

Метаболический синдром: аргументы «за» и «против»

Учамприна В.А.*, Романцова Т.И., Калашникова М.Ф.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, Москва
(ректор – член-корр. РАМН В.П. Глыбочко)

Резюме. Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание нарушенного углеводного обмена, абдоминального ожирения, дислипидемии и гипертензии, и связан с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данному вопросу, терминология, определение МС и пограничные значения для составляющих его критериев не определены. С точки зрения общественного здравоохранения и клинической практики, важно раннее выявление МС для предотвращения развития ССЗ и СД2. Данная обзорная статья отражает этапы развития концепции МС, выражает мнение авторов относительно современного взгляда на данную проблему и проводит анализ современных аргументов «за» и «против» в отношении использования диагноза МС в клинической практике. *Ключевые слова:* метаболический синдром, кардиометаболический риск, сердечно-сосудистый риск, риск развития сахарного диабета.

Metabolic syndrome: arguments pro's and con's

Uchamprina V.A.*, Romantsova T.I., Kalashnikov M.F.

Resume. Metabolic syndrome (MS) is a combination of impaired glucose metabolism, abdominal obesity, dyslipidemia, and hypertension and is associated with the development of type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CVD). Despite numerous studies on this subject, the terminology and the definition of MS as well as borderline values for its criteria are not defined. From the standpoint of public health and clinical practice, the early detection of MS is highly important in order to prevent the development of CVD and T2D. This review article reflects the stages of development of the concept of MS, expresses the opinion of the authors with respect to the modern view of the problem and analyzes of contemporary arguments "for" and "against" the use of MS diagnosis in clinical practice.

Keywords: metabolic syndrome, cardiometabolic risk, risk of diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases.

*Автор для переписки/Correspondence author – vera2k@mail.ru

«Синдром» (от греч. syndromê – скопление), согласно определению российского энциклопедического словаря, это «закономерное сочетание симптомов, обусловленных единым патогенезом; рассматривается как самостоятельное заболевание или как стадия (форма) какого-либо заболевания». «Синдром» не равнозначен «болезни» (самостоятельной нозологической единице), так как он может быть связан с разными заболеваниями. Но иногда этот термин используют как синоним «болезни» для заболеваний, этиология и патогенез которых остаются неясными. И, наконец, данное понятие применяется для упрощенного объединения факторов, которые наблюдаются вместе чаще, чем по отдельности, с неустановленной причиной.

Метаболический синдром (МС) полностью соответствует определению понятия и представляет собой группу модифицируемых и взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа.

Первые публикации, посвященные описанию данного феномена, появились в начале 1920-х гг.

Однако ключевым моментом рождения концепции считается 1988 г., когда Reaven G.M. предложил термин «Синдром X» для объединения факторов риска, включающих инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышенный уровень триглицеридов (ТГ), пониженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ожирение и артериальную гипертензию [24].

Большое число научных работ, последовавших после данной публикации, и неослабевающий до настоящего времени интерес специалистов к концепции МС не смогли ответить на главный вопрос о сущности данного патологического процесса. Развернувшаяся в последние годы активная дискуссия ставит клиницистов перед проблемой принятия решения: является ли МС полезной концепцией, объединенной единым патогенезом, или это простой клинический инструмент для выявления групп риска [28]? Среди нерешенных вопросов концепции МС можно назвать отсутствие общепринятого определения, неуточненную роль различных фенотипов МС для прогнозирования риска ССЗ и СД 2 типа (СД2) и, наконец, отсутствие единой терапевтиче-

Таблица 1

Эволюция представлений о метаболическом синдроме [10]	
Годы	События
1923	E. Kylin описал связь гипертензии, гипергликемии и гиперурикемии
1940	J. Vague ввел понятие центрального ожирения
1981	M. Hanefeld и W. Leonardt впервые предложили термин «Метаболический синдром»
1988	G. Reaven описал «Синдром X» (гипертензия, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности), основной причиной которого предложил считать инсулинорезистентность
1989	N. Karlamangla показал, что у большинства пациентов с МС имеется центральное ожирение и предложил термин «смертельный квартет» (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипертриглицеридемия)
1998	ВОЗ определила МС как группу факторов, включающую гипертензию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов, нарушение толерантности к глюкозе или СД2, инсулинорезистентность, повышение отношения окружность талии/окружность бедер, микроальбуминурию
2005	Holt S. выделил понятие «Синдром X, Y, Z», в которое, помимо известных проявлений МС, сопровождающихся повышенным риском ССЗ (синдром X), входили также синдром поликистозных яичников, жировая дистрофия печени (синдром Y) и онкологические заболевания (синдром Z)

ской стратегии, основанной на принципах доказательной медицины.

Актуальность проблемы

МС представляет собой кластер факторов риска ССЗ и СД2. Он включает абдоминальное ожирение, ИР, дислипидемию, АГ, а также ассоциирован с протромботическим, провоспалительным состояниями, неалкогольной жировой болезнью печени, нарушением функции репродуктивной системы. Распространенность МС зависит от пола, возраста, этнической принадлежности, а также от используемых диагностических критериев, и варьирует в широком диапазоне (среди мужского населения – от 8% в Индии до 25% в США, среди женского – от 7% во Франции до 46% в Иране).

По результатам исследования INTERHEART, МС в среднем имеют 26% взрослого населения планеты. В странах Южной Азии распространенность МС в 2,5 раза выше, чем в Европе. Очень высока его частота среди больных ожирением: у 49% из них выявляется МС [2]. По мнению исследователей, МС является следствием урбанизации, возрастающей распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни [11].

Изучением МС занимается целый ряд международных медицинских организаций, выпускаются научно-практические журналы по данной тематике, однако единого мнения по поводу терминологии, определения, оптимального набора критериев и не-

обходимости внедрения диагноза МС в клиническую практику до настоящего времени не существует. Тем не менее, большинство исследований показало, что наличие МС сопряжено с удвоением риска ССЗ и пятикратным увеличением риска СД2 [10].

МС имеет порядка 13 синонимов, 24 ученых претендуют на право первенства в изучении этой проблемы [5]. По мнению большинства исследователей, наибольший вклад в развитие теории МС внес G. Reaven, а его статья «Роль инсулинорезистентности в болезнях человека» является самой цитируемой работой [24]. Основные исторические этапы изучения МС представлены в таблице 1.

Терминология и определение понятия МС

Симптомокомплекс, сочетающийся с риском развития ССЗ и СД2, в литературе известен под названиями: «метаболический трисиндром», «полиметаболический синдром», «синдром избытка», «метаболический синдром», «синдром X», «смертельный квартет», «гормональный метаболический синдром», «синдром инсулинорезистентности», «смертельный секстет», «метаболический сосудистый синдром», «дисметаболический синдром», «гипертриглицеридемическая талия», «кардиометаболический синдром» [1, 28]. В настоящее время общепринятым термином является «метаболический синдром».

Учитывая ведущий патогенетический механизм развития МС, часто в качестве основного сино-

Таблица 2

Критерии метаболического синдрома, ВОЗ (1999 г.)	
1 обязательный критерий	Сахарный диабет: Глюкоза плазмы натощак 7 ммоль/л (126 мг/дл) или уровень глюкозы плазмы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)
	Нарушенная толерантность к глюкозе: Глюкоза плазмы натощак <7 ммоль/л (126 мг/дл) и уровень глюкозы плазмы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) и <11,1 ммоль/л (200 мг/дл)
	Нарушение гликемии натощак: Глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) и <7 ммоль/л (126 мг/дл) и (в случае измерения) уровень глюкозы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста <7,8 ммоль/л (140 мг/дл)
	Инсулинорезистентность: Потребление глюкозы ниже наименьшей четверти для общей популяции при гиперинсулинемическом, эугликемическом клэмпе
+ любые 2 из перечисленных	Отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин; ИМТ 30 кг/м ² ; или оба критерия
	Уровень триглицеридов 1,7 ммоль/л (150 мг/дл); липопротеинов высокой плотности <0,9 ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин, <1,0 ммоль/л (39 мг/дл) у женщин; или оба критерия
	АД 140/90 мм рт. ст.
	Микроальбуминурия (уровень экскреции альбумина с мочой 20 мкг/мин или альбумин/креатинин 30 мг/г)

Таблица 3

Критерии метаболического синдрома, EGIR (1999 г.)	
1 обязательный критерий	Инсулинорезистентность: Уровень инсулина плазмы в верхней кватили
+ любые 2 из перечисленных	Абдоминальное ожирение: окружность талии >94 см у мужчин, >80 см у женщин
	Триглицериды >2,9 ммоль/л или липопротеиды высокой плотности <1,0 ммоль/л
	АД 140/90 мм рт. ст. Глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л

Таблица 4

Критерии метаболического синдрома, АТР III (2001 г.)	
Любые 3 из перечисленных	Глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л (110 мг/дл)*
	Окружность талии: мужчины >102 см женщины >88 см
	Триглицериды 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
	Липопротеиды высокой плотности: мужчины: <1,036 ммоль/л (40 мг/дл) женщины: <1,295 ммоль/л (50 мг/дл)
	АД 130/85 мм рт. ст.

нима используют термин «синдром инсулинорезистентности». Первое рабочее определение МС было опубликовано экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. и дополнено в 1999 г. (табл. 2) [9]. Эксперты ВОЗ акцентировали внимание на сердечно-сосудистых осложнениях синдрома и предположили, что «каждый компонент этого кластера повышает риск ССЗ, а в комбинации эти компоненты становятся намного более мощными предикторами». Было рекомендовано «энергичное раннее ведение синдрома» для предотвращения серьезных сердечно-сосудистых последствий. Обязательным критерием МС являлась ИР, подтвержденная прямыми либо косвенными методами оценки чувствительности тканей к инсулину. Дополнительными критериями МС являлись повышенное артериальное давление (АД), повышенный уровень ТГ, сниженный уровень ЛПВП, абдоминальное ожирение, микроальбуминурия (МАУ) [9]. Консультативная группа экспертов ВОЗ допускала использование термина МС при наличии СД2 [12].

В этом же году Европейская группа изучения инсулинорезистентности (EGIR) предложила свои критерии диагноза МС (табл. 3). Эксперты EGIR определили ИР как основной и обязательный критерий концепции МС, которая в сочетании с двумя из четырех нижеперечисленных факторов – абдоминальное ожирение, АД, дислипидемия и повышенный уровень глюкозы плазмы натощак – дополнили определение МС. В отличие от экспертов ВОЗ, члены EGIR исключили из понятия МС пациентов с СД2 [11].

В 2001 г. в III Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP-АТР III) США экспертным советом было предложено более простое определение МС, согласно которому под МС следует понимать наличие у индивидуума 3 любых из 5 нижеперечисленных критериев диагностики (табл. 4). Основным предназначением создания нового варианта определения МС было «... выявление

лиц с высоким долговременным риском атеросклеротической болезни сердца» [8]. Эксперты АТР III сошлись во мнении, что при наличии у некоторых лиц только 2 из 5 критериев МС, ИР должна выявляться даже при пограничном уровне окружности талии (от 94 до 101 см у мужчин или от 80 до 87 см у женщин). По мнению Американской кардиологической ассоциации (АНА), факторами, предрасполагающими к развитию ИР и МС, являются: СД2, развившийся до 60 лет у родственников первой степени родства, синдром поликистозных яичников (СПЯ), неалкогольный стеатогепатит (НС), уровень С-реактивного белка >3 мг/л, МАУ, НТГ, повышение уровня общего Апо В-липопротеина. Кроме того, некоторые популяции имеют повышенную предрасположенность к развитию ИР, МС и СД2 при умеренном увеличении окружности талии (например, выходцы из Южной Азии, Китая, Японии и других азиатских стран).

Эксперты АТР III согласились с мнением экспертов ВОЗ о возможности использования термина МС у лиц с СД2 [22]. Однако, в отличие от мнения специалистов EGIR, эксперты NCEP АТР III считали, что ИР является не единственным патогенетическим фактором развития МС и не требовали доказательства наличия ИР [8].

В 2003 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) предложила свою трактовку понятия МС (табл. 5). Данное определение является более широким и, помимо ССЗ, включает и другие последствия ИР – НС и СПЯ. Отягощенная наследственность по СД2 признана фактором риска развития синдрома. Примечательно, что минимальное количество необходимых критериев МС не было точно определено: эксперты ААСЕ сочли, что этот вопрос должен быть оставлен на рассмотрение практикующих врачей. Основной целью создания новых критериев ААСЕ было привлечение внимания специалистов к данной проблеме [8].

Таблица 5

Критерии метаболического синдрома, ААСЕ (2003 г.)	
Основные критерии	Инсулинорезистентность или центральное ожирение (ОТ муж. >102 см, жен. >88 см)
	Дислипидемия (ХС-ЛВП: жен. <50 мг/дл, муж. <40 мг/дл, ТГ >150 мг/дл)
Дополнительные критерии	АД >130/85 мм рт. ст.
	Уровень глюкозы плазмы натощак 110–125 мг/дл (6,1–6,9 ммоль/л) или через 2 часа после приема 75 г глюкозы 140–200 мг/дл (7,8–11,0 ммоль/л), что соответствует нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе
	Инсулинорезистентность и ее признаки (в том числе, гиперурикемия, гиперкоагуляция, синдром поликистозных яичников, микроальбуминурия)

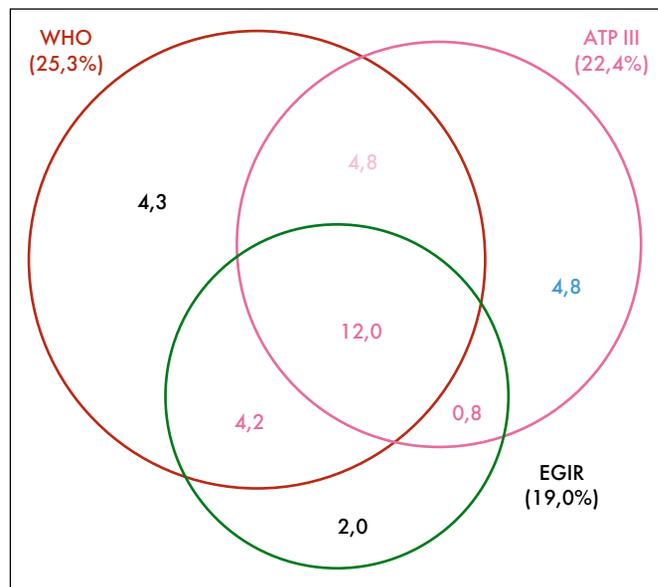


Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома среди австралийцев, согласно трем критериям – AusDiab [13]

Эксперты ААСЕ также подчеркнули, что с момента установления диагноза СД2 термин МС в дальнейшем использовать нецелесообразно [11].

Существовавшие до 2005 г. критерии МС (ВОЗ, EGIR, NCEP-АТР III, ААСЕ) отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов и пограничных интервалах показателей. И не удивительно, что среди клиницистов и эпидемиологов возникли серьезные разногласия. Так, по данным австралийского исследования, распространенность синдрома значительно варьировала в зависимости от выбранных критериев его диагностики, и только 12% пациентов соответствуют диагнозу МС на основании трех вариантов критериев (рис. 1).

В связи с этим в апреле 2005 г. члены Международной федерации диабета (IDF) одновременно с Американской кардиологической ассоциацией (АНА) и Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) предприняли новую попытку создания универсального определения МС, что явилось важным этапом создания единой концепции.

Эксперты отказались от необходимости лабораторного подтверждения ИР, однако сочли абдоминальное ожирение необходимым критерием диагностики МС. Остальные 4 критерия существенно не отличались от предложенных ранее АТР III (табл. 6).

Также были пересмотрены пограничные интервалы показателя ОТ и рекомендованы пороговые значения ОТ для европейцев: более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин [13]. Эксперты АНА/ NHLBI предлагали иные показатели для ОТ при МС (102 см – для мужчин и 88 см – для женщин), поскольку данные пороговые значения соотносились с определением абдоминального ожирения, сформулированным в клинических рекомендациях по ожирению Национального института здоровья

Таблица 6

Критерии метаболического синдрома, EGIR (1999 г.)	
Основной критерий	Центральное ожирение (ОТ муж. >94 см, жен. >80 см)
Дополнительные критерии	Дислипидемия (ХС-ЛВП: жен. <50 мг/дл, муж. <40 мг/дл, ТГ >150 мг/дл)
	АД \geq 130/85 мм рт. ст.
	Уровень глюкозы плазмы натощак \geq 5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

(НИН) и соответствовали ИМТ > 30 кг/м² у мужчин. Однако, проанализировав специфические значения ОТ в различных этнических популяциях, эксперты IDF настояли на принятии более жестких пограничных интервалов для определения абдоминального ожирения [11, 14, 28].

Такие показатели, как С-реактивный белок, лептин, адипонектин, фибриноген, гомоцистеин и другие факторы риска обсуждались экспертами IDF, но в окончательное определение включены не были [13].

Таким образом, приведенные выше определения МС (ВОЗ, EGIR, ААСЕ, NCEP-АТР III, IDF) существенно отличались друг от друга не только перечнем критериев и пограничными интервалами, но и патогенетической иерархией между составляющими критериями. Так, определение АТР III оказалось наиболее демократичным, так как в нем не было разделения на основной и дополнительные критерии [25]. С другой стороны, согласно концепции ВОЗ, обязательным критерием МС является наличие ИР, а повышенный уровень АД, дислипидемия, абдоминальное ожирение и МАУ играют роль дополнительных диагностических критериев. В то же время, по определению IDF, даже при наличии у пациента всех этих нарушений, включающих СД2, наличие МС не будет подтверждено, если ОТ не соответствует пороговым значениям. Столь существенные различия определения МС сторонники его концепции объясняют естественным процессом эволюции понятия.

В клинических рекомендациях по первичной профилактике ССЗ и СД2 у пациентов с высоким метаболическим риском, опубликованных в 2008 г. эндокринологическим сообществом, подчеркивается, что «...концепция МС была и остается крайне полезной для медицины» [22]. Многие практикующие врачи (эндокринологи, кардиологи, нефрологи, гепатологи и акушеры-гинекологи) рассматривают МС как удобный терапевтический инструмент, необходимый для своевременного выявления риска развития ССЗ и СД2 [8, 9, 21]. Другие доказанные факторы риска ССЗ – повышенный уровень ЛПНП,отягощенный семейный анамнез или курение должны рассматриваться в совокупности [22].

В то же время, ряд исследователей выступают против признания патогенетической концепции МС, предпочитая простую оценку и учет его составляющих критериев. Другие противники концепции МС

оспаривают правомерность использования самого термина «синдром» применительно к объединению различных факторов риска. Для того чтобы до конца разобраться в патогенетических механизмах развития МС, необходимо проведение дальнейших научных исследований.

Метаболический синдром: мнение противников концепции

Отсутствие единых диагностических критериев МС, его многокомпонентность, а также существующие различия для пороговых значений ОТ делают невозможным проведение комплексного анализа полученных результатов исследований и осложняют разработку унифицированных рекомендаций по выявлению групп высокого риска.

Еще одним весомым аргументом против дальнейшего развития концепции МС является тот факт, что патофизиологическая модель, предложенная в 1988 г. Reaven G.M., так и не была достоверно подтверждена или отвергнута в последующие годы. Основными задачами подавляющего большинства опубликованных исследований являлись: либо подтверждение основных уже описанных взаимосвязей факторов риска, либо предлагались новые диагностические маркеры, ассоциированные с ИР.

В то же время, патогенез МС до настоящего времени остается до конца не изученным. основополагающими факторами его развития, по мнению большинства ученых, являются ИР и абдоминальное ожирение. Однако описаны и многие другие возможные патофизиологические механизмы МС, включающие нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хронический стресс, влияние различных пренатальных факторов, определяющих разные фенотипы, избыточную продукцию адипоцитами воспалительных цитокинов и других биологически активных субстанций, нарушения свертывающей системы крови, хроническую активацию иммунной системы.

R. Kahn, член Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), в качестве весомого аргумента «против использования концепции МС» называет отсутствие доказательной базы, определяющей выбор той или иной комбинации признаков и уровня их пороговых значений в определениях МС [15].

Следует также отметить, что пороговое значение любого из компонентов МС устанавливается командой экспертов, что в той или иной степени предопределяет субъективный подход [7].

Еще одним камнем преткновения является определение пороговых значений ОТ в зависимости от наличия 2 и более критериев МС. Katzmarzyk P.T.

и соавт. выяснили, что уровень сердечно-сосудистой смертности повышается по мере увеличения количества факторов риска у людей с одинаковой ОТ [17]. И, напротив, при отсутствии дополнительных критериев МС, риск смерти от ССЗ не меняется при увеличении только одного критерия – ОТ. Таким образом, наличие только абдоминального ожирения при отсутствии дополнительных критериев МС не приводит к повышению риска смерти от ССЗ. В то же время, нельзя исключить, что ОТ является маркером других не оцениваемых факторов риска ССЗ, таких как физическая активность, инсулинорезистентность, С-реактивный белок и др.

Уточнение оптимального значения ОТ требует комплексной оценки соотношения ОТ с ИМТ, полом, возрастом и этнической принадлежностью [14]. По данным исследования J.V. Meigs и соавт., только 19% лиц с нормальным весом и ОТ более 94 см у мужчин и 80 см у женщин имели повышенный риск развития СД2 и ССЗ [20].

Анализ данных Третьего национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES III) США и Канадской службы здоровья сердца (CHHS) обнаружил, что ИМТ-специфичные точки отсчета обеспечивают более надежный расчет показателей относительного риска ССЗ и СД2, чем рекомендованный IDF порог ОТ. Исходя из ИМТ, для лиц с нормальным и избыточным весом, с ожирением первой, второй и третьей степени, по данным NHANES III, оптимальными пороговыми значениями ОТ были величины, равные 87 см, 98 см, 109 см и 124 см у мужчин и 79 см, 92 см, 103 см и 115 см для женщин соответственно [14]. В связи с этим, измерение ОТ может стать эффективным инструментом в руках клинициста для выявления «худых пациентов с метаболическими нарушениями», для которых приоритетными должны быть рекомендации по изменению образа жизни. Оптимальная оценка ОТ позволит выявлять «лиц с ожирением без метаболических нарушений», которые не нуждаются в агрессивной терапии ожирения из-за отсутствия выраженного кардиометаболического риска.

Как уже было отмечено, эпидемиологические данные о распространенности МС существенно варьируют в зависимости от выбранных критериев диагностики. В работе Katzmarzyk P.T. с соавт. было показано, что, несмотря на более высокую распространенность МС, установленного по критериям IDF, по сравнению с таковой согласно критериям NCEP, прогностический риск развития ССЗ и СД2 существенно не различается [17].

Еще одним вопросом в изучении МС является разнообразие его фенотипов. Число возможных комбинаций при выборе 3 параметров из 5 (критерии NCEP) равно 10, в то время как возможное количество фенотипов для критериев IDF – 6 [16].

Распространенность МС будет зависеть от процентного состава определенных комбинаций. Обладают ли все эти комбинации одинаковым риском сердечно-сосудистых заболеваний?

Выступая ярким противником обсуждаемой концепции, Kahn R. утверждает, что существует определенный градиент риска для ССЗ среди лиц с МС. По мнению ученого, лица, у которых диагностические критерии МС имеют пограничные значения, должны иметь более низкий риск ССЗ по сравнению с теми, у кого определяются более высокие показатели [15]. Из этого следует, что риск ССЗ и СД2 не может быть оценен просто как наличие или отсутствие гипергликемии и гипертриглицеридемии. В качестве иллюстрации ученый приводит пример: 54-летний европеец с ОТ 93 см и уровнем глюкозы и триглицеридов плазмы 203 и 193 мг/дл соответственно не будет иметь МС (согласно критериям IDF). Другой европейский мужчина с ОТ выше 94 см будет соответствовать критериям МС (согласно IDF), имея уровень глюкозы 103 мг/дл и триглицеридов 155 мг/дл. При сравнении этих двух пациентов очевидно, что у первого, с явным СД2 и более выраженной гипертриглицеридемией (но без МС) риск ССЗ выше, чем у второго, соответствующего критериям МС.

Таким образом, противники концепции МС подчеркивают двойственность и нечеткость диагностических критериев, используемых в определениях МС. Наиболее существенными аргументами «против» являются: отсутствие единого соглашения относительно пороговых значений ОТ, а также недостаточная доказательная база по выбору оптимальной комбинации диагностических критериев МС. Кроме того, использование строгих критериев диагностики может привести к тому, что большинство пациентов с «неполным» МС, но высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 не попадет в поле зрения врачей практического звена.

Метаболический синдром: аргументы сторонников концепции

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что именно ИР играет ключевую роль в формировании абдоминального ожирения — основного критерия МС, согласно определению IDF [4, 19, 25, 26].

По данным исследования С. Н. Saely с соавт., степень ИР была прямо пропорциональна числу фак-

торов риска (согласно определению АТР III) [26]. С другой стороны, среди лиц с МС (по критериям АТР III), вошедших во Фрамингемское исследование, лабораторно подтвержденная ИР наблюдалась только у 50% пациентов [16].

Тем не менее, множество исследований доказывает исключительную значимость МС для прогнозирования риска ССЗ и СД2. Во Фрамингемском исследовании отношение шансов развития СД2 у лиц с МС и без него с учетом возраста составило 11,2:1. В другом исследовании (San Antonio Heart Study) СД2 развился более чем у 50% лиц с МС в течение 7 лет наблюдения [12]. В проспективном исследовании Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study было выявлено четырехкратное повышение риска смерти от ИБС у мужчин с МС, даже при исходном отсутствии ССЗ и СД2 [18].

Имеются также данные о взаимосвязи МС и заболеваний периферических сосудов. J.S. Rana и соавт. при исследовании 1698 пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии выявили, что 39% из них соответствуют критериям МС по критериям АТР III. После учета других факторов риска ССЗ, таких как возраст и курение, было установлено, что лица, соответствовавшие критериям МС, в 2 раза более склонны к развитию атеросклероза периферических сосудов, чем те, кто им не соответствует [23].

Клиническая практика свидетельствует, что совокупность метаболических нарушений длительное время протекает бессимптомно, а обращение пациентов за медицинской помощью происходит по поводу клинически выраженных проявлений атеросклероза, что значительно ухудшает качество жизни и прогноз.

Среди населения трудоспособного возраста отмечается высокая распространенность компонентов МС, являющихся модифицируемыми факторами риска ССЗ. Проведение контроля за наиболее значимыми из них включено во многие профилактические программы, в то время как немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, наследственность) используются для комплексной оценки риска развития ССЗ [30].

В настоящее время оценка риска ССЗ проводится по соответствующим таблицам с учетом пола, возраста, анамнеза курения, уровня систолического АД и показателей липидного обмена. Наиболее распространенными являются таблицы SCORE (systemic coronary risk evaluation), которые были разработаны

Таблица 7

Критерии метаболического синдрома: IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO, 2009 г.

Любые 3 из перечисленных:	Абдоминальное ожирение (данные, специфичные для отдельных стран и популяций)
	Триглицериды 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии
	Снижение ЛПВП: у мужчин: <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин: <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии
	Повышенный уровень АД 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе
	Повышенный уровень гликемии натощак 100 мг/дл или прием сахароснижающей терапии

на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, проведенных в Европе и России, с участием 205 178 человек (2003 г.). В настоящее время разработана аналогичная таблица для российской популяции с учетом данных национальной статистики и особенностей распространения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России (2004 г.) [3].

Сторонники концепции подчеркивают, что целью МС является не определение абсолютного риска ССЗ, а создание простого и доступного в клинической практике способа оценки долговременного риска с целью выявления лиц, нуждающихся в пожизненном наблюдении, модификации образа жизни, и при необходимости – в проведении лекарственной терапии.

Терапевтическая стратегия также существенно различается среди сторонников и противников концепции МС. Так, противники считают, что все факторы риска ССЗ должны подвергаться агрессивному лечению [15]. Сторонники концепции МС, наоборот, утверждают, что такой подход может привести к необоснованно широкому использованию лекарственных средств вместо изменения образа жизни (снижения веса и повышения физической активности). С одной стороны, модификация образа жизни не может оказать столь же эффективного влияния на отдельные факторы риска по сравнению с лекарственными средствами. Однако неоспоримое преимущество изменения образа жизни заключается в умеренном снижении большинства или всех негативных факторов [5].

Сторонники концепции МС считают, что у всех пациентов с МС должна проводиться дополнительно оценка абсолютного, кратковременного риска (например, по Фрамингемской шкале). Чем раньше будет выявлен МС, тем эффективнее долговременная профилактика. Для лиц с низким риском ССЗ первичная цель профилактики – снижение риска ИБС в течение жизни.

При умеренном риске должно быть принято решение о дополнительном использовании лекарственной терапии гиполипидемическими средствами и аспирином, но изменение образа жизни остается основным подходом к лечению. Следует добавить, что появление в арсенале клинициста эффективных препаратов для снижения веса тела привело к повышению значимости этиотропной терапии в лечении МС.

Для лиц с высоким риском должна подбираться лекарственная терапия, направленная на коррекцию каждого конкретного метаболического фактора [11]. Поиск препаратов, способных снижать риск ИБС посредством влияния на метаболические процессы в организме человека, представляет собой одну из приоритетных областей для фармакологических исследований.

Унифицированное определение метаболического синдрома (2009 г.)

С учетом сохраняющихся разногласий, в ноябре 2009 г. было опубликовано предварительное заключение Международной федерации диабета (IDF), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO) [6]. Основной целью данного заключения явилась унификация критериев диагностики МС.

Результатом совместной работы ведущих международных организаций по изучению МС явилось создание нового определения (табл. 7). Принято решение отказаться от приоритета абдоминального ожирения среди остальных критериев МС. Для установления диагноза МС необходимо наличие трех из пяти нижеперечисленных критериев (табл. 7) [6].

СД2 не был исключен из определения, поэтому большинство пациентов с СД2 соответствуют диагнозу

Таблица 8

Рекомендованные пороговые значения окружности талии для диагностики абдоминального ожирения [6]

Популяции	Организация	Рекомендованный порог ОТ для диагностики абдоминального ожирения, см	
		Мужчины	Женщины
Европеоиды	IDF	94	80
Кавказоиды	ВОЗ	94 (умеренно повышен риск) 102 (существенно повышен риск)	80 (умеренно повышен риск) 88 (существенно повышен риск)
США	АНА/NHLBI (ATP III)	102	88
Канада	Health Canada	102	88
Европейцы	European Cardiovascular Societies	102	88
Азиаты (включая японцев)	IDF	90	80
Азиаты	ВОЗ	90	80
Японцы	Japanese Obesity Society	85	90
Китайцы	Cooperative Task Force	85	80
Жители Ближнего Востока и Средиземноморья	IDF	94	80
Африканцы района Сахары	IDF	94	80
Жители Центральной и Южной Америки	IDF	90	80

МС. Всем пациентам с СД, у которых присутствуют другие метаболические факторы риска, необходимо проводить мероприятия по изменению образа жизни наряду с лекарственной терапией для уменьшения негативного влияния других компонентов МС.

Эксперты сошлись во мнении, что определение более точных пороговых значений ОТ для диагностики абдоминального ожирения среди различных этнических групп среди мужчин и женщин требует долговременных проспективных исследований. В настоящее время принято решение пользоваться специфичными для отдельных популяций и стран пороговыми значениями (табл. 8) [6].

Как следует из таблицы 8, риск развития ССЗ, связанный со значением ОТ, будет отличаться в разных популяциях. Остается нерешенным вопрос о применении приведенных пороговых значений ОТ для лиц, относящихся к той или иной этнической группе, но проживающих в других странах, а также для тех людей, которые имеют предков из разных этнических групп.

Проведенный в 2010 г. анализ экспертов ВОЗ показал, что и последнее определение МС от 2009 г. не является окончательным и неоспоримым вариантом концепции. Simmons R.K. и соавт. в своем докладе проанализировали вопросы, касающиеся патофизиологии и эпидемиологии МС, его значение и вклад в многофакторные проблемы здравоохранения, а также рассмотрели основные клинические противоречия относительно диагностических критериев МС [28]. Экспертами ВОЗ были сформулированы следующие выводы:

1. создание диагностических критериев МС привело к возникновению неизбежных ограничений, которые повлияли на низкую практическую значимость синдрома и невозможность его широкого использования в клинической практике, в связи с чем, **МС не может и не должен применяться в качестве клинического диагноза;**
2. МС является концепцией, которая концентрирует внимание клиницистов на комплексных и многофакторных проблемах здравоохранения; она может быть полезной для обучения, однако ее применение ограничено в качестве диагностического и лечебного инструмента;
3. отсутствие точных знаний о патогенезе МС предполагает, что очередные попытки создания нового и более «правильного» определения понятия нецелесообразны, в то же время, проведение эпидемиологических исследований, использующих различные дефиниции МС, имеет ограниченное применение;
4. МС должен рассматриваться как преморбидное состояние, и мы не должны исключать из концепции тех индивидуумов, у которых уже развился СД2 или ССЗ;

5. в каждой стране должны быть разработаны эффективные клиничко-экономические стратегии, направленные на снижение риска СД и ССЗ, основанные на доступных ресурсах, которые будут дополнять популяционные превентивные стратегии, фокусируя внимание на контроле и снижении поведенческих и метаболических факторов риска, путем воздействия на ключевые детерминанты.

В заключение эксперты ВОЗ рекомендуют проводить будущие исследования МС в следующих направлениях:

1. продолжение изучения общих метаболических путей, лежащих в основе патогенеза развития СД2 и ССЗ;
2. раннее выявление предикторов метаболического риска;
3. развитие клинически эффективных и экономически обоснованных стратегий профилактики, направленных на снижение риска СД и ССЗ, основанных на эпидемиологических особенностях в различных популяциях.

Метаболический синдром: современные стратегии профилактики и возможности медикаментозной коррекции

Окончательной целью проведения дальнейших научных исследований в рамках МС является разработка терапевтических стратегий по предотвращению возникновения СД2 и ССЗ. Результаты клинических исследований наглядно продемонстрировали, что превентивные программы могут предотвратить или отсрочить развитие этих заболеваний, снизить показатель смертности в группах риска.

В 2006 г. рабочая группа IDF под руководством P. Zimmet и G. Alberty разработала Консенсус по профилактике СД2 [31]. Основной целью разработанной стратегии является профилактика развития диабета, вторичной – снижение риска ССЗ у людей с повышенным риском развития СД2.

В основе предложенного плана IDF – влияние и контроль над модифицируемыми факторами риска (ожирение, гиподинамия и др.) в двух целевых группах:

- выявление людей, входящих в группу высокого риска развития СД2;
- проведение скрининга населения (вся популяция).

Для группы высокого риска СД2 экспертами IDF был разработан трехступенчатый план профилактики заболевания.

Шаг 1: выявление лиц, входящих в группу высокого риска.

Шаг 2: оценка степени риска, проводимая специалистом.

Шаг 3: проведение мероприятий по профилактике СД2.

Первый шаг: для выявления лиц, входящих в группу высокого риска развития СД2, необходимо использовать простые, неинвазивные и недорогие методы, учитывающие этнические особенности. IDF рекомендует представителям системы здравоохранения, включая врачей общего профиля, медсестер и провизоров, проводить скрининговое обследование с использованием анкетирования. Для этой цели во многих странах разработаны анкеты, которые также могут служить и для самооценки риска.

В анкету эксперты IDF предлагают включать следующие критерии.

1. **Ожирение.** Данный параметр легко оценить, измерив объем талии, учитывая пол, возраст и этнические особенности. Например, максимально приемлемая окружность талии для европеоидного мужчины 94 см, для европеоидной женщины – 80 см.
2. **Семейный анамнез.** Близкие или дальние родственники, страдающие СД2.
3. **Возраст.** В группу повышенного риска входят люди старше 45 лет (для европеоидов), старше 35 лет для остального населения мира.
4. **Предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям.** Повышенное артериальное давление и/или сердечные заболевания в семейном анамнезе.
5. **Предрасположенность к гестационному диабету.** Гестационный диабет в прошлом.
6. **Лекарственный анамнез.** Использование препаратов, предрасполагающих к развитию СД2: никотиновой кислоты, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, антагонистов бета-адренергических рецепторов, тиазидных диуретиков, пентамидина, дилантина, ряда психотропных препаратов, терапии интерфероном-альфа.

Если человек попадает в группу высокого риска, он должен пройти второй шаг, ключевым моментом которого является измерение уровня сахара в крови. Также на этом этапе должна проводиться оценка и других факторов риска СД, включающих увеличенную ОТ, повышенное артериальное давление, отягощенную наследственность по СД, а также факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – дислипидемию и табакокурение.

Третий шаг – проведение мероприятий по профилактике СД.

Обязательным условием успешного лечения пациентов с МС являются мероприятия по изменению образа жизни, направленные на снижение веса тела. Однако многим людям может потребоваться и фармакотерапия, поскольку они не способны внести значительные изменения образа жизни. Ключом к достижению последовательной потери веса является полное изменение пищевых привычек, вклю-

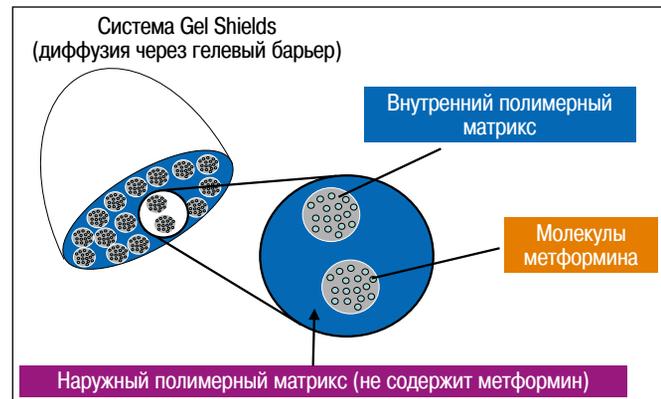


Рис. 2. Метформин пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг)[29]

чающее снижение количества поглощаемых жиров и легкоусвояемых углеводов. В результате потери веса улучшается чувствительность к инсулину, снижается артериальное давление, отмечается улучшение показателей липидного спектра.

Также для достижения долгосрочных результатов необходимо увеличение физической активности, которая должна быть регулярной и умеренной. IDF рекомендует быструю ходьбу, плавание, езду на велосипеде, танцы в течение 30 минут в день.

Фармакологическая стратегия лечения МС: терапия метформином с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж Лонг)

В том случае, если изменение образа жизни не позволяет достичь рекомендуемых целей, направленных на восстановление чувствительности тканей к инсулину, следует перейти к фармакологической стратегии, в частности, к применению препарата метформин в дозе от 250 мг до 850 мг 2 раза в день.

Метформин, относящийся к классу бигуанидов, обладает способностью воздействовать практически на все звенья МС. Его влияние на метаболизм глюкозы опосредовано тремя основными механизмами: улучшением утилизации глюкозы тканями, уменьшением продукции глюкозы печенью и торможением всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Таким образом, метформин эффективно снижает уровень глюкозы крови как натощак, так и после пищевой нагрузки. Являясь с 2005 г. препаратом первой линии в лечении СД2, согласно рекомендациям Международной диабетологической ассоциации, метформин отличается высоким профилем безопасности в отношении риска развития лактат-ацидоза при применении его согласно существующим противопоказаниям.

Однако возникновение нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сложная схема приема являются препятствием для его использования примерно у каждого четвертого пациента. Для снижения интенсивности нежелательных явлений, особенно в начале лечения, рекомендуется

постепенная схема титрации, временное уменьшение суточной дозы и применение препарата во время или после еды.

В целом, считается, что только около 5% пациентов прекращают прием метформина из-за возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [27], тем не менее, это может вызвать существенный дискомфорт у ряда пациентов. Назначение препарата в суточной дозе более 500 мг требует деления на несколько приемов, что усложняет схему лечения и приверженность пациентов к проводимой терапии.

Для преодоления этих барьеров была разработана новая технология – инновационная двухфазная система с контролируемым высвобождением препарата (система диффузии через гелевый барьер) и использована для создания формулы метформина с пролонгированным высвобождением – Глюкофаж® Лонг (Glucophage® XR в США и Европе).

В основе новой лекарственной формы лежит создание двойного гидрофильного полимерного матрикса (рис. 2). Скорость высвобождения препарата из таблетки Глюкофаж® Лонг значительно ниже, чем из таблетки обычного метформина. Как было показано в исследованиях *in vitro*, 90% метформина высвобождается из таблетки обычного высвобождения в течение первых 30 минут и абсорбируется преимущественно в верхних отделах кишечника, в то время как из препарата с пролонгированным высвобождением 90% препарата выделяется в течение 10 часов, причем независимо от pH и перистальтики. При приеме во время ужина, вместе с физиологической замедленной эвакуацией пищи из ЖКТ в ноч-

ное время и после еды, Глюкофаж® Лонг приводит к удлинению времени всасывания, что позволяет назначать препарат один раз в день [29].

В проведенных рандомизированных исследованиях было показано, что инновационная форма метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж® Лонг) позволяет так же эффективно, как и при приеме метформина в стандартной лекарственной форме, контролировать гликемию в течение суток. При этом снижение частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и возможность однократного приема препарата способствует более тщательному соблюдению режима терапии по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения.

Резюме

Таким образом, подводя итог вышеизложенным аргументам «за» и «против» в отношении МС, следует отметить, что для окончательного ответа на вопрос – «быть или не быть», необходимы дальнейшие исследования в области интегративной физиологии, эпидемиологии, фармакологии. Инициация данных исследований необходима для углубленного понимания патофизиологии феномена инсулинорезистентности и роли факторов внешней среды и иммунного воспаления в формировании абдоминального ожирения, СД2, дислипидемии и артериальной гипертензии. Важность проведения подобных исследований обусловлена необходимостью разработки методов своевременной профилактики и лечения данной категории пациентов.

Литература

1. Бутрова СА. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001;2(9):56–62.
2. Бутрова СА. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома. Трудный пациент 2007;6–7:31–34.
3. Глебовская ТД, Бурова НН. Кардиология СНГ 2007;2(5):24–29.
4. Кобалава ЖД. Современные проблемы артериальной гипертензии. Метаболический синдром; современные представления. <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=1379>.
5. Мамедов МН. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу. Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов 2006; 4(1):12–17.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
7. Blaha M, Elasy T. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clinical Diabetes* 2006;24:125–131.
8. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933–939.
9. Bloomgarden ZT. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions// American Diabetes Association 66th Scientific Sessions 2006; June 9–13, Washington, DC.
10. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29(7):777–822.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005;112:35–52.
12. Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr* 2000;83(1):67–70.
13. International Diabetes Federation (IDF) Consensus Definition in Russian, <http://www.docstoc.com/docs/454620/Metabolic-Syndrome-International-Diabetes-Federation--consensus-definition-In-Russian>.
14. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;3(79):379–384.
15. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8–13.
17. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:404–409.
18. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:9–16.
19. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1):8–13.
20. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS et al. Body mass index, Metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol & Metab* 2007;8(91):2906–2912.

21. Pladevall M, Singal B, Williams LK et al. A single factor underlies the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29(1):113–122.
22. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk; an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol & Metab* 2008;93(10):3671–3689.
23. Rana JS, Jansen AC, Zwinderman AH, et al. Metabolic syndrome and risk of coronary, cerebral, and peripheral vascular disease in a large Dutch population with familial hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2006;29:1125–7.
24. Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1495–607.
25. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;6(83):1237–1247.
26. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoeffle G, Drexe H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol & Metab* 2006; 90(10):5698–5703.
27. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximizing the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br.J.Vasc.Dis.* 2001; 1:28–36.
28. Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600–605.
29. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin. Pharmacokinet* 2005;44(7):721–729.
30. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [abstract 980-P]. *Diabetes* 2002;51(suppl. 2):A242.
31. Zimmet PZ, Alberti G. The Metabolic syndrome: perhaps an etiologic mystery but far from a myth - where does the International Diabetes Federation stand? *Medscape Diabetes & Endocrinol* 2005;7(2).

Учамприна В.А.	аспирант кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: vera2k@mail.ru
Романцова Т.И.	д.м.н., проф. кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: romantsovatiana@gambler.ru
Калашникова М.Ф.	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова E-mail: marina_kalash@mail.ru
