

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-005.8

Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома

**В. С. Чулков, Е. А. Ленец, Вл. С. Чулков,
Е. С. Гаврилова, Е. Е. Минина, О. В. Жданова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:
Чулков Василий Сергеевич,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092
Тел.: 8(351)253–69–11
E-mail: vschulkov@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
17.10.19 и принята к печати 05.03.20.*

Резюме

Научный и практический интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) на сегодняшний день определяется его широким распространением. Формирование МС зависит от влияния различных факторов (возраст, раса, социально-экономический статус, уровень физической активности, культурное развитие, рацион питания, генетический фон и уровень образования). Традиционно оценка МС и риска сердечно-сосудистых заболеваний, помимо клинических характеристик, включает анализ общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также уровней глюкозы и инсулина. В дополнение к различным индексам инсулинорезистентности (НОМА-IR, Саго), активно изучаются такие системные биомаркеры, как высокочувствительный С-реактивный белок, лептин и адипонектин, объединяющие воспаление и ожирение, а также потенциально являющиеся прогностическими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и суррогатными точками оценки эффективности лечебных и профилактических стратегий. В данной статье рассматривается гендерная специфика МС и его ключевых компонентов МС, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия, с учетом различных подходов международных рекомендаций, национальных и региональных особенностей. Каждый из компонентов проанализирован с позиции гендерных различий таким образом, чтобы впоследствии проводить персонализированную профилактику и терапию МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия

Для цитирования: Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков Вл. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382

Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome

V.S. Chulkov, E.A. Lenets, V.I. S. Chulkov,
E.S. Gavrilova, E.E. Minina, O.V. Zhdanova
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:
Vasiliy S. Chulkov,
South Ural State Medical University,
64 Vorovsky street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
Phone: 8(351)253-69-11
E-mail: vschulkov@rambler.ru

Received 17 October 2019;
accepted 5 March 2020.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is widespread which explains high relevance of the topic. The MS development depends on various factors (age, race, social and economic status, level of physical activity, cultural development, diet, genetic background and educational level). Traditionally, the MS assessment and cardiovascular risk stratification includes measurement of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, as well as glucose and insulin levels. Some other factors are being investigated and might serve as the surrogate endpoints for the effectiveness of treatment and prevention strategies in addition to insulin resistance indices (HOMA-IR, Caro). These include some systemic biomarkers such as highly sensitive C-reactive protein, leptin and adiponectin, which mediate the link between inflammation and obesity, as well as potentially prognostic markers of cardiovascular diseases. The paper considers the gender specificity of the MS and main components of the MS, such as hypertension, insulin resistance, obesity, and dyslipidemia. We review different approaches of international guidelines and specific regional and national characteristics and analyze gender-related peculiarities of each component of the MS in order to justify an individualized choice of management approach.

Key words: metabolic syndrome, cardiovascular risk, hypertension, insulin resistance, obesity, dyslipidemia

For citation: Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VI, Gavrilova ES, Minina EE, Zhdanova OV. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер метаболических изменений, который включает артериальную гипертензию (АГ), центральное ожирение, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию и повышенный плазменный уровень глюкозы — все это служит факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Общая распространенность МС возрастает в основном по причине глобальной эпидемии ожирения, а региональные различия зависят от воз-

раста, пола, генетических факторов, географического положения, социально-экономического статуса, уровня образования и критериев, используемых для диагностики [3, 4]. Известно, что существуют гендерные различия в заболеваемости, патогенезе, клинических проявлениях и лечении ССЗ [5, 6], и аналогично МС имеет свои особенности течения у мужчин и женщин. В представленном обзоре мы рассматриваем гендерные особенности эпидемиологии и патофизиологии МС с акцентом на отдельные компоненты и его влияние на ССЗ у обоих полов.

Метаболический синдром, определение

МС — это синдром, характеризующийся сочетанием нескольких факторов риска развития ССЗ и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Исторически синдром имеет множество других названий, включая «синдром инсулинорезистентности» [7], «синдром Х» [8], «гипертриглицеридемическая талия» [9] и «смертельный квартет» [10]. Этот синдром был первоначально описан G. M. Reaven в 1988 году [7], с тех пор некоторые организации и профессиональные сообщества дали ряд формулировок определения МС, которые можно использовать для постановки клинического диагноза.

Инсулинорезистентность играет важную роль в патофизиологии МС [7] и является ключевым компонентом всех определений. Помимо ССЗ и СД 2-го типа, пациенты с МС, по-видимому, подвержены другим состояниям, таким как неалкогольная жировая болезнь печени, холестериновые желчные камни, бронхиальная астма, нарушение дыхания во время сна, некоторые формы рака, у женщин — синдром поликистозных яичников [11].

Первые диагностические критерии для МС были предложены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1998 году [12]. МС был определен как нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе или СД и/или инсулинорезистентность вместе с двумя или более перечисленными компонентами: повышенное артериальное давление (АД) ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в плазме ($\geq 1,7$ ммоль/л) и/или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($< 0,9$ ммоль/л для мужчин; $< 1,0$ ммоль/л для женщин), центральное ожирение (для мужчин соотношение окружности талии (ОТ) и бедер более 0,90; для женщин соотношение ОТ и бедер более 0,85 и/или индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/ч).

Другие компоненты МС, такие как гиперурикемия, коагуляционные нарушения, повышение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, были признаны необязательными для постановки диагноза [12]. В 1999 году Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR) предложила модифицировать критерии диагностики МС, опубликованные ВОЗ, с тем, чтобы использовать их только у лиц без СД. EGIR определяла наличие МС у лиц без СД по выявлению резистентности к инсулину или гиперинсулинемии натощак (больше, чем 75-й перцентиль населения) и два других критерия из группы: наличие гипергликемии, АГ (систолическое/диастолическое АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или

лечение АГ), дислипидемия, центральное ожирение (измерение ОТ). Гипергликемия определялась как содержание глюкозы в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (108 мг/дл) или нарушение толерантности к глюкозе у лиц без СД. СД 2-го типа был исключен из определения, поскольку измерение резистентности к инсулину в этой группе встретило ряд трудностей. В отличие от позиции ВОЗ, микроальбуминурия не была признана обязательным критерием для диагностики МС [13].

Эксперты NCEP-АТР предложили клинически более подходящее определение для МС в 2001 году [14]. МС, по критериям NCEP-АТР, диагностируется по наличию трех или более компонентов: абдоминальное ожирение (АО) (ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин), повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), низкий уровень холестерина ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин), повышенное АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.) и нарушение уровня глюкозы натощак (глюкоза натощак $\geq 6,1$ ммоль/л). Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови подверг изменению это определение в 2005 году, снизив порог для уровня глюкозы натощак от 6,1 до 5,6 ммоль/л и ОТ для некоторых групп населения (из Южной Азии, Китая, Японии и других стран Азии) до ≥ 90 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, поскольку эти группы населения предрасположены к МС с умеренным увеличением ОТ [2].

Международная федерация диабета (IDF) предложила пересмотреть определение АТР III в 2005 году, при этом АО стало считаться обязательным критерием для постановки диагноза [15]. Основанием для этого было то, что АО находилось в сильной корреляции с другими компонентами МС, особенно с резистентностью к инсулину. Члены IDF также предложили изменить определение АО с целью создания термина, который может быть использован во всем мире вне зависимости от этнического происхождения пациента. Помимо ожирения, другие критерии диагностики МС были аналогичны АТР III.

В 2005 году Международная федерация диабета (IDF) и Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови (АНА/ННЛБИ) попытались объединить различные клинические определения [16]. Несмотря на эти усилия, их рекомендации имели различия, связанные с ОТ. Международная федерация диабета отказалась от требований ВОЗ по инсулинорезистентности, но выбрала АО обязательным из пяти факторов, необходимых для диагностики, делая акцент на измерении ОТ как на простом инструменте для скрининга; остальные критерии были практически идентичными тем, которые предложены АТР III. Американская

кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови модифицировали критерии АТР III, но не учитывали АО как обязательный компонент. Остальные четыре фактора риска были идентичными критериям IDF (2005). Кроме того, были разногласия по поводу определения АО. IDF рекомендовала определить порог ОТ для диагностики АО у европейцев 94 см для мужчин и 80 см для женщин, тогда как АНА/NHLBI рекомендовал точки отсечения 102 и 88 см соответственно. В руководствах IDF также подчеркивается необходимость принятия разных значений для измерения ОТ в разных этнических группах [16]. Последняя версия определения была выдвинута в 2009 году путем коллаборации Международной федерации диабета и Американской кардиологической ассоциации/Национального института сердца, легких и крови. В этом совместном заявлении АО не считалось обязательным параметром для постановки диагноза, но оставалось одним из ведущих компонентов (с учетом этических и географических особенностей) наряду с дислипидемией (повышенный уровень ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), сниженный уровень холестерина ЛПВП (< 40 мг/дл (1,0 ммоль/л)) у мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин или лечение дислипидемии как альтернативный критерий); повышенным АД (или лечение АД в анамнезе как альтернативный критерий), повышенным уровнем глюкозы натощак (≥ 100 мг/дл или 6,1 ммоль/л) или лечение СД 2-го типа как альтернативный критерий, с учетом того, что большинство пациентов с СД 2-го типа имеют МС). В этом совместном заявлении значения ОТ при АО, предложенные IDF, были сохранены [16].

Гендерные различия и эпидемиология метаболического синдрома

В XXI веке глобальная распространенность МС возрастает [4]. Важными являются региональные различия из-за взаимодействия факторов, таких как возраст, раса, социально-экономический статус, уровень физической активности, культурное развитие, рацион питания, генетический фон и уровень образования, которые, как известно, играют существенную эпидемиологическую роль [17]. Гендерное распределение пациентов с МС варьирует в зависимости от географии и определения МС, используемого для диагностики [18].

Отдельные компоненты МС могут иметь гендерно-специфический перевес (например, ожирение чаще встречается у женщин [17], а АД — у мужчин [18], особенно до 40 лет), и, хотя лица обоих полов могут иметь диагноз МС, критерии, которым соответствует диагноз, могут быть разными.

Данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) показали, что распространенность МС увеличилась на 35 % в период с 1988 по 2012 год в США, и МС выявляется более чем у трети взрослого населения США [19]. В период с 2003–2004 по 2011–2012 годы общая распространенность МС в США увеличилась с 32,9 % до 34,7 % [20], особенно среди молодых женщин [21]. Было выявлено, что АО и дислипидемия распространены у обоих полов, но у женщин была статистически более высокая встречаемость АО по сравнению с мужчинами [22, 23]. Мужчины характеризовались более высокой распространенностью повышенного уровня ТГ и нарушения толерантности к глюкозе. Сообщалось, что показатели АД одинаковы как у женщин, так и у мужчин [22]. Центральное ожирение, как доминирующий компонент МС у женщин, постоянно регистрировалось в популяционных исследованиях в Индии [24], Китае [25] и на Карибских островах [26]. Распространенность МС среди взрослого населения в Российской Федерации составляет 20–35 %, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще, и с возрастом число больных увеличивается [27–29].

Исследования, проведенные в США, показывают, что с увеличением возраста МС становится все более распространенным. Частично это объясняется сидячим образом жизни и функциональной инвалидностью среди пожилого населения. Резкие изменения распространения МС с возрастом, по всей видимости, более выражены у женщин. Большое проспективное европейское исследование показало пятикратное увеличение распространенности МС у женщин в возрастных группах 19–39 лет до 60–78 лет по сравнению с двукратным увеличением у мужчин [30]. Национальное исследование, проведенное в Южной Корее, и перекрестное исследование в Бразилии также подтвердили это предположение [31]. У мужчин молодого и среднего возраста зарегистрирована более высокая распространенность МС по сравнению с женщинами в сходной возрастной группе, но картина меняется после достижения 60 лет. АО и инсулинорезистентность начинают преобладать у женщин в постменопаузе [32]. Независимо от этнической принадлежности, менопаузальные гормональные изменения, вероятно, влияют на гендерное неравенство в манифестации МС [33]. Низкий уровень образования и социально-экономический статус также независимо связаны с МС [19]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, образовательный статус оказывает влияние прежде всего на характер питания взрослого населения российской популяции, что удалось проследить в отношении потребления овощей, фруктов, молочных продуктов, мясо-колбасных изделий и солений. Наиболее выраженные

отличия в потреблении этих продуктов присутствуют в рационе лиц высокого образовательного статуса и характеризуются более низким потреблением жира и соли при более высоком присутствии пищевых волокон по сравнению с лицами, имеющими более низкий уровень образования [34]. Также было показано, что АО было ассоциировано с лицами с низким и очень низким доходом [35]. В обзоре, включившем данные National Health Examination Surveys (NHES) I–III (1959–1970), National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I–III (1971–1994) и NHANES (1999–2008) о социально-экономическом положении среди темнокожих и белых американцев за 50 лет, показано, что изменение ОТ происходило в соответствии с распределением по социально-экономическим стратам. У лиц в 20-й низкодходной процентиля отмечена большая ОТ, чем у лиц в 80-й высокодходной процентиля [36]. Низкий уровень образования и плохой социально-экономический статус могут предрасполагать и мужчин, и женщин к несбалансированному питанию и нездоровому образу жизни, однако мужчины «защищены», возможно, из-за более высокой вероятности наличия работы, требующей физического труда при более низком уровне образования, что делает их физически активнее женщин того же социально-экономического положения [37].

Гендерные особенности распределения компонентов метаболического синдрома

Артериальная гипертензия

АГ, определяемая как систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., является важным фактором риска ССЗ. В современном обществе наблюдается значительная распространенность АГ, составляющая 30–45 % среди взрослого населения, по данным зарубежных исследований, и около 40 % — по данным российских исследований. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47 %, среди женщин распространенность АГ составляет около 40 % [38]. По оценкам экспертов, к 2025 году число лиц с АГ увеличится на 15–20 % и достигнет около 1,5 миллиарда человек [39]. Общая распространенность АГ одинакова как у женщин, так и у мужчин, однако существует гендерное неравенство, связанное с возрастом. Распространенность АГ в возрасте до 64 лет чаще встречается у мужчин, а в возрасте старше 65 лет — у женщин [40]. В базе данных NHANES с 1999 по 2004 год у женщин зарегистрированы более высокие показатели САД и более низкие показатели ДАД, чем у мужчин, при этом 82 % женщин в исследуемой группе были в постме-

нопаузе. У женщин, как правило, отмечались более выраженное АО, повышенный уровень общего холестерина и низкий уровень ЛПВП [41].

Механизмы, определяющие гендерные различия распространенности АГ, продолжают активно изучаться. Особое значение в регуляции АД в сравнительном аспекте среди мужчин и женщин принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, половым гормонам, эндотелину-1 и симпатической нервной системе [42]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из наиболее важных механизмов, определяющих гендерные различия в развитии и контроле АГ [43]. Аперин является субстратом для ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), превращающего октапептид ангиотензин II в гептапептид ангиотензин III, что тормозит развитие АГ. АПФ2 и аперин располагаются на X-хромосоме человека и играют важную роль в контроле АД, оказывая защитные эффекты через регуляцию воспаления, фиброза и сердечно-сосудистого ремоделирования [44]. Анализ полиморфизма гена передачи сигналов АПФ2/аперин может быть новым подходом к распознаванию половых различий при АГ.

Хорошо известно, что половые гормоны играют важную роль в регуляции АД. Было показано, что у женщин эндогенные и экзогенные эстрогены снижают АД при АГ в период постменопаузы [45]. Кроме того, эстрогены вызывают вазодилатацию и снижают уровень АД путем увеличения активации передачи сигналов эндотелиальной NO-синтазы и оксида азота. В дополнение к этому повышенная частота АГ после менопаузы может быть связана с активацией РААС. Эндогенные эстрогены увеличивают синтез ангиотензиногена и экспрессию защитных ангиотензиновых рецепторов типа 2, что подавляет экспрессию прогипертензивных рецепторов ангиотензина типа 1 [47]. У мужчин развитие АГ опосредовано андрогенами через рецептор меланокортина 4 (MC4R) с последующей активацией симпатической нервной системы. Андрогены также активируют РААС путем увеличения экспрессии ангиотензиногена, таким образом увеличивая активность ренина, что приводит к увеличению концентрации ангиотензина II. Кроме того, андрогены активируют оксидативный стресс, что может, в свою очередь, повысить активность РААС [46]. Ожирение и увеличение висцерального жира также связаны с нарушением андрогенной регуляции и хроническим воспалением, которые, в свою очередь, вызывают эндотелиальную дисфункцию, ведущую к АГ, как у мужчин, так и у женщин [47].

Кроме того, в последние годы активно изучается влияние эстрогенов на сосудистую жесткость. Жен-

ские половые гормоны оказывают модулирующее влияние на артериальную жесткость с потенциальным негативным воздействием комбинированной гормональной контрацепции, что может быть связано с увеличением АД при их использовании [49]. Уровень тестостерона в сыворотке крови является независимым негативным предиктором повышения жесткости сонной артерии у мужчин, даже с учетом поправки на возраст, пульсовое давление, индекс массы тела и общий холестерин [50]. У мужчин среднего возраста без клинических проявлений ССЗ низкий уровень тестостерона также был связан с микрососудистой дисфункцией и увеличением индекса аугментации, отражающего артериальную жесткость.

Таким образом, само старение является независимым фактором риска развития АГ, но изменение АД, связанное с возрастом, является более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами.

Инсулинорезистентность

Нарушение углеводного обмена — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2-го типа — являются причинами развития МС и факторами риска развития ССЗ [3, 27]. Относительный риск смерти от ишемической болезни сердца у женщин с СД на 50 % выше, чем у мужчин с тем же диагнозом.

У женщин с СД отмечаются значительно более высокие АД и менее благоприятный липидный профиль, что предрасполагает их к повышенному риску ССЗ [51]. Исследование D. J. Wexler и соавторов (2005) показало, что в то время как использование гипогликемических препаратов было одинаковым у мужчин и у женщин, женщины с СД реже получают другие лекарства, которые способствуют снижению сердечно-сосудистого риска [52].

Распространенность СД выше у мужчин, чем у женщин. В 2013 году мужчин с СД было на 14 миллионов больше, чем женщин [53]. Различия в метаболизме глюкозы и степени резистентности/чувствительности к инсулину возникают из-за различного профиля половых гормонов, композиционного состава тела и степени/вида ожирения между двумя полами. Мужчины обычно характеризуются центральным типом распределения жира, тогда как для женщин характерен периферический тип с преимущественным отложением жира на конечностях и бедрах, особенно в нижней части тела [54]. Висцеральное ожирение у мужчин связано с повышенными уровнями постпрандиального инсулина, свободных жирных кислот, ТГ и инсулинорезистентностью, тогда как перераспределение периферического жира у женщин обычно связано с более высокой чув-

ствительностью к инсулину [55]. У женщин также выявляется более высокий уровень адипонектина — гормона, секретируемого исключительно жировой тканью [56]. Эффекты адипонектина ассоциированы со снижением выработки глюкозы в печени и увеличением чувствительности к инсулину в мышцах и печени за счет увеличения окисления свободных жирных кислот. Снижение уровня адипонектина может быть связано с инсулинорезистентностью [57].

Известно, что половые гормоны оказывают метаболическое воздействие. Благоприятный гомеостаз углеводного обмена у женщин частично объясняется действием эстрогенов. Исследования показали, что женские половые гормоны снижают выработку глюкозы печенью и улучшают транспорт глюкозы к мышцам. Точно так же андрогены оказывают свои положительные метаболические эффекты у мужчин — снижают содержание жира в организме и увеличивают чувствительность к инсулину. В то же время гиперандрогенные состояния у женщин, такие как синдром поликистозных яичников, имеют прямо противоположный эффект [54] и связаны с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [55, 58].

Дислипидемия

Липидный профиль варьирует среди различных рас и этнических групп, в том числе в гендерном аспекте [59]. У женщин отмечаются более высокие показатели холестерина ЛПВП и общего уровня ТГ, а также более низкие значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) плазмы по сравнению с мужчинами такого же возраста. У женщин размер циркулирующих частиц ЛПОНП меньше, а ЛПВП — больше [60]. Известно, что подклассы липопротеинов связаны с различным риском развития ССЗ: крупные частицы ЛПОНП и мелкие частицы ЛПВП линейно связаны с развитием ССЗ, в то время как более крупные молекулы ЛПВП существуют в обратной корреляции с ССЗ [61].

Механизм различий плазменных липидных профилей у мужчин и женщин недостаточно изучен. Количество висцерального жира, липопротеинлипазная активность и активность печеночной липазы могут быть определяющими факторами. Элиминация ЛПОНП-ТГ из циркуляции у женщин выше, что приводит к снижению концентрации ЛПОНП-ТГ в плазме по сравнению с мужчинами. Сниженная печеночная секреция молекул ЛПОНП у женщин также объясняется более низкой концентрацией ЛПОНП-апоВ-100 в плазме. У женщин, по сравнению с мужчинами, больше ЛПОНП, богатых ТГ, которые, в свою очередь, облегчают их элиминиро-

вание, так как увеличение содержания ТГ в структуре липопротеинов усиливает их восприимчивость к гидролизу липопротеинлипазой [62].

Гендерные различия в концентрации ЛПВП, как полагают, обусловлены более высокой скоростью синтеза аполипопротеина А-1 ЛПВП у женщин. Аполипопротеин А-1 способствует оттоку холестерина из тканей в печень для экскреции и является кофактором для лецитин-холестерин-ацилтрансферазы — фермента, ответственного за этерификацию холестерина [60]. Исследования также показали, что у мужчин примерно в два раза выше активность печеночной липазы, которая обратно коррелирует с размерами частиц ЛПНП и ЛПВП [63]. В дополнение к небольшому размеру ЛПВП меньший размер частиц ЛПНП, по-видимому, положительно связан с развитием ССЗ [64].

Таким образом, существует значительный гендерный диморфизм в липидном профиле, который может являться объяснением кардиопротекторных механизмов у женщин.

Ожирение

В настоящее время ожирение приобрело масштабы мировой эпидемии. В мире, по опубликованным в 2016 году сведениям ВОЗ, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением [65]. Так, распространенность ожирения в США составляет 56 %, в Великобритании — 52 %, в Израиле около 50 % женщин и 60 % мужчин имеют избыточную массу тела и ожирение. В европейских странах только 25 % взрослого населения не имеют проблем с избыточной массой тела [66]. В Российской Федерации по данным на конец 2016 года зарегистрировано 23,5 миллиона лиц с ожирением [67]. Наиболее значимыми из заболеваний, ассоциированных с ожирением, являются СД 2-го типа, ССЗ и онкологические заболевания [68, 69]. В развитых странах мужчины, как правило, характеризуются более высокими показателями ожирения по сравнению с женщинами, в то время как в развивающихся странах ситуация обратная, с более высокими показателями ожирения у женщин [66]. Интересно, что избыточная масса тела и ожирение у мужчин ведут к более высокому риску смерти от ССЗ по сравнению с женщинами с теми же показателями ИМТ с учетом возраста, статуса курения и физической активности в свободное время. Эти значительные гендерные различия могут быть связаны с несколькими факторами, такими, как различные механизмы метаболизма глюкозы, действие половых гормонов и цитокинов, распределение жира в организме [67].

При ретроспективном анализе рандомизированных клинических исследований было выявлено, что ОТ является более надежным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем ИМТ [70]. ОТ оказалась наиболее точным предиктором развития СД 2-го типа [71]. Остается важной проблемой учет пороговых значений ОТ в зависимости от географических, этнических и возрастно-половых особенностей [72]. Значимость отношения ОТ к окружности бедер, как маркера распределения жировой ткани, в настоящее время постепенно снижается в связи с внедрением и валидацией других антропометрических индексов [65].

В последнее время соотношение ОТ и роста было предложено использовать в качестве лучшего предиктора риска ССЗ, чем ИМТ и ОТ [73]. В метаанализе, включавшем в себя более 300 000 взрослых, данное соотношение показало более сильную корреляцию в сравнении с ОТ и ИМТ при СД 2-го типа, АГ и ССЗ и их осложнениях [74].

Помимо биологических факторов, социокультурные факторы также играют определенную роль в гендерных различиях при ожирении. В развитых странах женщины, как правило, потребляют энергетически насыщенные продукты с добавлением сахара (печенье, шоколад и мороженое); в то время как мужчины потребляют большее количество мясных продуктов и алкоголя [75]. Иммиграция и аккультурация также играют роль в развитии ожирения ввиду принятия местных диетических привычек и моделей физической активности. Исследования показали положительную связь между ИМТ и продолжительностью проживания среди американских иммигрантов в зависимости от пола [76]. Социокультурные убеждения влияют на «образ» тела у мужчин и женщин, например, в Греции и Испании ожирение ассоциируется с социальным статусом среди мужчин, но с отрицательным имиджем у женщин, в результате чего женщины тратят больше времени, усилий и денег для достижения идеальной формы. Наоборот, в странах Ближнего Востока женщины склонны иметь избыточную массу тела и ожирение, что отчасти заложено в культурных нормах и социальном принятии [75].

Гендерные различия риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с метаболическим синдромом

Метаанализ 21 исследования S. H. Wu с соавторами (2010) показал, что МС ассоциирован с повышенным риском смерти в целом, от ССЗ, инсульта, особенно у пациентов с диагнозом МС, верифицированным в соответствии с критериями ВОЗ, по сравнению с диагностическими критери-

ями NCEP-АТР III [78]. Так, был обнаружен более высокий риск ССЗ, ассоциированных с МС, в исследованиях, в которые были включены пациенты с СД (относительный риск (ОР) 1,70; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,41–2,04) по сравнению с теми, у кого СД отсутствовал (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,35–1,73). Кроме того, в анализе подгрупп 5 исследований, которые были ограничены пациентами с СД, авторы обнаружили повышенный риск ССЗ, связанных с МС, хотя это не было статистически значимым [79].

Исследование R. N. Guzder с соавторами (2006) показало, что наличие МС и СД 2-го типа связано с 2,5-кратным увеличением риска ССЗ, и у пациентов, у которых есть все пять компонентов МС, отмечается почти пятикратное увеличение риска по сравнению с обследованными только с СД [80]. Это способствует возникновению дискуссии о том, вызывает ли МС как синдром какой-либо дополнительный риск ССЗ или риск ССЗ, вызванный МС, представляет собой просто сумму рисков, связанных с каждым из его отдельных компонентов? В литературе есть описания гендерных различий в отдельных компонентах МС, но остается открытым вопрос, приводят ли различия в метаболических профилях у мужчин и женщин к различному риску развития СД 2-го типа, ССЗ и общей смертности. Существуют исследования, которые поддерживают понятие дифференциального риска, основанного на комбинации компонентов МС [81]. Известно немного гендер-специфичных исследований риска ССЗ и смертности у пациентов с МС. ОР ССЗ при наличии МС выше у женщин по сравнению с мужчинами. Предполагается, что МС может быть более «сильным» фактором риска развития ССЗ у женщин. По данным систематического обзора и метаанализа 64 когортных исследований, женщины с СД в сравнении с мужчинами имеют больший риск инсульта. В то же время в общей популяции женщины имеют более благоприятный сердечно-сосудистый профиль по сравнению с мужчинами, но ситуация меняется в случае наличия инсулинорезистентности [82]. В одном исследовании было показано, что наиболее распространенная комбинация МС у молодых мужчин включала повышенный уровень ТГ, низкий уровень ЛПВП и высокое АД, а у молодых женщин — повышенный уровень ТГ, низкий уровень ЛПВП и увеличение ОТ. Наличие всех пяти компонентов МС в молодом возрасте было тесно связано с повышением риска смертности. У лиц старше 65 лет наличие всех пяти компонентов МС было наиболее распространенной комбинацией, но у пожилых женщин высокий уровень глюкозы или низкий уровень ЛПВП, по-видимому, связаны с более

высоким риском смерти, независимо от количества компонентов МС. В то же время у пожилых мужчин подобная закономерность не наблюдалась [83].

Учитывая отсутствие на данный момент существенных доказательств, которые могли бы быть использованы для практического руководства, крупные эпидемиологические исследования фокусируются на описанных выше особенностях, что необходимо для оценки наличия гендерных различий в развитии риска ССЗ на фоне МС.

Как гендерная принадлежность определяет тактику лечения

Дифференциальный подход к оценке риска ССЗ у мужчин и женщин с МС может зависеть от различий в патофизиологии. Исследования показывают, что женщины с СД реже получают лечение, направленное на модификацию факторов риска ССЗ (например, прием аспирина или препаратов, снижающих ЛПНП), по сравнению с мужчинами [52]. Женщины с СД также реже достигают рекомендованных уровней САД, гликированного гемоглобина и холестерина ЛПНП по сравнению с мужчинами [84, 85]. При лечении МС диета и повышенная физическая активность являются тактикой первой линии [86, 87]. Изменение образа жизни стимулирует и эффективно влияет на все компоненты МС. Исследования показали различия в ответе на модификацию образа жизни между мужчинами и женщинами. В стратегиях по ведению МС у мужчин отмечены лучшие результаты в ответ на немедикаментозные мероприятия по сравнению с женщинами, однако это должно быть подтверждено в крупномасштабных исследованиях [4]. Метформин, назначенный при инсулинорезистентности, по сравнению с плацебо был более эффективным у мужчин, чем у женщин в отношении уменьшения ОТ и уровня гликемии натощак. Изменение образа жизни снижало частоту возникновения всех компонентов МС, кроме уровня холестерина ЛПВП, а назначение метформина сопровождалось снижением ОТ и уровня глюкозы крови натощак [88].

Показано, что аэробные тренировки средней или высокой интенсивности в отношении снижения избыточной массы тела более эффективны у мужчин, чем у женщин [89]. Различия в ответах на модификацию образа жизни у мужчин и женщин с МС могут служить руководством для врачей в разрезе индивидуального подхода к каждому пациенту. Есть мнение, что существующие методы лечения различных компонентов МС имеют ограничения. Во-первых, наличие ограниченного количества препаратов с доказанной эффективностью в отношении улучшения отдаленного прогноза затрудняет дифференциро-

ванный подход к фармакотерапии. Во-вторых, постоянное присутствие отдельных компонентов МС определяет длительное, а зачастую и бессрочное применение различных лекарственных препаратов, например, таких как статины, что ведет к увеличению бремени связанных с ними побочных эффектов и несоблюдению пациентом режима лечения [90].

Следовательно, это определяет необходимость проведения более масштабных исследований для оценки дифференцированного подхода к лечению МС, в том числе — с учетом гендерной принадлежности для уменьшения риска ССЗ.

Выводы

МС является доказанным фактором риска развития ССЗ и СД 2-го типа. Выявлены гендерные различия в патогенезе, клинической картине, увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии МС. Его распространенность во всем мире возрастает, и для борьбы с этой эпидемией необходимо проведение дальнейших исследований для более глубокого понимания патогенеза и его гендерных особенностей для разработки персонализированного подхода к лечению мужчин и женщин, а также снижения риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):19–24. doi:10.1161/01.ATV.0000112379.88385.67
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629–636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
4. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34–42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008
5. Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation.* 2012;126(5):604–611. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086892
6. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37(1):24–34. doi:10.1093/eurheartj/ehv598
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–1607.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44(1):121–131. doi:10.1146/annurev.me.44.020193.00100
9. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102(2):179–184.
10. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149(7):1514–1520.
11. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433–438. doi:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
12. 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):539–553.
13. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442–443.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program. (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421.
15. 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):469–480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA 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):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
17. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gen Med.* 2007;4(Suppl B):S162–S177. doi:10.1016/s1550-8579(07)80056-8
18. Harrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987;16(2):235–251. doi:10.1016/0091-7435(87)90087-9
19. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis.* 2017;14: E24. doi:10.5888/pcd14.160287
20. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA.* 2015;313(19):1973–1974. doi:10.1001/jama.2015.4260
21. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(3):136–147. doi:10.1007/s00392-006-0351-5
22. Wong RJ. Trends in prevalence of the metabolic syndrome—reply. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):950–951. doi:10.1001/jama.2015.8628
23. Lovre D, Mauvais-Jarvis F. Trends in prevalence of the metabolic syndrome — reply. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):950–951. doi:10.1001/jama.2015.8625

24. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):257–261. doi:10.1016/j.ijcard.2003.11.003
25. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*. 2005;365(9468):1398–1405. doi:10.1016/S014-6736(05)66375-1
26. Cherry CO, Serieux E, Didier M, Nuttal ME, Schuster RJ. Prevalence of risk factors for the metabolic syndrome in the middle income Caribbean nation of st. Lucia. *Adv Prev Med*. 2014;2014:501972. doi:10.1155/2014/501972
27. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. [Электронный ресурс]. URL: https://cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnostika_i_lechenie_metabolicheskogo_sindroma.docx (дата обращения: 01.02.2020) [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. [Electronic resource]. URL: https://cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnostika_i_lechenie_metabolicheskogo_sindroma.docx (date of the access: 01.02.2020). In Russian].
28. Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Конради А. О., Карпенко М. А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):630–638. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638. [Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, Konradi AO, Karpenko MA. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):630–638. In Russian].
29. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012; 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russ J Cardiology*. 2012;2(94):55–62. In Russian].
30. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014;9(9):e107294. doi:10.1371/journal.pone.0107294
31. Park E, Kim J. Gender- and age-specific prevalence of metabolic syndrome among Korean adults: analysis of the fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(3):256–266. doi:10.1097/JCN.0000000000000142
32. Moreira GC, Cipullo JP, Ciorlia LA, Cesarino CB, Vilela-Martin JF. Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS One*. 2014;9(9):105056. doi:10.1371/journal.pone.0105056
33. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health*. 2008;8:62. doi:10.1186/1471-2458-8-62
34. Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):80–89. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-80-89 [Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YuA, Imaeva AE, Muromtseva GA et al. Educational and nutritional status of the adult population of the Russian Federation. The results of an epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):80–89. In Russian].
35. Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;90(10):14–22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaya EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation: the results of the epidemiological study ESSE-RF. *Ter Arkh*. 2018;90(10):14–22. In Russian].
36. Kreiger N, Kosheleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J, Kiang MV. 50-year trends in US socioeconomic inequalities in health: US-born Black and White Americans, 1959–2008. *Intern J Epidemiol*. 2014;43(4):1294–1313. doi:10.1093/ije/dyu047
37. Toms R, Bonney A, Mayne DJ, Feng X, Walsan R. Geographic and area-level socioeconomic variation in cardiometabolic risk factor distribution: a systematic review of the literature. *Int J Health Geogr*. 2019;18(1):1. doi:10.1186/s12942-018-0165-5
38. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. In Russian].
39. Egan B, Kjeldsen S, Grasi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertension*. 2019;37(6):1148–1153. doi:10.1097/hjh.0000000000002021
40. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146–603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
41. Ong KL, Tso AW, Lam KS, Cheung BM. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4):1142–1148. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105205
42. Шапошник И. И., Синицын С. П., Бубнова В. С., Чулков В. С. Артериальная гипертензия в молодом возрасте. М.: Медпрактика-М, 2011. 140 с. [Shaposhnik II, Sinitsyn SP, Bubnova VS, Chulkov VS. Arterial hypertension in young adults. М.: Medpraktika-M, 2011. 140 p. In Russian].
43. Wang L, Wang X, Qu HY, Jiang S, Zhang J, Fu L et al. Role of kidneys in sex differences in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2017;70(6):1219–1227. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10052
44. Zhang Z, Wang W, Jin H, Chen X, Cheng Y, Xu Y et al. Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction. *Hypertension*. 2017;70(6):1165–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10156
45. Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender differences in hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(1):47–54. doi:10.1007/s12265-019-09888-z
46. Reckelhoff JF. Sex Differences in regulation of blood pressure. Sex-specific analysis of cardiovascular function. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:139–151. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_9
47. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(5):498–500. doi:10.1152/ajpregu.00182.2014

48. Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnessi L, Carmina E. Androgens and hypertension in men and women: a unifying view. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):44. doi:10.1007/s11906-017-0740-3
49. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *Br J Pharmacol.* 2019;176(21):4208–4225. doi:10.1111/bph.14624
50. Corrigan FE, Al Mheid I, Eapen DJ, Hayek SS, Sher S, Martin GS et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol.* 2015;194:94–99. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.065
51. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* 2010;18(12):598–602. doi:10.1007/s12471-010-0841-y
52. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):514–520. doi:10.2337/diacare.28.3.514
53. 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
54. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6(Suppl1):60–75. doi:10.1016/j.genm.2009.02.002
55. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;5:241. doi:10.3389/fendo.2014.00241
56. Salas-Salvado J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism.* 2007;56(11):1486–1492. doi:10.1016/j.metabol.2007.06.014
57. Lopez-Jaramillo P. The role of adiponectin in cardiometabolic diseases: effects of nutritional interventions. *J Nutr.* 2016;146(2):422–426. doi:10.3945/jn.114.202432
58. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288–1299. doi:10.1001/jama.295.11.1288
59. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018;15:45–55. doi:10.1016/j.molmet.2018.05.008
60. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):885–893. doi:10.1210/jc.2010-2061
61. Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Novel and traditional lipid profiles in metabolic syndrome reveal a high atherogenicity. *Sci Rep.* 2019;9(1):11792. doi:10.1038/s41598-019-48120-5
62. Magkos F, Mittendorfer B. Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):245–265. doi:10.1016/j.ogc.2009.03.001
63. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalauova I, Cupples LA, Parise H et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem.* 2004;50(7):1189–1200. doi:10.1373/clinchem.2004.032763
64. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2007;192(1):211–217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.007
65. Аметов А. С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. М.: Гэотар-Медиа, 2019. Т. 1. 384 с. [Ametov AS. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy: a training manual. M.: Geotar-Media, 2019. Vol. 1. 384 p. In Russian].
66. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
67. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–2642. doi:10.1016/s0140-6736(17)32129-3
68. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obes Metab.* 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70. In Russian].
69. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
70. Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Does waist circumference predict diabetes and cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardio metabolic risk factors? *Diabetes Care.* 2007;30(12):3105–3109. doi:10.2337/dc07-0945
71. Korhonen PE, Jaatinen PT, Aarnio PT, Kantola IM, Saaresranta T. Waist circumference home measurement — a device to find out patients in cardiovascular risk. *Eur J Public Health.* 2009;19(1):95–99. doi:10.1093/eurpub/ckn090
72. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition.* 2005;21(9):969–976. doi:10.1016/j.nut.2005.01.007
73. Peer N, Lombard C, Steyn K, Levitt N. Utility of waist-to-height ratio as an Indicator of cardio-metabolic risk compared with routinely used adiposity indices. *J Hypertens.* 2018;36(Suppl 1):e85. doi:10.1097/01.hjh.0000539210.78354.b9
74. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–286. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
75. Kanter R, Caballero B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr.* 2012;3(4):491–498. doi:10.3945/an.112.002063
76. Oza-Frank R, Cunningham SA. The weight of US residence among immigrants: a systematic review. *Obes Rev.* 2010;11(4):271–280. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00610.x
77. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
78. Wu SH, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(6):375–384. doi:10.1007/s10654-010-9459-z
79. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis. *Am J Med.* 2006;119(10):812–819. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.031

80. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(1):49–55. doi:10.1007/s00125-005-0063-9

81. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jegu B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2381–2387. doi:10.2337/dc07-0186

82. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973–1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4

83. Kuk JL, Ardern CI. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2457–2461. doi:10.2337/dc10-0942

84. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M et al. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):69–74. doi:10.2337/dc07-1244

85. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1389–1391. doi:10.2337/dc08-0194

86. Aspary KE, Van Horn L, Carson JAS, Wylie-Rosett J, Kushner RF, Lichtenstein AH et al. Medical nutrition education, training, and competencies to advance guideline-based diet counseling by physicians: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(23):e821–e841. doi:10.1161/CIR.0000000000000563

87. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019;8:370. doi:10.12688/f1000research.17122.1.88

88. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611–619. doi:10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00009

89. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56415. doi:10.1371/journal.pone.0056415

90. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225. doi:10.1177/1753944717711379

Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Ленец Елизавета Анатольевна — лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Чулков Владислав Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Гаврилова Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Минина Елена Евгеньевна — старший лаборант кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ;

Жданова Ольга Вячеславовна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ.

Author information

Vasily S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Elizaveta A. Lenets, Laboratory assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Vladislav S. Chulkov, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

Elena S. Gavrilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University;

Elena E. Minina, Senior Laboratory Assistant, Department of Pediatrics, South Ural State Medical University;

Olga V. Zhdanova, 6th year student, Medical Faculty, South Ural State Medical University.