

ПРЕДИКТОРЫ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА



© Т.О. Бродовская^{1,2*}, Е.А. Ковин¹, О.В. Баженова¹, И.Ф. Гришина¹, Т.Ф. Перетолчина¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная больница №2», Екатеринбург, Российская Федерация

Обоснование. Синдром обструктивного апноэ сна эпидемиологически тесно взаимосвязан с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами. В основе патогенеза могут находиться метаболические сдвиги и ожирение. Наиболее изученные антропометрические предикторы ожирения, такие как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), подвержены влиянию различных факторов, например, пол, тип конституции, гидратационный баланс, и вызывают определенные сомнения в предикативной перспективе ожирения. Нормальный диапазон значений ИМТ и ОТ ограничивает диагностический поиск метаболических нарушений и висцерального ожирения у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Цель исследования – проанализировать предикторы висцерального ожирения у пациентов с нормальной массой тела и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Методы. В результате кросс-секционного исследования обследованы 68 пациентов, средний возраст которых составил 38,24±7,4 лет. Основная группа (38 человек) представлена пациентами с СОАС. Группа контроля состоит из практически здоровых лиц без СОАС. Изучены дополнительные маркеры висцерального ожирения, такие как накопление липидных продуктов, индекс висцерального ожирения, индекс конусности, отношение окружности талии к росту.

Результаты. В основной группе установлены нарушения метаболизма липидов: повышение уровня триглицеридов на 94%, липидов низкой плотности на 32%, общего холестерина на 10% в сравнении с группой контроля. Получены различия по антропометрическим показателям ожирения: окружность талии 89,6±5,7 см в основной группе была выше, чем в группе контроля 83,7±6,3 см ($p=0,024$) за счет увеличения висцерального жирового компартмента, о чем свидетельствуют показатели индекса конусности (67,2±7,0 и 59,3±6,2 соответственно, $p=0,032$) и отношение окружности талии к росту (0,58±0,05 и 0,53±0,04 в основной и контрольной группах соответственно, $p=0,041$). Выявлены корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести синдрома апноэ сна и показателями висцерального ожирения.

Заключение. Пациенты с нормальной массой тела и нарушениями дыхания во сне характеризуются избыточным накоплением висцерального жира и могут находиться в зоне повышенного кардиоваскулярного риска. Рекомендуется включение оценки дополнительных маркеров висцерального ожирения у пациентов с нормальной массой тела и СОАС в алгоритмы диспансерного наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: висцеральное ожирение; апноэ сна; нормальная масса тела; жировой обмен.

PREDICTORS OF VISCERAL OBESITY IN NORMAL WEIGHT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA PATIENTS

© Tatyana O. Brodovskaya^{1,2*}, Egor A. Kovin¹, Oxana V. Bazhenova¹, Irina F. Grishina¹, Tatyana F. Peretolchina¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Sverdlovsk Regional Hospital №2, Yekaterinburg, Russia

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is epidemiologically related to adverse cardiovascular outcomes. The pathophysiology clues are metabolic changes and obesity. The most studied anthropometric predictors of obesity, such as body mass index (BMI), waist circumference (WC), are influenced by various factors such as sex, type of constitution, hydration balance. The normal range of BMI and WC limits the diagnostic search for metabolic disturbances and visceral obesity in patients with respiratory sleep distress and can lead to increased cardiovascular risks.

AIMS: to investigate the visceral obesity predictors in normal weight patients with obstructive sleep apnea syndrome.

MATERIALS AND METHODS: We had performed a cross-sectional study, 68 patients were examined with mean age of 38.24 ± 7.4 years. The main group (38 individuals) was represented by patients with OSAS. The control group consisted of healthy individuals without OSAS. Alternative markers of visceral obesity, such as lipid accumulation products, visceral obesity index, conicity index have been studied.

RESULTS: In the main group we found different disorders of lipid metabolism such as the increase in triglyceride levels by 94%, low-density lipids by 32%, total cholesterol by 10% compared with the control group. Anthropometric evidence was obtained for excessive fat accumulation in patients with normal body weight and OSAS: WC was 89.6 ± 5.7 cm in the main group and was higher than in the control group 83.7 ± 6.3 cm ($p = 0.024$) due to an increase in the visceral fat compartment, as evidenced by the conicity index (67.2 ± 7.0 and 59.3 ± 6.2 respectively, $p = 0.032$) and waist to height ratio (0.58 ± 0.05 and



0.53 ± 0.04 in the main and control groups, respectively, $p = 0.041$). Correlation relationships between the severity of sleep apnea syndrome and visceral obesity indicators were revealed.

CONCLUSIONS: Normal weight patients with breathing disorders are at risk of visceral fat obesity and, thereby, increased cardiovascular risk. Assessment of additional markers of visceral obesity in patients with normal body weight and sleep apnea is recommended to include in the dynamic observation programmes.

KEYWORDS: *visceral fat; sleep apnea; normal weight; lipid metabolism.*

ОБОСНОВАНИЕ

Апноэ сна обструктивного генеза – это состояние, которое характеризуется рекуррентным коллапсом верхних дыхательных путей и нарушением легочной вентиляции [1]. Встречаемость синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в популяции составляет 3–7% среди мужчин и 2–5% среди женщин [2, 3]. Существуют указания на эпидемиологические взаимосвязи между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью [4, 5]. Одними из патофизиологических механизмов, находящихся в основе неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза и летальности на фоне нарушений дыхания во сне, могут являться изменение метаболизма и ожирение [6, 7].

Золотым стандартом оценки висцерального ожирения является компьютерная томография. Однако в силу высокой стоимости, лучевой нагрузки на пациента, высоких требований к квалификации врача-рентгенолога, она не имеет большого распространения. Наиболее распространенными антропометрическими показателями ожирения являются индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Являясь простыми и легко воспроизводимыми, они рекомендованы к определению в рутинной клинической практике для выявления метаболического синдрома и оценки сердечно-сосудистого риска [8–10]. Однако в последнее десятилетие эти индикаторы все чаще подвергаются критике. К. Flegal опубликовала результаты исследования, в основу которого были положены данные регистра по оценке состояния здоровья и питания NHANES [11]. Итоги работы подвергли сомнению предикативную перспективу ИМТ в отношении смертности. По мнению авторов исследования, на ИМТ оказывает влияние множество факторов, таких как пол, раса, тип конституции, высокая мышечная масса (например, у спортсменов), гидратационный баланс. В частности, у лиц с тенденцией к накоплению жидкости интерпретация ИМТ может привести к статистическим ошибкам. Последовавший за этим исследованием метаанализ 40 эпидемиологических исследований подтвердил мнение Flegal [12]. В этой связи в печати появился обзор с провокационным названием «Стоит ли продолжать использовать ИМТ в качестве фактора кардиоваскулярного риска?», в котором прозвучало предложение прекратить использование ИМТ в качестве клинического и эпидемиологического инструмента для оценки сердечно-сосудистого риска как в рамках первичной, так и вторичной профилактики [13]. К лимитам применения показателя окружности талии относится неточность различий между висцеральным и подкожным жиром в абдоминальной области.

Указанные ограничения приводят к секвестрированию диагностического поиска висцерального ожирения

у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна с нормальным диапазоном значений ИМТ, ОТ [14]. Недостаточный учет ассоциации СОАС с метаболическими нарушениями может приводить к лимитированию алгоритмов диспансерного наблюдения, элевации кардиоваскулярных рисков и ухудшению прогноза указанной категории лиц.

ЦЕЛЬ

Проанализировать предикторы висцерального ожирения у пациентов с СОАС и нормальной массой тела.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное кросс-секционное исследование с применением метода выборочного наблюдения

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с ИМТ менее 30 кг/м² и установленным диагнозом СОАС, наличие информированного согласия.

Критерии исключения: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, инфекционные, эндокринные, респираторные, психические и онкологические заболевания, анемии, злоупотребление алкоголем

Условия проведения

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, выполненные в рамках настоящего исследования, были проведены на базе одного учреждения – Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница №2», г. Екатеринбург, Российская Федерация. Набор участников протокола осуществлялся среди населения, прикрепленного к амбулаторно-поликлинической сети учреждения. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

Продолжительность исследования

Набор материала продолжался с февраля 2017 г. по январь 2018 г. Образцы сывороток исследовались одномоментно после завершения сбора всего биологического материала.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводили общеклиническую оценку, кардиореспираторное мониторирование, биохимическое исследование крови.

Основной исход исследования

Определены и изучены маркеры жирового обмена: ИМТ, отношение окружности талии к росту, индекс конусности, накопление липидных продуктов, индекс висцерального ожирения; наличие и тяжесть нарушений дыхания во сне по данным индекса апноэ, средней и минимальной сатурации кислорода во время сна.

Дополнительные исходы исследования

Определены корреляционные взаимосвязи между нарушениями дыхания во сне и состоянием жирового обмена.

Анализ в подгруппах

Все обследованные были разделены на две группы. Основную группу составили лица с установленным СОАС. Группа контроля представлена сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами.

Методы регистрации исходов

Антропометрическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) [15].

Биохимическое исследование включало оценку липидного и углеводного обмена. Состояние жирового обмена включало определение уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). Исследование липидов проводилось на автоматическом анализаторе Beckman Coulter Olympus AU400 (США). Все образцы крови были собраны методом венепункции утром, после 12-часового голодания.

Оценка СОАС проводилась согласно Практическим клиническим рекомендациям Американской Академии Медицины Сна [1]. Применялся метод кардиореспираторного мониторинга на аппарате «Кардиотехника-07-АД-3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия). Выраженность нарушений дыхания во сне считалась значимой при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) >5 в час, СОАС легкой степени – при ИАГ 5–14 в час, СОАС средней степени тяжести – при ИАГ 15–29 в час, СОАС тяжелой степени – при ИАГ >30 в час. Помимо ИАГ, оценивались показатели насыщения крови кислородом во время сна, а именно средняя и минимальная сатурация кислорода крови во время сна.

Для оценки состояния жирового обмена использовались специальные высокоспецифичные в отношении сердечно-сосудистых рисков и смертности индикаторы [16–18], такие как:

1. ИМТ по формуле $ИМТ = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$;
2. отношение окружности талии (см) к росту (см²) (ООТР);
3. индекс конусности (ИК) оценивался по Valdez et al., $ИК = ОТ(м) / 0,109 \times \sqrt{(\text{рост}(м) / \text{вес}(кг))}$ [16];
4. накопление липидных продуктов (LAP, lipid accumulation product) исследовалось по Kahn [17], $LAP = (ОТ(см) - 65) \times ТГ$;
5. индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывался по Amato [18], $ИВО = ОТ(см) / [39,68 + (1,88 \times ИМТ(кг/м^2))] \times (ТГ(ммоль/л) / 1,03) \times (1,31 / ЛПВП(ммоль/л))$.

Этическая экспертиза

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие. Проведение исследования получило разрешение этического комитета медицинского автономного учреждения «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр», г. Екатеринбург, Российская Федерация, протокол №1 от 3.2.2017

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Математический анализ проведен в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Для описания полученных данных использовали методы непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни, параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. Результаты анализа ненормальных выборок представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 процентиля (P25, P75), нормальных выборок – в виде среднего \pm стандартное отклонение. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего исследование включено 68 человек. Основную группу составили 38 человек с СОАС, средний возраст $39,6 \pm 7,2$ лет. Группа контроля представлена 30 здоровыми мужчинами в возрасте $37,4 \pm 9,1$ лет ($p > 0,05$). Показатель индекса апноэ/гипопноэ в основной группе составил $12 \pm 1,9$ в час, в группе контроля – $3,1 \pm 0,7$ в час ($p = 0,003$). Средняя сатурация кислорода во время сна составила $92,8 \pm 3,1\%$ в основной группе и $98,2 \pm 1,9\%$ в группе контроля ($p = 0,02$), минимальная сатурация – $87,1 \pm 5,3\%$ и $91,3 \pm 2,7\%$ соответственно ($p = 0,03$).

Основные результаты исследования

На первом этапе нашего исследования оценивались биохимические показатели жирового обмена (табл. 1).

При сравнительном анализе липидного профиля выявлены нарушения жирового обмена у пациентов с апноэ сна. Так, в группе пациентов с СОАС установлено значимое превышение уровня триглицеридов на 94% в сравнении со значениями группы контроля ($3,3 \pm 1,8$ и $1,7 \pm 0,5$ ммоль/л, $p = 0,037$). Дислипидемия подтверждается и такими показателями, как ОХС, ЛПНП, которые продемонстрировали тенденцию к повышению. Так, значения ОХС в основной группе были на 10% выше, чем в группе контроля, и составили $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л и $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, а значения ЛПНП – на 32% ($3,7 \pm 0,8$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно; $p > 0,05$). При этом показатель антиатерогенных ЛПВП у пациентов с СОАС был на четверть ниже, чем у здоровых лиц. Таким образом, можно судить о нарушении метаболизма липидов у лиц с СОАС и нормальной массой тела.

На следующем этапе исследования был проведен анализ показателей ожирения, результаты которого представлены в таблице 2. Несмотря на то что по показателям ИМТ группы были сопоставимы, пациенты с СОАС имели достоверно более высокие значения ОТ ($89,6 \pm 5,7$ см

Таблица 1. Показатели липидного обмена

Показатель	Основная группа N=38	Группа контроля N=30
ОХС, ммоль/л	5,2±0,9	4,7±1,2
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,4	1,2±0,3
ТГ, ммоль/л	3,3±1,8*	1,7±0,5
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,8	2,8±0,7

* – различия достоверны, $p < 0,05$

и $83,7 \pm 6,3$ см, $p = 0,024$). Увеличение показателя ОТ у лиц с нарушениями дыхания во сне происходит за счет накопления интраабдоминального жира, на что указывают такие антропометрические индикаторы, как ООТР ($0,58 \pm 0,05$ и $0,53 \pm 0,04$ в основной и контрольной группах соответственно, $p = 0,041$) и ИК ($67,2 \pm 7,0$ и $59,3 \pm 6,2$ соответственно, $p = 0,032$). При сравнении функциональных показателей ожирения установлены достоверные различия в накоплении липидных продуктов (LAP) ($80,2 \pm 10,1$ и $40,1 \pm 9,2$ соответственно, $p = 0,008$), наряду с ИВО ($3,9 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,2$), $p = 0,012$). Выявленные нами факты, по всей видимости, указывают на изменения липидного обмена и избыточное накопление висцерального жира у пациентов с СОАС и нормальной массой тела.

Дополнительные результаты исследования

В заключение для оценки причинно-следственных взаимоотношений исследуемых параметров нами был выполнен корреляционный анализ в основной группе (табл. 3). Установленные зависимости между уровнем ЛПНП и ИАГ ($r = 0,7$; $p = 0,03$), а также ИАГ и накоплением липидных продуктов (LAP) ($r = 0,93$; $p = 0,04$) у пациентов с нарушениями дыхания во сне делают возможным прогнозирование интенсификации ожирения по мере прогрессирования СОАС. А корреляции между минимальной сатурацией и LAP ($r = 0,83$; $p = 0,04$), наряду с ОТ ($r = 0,54$; $p = 0,03$), могут указывать на патофизиологические механизмы, связывающие СОАС и висцеральное ожирение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования выявлены факты, указывающие на нарушения метаболизма

липидов, избыточное накопление висцерального жира у пациентов с СОАС и нормальной массой тела. Установленные корреляции позволяют не только предполагать патофизиологические механизмы, находящиеся в основе висцерального ожирения у пациентов с нарушениями дыхания во сне, но также делать возможным прогнозирование интенсификации нарушений липидного обмена по мере повышения степени тяжести апноэ сна и гипоксии, следствием чего может являться повышение рисков атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных.

Обсуждение основного результата исследования

Руководствуясь только показателями ИМТ и ОТ, около 30% пациентов с апноэ сна остаются недооцененными с точки зрения рисков висцерального ожирения, и, следовательно, сердечно-сосудистых осложнений [19]. Фактически когорта пациентов, выборка которых изучалась в нашем исследовании, – лица среднего возраста с нормальной массой тела, без сопутствующих заболеваний, с указаниями на храп – находятся вне зоны внимания специалистов первичного звена и не подлежат диспансерному наблюдению. Между тем, полученные нами результаты могут указывать на изменение метаболизма у данной категории больных и обосновывать необходимость их включения в алгоритмы динамического наблюдения с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений. К настоящему времени хорошо изучены эпидемиологические взаимосвязи между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4-10]. По данным Висконсинского исследования (США), установлено повышение сердечно-сосудистой смертности в 5,2 раза у лиц с нарушениями дыхания во сне [20]. Такая закономерность подтверждается результатами протокола Busselton, по данным которого риск смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна

Таблица 2. Индикаторы висцерального ожирения

Показатель	Основная группа	Группа контроля
Окружность талии, см	89,6±5,7*	83,7±6,3
ИМТ, кг/м ²	21,8±2,43	22,1±1,9
ООТР	0,58±0,05*	0,53±0,04
ИК	67,2±7,0*	59,3±6,2
LAP	80,2±10,1*	40,1±9,2
ИВО	3,9±0,3 *	1,5±0,2

* – различия достоверны, $p < 0,05$

Сокращения: ОХС - общий холестерин; ЛПВП - липопротеиды высокой плотности; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ТГ - триглицериды.

Таблица 3. Взаимосвязь показателей жирового обмена и нарушений дыхания во сне по данным анализа корреляций в основной группе

Показатель	ИАГ, в час	Минимальная SpO ₂ , %	Средняя SpO ₂ , %
ИМТ, кг/м ²	0,4	0,2	0,2
Окружность талии, см	0,3	0,54*	0,2
ООТР	0,4	0,1	0,1
ИК	0,3	0,4	0,2
LAP	0,93*	0,83*	0,4
ИВО	0,5	0,3	0,1
ОХС, ммоль/л	0,4	0,3	0,1
ТГ, ммоль/л	0,5	0,5	0,3
ЛПНП, ммоль/л	0,7*	0,4	0,3
ЛПВП, ммоль/л	0,4	0,4	0,2

* – p<0,05

Сокращения: ИМТ - индекс массы тела; ООТР - отношение окружности талии к росту; ИК - индекс конусности; LAP - от англ. lipid accumulation product - накопление липидных продуктов; ИВО - индекс висцерального ожирения.

в 4,2 раза, с легким СОАС на 50% выше, чем у лиц без нарушений дыхания во сне [21].

Одним из возможных патофизиологических механизмов аугментации сердечно-сосудистого риска может являться нарушение жирового обмена. Факт избыточного накопления висцерального жира, выявленный в настоящем исследовании, нашел подтверждение в работе Mazusca et al. [22]. Авторы установили взаимосвязь между ИМТ, ОТ и ИАГ. Следует отметить, что средний показатель ИМТ в исследовании составил 31,0±6,2 кг/м², что не только отличается от аналогичного показателя в нашей работе, но и указывает на факт ожирения в исследуемой авторами группе. Ограничением исследования является отсутствие анализа жирового компартмента, связанное с известными ограничениями показателя ИМТ в исследуемых группах. Выявленные в протоколе взаимосвязи имели зависимость от мужского пола. Sasanabe подтвердил более высокие риски метаболических нарушений у мужчин с СОАС и констатировал интеракции между обменными нарушениями и возрастом, ИМТ [24]. Важными отличиями от настоящего исследования являются более высокий показатель среднего возраста, который достигал 51,5±1,1 года, и наличие кардиоваскулярной патологии, так, в исследуемых авторами группах до 74,6% пациентов страдали артериальной гипертензией. Метаанализ Qian et al., напротив, опроверг связь между ИМТ и СОАС, но при этом подтвердил ассоциацию между СОАС и нарушениями метаболизма [14]. Авторы подчеркивают необходимость оценки не только количества остановок дыхания, но и ночной гипоксемии у пациентов с СОАС. К ограничениям указанного исследования следует отнести гетерогенность выборки пациентов, различия в методах диагностики нарушений дыхания во сне. Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в изучении висцерального ожирения у пациентов с нарушениями дыхания во сне, в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных изучению этого вопроса у лиц с СОАС и нормальным диапазоном ИМТ без сопутствующей коморбидной патологии. В проведенном исследовании получены новые данные о состоянии жирового обмена и распределении жира у лиц с СОАС и нормальной массой тела.

Можно полагать, что такие патофизиологические механизмы, как гипоксия, гиперкапния, катехоламинная гиперактивация, наряду с оксидативным стрессом, фрагментированным ночным сном могут лежать в основе избыточного накопления висцерального жира на фоне СОАС. Повторяющиеся эпизоды апноэ во время сна являются причиной респираторной ночной гиперкапнической гипоксии. Интегральная роль в ответе на снижение концентрации кислорода принадлежит протеинам, известным как гипоксия-индуцируемые факторы 1α и 1β, кодируемым соответствующим геном [25]. Под влиянием десатурации кислорода крови эти протеины повышают выработку стеарил-коэнзим-А-десатуразы, следствием чего является активация синтеза жирных кислот печенью и дислипидемия. Независимое влияние в процессе адипогенеза принадлежит гиперкапнии. Kikuchi установил активацию дифференциации и гипертрофии адипоцитов в условиях избыточного содержания углекислого газа. В основе гиперкапния-индуцированного адипогенеза могут находиться такие процессы, как увеличение синтеза циклического АМФ через растворимую аденилатциклазу, активация протеинкиназы А и белков-энхасеров, которые, в свою очередь, интенсифицируют проадипогенные факторы транскрипции [26]. С другой стороны, эпизоды апноэ, приводящие к снижению сатурации кислорода в крови, способствуют активации хемо- и барорефлексов, симпатической нервной системы и экспрессии катехоламинов. Последние обладают липолитическим эффектом на висцеральную жировую ткань. Активные формы кислорода потенцируют перекисное окисление липидов, активацию фагоцитирующих макрофагов, повреждение клеточных мембран [27]. Дополнительный вклад вносит активация воспалительного каскада [27]. Результирующими эффектами являются повышенный сердечно-сосудистый риск и атеросклероз. Кроме того, эпизоды остановок дыхания приводят к нарушению архитектуры сна, частым пробуждениям, фрагментированному сну [28]. Известно, что пик выработки соматотропного гормона приходится на ночные часы. В условиях СОАС и частых пробуждений его синтез снижается, интенсифицируется липогенез, избыточное накопление жира.

Представляется, что ключом к пониманию избыточного накопления именно интраабдоминального жира являются такие патофизиологические особенности, как размеры висцеральных адипоцитов, характеристики нейрогуморальной регуляции жирового обмена [29, 30]. Известно, что адипоциты висцерального жира имеют более крупный размер, чем клетки подкожного жира, и декрементную чувствительность к антилиполитическому влиянию инсулина. В то же время более высокая плотность β -адренорецепторов на поверхности клеток висцерального жира является причиной высокой чувствительности к липолитическому эффекту катехоламинов. Гиперактивация симпатической нервной системы, являющаяся результирующим эффектом нарушения архитектуры сна, гиперкапнической гипоксии, приводит к аугментации липолиза, повышению свободных жирных кислот в портальном кровотоке, активации синтеза липидов очень низкой плотности, обогащенных триглицеридами, которые впоследствии, при захвате макрофагами, вносят вклад в процессы атерогенеза. К настоящему времени имеются неоспоримые доказательства секреторирующей функции жировой ткани, синтеза ауто-, пара- и эндокринных медиаторов, к числу которых можно отнести провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей, интерлейкин-6 и другие, которые способны вносить вклад в процессы повреждения эндотелия сосудов, атерогенеза [30]. Повышение экспрессии генов и синтез гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к развитию ассоциированной с ожирением кардиоваскулярной патологии – артериальной гипертензии, ремоделированию сердца и сосудов, сердечной недостаточности – и повышению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Представленные данные о функциональной активности висцеральных адипоцитов определяют важность топической диагностики компартментов жировой ткани и необходимость учета висцерального жира у пациентов с СОАС и нормальной массой тела.

Ограничения исследования

Проведенное нами исследование имеет определенные ограничения. Первое, это лимитированная статистическая мощность, связанная с размером выборки. Второе, это невозможность установления точных причинно-следственных механизмов выявленных нами изменений, связанная с дизайном исследования, который носил наблюдательный кросс-секционный характер. Однако такие механизмы могут быть изучены при лонгитудинальных клинических исследованиях в будущем. Еще одним ограничением является формирование

групп, которое осуществлялось не из генеральной совокупности, а из лиц, обратившихся с целью диагностики нарушений дыхания во сне. В этой связи данные о стаже нарушений дыхания во сне, который потенциально способен оказывать влияние на метаболические изменения в общей популяции, остаются неуточненным. Такой фактор может быть учтен при планировании будущих клинических проспективных наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные результаты указывают на дисфункцию жировой ткани и избыточное накопление висцерального жира ткани у пациентов с СОАС и нормальной массой тела. Установленные корреляционные взаимосвязи делают возможным прогнозирование интенсификации висцерального ожирения по мере повышения степени тяжести СОАС. В основе патогенеза могут находиться такие факторы, как интермиттирующая гипоксия, гиперкапния, фрагментированный ночной сон, оксидативный стресс.

Дополнительные маркеры висцерального ожирения, являясь простыми, легко воспроизводимыми и недорогими могут найти широкое применение в повседневной клинической практике. Оценка таких индикаторов рекомендована к включению алгоритм обследования пациентов с СОАС и нормальной массой тела с целью оценки и профилактики сердечно-сосудистых рисков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива. Дополнительные источники финансирования не было.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Бродовская Т.О. – разработка дизайна исследования, сбор материала; Грищенко О.О. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Гришина И.Ф. – разработка концепции исследования, критическая интерпретация результатов; Перетолчина Т.Ф. – критическая интерпретация результатов.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы исследования выражают благодарность главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница №2» Ксении Валентиновне Руденко.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. Dasgupta K, ed. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827. doi: 10.5664/jcs.m.4858
- Lindberg E, Gislason T. Clinical review article: Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev*. 2000;4(5):411-433. doi: 10.1053/smr.v.2000.0118
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704
- Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-136. doi: 10.1007/s11325-009-0298-7
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. *Circulation*. 2010;122(4):352-360. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
- Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atherosclerosis. Dasgupta K, ed. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):400-410. doi: 10.1016/j.pcad.2008.03.001

7. Kim SH, Després J-P, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560-3568. doi: 10.1093/eurheartj/ehv509
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
9. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014(5):1-21. doi: 10.1155/2014/943162
10. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
11. Flegal KM. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861. doi: 10.1001/jama.293.15.1861
12. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-678. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9
13. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet*. 2006;368(9536):624-625. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69222-2
14. Qian Y, Xu H, Wang Y, et al. Obstructive sleep apnea predicts risk of metabolic syndrome independently of obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016;5(9536):1077-1087. doi: 10.5114/aoms.2016.61914
15. World Health Organization (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
16. Valdez R, Seidell JC, Ahn Yi, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(2):77-82. PMID: 8384168
17. Kahn HS. The Lipid Accumulation Product Is Better Than BMI for Identifying Diabetes: A population-based comparison. *Diabetes Care*. 2006;29(1):151-153. doi: 10.2337/diacare.29.1.151
18. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014(1):1-7. doi: 10.1155/2014/730827
19. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003;254(1):32-44. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01177.x
20. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078. doi: 10.5665/sleep/31.8.1071
21. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-362. doi: 10.5664/jcsm.3600
22. Mazza E, Battaglia S, Marrone O, et al. Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2014;23(1):13-21. doi: 10.1111/jsr.12088
23. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. Increased Visceral Fat and Serum Levels of Triglyceride Are Associated With Insulin Resistance in Japanese Metabolically Obese, Normal Weight Subjects With Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2341-2344. doi: 10.2337/diacare.26.8.2341
24. Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic Syndrome in Japanese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29(5):315-322. doi: 10.1291/hyres.29.315
25. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2007;92(1):51-65. doi: 10.1113/expphysiol.2006.035204
26. Kikuchi R, Tsuji T, Watanabe O, et al. Hypercapnia Accelerates Adipogenesis: A Novel Role of High CO₂ in Exacerbating Obesity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(5):570-580. doi: 10.1165/rcmb.2016-0278OC
27. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):271-277. doi: 10.1089/met.2008.0093
28. Aurora RN, Punjabi NM. Sleep Apnea and Metabolic Dysfunction: Cause or Co-Relation? *Sleep Med Clin*. 2007;2(2):237-250. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.03.006
29. Ибрагим М.М. Подкожная и висцеральная жировая ткань: структурные и функциональные различия // Ожирение и метаболизм. — 2010. — Т.7. — №2. — С.64-65 [Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Review*. 2010;7(2):64-65. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5212
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. — 2006. — Т.3. — №1. — С.6-13. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4937

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Бродовская Татьяна Олеговна к.м.н. [Tatyana O. Brodovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repin street, 620028 Yekaterinburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>; eLibrary SPIN: 7798-7054; e-mail: tbrod80@gmail.com

Ковин Егор Андреевич, ординатор [Egor A. Kovin, MD, residence]; eLibrary SPIN: 9569-5818, e-mail: eakovin@inbox.ru
 Баженова Оксана Викторовна [Oxana V. Bazhenova, MD]; e-mail: roxanaross@yandex.ru
 Гришина Ирина Федоровна, д.м.н., профессор, [Irina F. Grishina, MD, PhD, professor];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-3711>; eLibrary SPIN: 5964-0857; e-mail: Grishina@edc.nexcom.ru
 Перетолчина Татьяна Федоровна, д.м.н., профессор [Tatiana F. Peretolchina, MD, PhD, professor];
 eLibrary SPIN: 8942-7547, e-mail: 2019806@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бродовская Т.О., Ковин Е.А., Баженова О.В., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Предикторы висцерального ожирения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и нормальной массой тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №2. — С.29-35. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9737>

TO CITE THIS ARTICLE:

Brodovskaya TO, Kovin EA, Bazhenova OV, Grishina IF, Peretolchina TF. Visceral fat predictors in normal weight obstructive sleep apnea patients. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):29-35. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9737>