у пациентов с ожирением, ХСНсФВ и ХСНнФВ с декомпенсацией в случае предшествующей бариатрической операции [97, 98]. Также показано и благоприятное влияние бариатрической хирургии на структурно-функциональные параметры сердца у больных с ХСНсФВ и ХСНнФВ [99, 100].

Вопрос о том, связаны ли преимущества вмешательства у больных с СН с избыточной массой тела или ожирением с их непосредственным влиянием на сердечно-сосудистую систему или только со снижением веса продолжает оставаться открытым.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
- Perrone-Filardi P, Savarese G, Scarano M, et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial. Int J Cardiol. 2015;178:85-90. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.094.
- Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47:1595-602.
- Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: A 20-year follow-up study of elderly Finns. Atherosclerosis. 2010;210:237-42.
- Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. Eur. Heart J. 2012;33:1734-41.

6. Kim TE, Kim H, Sung J, et al. The association between metabolic syndrome and heart failure in middle-aged men and women: Population-based study of 2 million individuals. *Epidemiol. Health.* 2022;44:e2022078.
7. Kim TE, Kim DY, Kim H, et al. The Impact of Metabolic Syndrome on Heart Failure in Young Korean Population: A Nationwide Study. *Metabolites.* 2024;14:485.
8. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
9. Rosengren A, Åberg M, Robertson J, et al. Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden. *Eur Heart J.* 2017;38:1926-33.
10. Burger PM, Koudstaal S, Dorrestein JAN, et al.; UCC-SMART study group. Metabolic syndrome and risk of incident heart failure in non-diabetic patients with established cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2023;379:66-75.
11. Liu L, Lima JAC, Post WS, Szklo M. Associations of time-varying obesity and metabolic syndrome with risk of incident heart failure and its subtypes: Findings from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2021;338:127-35.
12. Bae JP, Kallenbach L, Nelson DR, et al. Obesity and metabolic syndrome in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a cross-sectional analysis of the Veradigm Cardiology Registry. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):59.
13. Zhou Y, Xie Y, Dong J, He K. Associations between metabolic overweight/obesity phenotypes and mortality risk among patients with chronic heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1445395.
14. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789-95.
15. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, et al.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: A meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:1110-4.
16. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2739-49.
17. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1269-77.
18. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: Revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J.* 2023;44:1136-53.
19. Zhu XM, Xu Y, Zhang J. Cardiometabolic Index is associated with heart failure: a cross-sectional study based on NHANES. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1507100.
20. Wu M, Lai W, Huo X, et al. Association of visceral adiposity index (VAI) with prognosis in patients with metabolic syndrome and heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):160.
21. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2005;18:731-7.
22. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27:494-510.
23. Purwotiyoto SL, Prawara AS. Metabolic syndrome and heart failure: Mechanism and management. *Med. Pharm. Rep.* 2021;94:15-21.
24. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18:629-39.
25. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019;17:296-302.
26. Alebna PL, Mehta A, Yehya A, et al. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2024;82:34-42.
27. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2022;43:1941-51.
28. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17:81-96.
29. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, et al. The metabolic syndrome in heart failure: Insights to specific mechanisms. *Heart Fail. Rev.* 2020;25:1-7.
30. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: A target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;302:H1219-H1230.
31. Lin L, Liu X, Xu J, et al. High-density lipoprotein inhibits mechanical stress-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac hypertrophy through angiotensin II type 1 receptor-mediated PI3K/Akt pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2015;19:1929-38.
32. Pan J, Fukuda K, Saito M, et al. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1999;84:1127-36.
33. Gomarasci M, Basilico N, Sisto F, et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1736:136-43.
34. Wadham C, Albanese N, Roberts J, et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation.* 2004;109:2116-22.
35. Fazzini L, Ghirardi A, Limonta R, et al. Long-term outcomes of phenoclusters in preclinical heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3350-9.
36. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1199-209.
37. Reddy YNV, Obokata M, Testani JM, et al. Adverse Renal Response to Decongestion in the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2020;26(2):101-7. doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.015.
38. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118:3434-50.
39. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136:6-19.
40. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1009-18.
41. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6:701-9.
42. El Hajj MC, Litwin SE. Echocardiography in the Era of Obesity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33:779-87.
43. Ellenberger K, Jeyaprakash P, Sivapathan S, et al. The Effect of Obesity on Echocardiographic Image Quality. *Heart Lung Circ.* 2022;31:207-15.
44. Palumbo P, Cannizzaro E, Palumbo MM, et al. Heart Failure and Cardiomyopathies: CT and MR from Basics to Advanced Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2298. doi:10.3390/diagnostics12102298.
45. Nagueh SF, Chang SM, Nabil F, et al. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):e006547. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
46. Duca F, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From a Prospective Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):e005277. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005277.
47. Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by post-contrast t1 mapping correlates with left ventricular stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1112-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.084.
48. Kwong RY, Kramer CM, Chandrashekar Y. CMR Global Longitudinal Strain: A Better Tool for Unraveling the Links to Heart Failure Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1554-5. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.002.
49. Takagi Y, Ehara S, Okuyama T, et al. Comparison of determinations of left atrial volume by the biplane area-length and Simpson's methods using 64-slice computed tomography. *J Cardiol.* 2009;53(2):257-64. doi:10.1016/j.jjcc.2008.11.012.
50. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am J Cardiol.* 1995;75(10):754-7. doi:10.1016/s0002-9149(99)80676-6.
51. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-317.
52. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138:861-70.
53. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-31.
54. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med.* 2007;167:400-7.
55. Jung VN-H, Shin M-S. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: Diagnostic and therapeutic challenges. *Korean J. Intern. Med.* 2023;38:157-66.
56. Kosyakovsky LB, Liu EE, Wang JK, et al. Uncovering Unrecognized Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Individuals With Obesity and Dyspnea. *Circ Heart Fail.* 2024;17(5):e011366. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011366.
57. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:683-93.
58. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, et al. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1540-50.
59. Selvaraj S, Kim J, Ansari BA, et al. Body composition, natriuretic peptides, and adverse outcomes in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:203-15.
60. Antoniadou C, Tousoulis D, Vavlukis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. *Eur Heart J.* 2023;44:3827-44.
61. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular

- risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392:929-39.
62. Oikonomou EK, Antonopoulos AS, Schottlander D, et al. Standardized measurement of coronary inflammation using cardiovascular computed tomography: integration in clinical care as a prognostic medical device. *Cardiovasc Res*. 2021;117:2677-90.
63. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Determination of body fat content by bioelectric impedance and bioenergetic X-ray absorptiometry. *Medical Alphabet*. 2021;(16):30-4. (In Russ.) Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Определение содержания жира в составе тела методом биоэлектрического импеданса и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Медицинский алфавит*. 2021;(16):30-4.
64. Frija-Masson J, Mullaert J, Vidal-Petiot E, et al. Accuracy of smart scales on weight and body composition: observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9:e22487.
65. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radio-transcriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J*. 2019;40:3529-43.
66. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069-84.
67. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390:1394-407.
68. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2025;392:427-37.
69. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:36-46.
70. Evangelista LS, Heber D, Li Z, et al. Reduced body weight and adiposity with a high-protein diet improves functional status, lipid profiles, glycemic control, and quality of life in patients with heart failure: A feasibility study. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24:207-15.
71. Gonzalez-Islas D, Orea-Tejeda A, Castillo-Martinez L, et al. The effects of a low-carbohydrate diet on oxygen saturation in heart failure patients: A randomized controlled clinical trial. *Nutr Hosp*. 2017;34:792-8.
72. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: Findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail*. 2021;8:1342-8.
73. Brubaker PH, Nicklas BJ, Houston DK, et al. A randomized, controlled trial of resistance training added to caloric restriction plus aerobic exercise training in obese heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2023;16:e010161.
74. Singh S, Takeda K, Kurlansky P. The impact of obesity on outcomes after left ventricular assist device implantation: Time to settle the debate. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62:ezac425.
75. Jaiswal A, Truby LK, Chichra A, et al. Impact of obesity on ventricular assist device outcomes. *J Card Fail*. 2020;26:287-97.
76. Clerkin KJ, Naka Y, Mancini DM, et al. The impact of obesity on patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail*. 2016;4:761-8.
77. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793-801.
78. Horwich TB, Broderick S, Chen L, et al. Relation among body mass index, exercise training, and outcomes in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108:1754-9.
79. Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1662-72.
80. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: The DELIVER trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4406-17.
81. Olivier A, Pitt B, Girerd N, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1186-97.
82. Butt JH, Henderson AD, Jhund PS, et al. Finerenone, Obesity, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction: Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(2):140-55.
83. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67.
84. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFpEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail*. 2021;9(8):578-89.
85. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
86. Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*. 2012;367:1577-9.
87. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al.; COR-1 Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595-605.
88. Cristancho C, Kim DW, Apovian CM. Nutrient-Stimulating Hormone-Based Therapies for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2025;54(1):103-19.
89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
90. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8.
91. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) — a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:69-77.
92. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;403:1635-48.
93. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
94. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404(10454):773-86.
95. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456):949-61. doi:10.1016/S0140-6736(24)01643-X.
96. Aamir AB, Latif R, Alqofri JF, et al. Comparative Efficacy of Tirzepatide vs. Semaglutide in Reducing Body Weight in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Real-World Data. *J Clin Med Res*. 2025;17(5):285-96.
97. Han H, Zhu T, Guo Y, et al. Impact of prior bariatric surgery on outcomes of hospitalized patients with heart failure: A population-based study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:469-77.
98. Aleassa EM, Khorgami Z, Kindel TL, et al. Impact of bariatric surgery on heart failure mortality. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:1189-96.
99. Mikhalkova D, Holman SR, Jiang H, et al. Bariatric surgery-induced cardiac and lipidomic changes in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26:284-90.
100. Hughes D, Aminian A, Tu C, et al. Impact of Bariatric Surgery on Left Ventricular Structure and Function. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(1):e031505.



Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме

Драпкина О. М.¹, Недогода С. В.²

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени, а также проведен обзор влияния терапии коморбидной патологии на ее течение.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vb-inmfo@yandex.ru

арГПП — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, ГИП — глюкозо-зависимый инсулиотропный пептид, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИП — инсулинорезистентность, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Драпкина О. М., Недогода С. В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6541. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6541. EDN: QDDYDH

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in metabolic syndrome

Drapkina O. M.¹, Nedogoda S. V.²

The article analyzes current concepts of the pathogenesis, diagnosis, and impact on the prognosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in metabolic syndrome. An overview of current diagnostic potential, non-drug and drug therapy for MASLD is provided, as well as an overview of the impact of therapy for comorbidities on its course.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Nedogoda S. V.* ORCID: 0000-0001-5981-1754.

*Corresponding author:

vb-inmfo@yandex.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Drapkina O. M., Nedogoda S. V. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6541. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6541. EDN: QDDYDH

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) рассматривается как ее поражение вследствие мультисистемной метаболической дисфункции с повышенным риском развития печеночных и сердечно-сосудистых осложнений [1-3].

Терминология

Попытки изменить привычные термины "неалкогольная жировая болезнь печени" (НАЖБП) и "неалкогольный стеатогепатит" (НАСГ) начались в начале 2000-х годов и общим подходом в них были предложения отразить связь с метаболическим синдромом (МС) [4-8]. В итоге ~5 лет назад появился термин МАЖБП [2, 9, 10]. Предпосылками к этому стали:

— неудовлетворённость используемыми критериями диагностики НАЖБП (их сложность для реальной клинической практики на фоне роста числа пациентов со стеатозом печени, использование метода "исключения" (злоупотребления алкоголем, лекарственного повреждения, вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний [11]) при постановке диагноза;

— сложность выявления НАЖБП при наличии сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний с метаболическими нарушениями [12-14].

Переход к термину "МАЖБП", который имеет понятные количественные критерии диагностики, позволяет выделить эту группу пациентов вне зависимости от коморбидной патологии [15] и вне зависи-

мости от наличия избыточной массы тела/ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа и иных метаболических факторов риска [16, 17]. Более того, использование термина "МАЗБП" и ее критериев диагностики позволяет выделить группу лиц с высоким риском метаболических нарушений [18] и рассматривать ее как с позиции повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, так и прогрессирования от стеатоза печени до стеатогепатита и фиброза [19].

Однако в настоящее время в нормативных документах, в т.ч. в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, используется термин НАЖБП¹. Поэтому в настоящее время имеется параллелизм в использовании этих двух терминов при понимании того, что МАЗБП более современный и адекватный имеющимся представлениям о заболевании.

За последние 2 года определение МАЗБП стало все чаще использоваться в медицинской литературе, и недавние исследования показали, что глобальная распространенность МАЗБП выше, чем НАЖБП (39% vs 33% [20]). Кроме того, у пациентов с МАЗБП больше метаболических сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с НАЖБП [20, 21], а новые данные также свидетельствуют, что смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний может быть выше при МАЗБП по сравнению с НАЖБП [22-25].

Эпидемиология

Принято считать, что частота НАЖБП в общей популяции составляет ~25% [26], а при МС — 43-67%, причем с увеличением числа симптомов МС частота фиброза печени возрастает, достигая максимального значения 30% [27]. При этом 42% лиц с НАЖБП имеют МС, 69% гиперлипидемию, 51-95% ожирение [28, 29], 39% артериальную гипертензию и 22% СД 2 типа [26]. При СД 2 типа частота НАЖБП составляет 60-78% [30, 31]. В Российской Федерации стандартизованные показатели распространенности индекса FLI (Fatty liver index) ≥ 60 по данным ЭССЕ-РФ3 составили 42,3% [32].

Особенности патогенеза

Можно считать доказанным, что повышение риска НАЖБП в 2,23 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-3,89) раза напрямую ассоциировано с количеством висцерального жира по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии [33].

Наиболее распространенной теорией патогенеза НАЖБП до недавнего времени была концепция "двух-ударов" ("two-hit hypothesis"). "Первый удар" ("first hit") — накопление жира в печени (прежде всего триглицеридов (ТГ)), приводит к развитию инсу-

линорезистентности (ИР), а "второй удар" ("second hit") запускает процессы воспаления (повышение уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α -1, на фоне снижения уровня адипонектина) и фиброза. В последнее время появилась теория "множественных ударов" ("multi-hit hypothesis"), которая предполагает совокупное влияние факторов окружающей среды, генетических факторов, увеличение массы тела, повышение концентрации свободных жирных кислот в крови, появление эктопических жировых отложений и ИР [34]. Последняя является ведущим фактором в развитии НАЖБП [35, 36] поскольку усиливает липолиз, захват свободных жирных кислот печенью и активацию липогенеза в печени. Повышение уровня ТГ и липотоксичность вызывают развитие митохондриальной дисфункции и стресс эндоплазматического ретикулума, что приводит к повреждению гепатоцитов, апоптозу и фиброзу [34]. Схожую теорию предложили Virtue and Vidal-Puig [37]. Согласно этой теории, вследствие ограниченной способности жировой ткани к накоплению жира, образуются новые эктопические жировые депо в печени и мышцах, что способствует усилению ИР через липотоксичность. Образование адипоцитов из преадипоцитов из мезенхимальных стволовых клеток увеличивает возможность накопления ТГ в жировой ткани [38]. Известно, что ИР печени появляется, когда количество жировых отложений в ней достигает приблизительно 1,5%, а ИР мышц — при количестве жира в них 6,0%. Это позволяет рассматривать печень как "барометр" метаболического здоровья [39].

Особенности течения

Важно отметить, что чем большее количество симптомов МС имеется у пациента, тем выше у него вероятность наличия НАЖБП. Традиционно можно выделить группу лиц с повышенным риском НАЖБП — пациенты старше 60 лет, с ожирением, повышением активности трансаминаз (в частности соотношением аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза) [40].

При МАЗБП повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов (ОШ) 1,77; 95% ДИ: 1,26-2,48), ишемической болезни сердца (ОШ 2,26; 95% ДИ: 1,04-4,92; $p < 0,001$), ишемического инсульта (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,46-2,98; $p < 0,001$) [41], атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ: 1,42-1,89) [42] и патологии гепатобилиарной системы [43], а также гепатоцеллюлярного [44, 45] и других видов рака [46].

Особенности диагностики

НАЖБП — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макроvesкулярный стеатоз¹.

¹ Клинические рекомендации Неалкогольная жировая болезнь печени. ID:748_2. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2.

Таблица 1

Системы оценки стеатоза или фиброза у пациентов с НАЖБП (адаптировано из [38])

Компоненты	Стеатоз			Фиброз			
	FLI [53]	Тест NLFS [54]	HSI [55]	Шкала BARD [56]	Индекс APRI [57]	Индекс фиброза-4 [57]	Шкала NFS [58]
Возраст						X	X
Пол							X
ИМТ	X	X	X	X			X
Дисгликемия (или диагноз СД 2 типа)		X	X	X			X
Количество тромбоцитов					X	X	X
Альбумин							X
АСТ		X	X	X	X	X	X
АЛТ		X	X	X		X	X
ГГТ	X						
ТГ	X						
ОТ	X						
МС и инсулин		X					

Примечание: FLI — индекс стеатоза печени (Fatty liver index); индекс NLFS — NAFLD liver fat score; HSI — индекс стеатоза печени (The Hepatic Steatosis Index); шкала BARD — BMI, AST/ALT Ratio and Diabetes Score (ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, СД); индекс APRI — Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, индекс отношения АСТ к тромбоцитам; индекс фиброза-4 — FIB-4, Fibrosis-4 Index; шкала NFS — NAFLD Fibrosis Score.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды.

Диагноз НАЖБП устанавливается: 1) при подтверждении стеатоза печени (по данным визуализирующих исследований или гистологического исследования ткани печени); 2) наличии ≥ 1 факторов кардиометаболического риска; 3) исключении других ведущих причин развития жировой болезни печени¹.

Критерии диагностики МАЖБП включают в себя накопление жира в печени, подтвержденное данными гистологического исследования, лучевой диагностики или биомаркерами крови, дополненное одним и более фактором кардиометаболического риска:

- индекс массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$ или окружность талии $>94 \text{ см}$ у мужчин, $>80 \text{ см}$ у женщин (либо выше верхней границы нормы, если пациент относится к этнической группе, для которой приняты другие нормы ИМТ и/или окружности талии);

- глюкоза натощак $>5,6 \text{ ммоль/л}$ или постпрандиальная глюкоза $>7,8 \text{ ммоль/л}$ или гликированный гемоглобин $>5,7\%$ или уже диагностированный СД 2 типа или проводится лечение СД 2 типа;

- артериальное давление $\geq 130/85 \text{ мм рт.ст.}$ или фармакотерапия уже диагностированной артериальной гипертензии;

- ТГ в плазме $\geq 1,70 \text{ ммоль/л}$ или липидоснижающее лечение;

- холестерин липопротеидов высокой плотности в плазме $<1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $<1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин или липидоснижающее лечение.

"Золотым стандартом" диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование. К ультразвуковым признакам стеатоза печени относят: 1) затухание ультразвукового сигнала по периферии органа;

2) обеднение сосудистого рисунка; 3) повышение эхогенности ткани печени в сравнении с корковым веществом почки. В качестве инструмента "второй линии" в специализированных лечебных учреждениях для количественной оценки стеатоза рекомендуется использование параметра контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter — CAP) ультразвука, при доступности данного метода.

Магнитно-резонансная томография при диагностике стеатоза имеет чувствительность 92-100% и специфичность 92-97% и позволяет провести "картирование" печени, но является более дорогостоящим методом диагностики [47].

Ни один из методов визуализации не дает возможность дифференцировать НАЖБП от НАСГ.

Применение биопсии печени среди пациентов с НАЖБП в настоящее время ограничено следующими клиническими ситуациями: 1) диагностика НАСГ; 2) уточнение диагноза при наличии смешанной этиологии заболевания в диагностически неясных случаях; 3) клинические исследования (для подтверждения диагноза, оценки активности, выраженности фиброза, динамики на фоне терапии)¹.

В настоящее время все более широкое применение для оценки степени фиброза печени находит эластография (чувствительность 78-84%, специфичность 89-94%) [48-50]. Процедура занимает ~15-20 мин, безболезненна и комфортна для пациента (ощущения аналогичны таковым при проведении ультразвукового исследования печени).

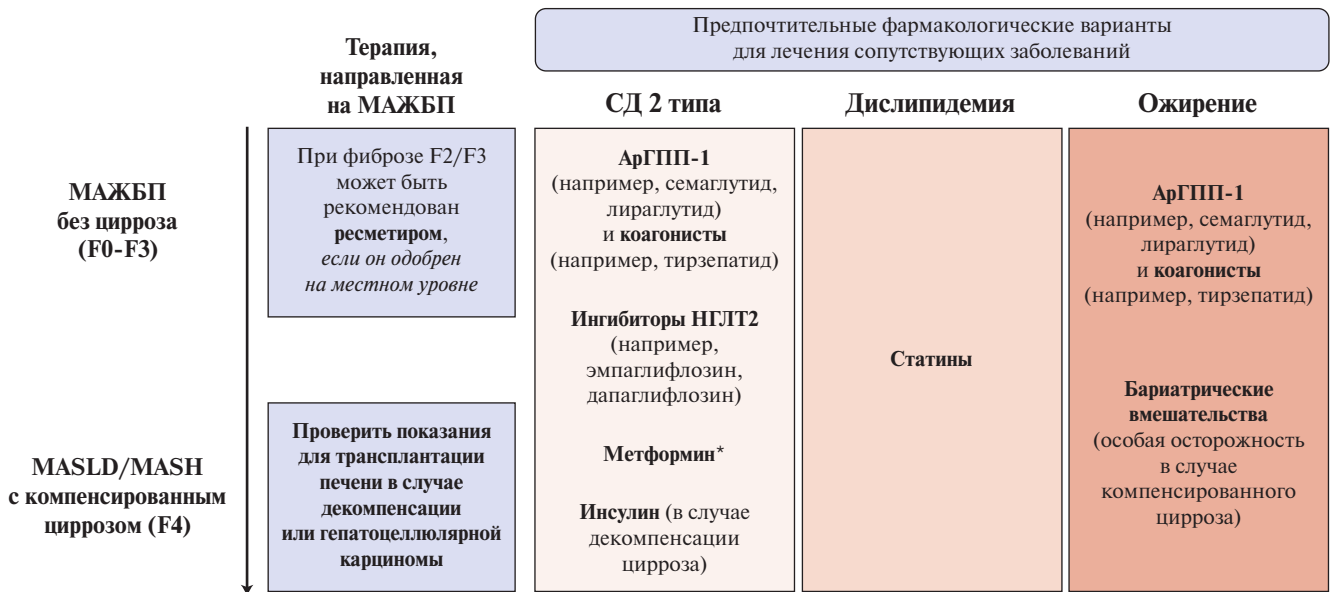


Рис. 1. Фармакологические возможности ведения пациентов с МАЖБП и МС (адаптировано из [52]).

Примечание: рекомендации по лечению, выходящие за рамки модификации образа жизни при МАЖБП. Выбор фармакологических вариантов лечения у пациентов с МАЖБП зависит от сопутствующих заболеваний и стадии болезни; * — при скорости клубочковой фильтрации >30 мл мин/1,73 м².

Сокращения: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, СД — сахарный диабет.

Для диагностики МАЖБП у пациентов из групп высокого риска (МС, ожирение, СД 2 типа) целесообразно использовать ступенчатый подход, в максимальной степени используя неинвазивные подходы. Для скрининга МАЖБП и исключения выраженного фиброза печени могут быть использованы различные индексы, которые основаны на рутинных клинко-лабораторных данных [51–54] (табл. 1).

Индексы FIB-4, APRI и NFS позволяют исключить выраженный фиброз [53, 54, 59, 60], мониторировать динамику в процессе лечения [57]. Следующей диагностической ступенью является эластография печени [48, 50, 61]. Магнитно-резонансная томография является конечной диагностической ступенью [61].

Особенности лечения

Снижение избыточного веса является краеугольным камнем патогенетически обоснованной терапии МАЖБП, положительно влияющей на ее течение и исходы [62]. Снижение массы тела на ≥3% уменьшает выраженность стеатоза, на ≥5% — уменьшает воспаление [63] и замедляет прогрессирование фиброза [64–66], на ≥7% — способствует разрешению НАСТ у 65–90% пациентов [64–66], на ≥10% — уменьшает фиброз, а у 45% вызывает его регресс [63, 65]. Поэтому снижение веса на 7–10% необходимо рассматривать как первичную цель при ведении пациентов с МАЖБП [51, 52].

Рекомендуется низкокалорийная диета (50–60% калорий обеспечивается потреблением углеводов и 20–25% жиров, причем доля насыщенных жиров должна

быть <10% [67, 68], снеки и частые перекусы должны быть исключены [68]). Очень низкокалорийная диета (500–800 ккал/день) не рекомендуется [67, 68]. Одним из предпочтительных является средиземноморский тип питания, который отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и полифенолов, что уменьшает ИР и стеатоз печени [52, 69, 70]. Низкокалорийные диеты с повышенным содержанием белка и клетчатки благоприятно влияют на маркеры фиброза печени [67, 69, 71–73].

Для лечения пациентов с МАЖБП и МС применяются различные лекарственные средства, которые можно условно разделить на 2 группы¹ [52] (рис. 1):

1) препараты с гепатотропным эффектом, в т.ч. с зарегистрированным показанием НАЖБП; некоторые из них обладают полипотентным действием и одновременно влияют на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен;

2) препараты, зарегистрированные для лечения типичных для МАЖБП коморбидных состояний с дополнительным гепатотропным эффектом.

Препараты с гепатотропным эффектом, включенные в клинические рекомендации НАЖБП Минздрава России, включают в себя урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), альфа-токоферола ацетат (витамин Е), адеметионин, бицикллол, орнитин и фиксированную комбинацию инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота¹. В клинических рекомендациях EASL-EASD-EASO по лечению МАЖБП 2024г включен ресметиром в качестве таргетного препарата для лечения МАЖБП, гепатотропные препа-

раты представлены витамином Е, УДХК, обетихоловой кислотой [52].

Агонист рецепторов тиреоидных гормонов, действующий на печень (ресметиром), является единственным таргетным препаратом для лечения НАЖБП, влияющим как на активность заболевания (разрешение стеатогепатита), так и на выраженность фиброза печени по данным исследования MAESTRO-NASH [74]. В данное исследование включали пациентов с МС (≥ 3 из 5 метаболических факторов риска), фиброзом печени 1b, 2 или 3 стадии и подтвержденным биопсией метаболическим стеатозом печени, и после публикации его результатов препарат был одобрен в США по процедуре ускоренного одобрения в марте 2024г. В США биопсия печени не требуется согласно инструкции по применению препарата, достаточно использование тестов NILDA для подтверждения выраженности стеатоза и фиброза 1b, 2 или 3 стадии [75]. Прогностические критерии ответа и оптимальная продолжительность терапии в настоящее время неизвестны. Препарат на текущий момент не зарегистрирован в Российской Федерации, кроме того, отсутствуют данные о его долгосрочной эффективности [75]. Исследование MAESTRO-NASH продолжается, и его результаты позволят узнать, приводит ли более длительное лечение к улучшению клинических результатов, включая предотвращение прогрессирования цирроза.

УДХК по сравнению с другими "гепатопротекторами" имеет наибольшую доказательную базу. Отдельные исследования и метаанализы продемонстрировали, что она уменьшает стеатоз, воспаление, фиброз и улучшает функциональные показатели печени [76, 77], а также снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина, общего холестерина [78, 79]. Назначение УДХК рекомендуется пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза¹.

Витамин Е используется для лечения НАЖБП у пациентов с гистологически подтвержденным прогрессирующим НАСГ и входит в ряд КР ведения пациентов с НАЖБП, которые основаны на результатах рандомизированного исследования PIVENS [80], в котором добавление витамина Е (800 МЕ ежедневно в течение 2 лет) у лиц с МС и НАСГ без СД 2 типа привело к улучшению как стеатоза, так и активности заболевания, что подтверждалось снижением активности печеночных ферментов. Витамин Е при добавлении к диете снижает риск развития МАЖБП, как клинически, так и рентгенологически определяемого, особенно у лиц с СД 2 типа [81]. У лиц с МС и НАСГ исследования случай-контроль показали, что длительный прием витамина Е связан со снижением риска смерти, трансплантации и печеночной декомпенсации [82]. Тем не менее влияние добавок вита-

мина Е на сердечно-сосудистую смертность или рак предстательной железы до сих пор не установлено, и клинические интервенционные исследования не показали никакой пользы [83-85]. В менее масштабных исследованиях показано снижение активности печеночных ферментов, но в настоящее время нет четких данных об улучшении степени выраженности фиброза печени, и не проводилось крупных исследований III фазы.

Обетиховая кислота в дозе 25 мг в сутки обеспечивала как более высокую вероятность улучшения степени выраженности фиброза, так и более низкую вероятность ухудшения, чем плацебо [86]. Однако, несмотря на снижение активности заболевания (гепатоцеллюлярное баллонирование и дольковое воспаление), существенной разницы в разрешении стеатогепатита не наблюдалось. В настоящее время применение обетиховой кислоты для лечения НАЖБП ограничено в связи с опасениями по поводу соотношения риска и пользы (включая гепатотоксичность), что привело к прекращению фазы клинических исходов регистрационного исследования.

Препараты, зарегистрированные для лечения типичных для МАЖБП коморбидных состояний с дополнительным гепатотропным эффектом

Применение метформина по данным метаанализа ($>90\%$ пациентов не имели СД 2 типа, средний ИМТ составлял $30 \pm 2,5$ кг/м², средняя длительность лечения 9 мес.) сопровождалось незначительным уменьшением явлений стеатоза и воспаления в ткани печени, но не влияло на фиброз [87]. У пациентов с СД 2 типа применение метформина в сравнении с плацебо не различалось с точки зрения влияния на выраженность стеатоза и активность трансаминаз [88, 89]. При этом необходимо отметить снижение риска (в среднем на 7% за 12-16 лет применения) развития гепатоцеллюлярного рака при длительном приеме метформина [90].

В настоящее время стали широко использоваться агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (лираглутид и семаглутид [91-95]), которые благодаря снижению веса улучшают течение МАЖБП (уменьшение стеатоза, активности трансаминаз, образования провоспалительных цитокинов, выраженности ИР, липогенеза, липолиза, оксидативного стресса [95-98]). Часть этих положительных эффектов не связана со снижением массы тела [98-100]. Агонист рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1 (арГПП-1/ГИП) тирзепатид в исследовании 2 фазы SYNERGY-NASH у пациентов с НАЖБП и умеренным или тяжёлым фиброзом оказался эффективнее плацебо в отношении разрешения НАЖБП без усугубления фиброза [101]. Однако в отсутствие демонстрации гистологического улучшения в крупных исследованиях фазы III агонисты арГПП-1 и арГПП-1/ГИП в настоящее

время не могут быть рекомендованы в качестве терапии МАЖБП вне терапии коморбидной патологии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа по результатам отдельных исследований (E-LIFT trial [102], EFFECT-II trial [103]) и данным метаанализа благоприятно влияют на активность трансаминаз, выраженность стеатоза и фиброза печени у пациентов с СД 2 типа и МАЖБП [104, 105], причем эти эффекты не зависят от динамики веса и гликированного гемоглобина у пациентов [104].

Согласно результатам исследования PIVENS [80] и метаанализа (>85% пациентов без СД 2 типа, средняя длительность лечения 12 мес.) [87], тиазолидиндионы (пиоглитазон) эффективны в уменьшении выраженности стеатоза, воспаления [106] и фиброза печени [106-109], а также активности трансаминаз [87] при МАЖБП. Применение тиазолидиндионов у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с уменьшением выраженности стеатоза печени на 6,6% [110] — 54% [106].

Данные о влиянии ингибиторов дипептидилпептидазы 4 на течение МАЖБП противоречивы. Так, применение вилдаглиптина сопровождалось уменьшением активности аланинаминотрансферазы, а также выраженности стеатоза печени у пациентов с СД 2 типа на 27% [111], в то время как применение ситаглиптина не приводило к подобными изменениям [112].

Бариатрическая хирургия может быть показана пациентам с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии коморбидной патологии, включая НАЖБП¹. В соответствии с результатами метаанализа, бариатрическое вмешательство способствовало уменьшению выраженности стеатоза и стеатогепатита у 88% пациентов, а также уменьшению выраженности фиброза печени у 30% пациентов¹.

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

Литература/References

- Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Umyarova RM. Metabolically associated fatty liver disease. Moscow: Prima Print, 2021.72 pp.: ill. (Clinical hepatology). (In Russ.) Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умырова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2021. 72 с.: ил. (Клиническая гепатология).
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Zhang H-J, Wang Y-Y, Chen C, et al. Cardiovascular and renal burdens of metabolic associated fatty liver disease from serial US national surveys, 1999-2016. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1593-601. doi:10.1097/CM9.000000000000001.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37(5):1202-19. doi:10.1053/jhep.2003.50193.
- Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis.* 2005;23(1):72-82. doi:10.1159/000084728.
- Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov AO, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Klin. persp. gastroenterol. gepatol.* 2005;4:21-4. (In Russ.) Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтерол. гепатол.* 2005;4:21-4.
- Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84. doi:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
- Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):547-8. doi:10.1016/S2468-1253(17)30146-2.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Eslam M, Sarin SK, Wong VW, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2020;14(6):889-19. doi:10.1007/s12072-020-10094-2.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
- Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):207-20. doi:10.1055/s-0035-1562942.
- Mendez-Sanchez N, Bugianesi E, Gish RG, et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):388-90. doi:10.1016/S2468-1253(22)00062-0.
- Alharthi J, Gastaldello A, Cua IH, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a year in review. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(3):251-60. doi:10.1097/MOG.0000000000000823.
- Eslam M, Ahmed A, Despres JP, et al. Incorporating fatty liver disease in multidisciplinary care and novel clinical trial designs for patients with metabolic diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(9):743-53. doi:10.1016/S2468-1253(21)00132-1.
- Liu Q, Zhao G, Li Q, et al. A comparison of NAFLD and MAFLD diagnostic criteria in contemporary urban healthy adults in China: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):471. doi:10.1186/s12876-022-02576-4.
- Grabherr F, Grander C, Effenberger M, et al. MAFLD: what 2 years of the redefinition of fatty liver disease has taught us. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221139101. doi:10.1177/20420188221139101.
- Sarin SK, Eslam M, Fan JG, et al. MAFLD, patient-centred care, and APASL. *Hepatol Int.* 2022;16(5):1032-34. doi:10.1007/s12072-022-10408-6.
- Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int.* 2020;40(12):3018-30. doi:10.1111/liv.14675.
- Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; S1542-3565(21)01276-73. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.038.
- Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, Nguyen MH. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2172-81.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.029.
- Kim D, Koryn P, Sandhu KK, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021;75(6):1284-91. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.035.
- Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2138-47.e10. doi:10.1016/j.cgh.2020.12.022.
- Liang Y, Chen H, Liu Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):88-97. doi:10.1210/clinem/dgab641.
- Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. *J Gastroenterol.* 2021;56(11):1022-32. doi:10.1007/s00535-021-01828-6.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.
- Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):160-6. doi:10.1097/MCG.0000000000000666.
- Pallayova M, Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies. *Clin Obes.* 2014;4(5):243-53. doi:10.1111/cob.12068.
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8263-76. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8179. doi:10.1097/MD.00000000000008179.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- Drapkina OM, Evstifeeva SE, Shalnova SA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(2):4316. (In Russ.)

- Драпкина О. М., Евстифеева С. Е., Шальнова С. А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(2):4316. doi:10.15829/1728-8800-2025-4316.
33. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):132-8.e4. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.024.
 34. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
 35. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(4):1132-44. doi:10.1002/hep.28985.
 36. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients*. 2017;9(4):387. doi:10.3390/nu9040387.
 37. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008;6(9):e237. doi:10.1371/journal.pbio.0060237.
 38. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60. doi:10.1186/s13098-020-00570-y.
 39. Rotman Y, Neuschwander-Tetri BA. Liver fat accumulation as a barometer of insulin responsiveness again points to adipose tissue as the culprit. *Hepatology*. 2017;65(4):1088-90. doi:10.1002/hep.29094.
 40. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-83. doi:10.1001/jama.2020.2298. Erratum in: *JAMA*. 2020;323(16):1619. doi:10.1001/jama.2020.5249.
 41. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(S1):S209-16. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.033.
 42. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(8):873-83. doi:10.1002/hep.41199.
 43. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389-96. doi:10.1007/s10620-016-4125-2.
 44. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703. doi:10.1111/apt.14937.
 45. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):283-92.e10. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.002.
 46. Liu SS, Ma XF, Zhao J, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118. doi:10.1186/s12944-020-01288-6.
 47. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al.; Liver Forum Case Definitions Working Group. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology*. 2018;67(5):2001-12. doi:10.1002/hep.29607.
 48. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1149-58. doi:10.1111/jgh.12519.
 49. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.026.
 50. Petta S, Wong VW, Cammà C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):617-27. doi:10.1111/apt.14219.
 51. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi:10.1002/hep.29367.
 52. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
 53. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
 54. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865-72. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.005.
 55. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8. doi:10.1016/j.jld.2009.08.002.
 56. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced disease. *Gut*. 2008;57:1441-7. doi:10.1136/gut.2007.146019.
 57. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
 58. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. doi:10.1002/hep.21496.
 59. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501. doi:10.1002/hep.29302.
 60. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al.; NASH Clinical Research Network. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1877-85. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.031.
 61. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31. doi:10.21037/tgh.2019.11.14.
 62. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.014.
 63. Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):339-50. doi:10.1016/j.cld.2015.10.008.
 64. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):561-8. doi:10.1016/j.cgh.2014.08.039.
 65. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904. doi:10.1007/s00125-011-2446-4.
 66. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005.
 67. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):220-8. doi:10.1007/s13679-019-00345-1.
 68. Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for Management and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation*. 2019;103(1):28-38. doi:10.1097/TP.0000000000002483.
 69. Misciagna G, Del Pilar Díaz M, Caramia DV, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):404-12. doi:10.1007/s12603-016-0809-8.
 70. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Román DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2518-24. doi:10.3305/nh.2015.32.6.10074.
 71. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-85. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.007.
 72. Arslanow A, Teutsch M, Walle H, et al. Short-Term Hypocaloric High-Fiber and High-Protein Diet Improves Hepatic Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(6):e176. doi:10.1038/ctg.2016.28.
 73. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al.; Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2102-13. doi:10.1056/NEJMoa1007137.
 74. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2919-28. doi:10.1038/s41591-023-02603-1.
 75. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2025;81(1):312-20. doi:10.1097/HEP.0000000000001112.
 76. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. doi:10.1186/1471-230X-13-140.
 77. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. doi:10.1016/j.jhep.2010.08.030.
 78. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.008.
 79. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. doi:10.1186/s12944-019-1041-4.
 80. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. doi:10.1056/NEJMoa0907929.

81. Scorletti E, Creasy KT, Vujkovic M, et al. Dietary Vitamin E Intake Is Associated With a Reduced Risk of Developing Digestive Diseases and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(6):927-30. doi:10.14309/ajg.0000000000001726.
82. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495-509. doi:10.1002/hep.30368.
83. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(12):824-34. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00729.
84. Myung SK, Ju W, Cho B, et al.; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;346:f10. doi:10.1136/bmj.f10.
85. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8(9):e74558. doi:10.1371/journal.pone.0074558.
86. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al.; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. doi:10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
87. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427-41. doi:10.1016/j.diabet.2019.12.007.
88. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-60. doi:10.1080/00365520902845268.
89. Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8(1):295. doi:10.1186/s13643-019-1200-8.
90. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*. 2013;62(4):606-15. doi:10.1136/gutjnl-2011-301708.
91. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1814-7. doi:10.1111/dom.13007.
92. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, Joshi SR. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102849. doi:10.1016/j.dsx.2023.102849.
93. Song T, Jia Y, Li Z, et al. Effects of Liraglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12(6):1735-49. doi:10.1007/s13300-021-01072-4.
94. Kalogirou MS, Patoulas D, Haidich AB, et al. Liraglutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(3):101568. doi:10.1016/j.clinre.2020.10.012.
95. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2021;11(2):73. doi:10.3390/metabo11020073.
96. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology*. 2010;51(5):1584-92. doi:10.1002/hep.23569.
97. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016;64(2):399-408. doi:10.1016/j.jhep.2015.08.038.
98. Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9090-7. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9090.
99. Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):723-34. doi:10.1111/bph.12490.
100. Xu F, Li Z, Zheng X, et al. SIRT1 mediates the effect of GLP-1 receptor agonist exenatide on ameliorating hepatic steatosis. *Diabetes*. 2014;63(11):3637-46. doi:10.2337/db14-0263.
101. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943.
102. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-8. doi:10.2337/dc18-0165.
103. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-34. doi:10.1007/s00125-018-4675-2.
104. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155-63. doi:10.1007/s00125-018-4702-3.
105. Xu R, Lian D, Xie Y, et al. SGLT-2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023;28(7):134. doi:10.31083/j.fbl2807134.
106. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307. doi:10.1056/NEJMoa060326.
107. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-84. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.047.
108. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9607.
109. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15. doi:10.7326/M15-1774.
110. Tang W, Xu Q, Hong T, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(2):200-16. doi:10.1002/dmrr.2713.
111. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1578-85. doi:10.1210/jc.2014-3794.
112. Deng XL, Ma R, Zhu HX, Zhu J. Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(3):297-301. doi:10.1097/MEG.0000000000000780.



Метаболический синдром у пожилых лиц

Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Онучина Ю. С.

В статье проанализированы современные представления об особенностях патогенеза, диагностики и влиянии на прогноз метаболического синдрома у пожилых лиц. Проанализирована распространенность метаболического синдрома в данной категории пациентов, приведен обзор современных возможностей немедикаментозной и медикаментозной терапии метаболического синдрома с учетом требований к ведению гериатрических пациентов.

Ключевые слова: пожилой пациент, гериатрия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Дудинская Е. Н.* — д.м.н., профессор кафедры болезней старения института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Мачехина Л. В. — к.м.н., доцент кафедры болезней старения института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0002-2028-3939, Онучина Ю. С. — к.м.н., ассистент кафедры болезней

старения института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0002-0556-1697.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dudinskaya_en@rgnkc.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МС — метаболический синдром, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Онучина Ю. С. Метаболический синдром у пожилых лиц. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6542. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6542. EDN: RJOLAT

Metabolic syndrome in the elderly

Dudinskaya E. N., Matchekhina L. V., Onuchina Yu. S.

The article analyzes modern concepts of the pathogenesis, diagnosis and impact on the prognosis of metabolic syndrome in the elderly. The prevalence of metabolic syndrome in this category of patients is analyzed. An overview of modern potential of non-drug and drug therapy of metabolic syndrome is given, taking into account the requirements for the management of geriatric patients.

Keywords: elderly patient, geriatrics, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Dudinskaya E. N.* ORCID: 0000-0001-7891-6850, Matchekhina L. V. ORCID: 0000-0002-2028-3939, Onuchina Yu. S. ORCID: 0000-0002-0556-1697.

*Corresponding author:
dudinskaya_en@rgnkc.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Dudinskaya E. N., Matchekhina L. V., Onuchina Yu. S. Metabolic syndrome in the elderly. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6542. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6542. EDN: RJOLAT

Определение

Метаболический синдром (МС) — это комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1].

Согласно критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2005), для постановки диагноза необходимо наличие центрального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин для европеоидной популяции) и любых двух из следующих критериев [2]:

- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или терапия дислипидемии;

- липопротеины высокой плотности (ЛВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД2.

У пожилых пациентов диагностика может быть затруднена из-за возрастных изменений метаболизма и наличия множественных сопутствующих заболеваний, влияющих на параметры углеводного и липидного обмена [3].

Эпидемиология

Заболеваемость МС часто коррелирует с уровнем ожирения и частотой возникновения СД2 как одно-

го из последствий МС. Согласно данным NHANES, в период с 1988 по 2010 гг. средний индекс массы тела в США ежегодно увеличивался на 0,37% как у мужчин, так и у женщин, а окружность талии — на 0,37% у мужчин и 0,27% у женщин.

Распространенность МС увеличивается с возрастом. Согласно исследованию NHANES среди лиц старше 60 лет МС встречается у 40-50%, тогда как в общей популяции — у 20-25% [4].

Глобальных данных по распространенности МС немного из-за сложностей диагностики и различий диагностики, но, учитывая его трехкратное преобладание над СД2, распространенность можно оценить примерно в четверть мирового населения. Иными словами, свыше миллиарда людей страдают МС.

Оценки варьируются в зависимости от диагностических критериев. Например, в Иране распространенность МС составила 34,7%, 37,4% и 41,6%. В Тунисе эти показатели равнялись 45,5% и 24,3%. Во всех ближневосточных странах МС значительно чаще встречался у женщин [4]. Однако для эпидемиологических исследований в различных странах были использованы разные диагностические критерии, что затрудняет оценку реальной распространенности МС в мире.

Факторы, способствующие высокой распространенности МС у пожилых лиц:

- снижение физической активности;
- возрастное уменьшение мышечной массы (саркопения) и увеличение процентного содержания жировой ткани;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- хроническое воспаление.

У пожилых женщин МС встречается чаще, чем у мужчин, что связано с гормональными изменениями после менопаузы и развитием менопаузального МС [3].

Особенности патогенеза у пожилых лиц

За последние десятилетия параллельно с ростом распространенности МС углубилось и понимание его биологических механизмов.

МС у лиц пожилого возраста формируется под влиянием комплекса взаимосвязанных патогенетических факторов, включая ИР, дисфункцию адипоцитов, хроническое воспаление, окислительный стресс и изменения микробиоты кишечника. Нередко эти механизмы усиливаются на фоне коморбидных состояний и сопутствующих заболеваний, утяжеляя течение МС.

ИР

ИР является ключевым компонентом МС, особенно усиливаясь у пожилых вследствие возрастных особенностей инсулинового рецептора и присоединения дополнительных факторов ухудшения инсулиночувствительности (снижение физической активности, высококалорийное питание, метаболически-негативные лекарственные препараты и т.д.). У пожилых пациен-

тов с ИР часто наблюдается гиперинсулинемия, компенсирующая сниженную чувствительность тканей, но со временем приводящая к истощению β -клеток поджелудочной железы и развитию СД2.

С возрастом, на фоне снижения мышечной массы происходит перераспределение жировой ткани с увеличением висцерального жира, который обладает высокой эндокринной и метаболической активностью. Висцеральные адипоциты секретируют свободные жирные кислоты, которые подавляют сигнальный путь инсулина через активацию протеинкиназы-С (PKC- θ) и JNK-киназы, что нарушает фосфорилирование IRS-1 (инсулинового рецепторного субстрата), и способствуют снижению поглощения глюкозы мышцами за счет ингибирования GLUT-4 [5].

Хроническое воспаление

Адипоциты висцерального жира продуцируют провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α), которые активируют NF- κ B и JNK-пути, усугубляя ИР, стимулируя выработку С-реактивного белка в печени, что коррелирует с кардиометаболическим риском [6].

Дисфункция адипоцитов и нарушение секреции адипокинов

С возрастом постепенно повышается уровень лептина, но развивается лептинорезистентность из-за нарушения передачи сигнала через JAK-STAT-путь в гипоталамусе [7]. Это приводит к гиперфагии, снижению энергозатрат и прогрессированию ожирения с последующим усилением ИР и хронического воспаления.

На этом фоне отмечается развитие дефицита адипонектина, который обладает противовоспалительным и инсулин-сенситизирующим действием, но его уровень снижается при висцеральном ожирении [8]. Дополнительными факторами развития дефицита адипонектина являются подавление экспрессии PPAR- γ под действием TNF- α , усиление окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикула в адипоцитах [9]. Это приводит к усилению ИР и эндотелиальной дисфункции и, как следствие, является морфофункциональной основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Окислительный стресс

Основным источником окислительного стресса является митохондриальная дисфункция, которая развивается с возрастом вследствие снижения активности антиоксидантных ферментов, что увеличивает продукцию активных форм кислорода (ROS) [10].

Другим важным источником окислительного стресса является накопление конечных продуктов гликирования, которые при взаимодействии с рецепторами RAGE активируют NF- κ B и усиленную продукцию провоспалительных цитокинов [11].

Провоспалительные цитокины

Важнейшими стимуляторами хронического воспаления являются такие провоспалительные цитокины, как IL-6 и TNF- α , которые подавляют синтез адипо-

нектин и стимулируют синтез резистина, усугубляя ИР [11]. Более того, они активируют адипоцитарные макрофаги и С-реактивный белок, усиливая хроническое воспаление. Это, в свою очередь, повышает риск развития саркопении и старческой астении, усугубляя метаболические нарушения [12].

Возрастные изменения микробиоты кишечника

Современные исследования демонстрируют, что у лиц пожилого возраста наблюдаются значительные изменения состава кишечной микробиоты, которые вносят существенный вклад в развитие метаболических нарушений. Характерными особенностями возрастного дисбиоза являются снижение общего микробного разнообразия, увеличение относительной доли протеобактерий (грамотрицательных микроорганизмов) при одновременном уменьшении численности представителей *Bacteroidetes* и *Akkermansia muciniphila* [13]. Эти изменения оказывают комплексное негативное воздействие на метаболический гомеостаз через несколько взаимосвязанных механизмов.

Ключевым патогенетическим звеном является нарушение кишечного барьера, приводящее к повышенной транслокации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в системный кровоток. Возникающая при этом эндотоксемия активирует Toll-подобные рецепторы 4 типа (TLR4), что запускает каскад провоспалительных реакций и способствует усилению системного хронического воспаления [14]. Параллельно наблюдается изменение метаболизма короткоцепочечных жирных кислот, в частности, значительное снижение продукции бутирата. Этот метаболит не только стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1, улучшая чувствительность тканей к инсулину, но и обладает выраженным противовоспалительным действием за счет подавления NF-κB-зависимых сигнальных путей. Дополнительным фактором метаболической дисрегуляции служат возрастные изменения в метаболизме желчных кислот, приводящие к нарушению работы фарнезоидных ядерных рецепторов (FXR) и мембранных рецепторов желчных кислот, связанных с G белком (TGR5), которые играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы [15].

Особенности компонентов МС у пожилых

Саркопения

У пациентов пожилого возраста с МС отмечается ряд особенностей, обусловленных возрастными изменениями метаболизма и перераспределением жировой ткани. Одним из ключевых компонентов является абдоминальное ожирение в сочетании с прогрессирующим уменьшением мышечной массы и при параллельном увеличении висцерального жира, что может наблюдаться даже при сохранении нормальных значений индекса массы тела. Такие изменения значительно повышают риск развития саркопенического ожирения, сочетающего признаки ожирения

и саркопении. Клинические последствия саркопении и саркопенического ожирения многогранны: снижение физической активности создает порочный круг, усугубляя проявления МС, значительно возрастает риск падений и связанных с ними переломов, ухудшается контроль гликемии, осложняя ведение СД2.

Нарушения липидного обмена

Нарушения липидного обмена у пожилых пациентов проявляются характерной дислипидемией с повышением уровня ТГ и снижением концентрации ЛВП. При этом следует отметить, что липопротеины низкой плотности у лиц старшего возраста могут проявлять меньшую атерогенность вследствие возрастных изменений их структуры и метаболизма.

АГ

АГ как компонент МС в гериатрической практике имеет свои особенности. В клинической картине преобладает изолированная систолическая гипертензия, что связано с возрастным снижением эластичности сосудистой стенки. Характерной чертой является также высокая вариабельность показателей АД в течение суток.

Нарушения углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена у пожилых пациентов часто протекают в виде скрытого СД2, что требует особого внимания к его скринингу и диагностике. Важной клинической особенностью является повышенный риск гипогликемических состояний на фоне сахароснижающей терапии, что обусловлено возрастным снижением компенсаторных возможностей организма и нарушением выхода из гипогликемии.

Когнитивные нарушения

МС существенно увеличивает риск развития когнитивных нарушений у пожилых пациентов. Патогенетически это связано с несколькими механизмами: хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия приводят к повреждению церебральных сосудов, окислительный стресс ускоряет процессы нейродегенерации, а дислипидемия нарушает перфузию головного мозга. Клинически это проявляется повышенной частотой как сосудистой деменции (вследствие гипертензии и атеросклероза), так и болезни Альцгеймера (из-за ИР и накопления β-амилоида).

Старческая астения

Синдром старческой астении представляет собой состояние повышенной уязвимости организма, характеризующееся комплексом симптомов: непреднамеренной потерей веса, общей слабостью, снижением физической активности, замедленной скоростью ходьбы, осложняясь возникновением зависимости от посторонней помощи. У пациентов с МС развитие синдрома старческой астении ускоряется за счет сочетания ожирения и саркопении и поддерживается хроническим воспалительным процессом, активирующим катаболические пути.

Остеопороз

МС оказывает и комплексное влияние на костный метаболизм: ИР нарушает процессы костного ремодели-

рования, часто сопутствующий дефицит витамина D усугубляет деминерализацию кости, а хроническое воспаление стимулирует избыточную резорбцию костной ткани.

Падения

У пожилых пациентов с МС риск падений возрастает вследствие нескольких факторов: диабетической полинейропатии, ортостатической гипотензии (как побочного эффекта полипрагмазии на фоне антигипертензивной терапии) и слабости мышц нижних конечностей вследствие саркопении или старческой астении.

Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия

Комплексная терапия МС у пожилых пациентов часто приводит к необходимости одновременного приема множества препаратов (статины, антигипертензивные, гипогликемические средства и др.), что создает риск непредсказуемых лекарственных взаимодействий, гипогликемических состояний, почечной дисфункции и миопатии.

Особенности диагностики

В Российской Федерации диагностика МС осуществляется на основании критериев, разработанных экспертами в 2013г в рамках междисциплинарного подхода к ведению, диагностике и лечению данной категории пациентов [16].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, для постановки диагноза МС необходимо наличие следующих диагностических критериев:

- абдоминальное ожирение, определяемое по объёму талии (≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин);
- АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.);
- дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижением концентрации ЛВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин) при одновременном повышении уровня липопротеинов низкой плотности ($> 3,0$ ммоль/л);
- нарушения углеводного обмена, включающие гипергликемию натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы плазмы через 2 часа после пероральной нагрузки в пределах 7,8–11,1 ммоль/л).

Дополнительными методами диагностики для пожилых лиц являются:

- MMSE (Mini-Mental State Examination), тест рисования часов, магнитно-резонансно томографическая визуализация (выявление признаков лейкоареоза и атрофии гиппокампа) для диагностики когнитивных нарушений;
- шкала "Возраст не помеха", краткая батарея тестов физического функционирования, оценка способности к выполнению повседневной деятельности (ADL, IADL шкалы) для диагностики старческой астении;
- проведение денситометрии и оценка маркеров костного обмена (β -CrossLaps, остеокальцин) для диагностики остеопороза;

- оценка состава тела (биоимпедансометрия, денситометрия в режиме "Все тело", динамометрия, краткая батарея тестов физического функционирования) для диагностики саркопении.

Лечение МС у пожилых

Лечение МС в гериатрической практике представляет собой сложную клиническую задачу, требующую комплексного подхода с учетом возрастных физиологических изменений и коморбидных состояний. Современный гериатрический подход подчеркивает необходимость персонализированной терапии, направленной не только на коррекцию отдельных компонентов МС, но и на сохранение функционального и когнитивного статуса пожилых пациентов.

Диетотерапия остается краеугольным камнем в лечении МС у пожилых. Продемонстрировано преимущество средиземноморской диеты, которая ассоциирована со снижением сердечно-сосудистого риска на 30% у лиц старше 65 лет. Однако для пожилых пациентов, особенно с саркопенией и/или старческой астенией, требуется увеличение потребления белка до 1,2–1,5 г/кг массы тела, коррекция дефицита микронутриентов и особое внимание к адекватной гидратации. Показано, что DASH-диета обеспечивает дополнительное снижение систолического АД на 5–8 мм рт.ст. у пожилых с АГ [17].

Физическая активность должна быть регулярная, умеренная и индивидуализированная. Доказано, что комбинация аэробных (150 мин/нед.) и силовых (2–3 сеанса/нед.) нагрузок приводит к достоверному улучшению инсулиночувствительности (НОМА-IR снижается на 1,5–2,0 пункта) и функционального статуса у пациентов 65–80 лет. Особое внимание следует уделять безопасности — обязательный кардиологический скрининг и учет сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата и наличия переломов тел позвонков в анамнезе [18].

Немаловажным является использование когнитивного тренинга, показавшего улучшение когнитивных функций на 25% при комплексном вмешательстве¹.

Особое значение приобретают меры социальной поддержки, включая организацию помощи по месту жительства и психологическое сопровождение, что позволяет улучшить приверженность лечению на 40–50%.

Фармакотерапия МС у пожилых лиц требует особой осторожности. Метформин, оставаясь препаратом первой линии, требует тщательного мониторинга функции почек (скорость клубочковой фильтрации не < 30 мл/мин/1,73 кг/м²) и витамина В₁₂.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа демонстрируют уникальные преимущества у пожилых — снижение сердечно-сосудистой смертности на

¹ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, Клинические рекомендации Минздрава РФ 2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5.

28%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35% и снижения функции почек на 47% [19].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид, тирзепатид) обеспечивают не только контроль гликемии, но и значительное снижение массы тела даже без наличия СД2. Однако при выборе данной группы препаратов для терапии МС в пожилом возрасте следует учитывать риски мальнутриции и развития саркопении при значительном снижении массы тела [20].

Гиполипидемическая терапия должна учитывать возрастные особенности. Хотя статины остаются основой лечения, их дозы у пациентов >75 лет часто требуют коррекции в сторону уменьшения из-за повышенного риска миопатии. При этом фибраты следует использовать с осторожностью из-за частых нежелательных лекарственных взаимодействий [21].

Антигипертензивная терапия требует баланса между эффективностью и безопасностью. Исследования последних лет показали, что целевой уровень АД у активных пожилых пациентов должен составлять 130-139/70-79 мм рт.ст., при этом необходимо избегать чрезмерного снижения диастолического АД (<65 мм рт.ст.), которое ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска [22].

Особого внимания заслуживает проблема полипрагмазии. Как показывают исследования O'Mahony D,

et al. (2023) [23], у пациентов старше 65 лет с МС отмечается в среднем 8-10 сопутствующих назначений, что существенно увеличивает риск ятрогенных осложнений. Для минимизации фармакологических рисков рекомендуется строгое соблюдение принципов лекарственной безопасности: обязательное применение валидированных START/STOPP критериев или критериев Бирса при назначении терапии, систематический пересмотр медикаментозных схем (не реже 1 раза в 3-6 мес.) и тщательный мониторинг возможных нежелательных явлений, особенно в первые недели после назначения новых препаратов. Эти меры позволяют снизить частоту госпитализаций, связанных с лекарственными осложнениями, на 35-40% [18].

Заключение

Таким образом, современная стратегия ведения пожилых пациентов с МС должна основываться на принципах персонализированной и гериатрической медицины, учитывающей не только метаболические параметры, но и функциональный статус, когнитивные функции и социальные аспекты.

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

Литература/References

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<535::AID-DIA670>3.0.CO;2-Q.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- Sinclair A, Viljoen A. The metabolic syndrome in older persons. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(2):261-74. doi:10.1016/j.cger.2010.02.011.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22. doi:10.1172/JCI77812.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035.
- Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):13-23. doi:10.1016/j.metabol.2014.09.010.
- Bermúdez VJ, Rojas E, Toledo A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in adiponectin, AdipoR1, and AdipoR2 genes: insulin resistance and type 2 diabetes mellitus candidate genes. *Am J Ther.* 2013;20(4):414-21. doi:10.1097/MJT.0b013e318235f206.
- DeVallance E, Li Y, Jurczak MJ, et al. The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(10):687-709. doi:10.1089/ars.2018.7674.
- Luna P, Guarner V, Farias JM, et al. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1369-78. doi:10.1053/j.jvca.2016.02.008.
- Jankovic A, Korac A, Buzadzic B, et al. Redox implications in adipose tissue (dys)function — A new look at old acquaintances. *Redox Biol.* 2015;6:19-32. doi:10.1016/j.redox.2015.06.018.
- Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513-37. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5 Suppl):14S-20S. doi:10.1177/0148607111413772.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9066-71. doi:10.1073/pnas.1219451110.
- Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29(1):37-44. doi:10.1159/000324126.
- Michka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Expert Consensus on an Interdisciplinary Approach to the Management, Diagnosis, and Treatment of Patients with Metabolic Syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(6):41-82. (In Russ.) Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. и др. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(6):41-82.
- Tkacheva ON, Tutelyan VA, Shestopalov AE, et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;1(1):15-34. (In Russ.) Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;1(1):15-34. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-15-34.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical Guidelines on Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2025;1(1):6-48. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2025;1(1):6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48.
- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva. 12th issue. M.; 2025. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М.; 2025.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-15. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3234-7. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.012.
- Kotovskaya Yu V. Elderly patient with arterial hypertension: focus on individualization of therapy. *Therapy.* 2022. 8(9):145-51. (In Russ.) Котовская Ю.В. Пожилые пациенты с артериальной гипертензией: фокус на индивидуализацию терапии. Терапия. 2022. 8(9):145-51. doi:10.18565/therapy.2022.9.145-151.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625-32. doi:10.1007/s41999-023-00777-y. Erratum in: *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):633. doi:10.1007/s41999-023-00812-y.

