МАТОСЯН КАРИНА АКОПОВНА

ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 15-25ЛЕТ

Специальность 14.03.03 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководители:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Гуревич Константин Георгиевич

Доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор

Мкртумян Ашот Мусаелович

Официальные оппоненты:

- 1. **Ачкасов Евгений Евгеньевич** доктор медициинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»(г.Москва).
- 2. **Концевая Анна Васильевна** доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально-экономического анализа риска хронических неинфекционных заболеваний, ведущий научный сотрудник «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» (г.Москва).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Защита состоится «17» января 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: http://dissovet.rudn.ru).

Автореферат разослан «_	>>>		2017 г.
-------------------------	-----	--	---------

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.06, к.м.н.

Горячев Вячеслав Александрович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия отчетливо проступила неблагоприятная тенденция изменения образа жизни: снижение физической активности, частые психо-эмоциональные стрессы, переедание, рост потребления фастфуда. Все это привело к распространению ожирения не только среди взрослого населения, но и в группе детей и подростков (Takimoto H. И соавт. 2004;). По данным BO3 в 2014г. избыточный вес имелся больше чем у каждого третьего взрослого (39%) в возрасте от 18 лет во всем мире. С 1980 по 2014 гг. распространенность ожирения в мире увеличилась более чем в два раза, при этом ожирение было диагностировано у 11% мужчин и 15% женщин (более полумиллиарда взрослых). Кроме того, в 2015 г. порядка 42 миллионов детей во всем мире в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или страдали ожирением, что означает, что за 15 цифра 11 последние лет эта увеличилась на миллионов. (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/curtail-sugary-drinks/ru/)

По состоянию на 2014 г., в России избыточный вес был отмечен у 48% граждан старше 18 лет, в том числе ожирение — у 21%, (данные Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения в 28 регионах РФ). По данным Росстата на 2015 год, доля людей с диагнозом «Ожирение» в возрастной группе 15–17 лет оказалась на 9% больше, чем среди взрослых.

Ожирение в пубертатном периоде вызывает опасения и требует к себе большего внимания еще и по той причине, что до наступления половой зрелости происходит гиперплазия жировой ткани, а не гипертрофия, как в зрелом возрасте. То есть у детей и подростков происходит пролиферация адипоцитов, увеличивается их общее количество, и борьба с ожирением в более зрелом возрасте усложняется в разы.

Необходимость начинать терапию ожирения как можно раньше позволила подключать к лечению ожирения у детей в РФ помимо диеты и физических нагрузок лекарственные средства: метформин и орлистат, начиная с 10 лет.

Тем не менее, данные о распространении эпидемии ожирения указывают на малую эффективность предпринимаемых мер. В доступной литературе практически нет работ, посвященных комплексному обследованию лиц 15-25 лет с нарушением массы тела для определения совокупной роли семейного анамнеза, привычек питания и физической активности в формировании жировой ткани и характера метаболических изменений. Проведение подобной работы является перспективным в аспекте ранней диагностики и профилактики ожирения и свидетельствует о необходимости данного исследования.

Цель исследования:

Выявление индивидуальных факторов риска нарушения массы тела в возрастной группе 15-25 лет с разработкой путей профилактики данных нарушений и их осложнений.

Задачи исследования:

- 1) Выявить предикторы развития нарушения массы тела у лиц 15-25 лет.
- 2) Установить возможность использования биоимпедансометрии для выявления группы риска развития метаболического синдрома
- 3) Оценить ассоциацию лептина и грелина с формированием избытка массы тела у лиц 15-25 лет.
- 4) Определить особенности углеводного обмена у лиц 15-25 лет при развитии избытка массы тела
- 5) Разработать алгоритм профилактики нарушения массы тела.

Научная новизна.

У лиц 15-25 лет выявлена ассоциация окружности шеи и отягощенного семейного анамнеза по ожирению. Получены данные по возрастной динамике грелина. Показана связь грелина с содержанием жировой ткани и возрастом. Продемонстрированы изменения на молекулярном уровне у подростков 15-25 лет

с избыточным содержанием жировой ткани при нормальном индексе массы тела (ИМТ). Выявлена ассоциация отношения грелин/лептин и нарушения массы тела, а также, характер изменения этого показателя у обоих полов при избытке жировой массы. Выявлены сопутствующие субклинические изменения липидограммы, уровня мочевой кислоты при нарушении массы тела.

Практическая и теоретическая значимость.

Установлено преимущество метода биоимпендансного метода для оценки ожирения у лиц 15-25 лет. Полученные данные о высокой репрезентативности и биоимпендансного метода достоверности ДЛЯ определения избыточного накопления жировой массы позволяют рекомендовать их применение в рутинной практике врача, что будет способствовать более раннему выявлению избыточного накопления жировой ткани и позволит раньше и успешнее осуществлять профилактику ожирения. Благодаря лабораторному анализу выявлены скрытые метаболические нарушение сопутствующие избыточному содержанию жировой ткани при нормальном ИМТ. Это позволяет привлечь большее внимание к необходимости ранней профилактики ожирения. Подтверждена роль лептина и отношения грелин-лептин в формировании ожирения, с другой стороны, данные о значимой связи грелина с возрастом и ожирением указывают на необходимость дальнейшего углубленного исследования грелина, как регулятора скорости основного обмена.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой ретроспективное исследование случай-контроль. Изучены индивидуальные факторы, влияющие на нарушение массы тела у лиц в возрасте 15-25 лет обоих полов. Изучены анамнез жизни и семейный анамнез, антропометрические данные, характер питания, уровень физической акитвности. Проведена инструментальная диагностика на основе биоимпендансометрии (БИ). Дана оценка эффективности основных методов скрининга нарушения массы тела. Проведен лабораторный анализ крови участников исследования, выявлены

гормональные и метаболические нарушения в группе с нарушением массы тела. Исходя из полученных данных определена стратегия профилактики ожирения. При расчетах использованы методы статистики для подтверждения достоверности полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. В возрасте 15-25 лет для скрининга ожирения методом выбора является биоимпендансометрия, т.к. этот метод позволяет заподозрить метаболические нарушения у лиц, имеющих избыток жировой массы, в том числе с нормальным ИМТ.
- 2. Уровень грелина в возрастной группе 19-25 лет достоверно ниже при избыточном содержании жировой ткани, чем при нормальной массе тела. Данная особенность не сохраняется в возрастной группе 16-18 лет. Уровень лептина в обследованной популяции является маркером избыточного содержания жировой ткани в большей степени у лиц женского пола.
- 3. У обследованного контингента с избыточной массой тела и ожирением соотношение грелин/лептин достоверно меняется в зависимости от содержания жировой массы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на комплексности проведенных клинического, инструментального лабораторного исследований, объеме выборки на достаточном И статистического анализа данных, на формировании групп исследуемых для инструментального и лабораторного этапов работы на основе принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на следующих научных конференциях:

Теория и практика современной медицины. Межвузовская конференция с международным участием, посвященная 70-летию победы в Великой Отечественной войне, МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Москва 2015 г.

Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Международная научно-практическая конференция. Красноярск 2015 г.

Ежегодные чтения памяти основателя пермского здравоохранения доктора Ф. X. Граля. Пермь 2017г.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», патологической физиологии, эндокринологии и диабетологии, фармакологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, кафедры общей патологии РНМУ им. Н.И. Пирогова, 29 сентября 2016 г.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором лично проведено клиническое и инструментальное обследование 200 участников исследования; проведен анализ результатов осмотра, анкетирования, инструментальной и лабораторной диагностики; проведены расчеты по выявлению чувствительности и специфичности биоимпендансного метода в оценке ожирения по сравнению с ИМТ; взяты 210 образцов сыворотки крови для выполнения лабораторных исследований; проведена статистическая обработка полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных тематических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для изложения основных результатов диссертационных работ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит введения, 4 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических литературы, включающего 158 публикаций рекомендаций И списка отечественной и зарубежной литературе. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 16 рисунками и 4 схемами.

Номер государственной регистрации темы 01200906311.

Основное содержание работы

В главе «Обзор литературы» освещены современные представления об ожирении, учитывающие 4 основных аспекта: распространенность, метаболическая активность жировой ткани, методы оценки состава и содержания жировой ткани в организме, а также существующих методах лечения и профилактики ожирения. Сделано заключение о целесообразности данного исследования.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были проведены комплексные лабораторные, инструментальные и клинические исследования.

На первом этапе была проведена работа по скринингу добровольцев, желающих участвовать в исследовании. На этапе скрининга использовали: анкеты ВОЗ для оценки уровня физической активности, анкеты ВОЗ для оценки качества питания, аппарат для измерения артериального давления крови (OMRON M6 Comfort), весы медицинские, ростомер медицинский, аппарат для определения состава тела АБС-01 Медасс, жироанализатор Omron BF 306, жироанализатор Omron BF 508, персональный компьютер. На первом этапе участвовало 200 человек.

На втором этапе были проведены: антропометрическое исследование, измерение АД и биоимпендансометрия, с последующей рандомизацией участников. В соответствии с принципами доказательной медицины были сформированы 3 группы пациентов в зависимости от содержания жировой ткани: недостаток, норма и избыток; принимая во внимание малую численность группы с недостатком жировой ткани, на втором этапе исследование включало группы с нормальным и избыточным содержанием жировой ткани. На завершающем этапе был осуществлен забор 2 пробирок крови у каждого участника исследования для приготовления 3 образцов сыворотки и дальнейшего лабораторного анализа; общее число участников 2 этапа — 70; общее количество образцов сыворотки —

210 единиц.

Забор крови осуществлялся в специально оборудованных процедурных кабинетах с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Кровь из пунктированной вены забиралась в пробирку (VACUETTE Z Serum Sep Clot Activator, Австрия), предварительно промаркированную в соответствии с кодом участника, после чего проводилось центрифугирование крови (центрифуга фирмы "Backmann", США; в течение 10-15 минут при 3500 об/мин). Гормональное исследование образцов крови проводилось в день забора крови из вены ГБУЗ Московский Клинический Научный специализированной лаборатории Центр имени А.С. Логинова ДЗМ на автоматизированном гормональном анализаторе BECKMAN COULTER Acces 2, США и KONELAB PRIME 60 ISE Thermo Fisher Scientific, США, с обязательной предварительной калибровкой и контролем каждого исследования. Полученные результаты заносили в таблицу Excel и подвергали статистической обработке. Для статической оценки полученных параметров использовали U-критерий Вилококсона-Манна-Уитни и корреляционный анализ Кенделла. Все данные представлены в таблицах в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Достоверные отличия установлены с уровнем значимости р <0,05.

Оценка репрезентативности и статистический анализ результатаов исследования

Необходимый объем выборки рассчитывали по формуле:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{e^2}$$

где — n- необходимое число наблюдений, p- вероятность встречаемости признака, z- нормированное отклонение (1,96 для уровня значимости 0,05), e — допустимая ошибка (0,1 для уровня значимости 0,05).

Подстановка в данную формулу различных вариантов встречаемости р дало следующий расчет минимального количества наблюдений: 96 для p=0,5; 80 для p=0,3; 61 для p=0,2. На первом и втором этапе исследования не была известна априорная частота встречаемости признака, поэтому она была принята за 0,5 (как

дающая максимально возможный объем выборки). Кроме того, т.к. предполагалось попарное сравнение полученных параметров, то минимальный объем выборки был увеличен вдвое — таким образом, минимальное число наблюдений составило 96*2, т.е. 192.

Результаты собственных исследований

полученных данных клинического И инструментального исследований позволила выявить некоторые гендерно-возрастные отличия. Как видно из таблицы 1, у девушек достоверно большее содержание общей жировой массы, тогда как доля висцерального жира значимо больше у лиц мужского пола. Помимо этого, средний показатель содержания жира в организме в популяции девушек превосходил норму (28%). В исследовании также было отмечено, что с 17 лет начинается увеличение содержания висцеральной жировой ткани в обеих (таблица 2). При гендерных группах ЭТОМ как критический должен рассматриваться возраст 18 лет.

 Таблица 1

 Различия в формировании жировой ткани в зависимости от пола

Показатель	Юноши	Девушки
Общее содержание жировой ткани (%)	18,9±8,4*	31,7±9,2
Содержание висцеральной жировой ткани (%)	3,03±0,3*	2,10±0,5

Примечание к таблице 1. Знаком «*» отмечены дотоверные отличия от группы девушек при p < 0.05.

Табл	ица 2.
Различия в содержании жировой ткани в зависимости от возраста	ı

возраст	ОЖТ (%)	ВЖТ (%)
15 лет	15,27±5,74	0,57±0,13
16 лет	32,5±14,1	0,53±0,09
17 лет	29,4±11,2	1,0±0,54
18 лет	24,3±7,9*	3,07±1,79*
19 лет	35,7±8,2*	3,0±1,65*
20 лет	33,05±5,3*	4,01±1,51*
21 год	29,3±4,5*	3,3±1,11*
22 года	28,8±8,85*	3,1±1,0*

Примечание к таблице 2. ОЖТ – общая жировая ткань, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, знаком «*» отмечены достоверные отличия от группы 15 лет при р <0,05.

Для оценки специфичности использовали формулу
$$Sp = \frac{\text{TN}}{\text{D}} * 100\%,$$

где TN истинно отрицательные случаи (нормальный или низкий процент ОЖТ), D - участники с нормальным или низким ИМТ.

Среди участников число девушек с недостатком и нормальным содержанием жировой ткани (ЖТ) составило среди девушек 32 человека, среди юношей 23 человека. Низкое и нормальное значение ИМТ у девушек и юношей было выявлено у 57 и 25 человек, соответственно. $Sp = \frac{55}{82} * 100\%$, Sp = 67%

Для оценки чувствительности была использована формула

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} * 100\%,$$

где TP истинно положительные случаи (высокий процент ОЖТ), FN – ложноотрицательные результаты ИМТ (избыточное содержание ОЖТ при нормальном ИМТ).

Среди участников число девушек с избыточным содержанием ЖТ составило 45 человек, среди юношей 12 человек. Число ложноотрицательных результатов среди всех исследованных составило 25. Таким образом, имеем:

$$Se = \frac{57}{57+25} * 100\%, Se = 65\%,$$

Т. о., чувствительность ИМТ, ровно как и специфичность, уступают БИ в определении истинного ожирения. Учитывая, что главной целью работы является определение риска, развития ожирения, то в дальнейшем распределение обследуемых по группам было осуществлено на основании результатов БИ.

При использовании биоимпендансного метода была выявлена высокая степень корреляции результатов определения содержания жировой ткани с помощью обоих приборов «Медасс» и «Отво ВБ 506» для БИ (r=0,98 табл. 3.8). В тоже время наблюдается корреляция средней силы результатов БИА с ИМТ (r=0,78÷0,79), что может являться свидетельством того, что ИМТ не позволяет учитывать индивидуальнее особенности сложения тела.

Наблюдается слабая корреляция ИМТ и общего содержания холестерина (r=0,52). Содержание холестерина коррелирует с уровнем триглицеридов с r=0,77 (таблица 3).

 Таблица 3.

 Корреляционные взаимосвязи изучаемых параметров

	МЕДАСС	Omron	ИМТ	ОТ/ОБ	XC
Omron	0,98	1	0.79	0,16	0,44
ИМТ	0,78	0,79	1	0,45	0,52
ОТ/ОБ	0,30	0,16	0,45	1	0,37
XC	0,40	0,44	0,52	0,37	1
ТΓ	0,31	0,32	0,24	0,11	0,77

Примечание к таблице 3: Жирным шрифтом выделены значимые корреляции с p<0,05. ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер. XC- холестерин, ТГ-триглецириды.

С практической точки зрения, различные подходы к измерению содержания жировой ткани, имеют смысл, если они позволяют давать клинический прогноз.

Исходя из этого, обследованных разделили на 2 подгруппы: с нормальным уровнем холестерина (до 5 ммоль/л) и высоким. Оказалось, что по всем методикам оценки жировой ткани получены достоверные различия (таблица 4), что позволяет использовать любую из них в клинике.

Таблица 4. Сравнение средних значений для обследованных в зависимости от уровня холестерина крови (среднее±стандартное отклонение)

П	Показатели в исследуемых группах			
Показатели различных антропометрических методов	Нормальный уровень холестерина	Высокий уровень холестерина	p	
Содержание жира, %	27,1±5,7	35,3±8,5	0,04	
(Медасс)				
Содержание жира, %	29,5±6,6	39,6±9,2	0,02	
(Omron BF 508)				
ИМТ, кг/м ²	22,3±2,2	32,3±8,6	0,01	
ОТ/ОБ	0,712±0,059	0,890±0,129	0,01	

Примечание к таблице 4: ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

Таким образом, оба исследованных прибора БИА дают сопоставимые результаты, имеющие клиническое значение.

Влияние индивидуальных факторов на риск развития ожирения. повышенное содержание общей жировой ткани связано с характером питания, а уровень физической активности достоверно взаимосвязано с количеством висцерального жира в организме. Как видно из данных таблицы 5, характер физической активности влияет на количество висцерального жира. Так ВЖТ достоверно выше в группе с низкими показателями физической активности. Помимо этого, высокое содержание висцеральной жировой ткани сочетается с более высоким САД и ДАД. (таблица 5).

Таблица 5. Сходимость результатов антропометрических измерений и физической активности.

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Bec	64,8 ±15,6	$65,42 \pm 12,63$	0,90
ТЖО	$33,6 \pm 15,25$	$25,40 \pm 10,49$	0,35
ВЖТ	0.94 ± 0.43	$3,31 \pm 2,12$	0,01
ИМТ	$22,10 \pm 2,93$	$22,61 \pm 3,57$	0,67
САД	121,19 ±2,64	$136,23 \pm 6,58$	0,009
ДАД	69,188±3,54	79,0 ±5,54	0,002
ЧСС	78,18 ±14,42	$84,08 \pm 15,2$	0,29

Примечание к таблице 5. О. – окружность, Группа 1 – сбалансированное питание \pm стандартное отклонение, Группа 2 – частое употребление фаст-фуда \pm стандартное отклонение.

Влияние семейных случаев артериальной гипертонии (АГ) на риск развития ожирения. По данным анамнеза всего было зарегистрировано 34 случаев АГ у членов семьи участников. Среднее значение САД и ДАД в группе с отягощенным анамнезом составило 129±18,41 мм рт ст и 76±7,83 мм рт ст, соответственно. Но отличий этих показателей от группы без отягощенного анамнеза не было выявлено. Последующий расчет показал отсутствие значимых корреляций с такими параметрами как ОЖТ и ВЖТ. В то же время, в группе с отягощенным анамнезом достоверно больше окружность талии: 75±1,7 см против 70,3±6,7 см. Связь ожирения с наличием и отсутствием семейных случаев сахарного диабета 2 типа. Всего по данным анамнеза было зарегистрировано 58 случаев СД2 у членов семьи участников. В результате вычислений была обнаружена сходимость показателей веса при рождении (г): в группе с отягощенным анамнезом по СД2 он был достоверно ниже (3714,76±514 против 3277,89±535). Достоверной связи с ОЖТ или ВЖТ и семейными случаями СД2 выявлено не было. Однако следует отметить, что среднее значение в группе с отягощенным анамнезом было выше: 2.7% против 2,2%. Связь семейных

случаев инфаркта миокарда с риском развития ожирения. Всего по данным анамнеза было зарегистрировано 55 случаев ИМ у членов семьи участников. Среднее значение ОЖТ в группе с отягощенным анамнезом составило 24%, а ВЖТ 2,9%, что больше, чем в группе без отягощенного анамнеза. Последующий расчет показал отсутствие значимых различий по большей части изучаемых параметров. Так не было выявлено связи ОЖТ и семейными случаями ИМ, но была выявлена тенденция к более высокому содержанию ВЖТ в группе с отягощенным анамнезом. Так же не было зарегистрировано качественной связи с уровнем АД и ЧСС. Но получены достоверно более высокие показатели ИМТ и веса в группе с отягощенным анамнезом (20,6 кг/м²±0,78 в группе без отягощенного семейного анамнеза против 22,17 кг/м $^2\pm 0$,7 в группе с отягощенным семейный анамнезом). Связь отягощенного онко-анамнеза с риском развития ожирения. По данным анкетирования было выявлено 12 случаев онкологических заболеваний у ближайших родственников участников исследования. Данные статистической обработки, как и у предыдущих сравнений, не дали большого количества достоверных различий. Из всех параметров были обнаружены достоверно более высокие значения окружности талии в группе с отягощенным анамнезом (78,313см±6,95 против 68,0см±8,10). Связь семейных случаев ожирения на риск развития нарушения массы тела. Согласно полученным анамнестическим данным, у 41 участника был отягощен семейный анамнез по ожирению. При статистической обработке данных получили результаты, согласно которым, окружность шеи (см) достоверно меньше в группе без семейных случаев ожирения, чем в группе с ожирением (32,25 см ±4,84 против 40,02 см $\pm 2,08$).

Влияние избыточного содержания жировой ткани на различия биохимических показателей. Продолжая исследование, все участники были разделены по полу и наличию или отсутствию избытка ЖТ согласно БИ. У юношей обнаружена достоверная ассоциация содержания жировой ткани и показателей роста, веса, ИМТ. Также развитие ожирения вызывает изменение показателей липидограммы: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и

липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). ИМТ, вес, уровень холестерина и ТГ наблюдается на более низком уровне в группе без признаков избытка жировой массы по сравнению с юношами, имеющими избыток жира. Похожие отличия характерны и для девушек, с той лишь разницей, что помимо вышеописанных параметров достоверные изменения были выявлены в отношении базальной концентрации инсулина, лептина, мочевой кислоты (таблица 6).

Таблица 6. **Гендернообусловленные отличия изучаемых параметров**

		Юноши		Į	Ц евушки	
Изучаемые параметры	избыток ЖТ	N содержание ЖТ	р	N содержание ЖТ	избыток ТЖ	p
Возраст, лет	20,3±1,6	$20,8 \pm 2,17$	0,45	$20,28 \pm 3,3$	17,2± 3,4	0,106
Рост, см	183,0±7,4	177,7±5,7	0,01	165,7± 5,9 *	162,50± 7,0	0,361
Вес, кг	86,5±12,3	70,0±7,9	0,001	53,7±3,5*	75,2±11,1	0,003
ИМТ, кг/м ²	25±1,3	21±2,3	0,001	19,7±1,7	29,8±4,7	0,001
Грелин нг/мл	48,9±32	45,6±26	0,7	27,6±21,5	9,4±48,0	0,3
Лептин нг/мл	3,9±4,5	6,0±6,6	0,2	9,4±3,2*	40,6±20,3*	0,01
Инсулин мкМе/мл	6,5±4,6	7,4±10,06	0,7	6,05±1,8	13,4±6,5*	0,01
Отношение грелин/лептин	32,5±40,3	17,51±7,6	0,2	2,8±1,6	2,8±4,6*	0,9
Холестерин ммоль/л	4,6±0,5	5,2±0,67	0,01	4,4±0,5	5,5±1,0	0,03
ТГ ммоль/л	0,563±0,7	1,579±0,1	0,003	0,7±0,1	1,7112±0,3	0,002
ЛПНП ммоль/л	2,825±0,2	3,400±0,01	0,31	2,36±0,5	3,4112±0,5	0,002
ЛПВП ммоль/л	1,095±0,1	2,600±0,3	0,006	1,77±0,4	1,0675± 0,1	0,007
Мочевая кислота мкмоль/л		-		268,7±41	338,5±72	0,042
ВЖТ%	3,2±2,2	5,1±1,2	0,008		-	
ОЖТ%	22,4±4,7	12,4±6,2	0,02	23,01±3,8*	35,7±1,9*	0,0002

Примечание к таблице 6. ЛПНП- липопротеиды низкой плотности. Жирным шрифтом выделены отличия между группами, имеющими и не имеющими избыточную массу тела. p<0,05. N - нормальное. Пустые строки в таблице означают, что данные параметры не подвергались статистическому анализу.

На данном этапе анализа ни в одной из групп не было выявлено отличий по уровню грелина, хотя аналогичная разница для лептина была достоверной у девушек. Следует отметить, что эти два гормона рассматриваются как антагонисты. Отсутствие отличий по уровню грелина можно объяснить следующим:

- методика определения грелина на настоящий момент времени до конца не отработана, используется только в научных целях, референсные значения норм по поло-возрастному признаку отсутствуют. Возможно, точность и чувствительность метода не достаточна для выявления значимых различий;
- в изучаемых группах ожирение только начало формироваться (по данным анамнеза не более 5 лет). Вероятно, столь малая давность заболевания не результировала в значимых изменениях грелина.

ЖТ Влияние характера питания И содержания изменение биохимических показателей. На предыдущих этапах работы было показано, что наличие/отсутствие пол ожирения достоверно влияет на изменение биохимических и гормональных показателей. На данном этапе нас заинтересовало как питание и распределение ЖТ влияет на метаболические маркеры ожирения у лиц 15-25 лет. Результаты представлены в таблицах 7 и 8.

Наличие ожирения значимо связано с изменениями таких показателей как холестерин, мочевая кислота, ЛПВП, лептин. В группе с нормальным содержанием ЖТ средний возраст был значимо выше, чем в группе с высоким содержанием ЖТ. Напротив, ЛПВП, мочевая кислота, холестерин, лептин, процент ОЖТ, вес и ИМТ достоверно выше в группе с избыточным содержанием ЖТ по сравнению с нормальным (таблица 7). Проведенные исследования с гендернообусловленным формированием групп анализа позволили выявить значимые отличия среди большинства изучаемых параметров. У юношей наблюдаются достоверно более высокие показатели роста, веса, отношения грелин/лептин и мочевой кислоты. У девушек отмечено значимо большее содержание ОЖТ, лептина, глюкозы крови, ТТГ и ИМТ.

Таблица 7. Связь содержания жировой ткани с метаболическими нарушениями в общей выборке

Исследуемые	Содержание х	кировой ткани	
параметры	Нормальное	Избыточное	p
Возраст, лет	20,78±2,308	$19,1 \pm 2,85$	0,018
Рост, см	175,91±7,2	175,2±12,4	0,7
Вес, кг	67,5±9,46	82,2±12,8	0,0002
ИМТ, кг/м ²	21 ±1,52	27,0 ±4,04	0,0001
Жировая ткань %	14±6,8	23±10,6	0,0003
Грелин нг/мл	45,6±31,5	46,7±35,2	0,90
Лептин нг/мл	4,7±2,7	19,1±11,6	0,005
Отношение грелин/лептин	28,3±18,5	11,9±8,3	0,07
Холестерин ммоль/л	4,5±0,51	5,3±0,8	0,0002
Мочевая кислота мкмоль/л	268±41,7	352±80,1	0,02
ЛПВП ммоль/л	2,0±0,5	1,07±0,17	0,0004
HOMA-IR	1,57±1,9824	1,94±1,51	0,451
Инсулин мкМе/мл	$7,2 \pm 4,28$	9,16 ±6,32	0,393
Глюкоза ммоль/л	4,75±0,4	4,79±0,347	0,721

Примечание к таблице 7: достоверные различия между группами выделены жирным шрифтом.

Не были обнаружены гендерные различия в уровне грелина, инсулина, индекса НОМА и показателей липидного спектра (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Однако, следует отметить, что в отношении ЛПВП и триглицеридов была отмечена тенденция к отличию средних показателей (p=0,59 и 0,6 соответственно).

Таблица 8 Связь содержания характера питания с метаболическими нарушениями в общей выборке

Иоодолиомио	Пита	ание	p
Исследуемые параметры	Рациональное	Нерационально е	
Возраст, лет	20,7±2,8	20,00±2,4	0,27
Рост, см	174,11±7,9	176,7±9,7	0,24
Вес, кг	67,9±0,09	75,00±3,4	0,02
ИМТ, кг/м ²	21,7±0,1	23,7±1,9	0,02
Жировая ткань %	17,3±8,5	17,6±9,4	0,9
Грелин нг/мл	42,5±25,7	48,3±36,4	0,4
Лептин нг/мл	8,9± 6,1	9,5±7,5	0,8
Отношение грелин/лептин	28,6±45,7	19,1±22,5	0,2
Холестерин ммоль/л	4,7±0,8	4,9±0,6	0,2
Мочевая кислота мкмоль/л	273,7±32	349,0±72,9	0,04
ЛПВП ммоль/л	1,8±0,6	1,3±0,5	0,06
HOMA-IR	1,55±1,1	1,78± 1,12	0,61
Инсулин мкМе/мл	$6,67\pm3,3$	8,63±4,5	0,35
Глюкоза ммоль/л	4,8167	4,7±0,34	0,40

Примечание к таблице 8: достоверные различия между группами выделены жирным шрифтом.

Первоначально, при анализе выборки достоверной корреляции грелина не было обнаружено ни для одного параметра: пол, характер питания, содержание жировой ткани, отягощенный анамнез. Однако была обнаружена корреляция показателя лептин/грелин в выборке, разделенной по полу: у девушек данный показатель достоверно выше. Таким образом, было сделано предположение, что уровень грелина может достоверно меняться в зависимости от содержания жировой ткани, но для оценки этих изменений необходимо формирование более узких рамок выборки.

Для детального анализа участников исследования разделили по возрасту с шагом в 3 года и по наличию или отсутствия избытка массы тела (таблица 9) Как

видно, во всех возрастных группах концентрация грелина при избытке массы тела достоверно ниже, чем при нормальном содержании жировой ткани, но имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Отношение лептин/грелин оказалось достоверно больше при наличии избытка массы тела во всех возрастных группах.

Таблица 9 Возрастная динамика изменения изучаемых параметров (общая выборка)

	16-	6-18 лет 19-		19-21 лет		25 лет
Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Лептин нг/мл	$12,3\pm0,8^{2,3}$	26,4±3,2* ^{2,3}	17,3±1,5 ¹	4,0±0,6 ¹	17,3±2,7 ¹	4,7±0,7 ¹
Грелин нг/мл	$21,8\pm1,2^{2,3}$	$33,5\pm2,4^{*2,3}$	53,9±3,9 ¹	44,8±3,9* ^{1,3}	64,1±8,3 ¹	55,4±3,6* ^{1,2}
Грелин/ лептин	$1,9\pm0,1^{2,3}$	11,01±1,97* ^{2,3}	3,7±0,3 ¹	26,1±3,3* ^{1,3}	4,5±0,2 ¹	39,4±6,6* ^{1,2}

Примечания к таблице 9: Группа 1 - нормальная масса тела, группа 2 — избыточная масса тела и ожирение; р<0,05: * - отличия между группами с нормальным и избыточным весом; 1,2,3 — отличия от соответствующей возрастной группы

Таким образом, можно сделать вывод о том, что роль грелина в ожирении у подростков менее значима, чем у взрослых. Вероятно, в возрасте старше 18 лет включаются такие адаптивные реакции как подавление грелина, что ведет к подавлению аппетита на центральном уровне через ядра гипталамуса. Тем не менее, сниженная концентрация грелина может приводить к замедлению метаболизма, действуя опосредованно, через гормон роста. Таким образом, подавление грелина может быть с одной стороны защитной адаптивной реакцией и одним из звеньев в порочном круге ожирения, с другой. Отмечена инверсия плазменной концентрации лептина с возрастом: при нормальном содержании жировой ткани – рост показателя, при избыточном– снижение), грелин с возрастом растет быстрее в группе с нормальным весом, отношение грелин/лептин больше и быстрее растет в группе с избытком, НОМА отличается только в 15-18 лет, инсулин существенно выше в группе с избытком в возрасте 15-18 лет, ТГ – инверсия: 15-18 больше в группе с избытком, 19-21 – ниже, 22-25

– выше, ЛПНП – выше в группе с избытком; мочевая кислота неизменно выше в группе с избытком жировой ткани. Выше было показано, что результаты исследования позволяют судить о наличии «точки отсчета» в формировании висцеральной жировой ткани у подростков. По достижении 18 лет, независимо от уровня физической активности, повышается доля висцерального Наблюдаемая «интактность» подростков до возраста 18 лет оказалась одним из наиболее заинтересовавших нас результатов. То есть при незначительных погрешностях в диете и относительно невысокой физической активности, подростки до 18 лет не продемонстрировали избыточного содержания ЖТ и отклонений в биохимическом анализе крови. Метаболические нарушения при сохранении низкой физической активности, неправильном питании, реализуются в более позднем возрасте. Таким образом, отсутствие значимого снижения грелина при избытке жировой ткани в возрасте до 18 лет так же указывает на существование дополнительных механизмов саморегуляции и «ускользания» от неблагоприятных экзогенных и наследственных факторов. Так как большинство обследованных на третьем этапе были юноши, то расчет повторили с шагом 3 года отдельно для представителей мужского пола (таблица 10).

Таблица 10 **Возрастная динамика изменения изучаемых параметров (юноши)**

Параметр	16-18 лет		16-18 лет 19-21 лет		22-25 лет	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 1 Группа 2		Группа 2
Лептин	$9,34\pm0,5^3$	15,08±2,8* ^{2.3}	10,98±1,6 ³	3,94±0,59*1	20±1,19 ^{1,2}	3,32±0,35*1
Грелин	17,1±0,4 ^{2.3}	38,56±2,81* ^{2,3}	33,12±2,25 ^{1,3}	45,89±0,38* ¹ ,	67,93±2,8 ^{1,2}	56,84±3,7* ^{1,2}
Грелин/ лептин	$2,02\pm0,1^{2,3}$	16,71±2,42* ^{2,3}	4,1±0,34 ¹	26,90±3,34* ¹ ,	4,46±0,31	42,13±6,7* ^{1,2}

Примечания: Группа 1 нормальная масса тела, группа 2 — избыточная масса тела и ожирение; р<0.05: * отличия между группами с нормальным и избыточным весом, 1.2.3 — отличия от соответствующей возрастной группы.

Как видно из таблицы 10, по мере взросления концентрация грелина возрастает. При этом в возрасте 18-25 лет концентрация грелина положительно коррелирует с содержанием жировой ткани, а в возрастной группе 22-25

наоборот, в группе с избытком жировой ткани концентрация грелина ниже чем в группе с нормальным содержанием жира. Отношение грелин/лептин достоверно повышается у юношей с избытком жировой ткани по сравнению с нормальной массой тела во всех трех возрастных группах. Максимальное значение этого показателя отмечено в старшей из исследованных групп — 22-25, надо заметить, что такая динамика прослеживается как среди юношей, так и в общей выборке.

Таким образом, отношение грелин/лептин в полной мере может рассматриваться как маркер избыточного содержания жировой ткани в возрастной группе 18-25 лет. Так как лептин и грелин являются реципрокными гормонами, ответственными за пищевое поведение — изменение этого показателя косвенно демонстрирует нарушение пищевого поведения.

Описанное ранее предположение о том, что подавление грелина при ожирении может быть с одной стороны защитной адаптивной реакцией в виде подавления аппетита, и одним из звеньев в порочном круге ожирения с другой (замедление основного обмена), справедливо как для общей выборки, так и отдельно для юношей. Таким образом, можно предположить, что супрессия плазменной концентрации грелина при ожирении формируется постепенно, зависит от возраста и оказывает прямое влияние не только на аппетит, но и скорость метаболизма (рисунок 1).

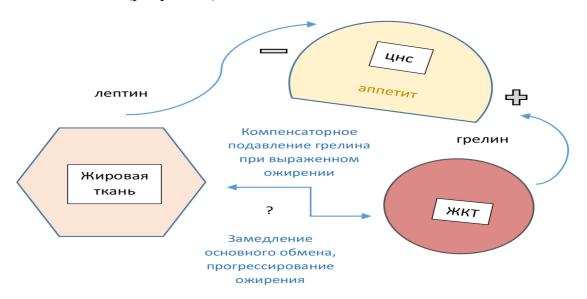


Рисунок 1. Реципрокное действие грелина и лептина при ожирении.

Примечание к рисунку 5: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЦНС – центральная нервная система, «-» подавление, «+» - стимуляция.

Лептин. В исследовании плазменная концентрация лептина у участников с избыточным содержанием ЖТ была достоверно выше по сравнению с контрольной группой. У людей, страдающих ожирением, уровень лептина должен быть достаточно высок, чтобы подавить аппетит и ускорить метаболизм. Однако, этого не происходит, вероятно, в результате сформированной резистентности к лептину и дефицита центрального лептина. Помимо этого, получены данные о том, что у девушек уровень лептина плазмы достоверно выше чем у юношей независимо от содержания ЖТ, что так же согласуется с данными других авторов. При сравнении девушек с избытком и нормальным содержанием ЖТ получили результаты идентичные общей выборке: при ожирении уровень лептина возрастает, в норме снижается. Повышенный уровень лептина значимо был связан с гиперинсулинемией. Наше исследование подтверждает, что уровень базального лептина зависит от пола и количества жировой ткани в организме.

В Биохимические маркеры. рамках исследования были биохимические показатели, входящие в симптомокомплекс метаболического синдрома. Проанализировав результаты, была отмечена следующая тенденция: более высокие показатели атерогенной фракции липидов (ЛПНП, ТГ) в группе с более высоким содержанием жировой ткани по сравнению с нормой. Так, уровень холестерина значимо повышался вместе с приростом ОЖТ. Одновременно с этим отмечено: снижение ЛПВП у полных лиц по сравнению с участниками, имеющими нормальное количество ЖТ. Также, выявлено достоверное повышение уровня мочевой кислоты при ожирении и нерациональном питании. Необходимо отметить, что и в той и в другой группе концентрация мочевой кислоты не превышала референсных значений, но четко прослеживающаяся тенденция к повышению быть предвестник формирующегося может расценена как метаболического синдрома.

Таким образом можно сделать вывод, что при ожирении метаболические изменения формируются уже в возрасте 18 лет, тогда как клинически они требуют

более длительного развития. Из чего следует, что негативное влияние ожирения на здоровье обратимо лишь до определенного возраста.

Основными направлениями в профилактике ожирения и его лечении стоит считать 3 вектора:

- Пересмотр критериев постановки диагноза в сторону его ужесточения
- Ранний скрининг и старт терапии избыточного содержания жировой ткани.
- Широкую пропаганду здорового образа жизни. Создание общественных зон для занятий спортом.

При этом более жесткие рамки позволят обратить внимание на проблемы со здоровьем у большего количества людей, с другой стороны освещенность этой проблемы простимулирует часть граждан нормализовать свои питание и диету, рационализировать физическую активность, что в будущем приведет к снижению распространения ожирения и ассоциированных с ним состояний.

выводы

- 1. Предиктором развития ожирения среди лиц 15-25 лет является отягощенный семейный анамнез: семейные случаи ожирения достоверно сочетаются с увеличением окружности шеи у обследованных. В группе с отягощенным семейным анамнезом по артериальной гипертонии показатели окружности талии достоверно (p<0,05) выше нежели в группе без отягощенного анамнеза.
- 2. У лиц 18-25 лет биоимпендансометрия, дополненная проведением лабораторных исследований выявляет метаболические нарушения: повышение уровня мочевой кислоты, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, лептина у лиц 18-25, имеющих избыток жировой массы, в том числе с нормальным индексом массы тела.

- 3. В возрастной группе 16-25 лет концентрация ацетилированного грелина возрастает по мере взросления. Уровень грелина в возрастной группе 19-25 лет достоверно ниже при избыточном содержании жировой ткани, чем при нормальной массе тела. Данная особенность не сохраняется в возрастной группе 16-18 лет. Уровень лептина в обследованной популяции является маркером избыточного содержания жировой ткани, в большей степени у лиц женского пола.
- 4. В исследованной группе с избыточной массой тела и ожирением соотношение грелин/лептин достоверно меняется в зависимости от содержания жировой массы.
- 5. У обследованного контингента избыток массы тела и ожирение, наиболее выраженный у лиц женского пола в возрасте 15-25 лет приводит к значимому повышению уровня инсулина без формирования инсулинорезистентности.
- 6. Для эффективной профилактики ожирения необходим пересмотр критериев постановки диагноза в сторону его ужесточения, ранний скрининг и старт терапии избыточного содержания жировой ткани, пропаганда здорового образа жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. В возрасте 15-25 лет для скрининга ожирения следует применять биоимпендансный анализ, а не расчет ИМТ.
- 2. При выявлении биоимпендансометрией избыточного содержания жира в организме, необходимо исследование липидов плазмы и мочевой кислоты даже при нормальном показателе ИМТ, т.к. это даст возможность сформировать группу риска развития метаболического синдрома.
- 3. У лиц старше 18 лет в связи с наблюдаемым прогрессивным приростом висцеральной жировой ткани рекомендуется ведение здорового образа жизни с увеличение расхода энергии за счет физических нагрузок и ограничение потребления калорий с пищей.

Список опубликованных работ по теме диссертации В изданиях, рекомендованных ВАК РФ

- Матосян К.А., Пустовалов Д.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Молекулярные основы регуляции пищевого поведения// Молекулярная медицина. 2015. №1. С. 3-12
- 2. Архангельская А.Н., Стулина Д.Д., **Матосян К. А**., Оранская А.Н., Гуревич К.Г. Анализ сходимости значений некоторых оценок компонентного состава тела, полученных на двух приборах биоимпенданса // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №1. С. 62-7.
- 3. Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., **Матосян К.А.,** Оранская А.Н., Гуревич К.Г.. Ожирение: новый взгляд на старую проблему // Доказательная гастроэнтерология. 2016. Т.5, №1. С. 16-21
- Матосян К.А., Оранская А.Н., Пустовалов Д.А., Черпакова Е.В., Скотникова Ю.В., Бурдюкова Е.В., Анищенко А.П., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А. Особенности качественного состава жировой ткани в организме в пубертатном и постпубертатном возрасте с учетом пола, уровня физической активности и характера питания // Вопросы питания. 2015. Т.84, №5. С. 88-93

В других изданиях:

- 5. **Матосян К.А.,** Бурдюкова Е.В., Оранская А.Н., Гуревич К.Г. Влияние индивидуальных факторов развития на нарушения композиционного состава тела / Теория и практика современной медицины. Сборник тезисов межвузовской конференции МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва. 2015. С. 37-38.
- 6. Архангельская А.Н., Матосян К.А., Стулина Д.Д., Оранская А.Н., Дмитриева Е.А., Гуревич К.Г. Сравнение двух методов биоимпеданса./ Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Сборник тезисов международной конференции. Красноярск, 2015. С. 96-98.

Резюме. В представленной работе было проведено параллельное исследование антропометрических параметров, оценка особенностей формирования жировой ткани в период 15-25 лет представителей обоих полов c помошью метода биоимпендансомтерии (n=200), проведена оценка периферической чувствительности к инсулину, оценка липидограммы, нарушения пуринового обмена, маркеров пищевой аддикции и активности жировой ткани у лиц 18-25 лет, изучены индивидуальные особенности участников исследования. Полученные результаты выявили гормональные изменения и сопутствующие им субклинические нарушения пуринового и липидного обменов у лиц, имеющих избыток жировой ткани. Результаты исследования демонстрируют, что незначительный избыток жировой ткани, даже при нормальном ИМТ, в возрасте 18-25 лет формирует тенденцию к лептинорезистентности, снижению концентрации грелина, повышению атерогенных фракций липидов, нарушению пуринового обмена. Вкупе с неправильным питанием вышеописанные изменения имеют более выраженный характер. В зрелом возрасте подобное развитие событий может привести к таким последствиям как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, подагра и пр. Таким образом использование метода биоимпендансометрии для скрининга ожирения позволяет формировать группы риска развития метаболического синдрома в будущем.

Abstract. The study was based on the evaluation of anthropometric parameters, the features of fat tissue formation in both sexes aged 15-25 years by bioimipendans method (n=200). The peripheral sensitivity to insulin, the evaluation of the lipidogram, the violation of purine metabolism, food addiction markers and fat tissue activity in 18-25-year-old were also evaluated. The results obtained revealed hormonal changes and concomitant subclinical disorders of purine and lipid metabolism in persons with excess fat tissue. It was demonstrate that a slight excess of adipose tissue, even with normal BMI, at the age of 18-25 years forms a tendency to leptin resistance, decrease of ghrelin concentration, increase of atherogenic lipid fractions, violation of purine metabolism. Combined with malnutrition changes are more pronounced. Later, it can lead to a metabolic syndrome, type 2 diabetes, gout, etc. Thus, the use of the bioimipendans method for screening obesity allows us to form risk groups of the metabolic syndrome in the future.