УДК 616-008.9; 616-056; 616.633.962.3; 616.153.857-008.61; 616.36-003.826; 616.366-003.7

COMBORIDITY IN METABOLIC SYNDROME: SOLVED AND UNSOLVED ISSUES

[1]Fominykh Yulia Aleksandrovna, [1,2]Uspenskiy Yury Pavlovich, [2]Sousova Iana Vyacheslavovna, [2]Gulunov Zaurbek Khazbievich

[1] St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

[2] St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Gulunov Zaurbek Khazbievich — assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: zaurito@list.ru

SUMMARY. The article discuss the most common unresolved issues of the metabolic syndrome, as well as a variety of its manifestations. Different approaches to prevalence assessment, the lack of common diagnostic criteria does not allow an objective assessment. Arterial hypertension is part of the structure of the metabolic syndrome and is one of the most important predisposing factors for the development of cardiovascular disease. Violations of lipid metabolism on the background of insulin resistance lead to the development of atherosclerosis and coronary heart disease. Some pathological conditions, for example, hyperuricemia, homocysteinemia, elevated levels of C-reactive protein may be a predictor of metabolic syndrome. The article describes the ways of the relationship between metabolic syndrome and some diseases of the gastrointestinal tract — gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease and pancreas, cholelithiasis. These diseases are currently considered as gastroenterological clusters of the metabolic syndrome and can be considered as diagnostic criteria.

KEY WORDS: metabolic syndrome; insulin resistance; obesity; C-reactive protein; homocysteine; microalbuminuria; hyperuricemia; gastroesophageal reflux disease; non-alcoholic fatty liver disease; cholelithiasis.

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

[1] Фоминых Юлия Александровна, [1,2] Успенский Юрий Павлович, [2] Соусова Яна Вячеславовна, [2] Гулунов Заурбек Хазбиевич

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Гулунов Заурбек Хазбиевич — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail.: zaurito@list.ru

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются наиболее частые нерешенные вопросы метаболического синдрома, а также многообразие его проявлений. Различные подходы к оценке распространённости, отсутствие единых диагностических критериев не позволяет провести объективную оценку. Артериальная гипертензия входит в структуру метаболического синдрома и является одним из наиболее важных предрасполагающих факторов развития сердечно-сосудистой патологии. Нарушения липидного обмена на фоне инсулинорезистентности приводят к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Некоторые патологические состояния, например, гиперурикемия, гомоцистеинемия, повышенный уровень С-реактивного белка могут являться предикторами метаболического синдрома. В статье приведены пути становления взаимосвязи метаболического синдрома и некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагеальная рефлюксная бо-

лезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь. Данные патологии в настоящее время расценивают как гастроэнтерологические кластеры метаболического синдрома и могут рассматриваться в качестве диагностических критериев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; инсулинорезистентность; ожирение; С-реактивный белок; гомоцистеин; микроальбуминурия; гиперурикемия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; неалкогольная жировая болезнь печени; желчнокаменная болезнь.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии, которые являются факторами риска развития множества сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, сохраняют лидирующую позицию как наиболее частая причина смерти неинфекционной природы в мировой популяции, а также таких ассоциированных состояний, как синдром обструктивного апноэ сна, гиперурикемия и подагра, неалкогольный стеатогепатит, синдром поликистозных яичников, микроальбуминурия, гиперкоагуляционный синдром, что в свою очередь приводит к выраженному ухудшению качества жизни, ранней инвалидности и преждевременной смерти больных.

Специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была рассмотрена тенденция к увеличению количества лиц, имеющих МС в мировой популяции, в частности, в период с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, возросло в три раза. Распространенность избыточного веса и ожирения среди лиц детского и подросткового возраста за 40 лет возросла с 4% от мировой популяции до 18% (около 340 миллионов). Примечательно, что подобная ситуация отмечается не только среди жителей экономически развитых, но и развивающихся государств. Тем не менее динамики, свидетельствующей о снижении частоты выявления лиц с ожирением, не наблюдалось ни в одной из стран мира.

Так как на данный момент, в большинстве стран мира у 30–40% населения в возрасте до 65 лет диагностирован МС, и, учитывая динамику увеличения распространенности данной патологии, ожидается увеличение темпов его роста на 50% как минимум до 2030 года, при этом наиболее высокие показатели ИМТ ожидаются в США, Мексике и Великобритании (по прогнозам около 47%, 39% и 35% популяции соответственно). Менее быстрый прирост доли населения с ожирением ожидается в Италии и Корее — к 2030 году признаки ожирения, по прогнозам, будут наблюдаться у 13% и 9% жителей соответственно. Количество лиц с ожирением среди населения Франции составит 20%. В странах с изначально низкими показателями (Корея и Швейцария) также отмечался стремительный рост численности населения с данной патологией [32].

Распространенность МС во всех странах мира, неуклонный рост частоты его встречаемости не только у лиц среднего и старшего возраста, но и среди детей и подростков, делает его одной из наиболее значимых проблем в клинике внутренних болезней и рассматривается как эпидемия XXI века.

ПРОБЛЕМА АДЕКВАТНОЙ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОЖИРЕНИЯ В МИРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Первые диагностические критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998 году, согласно которым ИР рассматривалась как основная причина формирования МС. Наличие ИР предлагалось определять посредством эугликемического гиперинсулинемического клэмп — теста (ЭГК), который весьма трудоёмок и является экономически затратным при использовании в клинической практике [10]. В связи с этим в 1999 году учёные Европейской группы ИР (EGIR), переработав существующие критерии ВОЗ, сформулировали собственные рекомендации, предлагающие в качестве основного метода выявления ИР определение гиперинсулинемии [13]. Такой подход показал свою несостоятельность, когда при дальнейшем изучении данной темы стала очевидной роль абдоминального ожирения в развитии МС, в результате чего сформировались два направления в изучении МС: патофизиологический и клинико-эпидемиологический. Последнего направления придерживаются специалисты Нацио-

нальной образовательной программы по холестерину (NCEP-ATPIII), которыми 2001 году были разработаны критерии, ставящие во главу угла необходимость оценки окружности талии при определении наличия МС [78]. В 2003 году эти критерии были пересмотрены представителями Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), опубликовавшими новый вариант диагностических рекомендаций. Особенностью этих рекомендаций стало возвращение к патофизиологическому взгляду на проблему МС и исключение сахарного диабета из списка диагностических критериев, но в практическом применении они оказались непригодными, так как представляют собой перечисление факторов риска [19]. Спустя два года Международной диабетической федерацией (IDF) была предпринята попытка создать критерии, учитывающие этнические особенности, а также снижен предельно допустимый уровень глюкозы в плазме крови натощак [9]. В 2005 году представителями Американской ассоциации сердца (AHA), NCEP и IDF предпринята попытка прийти к консенсусу: были переработаны существующие критерии, на базе которых были созданы новые рекомендации, призванные уравновесить два описанных ранее подхода в диагностике МС, но не обладавшие большей специфичностью [44].

Данные о распространенности МС разнятся в зависимости от выбранных в исследовании определений. К примеру, при сравнении данных о распространенности МС среди населения США в период с 2001 по 2002 годы, представленных Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES), частота МС в соответствии с NCEP-ATP III составила 25,0%, а при использовании критериев IDF — 41,3%.

В дополнение, так как генетическая предрасположенность и специфические аспекты пищевого поведения, закладываемые в семье, являются значимыми предикторами МС, его диагностика у детей и подростков остаётся серьёзной проблемой. До сих пор в научных кругах ведутся дискуссии о целесообразности применения этого диагноза в педиатрической практике, поскольку незначительные изменения в организме, вызванные возрастным развитием организма, могут повлиять на диагноз [43]. При этом доказан высокий риск развития МС и сопутствующих ему патологий среди лиц данных возрастных групп, страдающих ожирением, с течением времени [87]. Следовательно, выявление МС, хоть и весьма условно, необходимо для раннего выявления факторов риска и своевременного применения превентивных мер.

При систематическом обзоре 85 исследований детей показатели распространенности МС в мировой популяции варьировались от 0,2% до 38,9% и зависели от выбранного определения, при этом почти 90% страдающих ожирением детей и подростков имели, по крайней мере один признак синдрома [8].

Опубликовано около 40 различных вариантов диагностических критериев, однако единого соглашения не существует, что затрудняет сбор эпидемиологических данных среди детского населения [38]. Первое определение МС, разработанное путём обследования подростков в возрасте от 12 до 19 лет, было предложено группой учёных во главе с S. Cook (2003) и представляло собой модифицированные критерии NCEP-ATP III. При этом распространенность МС в данной популяции составила 4,2%, а при учёте только наличия ожирения — 28,7% [27]. Второй вариант был опубликован S. de Ferranti с соавторами (2004) и характеризовался сниженными пороговыми значениями для ИМТ и уровня липидов, в связи с чем частота выявления МС была незначительно выше и составляла 31% [37]. В следующем варианте критериев, разработанных Weiss et al., ИМТ рассматривался как основной показатель, на его основании синдром диагностировался у 38,7% детей с умеренным и 49,7% с выраженным ожирением [42]. Наконец, в 2007 году IDF сформулировали своё определение, учитывающее возрастные особенности. Было выделено три возрастных периода: от 6 до 10 лет, от 10 до 16 и лица старше 16 лет. Для первой группы МС определялся по окружности талии (≥ 90-процентиля) и наличию отягощенного семейного анамнеза. У лиц в возрасте от 10 до 16 лет использовались такие же данные окружности талии и IDF-критерии взрослых в отношении АГ, определения гликемии и дислипидемии. Для подростков старше 16 лет применялись те же критерии, что и у взрослых. В настоящее время последнее определение считается наиболее оптимальным, однако из-за отсутствия данных, не имеет критериев для детей младше 6 лет [90].

На данный момент нет универсальных критериев диагностики МС, что является причиной отсутствия точных данных, но в то же время задает вектор для дальнейших исследований.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

На протяжении последних 15 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди причин смертности от неинфекционных заболеваний. По данным ВОЗ в 2015 году на их долю пришлось 31% всех причин мировой смертности. Одним из наиболее важных предрасполагающих факторов в развитии патологии сердечно-сосудистой системы выступает АГ, которая в свою очередь относится к критериям МС.

Согласно данным проведенного в 2005 году мониторинга Pressioni Arteriose Monitor E Loro Associazioni (PAMELA), у 80% жителей города Монца с МС отмечались повышенное артериальное давление или гипертония [62]. Напротив, количество случаев выявления МС у больных с диагностированной гипертензией по сведениям различных научных публикаций варьировалась от 30 до 60% случаев в зависимости от распределения исследуемых по возрастам [24].

В сравнительном анализе особенностей контролируемой и резистентной АГ, опубликованном в 2017 году, распространенность МС наблюдалась у 73% лиц с неконтролируемой гипертензией. На данный момент существует несколько механизмов, объясняющих эту взаимосвязь. Главенствующая роль отводится дисфункции адипоцитов, которые секретируют адипоцитокины, оказывающие влияние на ИР, а также компоненты ренин — ангиотензин — альдостероновой системы (РААС): ренин, ангиотензин I и II (АТ I и II), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и др. [20].

Кроме того, избыточное развитие околопочечной жировой клетчатки способствует повышению внутрипочечного давления и, как следствие, увеличению активности РААС [46]. В свою очередь, ИР, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией, также оказывает влияние на симпатическую активность. Инсулин стимулирует повышенный синтез альдостерона, способствует нарушению регуляции рецепторов АТII 1-го типа, стабилизируя рецепторные мРНК, и потенцирует такое следствие физиологического действия АТ II, как периферическая вазоконстрикция [56]. Секретируемый адипоцитами лептин, регулирует питание и увеличивает выраженность ожирения, тем самым замыкая порочный круг [71].

Другим не менее важным фактором, оказывающим влияние на риск развития сердечно-сосудистых патологий, является дислипидемия. Как известно, это одна из причин развития атеросклероза, который в свою очередь составляет основу развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 95–97% случаев. За счёт усиления липолиза на фоне ИР при абдоминальном ожирении увеличивается продукция свободных жирных кислот (СЖК), которые обеспечивают дополнительный субстрат для синтеза триглицеридов, что приводит к повышению концентрации липопротеинов низкой плотности, основным белковым составляющим которых является аполипопротеин В-100, обладающий атерогенным действием [18].

Большинство экспертов указывают на увеличение риска развития ССЗ при наличии МС в два раза. Один из крупных мета-анализов, подтверждающих это положение, был выполнен в 2010 году: идентифицировано 87 исследований, включающих 951083 пациентов. Высокая вероятность формирования ассоциированных кардиоваскулярных патологий наблюдалась в 95% случаев, а частота наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) и летального исхода вследствие инфаркта миокарда, ишемического инсульта у участников исследования с МС была выше в 1,5 раза [68].

При этом многие аспекты вопроса профилактики ССЗ у пациентов с МС остаются открыты, например, неизвестно влияние терапии МС на снижение рисков ВСС и возможность применения имеющейся информации при их оценке у представителей различных этнических групп.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК МАРКЕРА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Гомоцистеин (tHcy) является промежуточным продуктом биосинтеза метионина и цистеина и образуется в результате гидролиза S-аденозилгомоцистеина (SAH), который в свою очередь является результатом деметилирования S-аденозилметионина — продукта окисления метионина. tHcy используется для получения цистеина или, при возникшей необходимости восполнения дефицита метионина, повторно метилирован под действием метилентетрагидрофолат редуктазы [61].

И МС, и tHcy являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосуди-

стой и цереброваскулярной патологии, в связи с чем было выдвинуто несколько теорий, характеризующих возможную корреляционную связь между этими двумя состояниями [68]. Согласно данным Homocysteine Studies Collaboration у лиц с выявленной гипергомоцистеинемией в плазме крови отмечалось повышение риска инфаркта миокарда на 11%, а инсульта — на 19% [48].

Он также играет роль в повышении активности гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, которая, в свою очередь, усиливает синтез холестерина, что, как известно, является фактором риска развития ИБС [58]. Ещё одним доказательством роли tHcy в развитии атеросклеротического процесса стали результаты исследования 2014 года, показавшие его влияние на экспрессию С-реактивного белка (СРБ) и, следовательно, способность инициировать воспалительный ответ в клетках гладкой мускулатуры сосудов [69].

В качестве одной из точек зрения о предположительных корреляционных отношениях между МС и гипергомоцистеинемией рассматривается гипотетическая связь между толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и концентрацией tHcy в плазме крови. Установлено, что увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с МС и также как гипергомоцистеинемия может приводить к эндотелиальной дисфункции путём продукции медиаторов воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-1b, фактор некроза опухоли α и моноцитарный хемотаксический белок-1) [66]. Тем не менее эта патогенетическая общность не была подтверждена [12].

Другая теория была сформирована на основании доказанной корреляции ИР с tHcy. В анализе, проведенном в рамках Фремингемского исследования, наиболее высокая концентрация tHcy или вероятность его значимых повышений наблюдалась у субъектов с выраженной гиперинсулинемией. Это объяснялось влиянием гиперинсулинемии на активность ферментов, участвующих в обмене tHcy, поэтому гипергомоцистеинемию частично можно расценивать как проявление ИР. Поэтому мнение о существовании зависимости между описываемым состоянием и МС вполне закономерно. Впрочем, многие работы, ставящие перед собой цель подтвердить это суждение, дают весьма противоречивые результаты [23].

В связи с низким уровнем доказательности на данный момент, tHcy не рассматривают как маркер или ассоциированное состояние МС. Для формирования окончательных выводов, требуется серьёзная работа в этом направлении.

ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С-реактивный белок (СРБ) состоит из аминокислот, высвобождаемых при расщеплении проинсулина до инсулина, и выводится в кровоток примерно в том же объёме, что инсулин. Однако в отличие от последнего, скорость деградации СРБ в организме значительно меньше, его период полураспада составляет от 20 до 30 минут в противовес длительности полураспада инсулина, которая длится примерно 3–5 минут. Эти свойства позволяют достоверно оценить состояние реакции β-клеток, выявить гипогликемию недиабетической этиологии, а также спрогнозировать уровни гликемии и риск развития осложнений сахарного диабета в будущем [83].

Кроме того, ряд научных данных показал, что пациенты с СД 2 типа, в крови которых средняя концентрация СРБ находилась в сниженном диапазоне (от 0,10 до 1,54 нмоль/л), нуждались в более раннем назначении инсулина и меньшей длительности лечения, что, вероятно, объясняется доказанной корреляцией с положительной активностью антител к β-клеткам [55]. Также у пациентов, получающих комбинированную терапию метформином и глибенкламидом, отмечалось присутствие высокого содержания ММТ-стимулированного (тест на толерантность к смешанной пище) СРБ, что применяется при выборе курса лечения и последующей оценке его эффективности [47].

Другими особенностями СРБ стали способность ингибировать образование активных форм кислорода эндотелиальных клеток в условиях гипергликемии, а также наличие тесной зависимости от распределения жировой ткани и выраженной отрицательной линейной связи с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у больных, не имеющих ИР [16]. Так в ретроспективном когортном анализе вероятности развития ССЗ, ишемического инсульта и смертности среди участников Национальной программы проверки здоровья и питания (NHANES) определение концентрации С-пептида показало большую диагностическую ценность. Этот и подобные ему обзоры не только подтвердили прогностическую важность С-пептида, но и доказали возможность рассмотрения его как

независимого фактора риска в случае отсутствия у обследуемых ИР [59].

Ассоциация концентрации СРБ не только с уровнями инсулина в плазме крови, но и с ЛПВП, а также жировой тканью позволила выдвинуть предположение, что он может выступать в качестве маркёра МС, которое в дальнейшем было подтверждено результатами ряда исследований [14]. Помимо этого, в 2016 году при помощи анализаторов Cobas e411 и AutoDELFIA у 2308 лиц, проживающих в пригороде Копенгагена, были определены пороговые значения, которые могут быть введены в клиническую практику с целью ранней диагностики [57].

Резюмируя вышесказанное, определение СРБ является значимым диагностическим параметром МС и ассоциированных с ним клинических состояний. Тем не менее, нельзя не упомянуть, что использование этого метода у больных с хроническими заболеваниями почек может дать неверные результаты: это объясняется тем, что 85% С-пептида метаболизируется, а затем выводится в неизменённом виде вместе с мочой [50]. Данный аспект необходимо учитывать при проведении исследований.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ

Всё большее число сторонников приобретает концепция, согласно которой микроальбуминурия (МАУ) рассматривается как один из компонентов МС. В качестве аргумента выступает доказанная взаимосвязь с его составляющими — АГ, ИР и ожирением.

Выделение альбумина почками является одним из ранних проявлений общего эндотелиального повреждения сосудов, что в свою очередь, в совокупности с рядом других патогенетических процессов обуславливает стойкое повышение артериального давления, а также служит симптомом поражения почек при длительном течении уже сформировавшейся АГ. В последнем случае развитие МАУ объясняется повышением внутриклубочкового гидростатического давления в почках, структурными изменениями и дисфункцией эндотелия капилляров клубочков с нарушением проницаемости базальной мембраны, недостаточной канальцевой реабсорбцией альбумина [85]. Ряд исследований показал правомочность мониторирования объёмов потери белка с мочой в динамике с целью оценки эффективности антигипертензивной терапии [88].

Ключевой детерминантой, определяющей роль ИР в возникновении МАУ, является патология проницаемости клубочковой мембраны, что преимущественно обусловлено увеличением концентрации гликированного альбумина, который снижает уровень нефрина и увеличивает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). У лиц с ИР альбумин гликозилируется с образованием активных форм кислорода, которые совместно с другими продуктами гликолиза выступают как дополнительный повреждающий фактор. Последующее усиление действия прессорных гормонов приводит к ускорению процесса. Результатом совокупности воздействия этих факторов является прямое повреждение гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных и висцеральных клеток мембраны капиллярной стенки клубочков, а также проксимальных канальцевых клеток и базальной мембраны подоцитов нефрона [63].

Влияние ожирения на повышение артериального давления посредством гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счёт дисфункции адипоцитов, продуцирующих адипоцитокины, и избыточности околопочечной жировой клетчатки позволило предположить наличие связи между ожирением и МАУ [60]. Анализ освещавших этот вопрос научных трудов выявил зависимость между появлением альбумина в моче и ожирением в отсутствии СД и АГ, однако патофизиологические процессы, лежащие в основе этой закономерности, до конца не объяснены. Предположительно, не последнюю роль играет провоспалительная активность адипоцитов и, как следствие, системная эндотелиальная дисфункция, а также гломерулярная гиперфильтрация и утолщение базальной мембраны клубочков, приводящие к развитию фокально-сегментарного гломерулосклероза и гломеруломегалии [72].

Свою лепту в прогрессирование эндотелиальной дисфункции и, соответственно, в развитие МАУ, вносит дислипидемия за счёт активации протеинкиназы С и как следствие увеличение синтеза свободных радикалов и снижения продукции оксида азота (NO) (Vaziri N.D., 2010). Доказательством данного утверждения выступает обнаруженная согласно результатам ряда исследований корреляция между повышением концентрации триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и скорости выведения альбумина почками как у пациентов с АГ, СД так и в отсутствии этих патологий [79].

Таким образом, каждый из основных элементов метаболического синдрома (МС) участвует в патогенезе МАУ, что послужило причиной для формирования теории о существовании взаимосвязи с МС в целом. Проведенные в целях подтверждения этого предположения исследования показали зависимость риска возникновения МАУ не только от количества компонентов МС, но и от определённого их сочетания. Так, проведенный Franciosi M. с соавторами регрессионный анализ показал увеличение риска развития альбуминурии в четыре-семь раз у лиц с гипертензией и ИР [39].

Безусловно, сложившееся представление о механизмах развития МАУ ставит перед научным сообществом вопрос о целесообразности выделения данной патологии в качестве одного из компонентов МС. Однако для принятия окончательного решения требуется больший объём данных.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

Известно, что механизмы, лежащие в основе формирования МС, оказывают значительное влияние на коагуляционный каскад, затрагивая сразу несколько звеньев, участвующих в этом процессе. Секретируемый клетками эндотелия сосудов и мегакариоцитами фактор фон Виллебранда (VWF) влияет на стабильность фактора свертывания крови VIII (антигемофильного глобулина) и, образуя с ним комплекс, способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосудов и образованию тромбоцитарно-фибринового сгустка [86]. Это значит, что VWF можно рассматривать как маркер повреждения эндотелиальных клеток и, следовательно, повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [67]. В ходе исследования ARIC 1993 года была выявлена прямую связь между уровнями VWF, антигемофильного глобулина и выраженностью ожирения, ИР, а также гипертриглицеридемии [26], что, предположительно, объясняется эндотелиальной дисфункцией, сформировавшейся в результате синергетического действия этих компонентов МС, и воспалительного эффекта адипокинов [45].

Тканевой тромбопластин (фактор свертывания крови III, TF) образует комплекс с фактором свертывания крови VII (проконвертин), который катализует превращение факторов IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра) в их активированные формы, выступая, таким образом, в качестве основного кофактора, приводящего к образованию фибрина [21]. Трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) стимулирует синтез TF и активатора плазминогена (PAI-1) в жировой ткани, повышая его концентрацию. Также на экспрессию TF влияют лептин, циркулирующие микрочастицы, чья концентрация коррелирует с компонентами МС [33].

В свою очередь, проконвертин может связываться с богатыми триглицеридами липопротеинами, а постпрандиальный катаболизм фракций хиломикрона и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) может продлить период его полувыведения фактора VII, тем самым повышая его концентрацию в плазме [22].

Фибриноген влияет на реологию крови, агрегацию тромбоцитов и действует как реагент острой фазы, продуцируемый при стимуляции интерлейкином-6 (IL-6), что делает его одним из важнейших факторов атеротромботического риска. Результаты анализа эпидемиологических исследований показали зависимость уровней фибриногена от ИР, характеризующейся повышенной секрецией цитокинов и провоспалительным действием адипокинов [53].

В условиях ИР и при центральном ожирении выявлялись функциональные дефекты тромбоцитов. Так у пациентов с МС отмечалось увеличение среднего объёма тромбоцитов [54]. Помимо этого, у субъектов с избыточной массой тела и ИР, страдающих ожирением, также наблюдалась повышенная концентрация Р-селектина в плазме крови — маркера активации тромбоцитов, обнаруживаемого на поверхности клеток и высвобождающегося в циркулирующей крови, по сравнению с контрольной группой [29]. Мембрана тромбоцитов экспрессирует рецепторы инсулина, которые активируют внутриклеточный путь передачи сигналов инсулина без увеличения поглощения глюкозы [36]. Ряд исследований показал наличие выраженного снижения чувствительности тромбоцитов к антиагрегационным эффектам инсулина у пациентов с компонентами МС: ожирением, ИР и гипертензией [74].

Из имеющегося объёма информации явственно следует, что механизмы, имеющие место у пациентов с МС, принимают активное участие в процессе гиперкоагуляции. Это увеличивает риск развития атеросклеротического поражения сосудов, а значит, и вероятность формирования сердечно-сосудистой патологии в более молодом возрасте у данной категории лиц.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

По различным оценкам, распространенность бессимптомной гиперурикемии (ГУ) связана с возрастом и составляет 10–20% взрослых в индустриальных странах. Частота заболеваемости подагрой в популяции составляет 0,3%. Среди всей суставной патологии на долю подагры приходится около 5%. Распространенность заболевания повышается с возрастом, достигая уровня 9% у мужчин и 6% у женщин старше 80 лет [76]. В 2014 году проведено эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, охватившее 10 регионов Российской Федерации. Обследовано 14497 человек, в том числе 5119 мужчин, в возрасте 25–64 лет. По результатам исследования распространенность ГУ составила в целом 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% — среди женщин. Помимо этого, в ходе исследования выявлено, что частота ГУ увеличивается с возрастом, не зависит от образования, достоверно ассоциируется с местом жительства, повышенным артериальным давлением, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков [5].

К сходным выводам пришли итальянские ученые, исследовавшие взаимосвязь мочевой кислоты с МС и атеросклерозом. Для выявления последнего использовалось определение ультразвуковым методом толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. В исследовании участвовало 811 пациентов с ожирением или избыточной массой тела без клинических проявлений атеросклероза. Наблюдается связь ГУ с мужским полом, окружностью талии, уровнем ИМТ, уровнем систолического и диастолического артериального давления, глюкозой натощак, инсулином натощак, прямая связь с уровнем общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, наличием метаболического синдрома и количеством его критериев. На основании исследования также было выявлено, что ГУ может являться предиктором МС, но при этом высокий уровень мочевой кислоты (МК) нельзя расценивать фактором риска раннего атеросклероза, по крайней мере, на основании ультразвуковых данных [30].

Гиперурикемия распространена у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и диабетом 2 типа. На протяжении многих лет ГУ объяснялась эффектом резистентности к инсулину для снижения экскреции МК с мочой, и считалось, что МК не участвует в патогенезе МС. Однако в последние годы установлено, что ГУ является независимым предиктором развития МС. Показано, что ГУ может быть связующим звеном ИР, стеатоза печени и дилипидемии как в фруктозозависимых, так и в фруктозонезависимых моделях метаболического синдрома. Что также подтверждается благоприятным влиянием снижения уровня МК на резистентность к инсулину [52].

Есть несколько патогенетических вариантов увеличения уровня МК при МС. В первом из них происходит нарушение биосинтеза пуринов, приводящее к ГУ и подагре. Также происходит повышение синтеза МК за счет повышения потребления фруктозы. Фосфорилирование фруктозы в печени ведет к снижению уровня АТФ и увеличению синтеза МК [49]. Второй механизм связан с первичным повреждающим действием ГУ на почки с развитием уратной нефропатии и нарушением экскреции МК, развитием подагрического артрита и поражением внутренних органов. Третья гипотеза связана в первую очередь с ИР, развивающейся на фоне ожирения, которая играет основную роль в патогенезе МС. Считают, что на фоне ИР и гиперинсулинемии замедляется клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Данный механизм может объяснить развитие ГУ и подагры в присутствии компонентов МС [1].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Нередко встречающимся клиническим состоянием, ассоциированным с МС, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Данные о распространенности заболевания варьируют в зависимости от региона проживания и возрастной структуры населения. По данным обзора 15 эпидемиологических исследований, проведенных по единой методике с использованием опросника клиники Мейо, согласно которому симптомы ГЭРБ ежедневно возникают у 4–10% населения; еженедельно — у 20–30%, ежемесячно — у 50% и заболеваемость имеет тенденцию к росту [4].

Изжога является основным и наиболее частым проявлением ГЭРБ, несмотря на то, что выраженность и частота возникновения этого симптома не отражают степень тяжести эзофагита, его специфичность в оценке ГЭРБ составляет 70%, что используется в различных эпидемиологических исследованиях [31].

Ожирение — одно из неблагоприятных коморбидных состояний, которое может способствовать не только развитию рефлюксной бо-

лезни, но и возникновению осложнений, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [35], и зачастую расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, который возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ). Так, наличие ожирения может способствовать повышению внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, помимо этого происходит растягивание проксимального отдела желудка [75]. Однако между этими двумя патологиями существует и обратная тесная связь, которая ставит под сомнение правильность существующего подхода к проблеме.

Изучение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) показало, что при сочетании ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне патологических гомозигот CC гена eNOS, развивается эндотелиальная дисфункция и тканевая гипоксия, на фоне которых повышен риск внепищеводной кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с малой эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений [3].

В настоящее время отмечается четкая тенденция к увеличению количества пациентов как с МС, так и с ГЭРБ. По мере накопления наблюдений о взаимосвязи данных двух патологических состояний, прослеживается влияние МС на формирование и прогрессирование ГЭРБ, что также приводит к более раннему появлению осложнений.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающимся заболеванием печени, его распространенность достигает 20–30% населения в странах Западной Европы [15]. В Российской Федерации частота сопоставима с аналогичными эпидемиологическими данными развитых стран, но при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости. В 2007 году было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903, по результатам которого НАЖБП выявлена у 27% пациентов, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — 16,8% пациентов. В 2013–2014 гг. было проведено многоцентровое эпидемиологическое неинтервенционное кросс-секционное исследование, целью которого являлась оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В результате НАЖБП диагностирована у 37,3%, НАСГ — у 24,4% пациентов. Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла [2].

В настоящее время наиболее широко принятая модель, объясняющая развитие НАЖБП и прогрессирование его из стеатоза — это гипотеза «двух ударов» (two-hit hypothesis). Первоначальное воздействие — это накопление липидов в гепатоцитах и резистентность к инсулину, как основа развития стеатоза печени. «Второй удар» приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Инициирующими факторами на данном этапе являются оксидативный стресс с последующим перекисным окислением липидов, провоспалительные цитокины, адипокины и митохондриальная дисфункция. Происходит накопление жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов с дальнейшей жировой дистрофией на фоне воспалительной реакции, что приводит к переходу стеатоза в стеатогепатит, а затем в неалкогольный цирроз печени [28].

Некоторые исследования показывают, что трансформация стеатоза в НАСГ может быть одним из проявлений МС. Патогенез, клинические ассоциации и лабораторные данные подтверждают, что ИР и гиперинсулинемия имеют центральное значение в патогенезе, как МС, так и НАЖБП. Выявлено, что 90% больных с НАЖБП имеют хотя бы один фактор риска МС, а 33% имеют все критерии. В исследовании с участием 304 пациентов без сахарного диабета распространенность МС увеличилась с 18% при нормальном весе до 67% у лиц с ожирением. Ожирение наблюдается по разным оценкам у 30–100 пациентов с НАЖБП. У лиц с ожирением стеатоз печени встречается в 4,6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом [11]. Гиперлипидемия имеет четкую связь с НАЖБП. Гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП наблюдается у 64% и 30–42% больных НАЖБП соответственно [64]. В исследовании 55 пациентов с АГ без сопутствующего ожирения и диабета распространенность стеатоза печени отмечалась в два раза чаще в сравнении с контрольной группой [34].

НАЖБП представляет значительный научный и клинический интерес, который с годами увеличивается в связи с ростом количества больных, страдающих нарушениями обмена ве-

ществ. Целью будущих исследований является уточнение патогенеза и поиск эффективных методов лечения как НАЖБП, так и МС.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) нередко встречается в качестве ассоциированного с НАЖБП и, соответственно, МС состояния. Ежегодно в США проводится более 700 000 холецистэктомий, а связанные с этим затраты здравоохранения составляют около 6,5 миллиарда долларов [73]. Согласно эпидемиологическим данным, встречаемость ЖКБ среди европеоидного населения развитых стран составляет от 10 до 15%, в частности, в Великобритании эта патология выявляется у каждого десятого [40].

Известно, что холестерин является основной составляющей желчных камней в 80% случаев. В основе их образования можно выделить следующие три механизма: насыщение желчи холестерином, образование кристаллов его моногидрата и нарушение моторики желчного пузыря, первый механизм является основным условием формирования ЖКБ. Транспортные белки — АТФ-связывающие кассеты, которые ответственны за секрецию желчных липидов, транспортируют фосфолипиды с внутреннего на внешний листок канальцевой мембраны в виде однослойных везикул. Последние легко поддаются агрегации, при этом высвобождаются свободный холестерин и простые мицеллы солей желчных кислот, которые имеют тенденцию к растворению в месте концентрации разбавленной желчи до смешанных мицелл желчного пузыря [84].

В норме печеночная желчь на 90% состоит из воды и на 10% из твёрдых веществ, среди которых преобладают соли желчных кислот (72%), на долю фосфолипидов приходится 24%, а содержание холестерина, который поставляется гетеродимером АТФ-связывающей кассеты класса 5/8 подсемейства G, составляет лишь 4% [17]. При изменении этого процентного состава везикулы становятся перенасыщенными поступившим холестерином, вследствие чего формируются кристаллы его моногидрата, которые осаждаются, что приводит к образованию камней [65].

Существует несколько причин повышенной секреции холестерина печенью. Установлено, что инсулин оказывает значительное влияние на регуляцию метаболизма холестерина, триглицеридов и энтерогепатическую циркуляцию липидов. В частности, доказан факт, что инсулин стимулирует выработку липопротеинов очень низкой плотности и холестерина, а также ингибирует экспрессию 7-альфа гидроксилазы — фермента, регулирующего синтез солей желчных кислот [81]. В условиях ИР снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к увеличению концентрации хиломикронов и остатков расщеплённых липопротеинов очень низкой плотности, которые поглощаются печенью. Это обуславливает повышение количества триглицеридов и свободного печеночного холестерина, впоследствии секретируемого в желчь [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что существует тесная взаимосвязь между ЖКБ и играющими главенствующую роль в патогенезе МС ожирением и ИР, который подкрепляется значительным количеством исследований данного вопроса. К примеру, в 2012 году был опубликован анализ данных 7570 пациентов, проходивших обследование в госпитале SirRunRunShaw (Китай), результаты которого показали, что распространенность ЖКБ прямо пропорциональна количеству компонентов МС [25].

Злободневность проблемы распространенности ЖКБ заключается не только в увеличении рисков развития холециститов, холангитов и онкологии желчного пузыря, но и во влиянии на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что, скорее всего, обусловлено наличием взаимосвязи с МС. Так, в 2016 году S. Upala с коллегами провели систематический обзор 200 000 случаев выявления ССЗ у пациентов с ЖКБ, который показал увеличение этого риска в 1,28 раза [82].

Безусловно, существование корреляции между ЖКБ и МС является доказанным фактом, однако характер этой связи до конца не изучен. Это не позволяет использовать имеющуюся информацию в клинической практике и требует дальнейших научных изысканий.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стеатоз или неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) остаётся одним из наименее изученных аспектов МС и в дальнейшем может приводить к развитию рака, который характеризуется крайне высокой летальностью. В частности, согласно эпидемиологическим данным ВОЗ за

2014 год насчитывается 212 000 летальных случаев [41]. В январе 2008 года Abhishek Mathur с соавторами представили доклад, данные которого показали значительное влияние жирового перерождения на распространенность аденокарциномы поджелудочной железы и, как итог, частоту летальных исходов [6].

Безусловно, не менее важным аспектом является то, что стеатоз поджелудочной железы выступает в качестве независимого фактора риска атеросклеротического поражения сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [51].

Накопление жира в ткани железы может быть, как равномерным, так и неравномерным. В последнем случае выделяют четыре гистологических типа: 1a выявляется у 35% всех больных с липоматозом поджелудочной железы и характеризуется поражением головки; примерно так же распространен вариант, при котором происходит жировое замещение головки, шейки и тела поджелудочной железы (1b). В обоих случаях процесс не затрагивает крючковидный отросток и перибилиарную область. При типе 2a, частота обнаружения которого составляет 12%, отмечается поражение головки и крючковидного отростка. И, наконец, полное замещение поджелудочной железы, исключая перибилиарную область (2b) встречается в 18% случаев [70].

В настоящее время роль МС в развитии стеатоза поджелудочной железы до конца не установлена, известны два равных по значимости патогенетических механизма. В первом случае дисфункция β — клеток, регулирующих синтез инсулина и глюкагона, и, соответственно, развитие СД 2 типа рассматривается как следствие гиперинсулинемии и ИР на фоне ожирения [80].

С другой стороны, к истощению β-клеток приводит повышенное содержание ТГ и, следовательно, побочных продуктов их цитолиза, оказывающих токсическое действие. Это проявляется замедленным ответом на гипергликемию, когда опорожнение везикул с накопленным инсулином практически не осуществляется, а его постоянная секреция не приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. В результате гиперинсулинемии формируется ИР [77].

Распространенность НАЖБПЖ и ожирения увеличиваются параллельно друг другу, и нельзя точно определить является ли стеатопанкреатит частью механизма развития МС или ассоциированным с ним состоянием. Достаточно убедительные данные в пользу предположения, что данная патология представляет собой одно из клинических проявлений МС, демонстрирует ретроспективный обзор, проведённый специалистами Тайваньского международного учебного центра здравоохранения [89].

Гастроэнтерологическая патология, неразрывно связанная с МС, оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни больных. Тем не менее, объём имеющейся информации недостаточен для применения в прогностических, профилактических и лечебных целях, что требует продолжения исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МС представляет собой совокупность огромного числа заболеваний, оказывающих значительное влияние на качество и продолжительность жизни данной когорты больных. Оставшиеся пробелы в понимании взаимодействия патогенетических механизмов, множество вариаций проявления синдрома, а также сложности в разработке универсальных и эффективных методов профилактики, диагностики и лечения обуславливают злободневность данной проблемы. Другим немаловажным аспектом в вопросе МС является то, что, несмотря на его активное всестороннее изучение в течение практически ста лет, до сих пор не существует единого представления о причинно-следственных связях, лежащих в его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности. Русский медицинский журнал. 2003. № 23. С. 12–20.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В, Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования ДИРЕГ2. РЖГГК. 2015. 6: 31–41.
3. Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017. 142 (6): 40–43.
4. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015. № 1–1. С. 14–16.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее коррелянты в Российской по-

пуляции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014. 10(2). С. 153–159.
6. Abhishek M., Nicolas J.Z., Henry A.P., Hayder Al-A, Julia J.W., Romil S, Keith D.L. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.06.
7. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borйn J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology, 2008. 28(7), 1225–1236.
8. Agudelo G.M. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / Agudelo G.M., Bedoya G., Estrada A., et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2014. v. 12 (4). P. 202–209].
9. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. / Alberti K.G., Zimmet P.Z. // Diabet Med. 1998. 15. P. 539–553.
10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // Lancet. 2005. v.366 (9491). P. 1059–1062.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. Apr 18 2002; 346: 1221–1231.
12. Balcioğlu A. S. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. / Balcioğlu A. S., Durakoğlugil M. E., Çiçek D. et al. // Diabetology& Metabolic Syndrome. 2014. v.6. P. 62.
13. Balkau B. Commet on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistence (EGIR). / Balkau B., Charles MA. // Diabet Med. 1999. v.16. P. 442–443.
14. Banu S. C-Peptide and its Correlation to Parameters of Insulin Resistance in the Metabolic Syndrome / Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N. et al. // CNS & Neurological Disorders — Drug Targets. 2011. v. 10 (8). P. 921–927.
15. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44–52.
16. Bhatt M.P. C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. / Lim Y-C., Hwang J., Na S., Kim Y-M., Ha K-S. // Diabetes. 2013. v.62. P. 243–253.
17. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. Nature Medicine, 2008. 14(7), 778–782.
18. Blaton V. H. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? / Blaton V.H., Korita I, Bulo A. // BiochemiaMedica. 2008. v. 18 (2). P. 14–24.
19. Bloomgarden Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. / Bloomgarden Z. T. // Diabetes Care. 2003. v. 26 (3). P. 933–939.
20. Borghi F. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. / Borghi F, Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. //Cell Tissue Res. 2016. v. 366 (3). P. 543–548.
21. Butenas S. Tissue factor activity and function in blood coagulation. / Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. // Thrombosis Research. 2008. vol. 122 (1). P.: S42–S46.
22. Carvalho De Sousa J. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. / Carvalho De Sousa J., Bruckert E., Giral P., et al. // Haemostasis. 1989. vol. 19 (3). P. 125–130.].
23. Catena C. Elevated Homocysteine Levels Are Associated with the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. / Catena C., Colussi G., Nait F. et al. // American Journal of Hypertension. 2015. v. 28 (7). P. 943–950.
24. Cerasola G. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. / Cerasola G, Mulè G, Cottone S. et al. // J Nephrol. v 2008. v. 21 (3). P. 368–373.
25. Chen L-Y. Metabolic syndrome and gallstone disease. / Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C, Chen Y-H, Chao G-Q, Fang L-Z. // World Journal of Gastroenterology. 2012. 18 (31): 4215–4220. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215.
26. Conlan M.G. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. / Conlan M.G, Folsom A.R, Finch A., et al. // Thrombosis and Haemostasis. 1993. vol. 70 (3). P. 380–385.
27. Cook S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988–1994. / Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2003. v.157. P. 821–827.]
28. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / Day C.P, James O.F. // Gastroenterology. 1998. 114: 842–845.
29. De Pergola G. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. / De Pergola G., Pannacciulli N., Coviello M., et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008. vol. 18 (3). P. 227–232.

30. De Pergola G. Uric Acid, Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: The Chicken or the Egg, Which Comes First? / De Pergola G., Cortese F., Termine G. et al. // EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2018. v. 18 (3). P. 251–259.
31. Dent J. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. / Dent J., Ei-Serag H.B., Wallander M.A. // Gut. 2005. № 54. P.710–717.
32. Devaux M. Obesity Update 2017. / Devaux M., Graf S., Goryakin Y., Cecchini M., Huber H., Colombo F. // http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm. 2017.
33. Diamant M. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. / Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W.A., Radder J.K // Circulation. 2002. vol. 106 (19). P. 2442–2447.
34. Donati G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. / Donati G., Stagni B., Piscaglia F., et al. // Gut. 2004. 53: 1020–1023.
35. Emerenziani S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the linc? / Emerenziani S., Woald J. // Gastroenterology. 2013. № 19 (39). P.6536–6539.
36. Falcon C. The platelet insulin receptor: detection, partial characterizaztion, and search for a function. / Falcon C., Pfliegler G., Deckmyn H., Vermylen J. // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988. vol. 157 (3). P. 1190–1196.
37. Ferranti de S. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. / Ferranti de S., Gauvreau K., Ludwig D. et al. // Circulation. 2004. v.110:2 P. 494–497.
38. Ford E.S. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? / Ford E.S., Li C. // The Journal of Pediatrics. 2008. v.152. P. 160–164.
39. Franciosi M. Identifying Patients at Risk for Microalbuminuria via Interaction of the Components of the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analytic Study / Franciosi M., Pellegrini F., Sacco M., De Berardis G., Rossi M.C.E., Strippoli G.F.M. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007. vol. 2 (5). P. 984–991.
40. Freeman J. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease. / Freeman J., Boomer L., Fursevich D. & Feliz A. // The Journal of surgical research. 2012. 175, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.064.
41. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1659–1724.
42. Goodman E. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., et al. // The Journal of Pediatrics. 2004. v.145. P. 445–451.
43. Goodman E. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B. et al. // Circulation. 2007. v.115. P. 2316–2322.
44. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. / Grundy S.M., Cleeman JI, Daniels SR. et al. // Circulation. 2005. v.112. P. 2735–2752.
45. Haffner S.M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. / Haffner S.M. // The American Journal of Cardiology. 2003. vol. 92 (4A). P. 18j–26j.
46. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. / Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. // Am J. Hypertens. 2001. v.14. P. 103–115.
47. Hermann L.S. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. / Hermann L.S., Scherstén B., Melander A. // Diabetic Medicine. 1994. v.11. P. 953–960.
48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. A Meta-analysis. JAMA. 2002. v. 288 (16). P. 2015–2022.
49. Hyon K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. / Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2007. v. 57 (1). P. 109–115.
50. Jones A.G. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. / Jones AG, Hattersley AT. // Diabet Med. 2013. v.30. P. 803–817.
51. Kim M.K. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. / Kim M.K., Chun H.J., Park J.H., Yeo D.M., Baek K.H., Song K.H., Chung D.J., Kwon H.S. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2014. 106: 590–596.
52. King C. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. / King C., Lanaspa M.A., Jensen T. et al.// ContribNephrol. 2018. v.192. P. 88–102.
53. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. / Koenig W. // Thrombosis and Haemostasis. 2003. vol. 89 (4). P. 601–609.
54. Kutlucan A. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. / Kutlucan A., Bulur S., Kr S., et al. // Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2012. vol. 23 (5). P. 388–390
55. Landin-Olsson M. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. / Landin-Olsson M., Nilsson K.O., Lernmark A. et. al. // Diabetologia. 1990. v.33. P. 561–568.
56. Landsberg L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hy-

pertension. / Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. // J ClinHypertens (Greenwich). 2013. v.15. P. 14–33.
57. Larsen P. B. Reference intervals for C-peptide and insulin derived from a general adult Danish population. / Larsen P. B., Linneberg A., Hansen T. et al. // Clinical Biochemistry. 2016. v.50, i7–8. P. 408–413.
58. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? / Li H., Lewis A., Brodsky S. et al. // Circulation. — 2002. — v. 105 (9). — P. 1037–1043.
59. Li Y. Associations of serum C-Peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. / Li Y., Meng L., Li Y. et al. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014. v. 23 (3). P. 163–169.
60. Locatelli F. Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome. / Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. // Journal of the American society of nephrology. 2006. 17: S81-S85.
61. Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference Series). / Loscalzo J., Handy D.E. // Pulmonary Circulation. 2014. v. 4 (2). P. 169–174.
62. Mancia G. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. / Mancia G, Bombelli M, Corrao G. et al. // Hypertension. 2007. v.49. P. 40–47.
63. Mani A. Albuminuria in Hypertensive Patients: Where the Choice of Antihypertensive Medications Matters: Commentary on "Several Conventional Risk Markers Suggesting Presence of Albuminuria Are Weak Among Rural Africans With Hypertension" / Mani A. // The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). 2016. vol. 18 (1). P. 31–32.
64. Marchesini G. Metabolic syndrome and NASH. / Marchesini G., Marzocchi R. // Clin Liver Dis. 2007. 11: 105–117.
65. Marschall H.U. Gallstone disease. Journal of Internal Medicine. / Marschall H.U., Einarsson C. // 2007. — 261(6), 529–542.
66. Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. / Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. // Circulation. 2003. v.108. P. 2460–2466.
67. Mina A. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. / Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2007. vol. 33(8). P. 798–809.
68. Mottillo S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. / Mottillo S, Filion KB, Genest J. et al. // J Am CollCardiol. 2010. v.56. P. 1113–1132.
69. Pang X. Homocysteine induces the expression of C — reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. / Pang X., Liu J., Zhao J. et al. // Atherosclerosis. 2014. v.236. P. 73–81.
70. Pinnick K.E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. / Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. // Obesity (Silver Spring). 2008. 16: 522–530.
71. Putnam K. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. / Putnam K, Shoemaker R., Yiannikouris F. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. v.302. P. 1219–1230.
72. Rosenstock J.L. Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in an Obese Population and Associated Risk Factors. / Rosenstock J.L., Pommier M., Stoffels G., Patel S., Michelis M.F. // Frontiers in Medicine Nephrology. 2018. vol. 5:122. doi: 10.3389/fmed.2018.00122.
73. Ruhl C.E. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States. / Ruhl C.E., Everhart J.E. // Gastroenterology. 2011. 140(2): 508–516. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.060.
74. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. / Russo I. // Scientifica. 2012. vol. 2012: 525374.
75. Singh S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. / Singh S., Lee J., Gupta N. // Obesity. 2013. № 21. P.284–290.
76. Schlee S. Crystal arthritides — gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. / Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al. // Z GerontolGeriatr. 2018. v. 51 (4). P. 453–460.
77. Szczepaniak S.L. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. / Szczepaniak S.L., Ronald G.V., Mathur R., Nelson D.N, Szczepaniak W.E, Tyer N., Chen I, Unger H.R., Bergman N.R., Lingvay I. // Diabetes Care. 2012. vol. 35 (11): 2377–2383.
78. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. // Circulation. 2002. v.106. P. 3143–3421.
79. Trevisan R. Lipids and Renal Disease. / Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2006. vol.17. P. S145-S147.
80. Tse-Ya Yu. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. / Tse-Ya Yu, Chih-Yuan Wang. // Journal of Diabetes Investigation. 2017. vol. 8: 735–747. doi: 10.1111/jdi.12665.
81. Twisk J. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 a-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene tran-

scription. / Twisk J., Hoekman M.F., Lehmann E.M., Meijer P., Mager W.H., Princen H.M. // Hepatology. 1995. 21(2). P. 501–510.
82. Upala S. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. / Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. // Scandinavian Journal of Surgery. 2016. vol.: 106 issue: 1, page(s): 21–27.
83. Usmani R. C-Peptide and insulin levels in patients of metabolic syndrome. / Usmani R., Gupta B. K., Kaur J. // International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2016. vol. 3(4). P. 482–486.
84. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. / Van Erpecum K.J. // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2011. vol. 35(4). P. 281–287.
85. Viazzi F. Blood pressure, Albuminuria and renal dysfunction: the 'chicken or egg' dilemma. / Viazzi F., Pontremoli R. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. vol. 29 (8). P. 1453–1455.
86. Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. / Wagner D.D. // Annual Review of Cell Biology. 1990. vol. 6. P.217–246.
87. Weiss R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. v.1281. P. 123–140
88. Williams B. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B., Mancia, G., Spiering W., Agabiti R., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al. // Journal of Hypertension. 2018. vol. 36 (10). P. 1952–2041.
89. Wu W-C and Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case–control retrospective study. Cardio Vascular Diabetology. 2013; 12: 77. May 20, 2013. doi: 10.1186/1475–2840–12–77.
90. Zimmet P. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents. / Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. // Lancet. 2007. v.369. P. 2059–2061.

REFERENCES

1. Barskova V.G. Podagra i sindrom insulinorezistentnosti / Barskova V.G., Nasonova V.A. // Russkij medicinskij zhurnal. 2003. № 23. P. 12–20.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truhmanov A.S., Blinov D.V., Pal''gova L.K., Cukanov V.V., Ushakova T.I. Rasprostranennost'' nealkogol''noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki v Rossijskoj federacii: rezul''taty issledovanija DIREG2. RZhGGK. 2015; 6:31–41.
3. Pasieshvili L.M. Geneticheskie determinant serdechnososudistogo riska u bol''nyh s gastrojezofagorefluksnoj bolezn''ju i ozhireniem. / Pasieshvili L.M., Zheleznjakova N.M., Pasieshvili T.M. // Jeksperimental''naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2017. 142 (6): 40–43.
4. Uspenskiy U.P. Gastrojezofageal''naja refluksnaja bolezn' u bol'nyh s ozhireniem. / Uspenskiy U.P., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. // Poliklinika. 2015. № 1–1. P. 14–16.
5. Shal'nova S.A. Giperurekimija I ee korreljanty v Rossijskoj populjacii (rezul''taty jepidemiologicheskogo issledovanija JeSSE-RF) / Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. // Racional''naja Farmakoterapija v Cardiologii. 2014. 10(2). P. 153–159.
6. Abhishek M., Nicolas J.Z., Henry A.P., Hayder Al-A, Julia J.W., Romil S, Keith D.L. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.06.
7. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borřn J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology, 2008. 28(7), 1225–1236.
8. Agudelo G.M. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / Agudelo G.M., Bedoya G., Estrada A., et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2014. v. 12 (4). P. 202–209].
9. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. / Alberti K.G., Zimmet P.Z. // Diabet Med. 1998. 15. P. 539–553.
10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // Lancet. 2005. v.366 (9491). P. 1059–1062.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. Apr 18 2002; 346: 1221–1231.
12. Balcioğlu A. S. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. / Balcioğlu A. S., Durakoğlugil M. E., Çiçek D. et al. // Diabetology& Metabolic Syndrome. 2014. v.6. P. 62.
13. Balkau B. Commet on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistence (EGIR). / Balkau B., Charles MA. // Diabet Med. 1999. v.16. P. 442–443.

14. Banu S. C-Peptide and its Correlation to Parameters of Insulin Resistance in the Metabolic Syndrome. / Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N. et al. // CNS & Neurological Disorders — Drug Targets. 2011. v. 10 (8). P. 921–927.
15. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44–52.
16. Bhatt M.P. C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. / Lim Y-C., Hwang J., Na S., Kim Y-M., Ha K-S. // Diabetes. 2013. v.62. P. 243–253.
17. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. Nature Medicine, 2008. 14(7), 778–782.
18. Blaton V. H. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? / Blaton V.H., Korita I, Bulo A. // BiochemiaMedica. 2008. v. 18 (2). P. 14–24.
19. Bloomgarden Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. / Bloomgarden Z. T. // Diabetes Care. 2003. v. 26 (3). P. 933–939.
20. Borghi F. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. / Borghi F, Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. //Cell Tissue Res. 2016. v. 366 (3). P. 543–548.
21. Butenas S. Tissue factor activity and function in blood coagulation. / Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. // Thrombosis Research. 2008. vol. 122 (1). P.: S42–S46.
22. Carvalho De Sousa J. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. / Carvalho De Sousa J., Bruckert E., Giral P., et al. // Haemostasis. 1989. vol. 19 (3). P. 125–130.].
23. Catena C. Elevated Homocysteine Levels Are Associated with the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. / Catena C., Colussi G., Nait F. et al. // American Journal of Hypertension. 2015. v. 28 (7). P. 943–950.
24. Cerasola G. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. / Cerasola G, Mulè G, Cottone S. et al. // J Nephrol. v 2008. v. 21 (3). P. 368–373.
25. Chen L-Y. Metabolic syndrome and gallstone disease. / Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C, Chen Y-H, Chao G-Q, Fang L-Z. // World Journal of Gastroenterology. 2012. 18 (31): 4215–4220. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215.
26. Conlan M.G. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. / Conlan M.G, Folsom A.R, Finch A., et al. // Thrombosis and Haemostasis. 1993. vol. 70 (3). P. 380–385.
27. Cook S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988–1994. / Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2003. v.157. P. 821–827.]
28. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / Day C.P, James O.F. // Gastroenterology. 1998. 114: 842–845.
29. De Pergola G. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. / De Pergola G., Pannacciulli N., Coviello M., et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008. vol. 18 (3). P. 227–232.
30. De Pergola G. Uric Acid, Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: The Chicken or the Egg, Which Comes First? / De Pergola G., Cortese F., Termine G. et al. // EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2018. v. 18 (3). P. 251–259.
31. Dent J. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. / Dent J., Ei-Serag H.B., Wallander M.A. // Gut. 2005. № 54. P.710–717.
32. Devaux M. Obesity Update 2017. / Devaux M., Graf S., Goryakin Y., Cecchini M., Huber H., Colombo F. // http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm. 2017.
33. Diamant M. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. / Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W.A., Radder J.K // Circulation. 2002. vol. 106 (19). P. 2442–2447.
34. Donati G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. / Donati G., Stagni B., Piscaglia F., et al. // Gut. 2004. 53: 1020–1023.
35. Emerenziani S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the linc? / Emerenziani S., Woald J. // Gastroenterology. 2013. № 19 (39). P.6536–6539.
36. Falcon C. The platelet insulin receptor: detection, partial characterizaztion, and search for a function. / Falcon C., Pfliegler G., Deckmyn H., Vermylen J. // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988. vol. 157 (3). P. 1190–1196.
37. Ferranti de S. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. / Ferranti de S., Gauvreau K., Ludwig D. et al. // Circulation. 2004. v.110:2 P. 494–497.
38. Ford E.S. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? / Ford E.S., Li C. // The Journal of Pediatrics. 2008. v.152. P. 160–164.
39. Franciosi M. Identifying Patients at Risk for Microalbuminuria via Interaction of the Components of the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analytic Study / Franciosi M., Pellegrini F., Sacco M., De Berardis G., Rossi M.C.E., Strippoli G.F.M. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007. vol. 2 (5). P. 984–991.
40. Freeman J. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease. / Freeman

J., Boomer L., Fursevich D. & Feliz A. // The Journal of surgical research. 2012. 175, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.064.
41. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1659–1724.
42. Goodman E. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., et al. // The Journal of Pediatrics. 2004. v.145. P. 445–451.
43. Goodman E. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B. et al. // Circulation. 2007. v.115. P. 2316–2322.
44. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. / Grundy S.M., Cleeman JI, Daniels SR. et al. // Circulation. 2005. v.112. P. 2735–2752.
45. Haffner S.M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. / Haffner S.M. // The American Journal of Cardiology. 2003. vol. 92 (4A). P. 18j–26j.
46. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. / Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. // Am J. Hypertens. 2001. v.14. P. 103–115.
47. Hermann L.S. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. / Hermann L.S., Scherstén B., Melander A. // Diabetic Medicine. 1994. v.11. P. 953–960.
48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. A Meta-analysis. JAMA. 2002. v. 288 (16). P. 2015–2022.
49. Hyon K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. / Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2007. v. 57 (1). P. 109–115.
50. Jones A.G. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. / Jones AG, Hattersley AT. // Diabet Med. 2013. v.30. P. 803–817.
51. Kim M.K. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. / Kim M.K., Chun H.J., Park J.H., Yeo D.M., Baek K.H., Song K.H., Chung D.J., Kwon H.S. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2014. 106: 590–596.
52. King C. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. / King C., Lanaspa M.A., Jensen T. et al.// ContribNephrol. 2018. v.192. P. 88–102.
53. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. / Koenig W. // Thrombosis and Haemostasis. 2003. vol. 89 (4). P. 601–609.
54. Kutlucan A. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. / Kutlucan A., Bulur S., Kr S., et al. // Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2012. vol. 23 (5). P. 388–390
55. Landin-Olsson M. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. / Landin-Olsson M., Nilsson K.O., Lernmark A. et. al. // Diabetologia. 1990. v.33. P. 561–568.
56. Landsberg L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. / Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. // J ClinHypertens (Greenwich). 2013. v.15. P. 14–33.
57. Larsen P. B. Reference intervals for C-peptide and insulin derived from a general adult Danish population. / Larsen P. B., Linneberg A., Hansen T. et al. // Clinical Biochemistry. 2016. v.50, i7–8. P. 408–413.
58. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? / Li H., Lewis A., Brodsky S. et al. // Circulation. 2002. v. 105 (9). P. 1037–1043.
59. Li Y. Associations of serum C-Peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. / Li Y., Meng L., Li Y. et al. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014. v. 23 (3). P. 163–169.
60. Locatelli F. Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome. / Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. // Journal of the American society of nephrology. 2006. 17: S81-S85.
61. Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference Series). / Loscalzo J., Handy D.E. // Pulmonary Circulation. 2014. v. 4 (2). P. 169–174.
62. Mancia G. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. / Mancia G, Bombelli M, Corrao G. et al. // Hypertension. 2007. v.49. P. 40–47.
63. Mani A. Albuminuria in Hypertensive Patients: Where the Choice of Antihypertensive Medications Matters: Commentary on "Several Conventional Risk Markers Suggesting Presence of Albuminuria Are Weak Among Rural Africans With Hypertension" / Mani A. // The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). 2016. vol. 18 (1). P. 31–32.
64. Marchesini G. Metabolic syndrome and NASH. / Marchesini G., Marzocchi R. // Clin Liver Dis. 2007. 11: 105–117.
65. Marschall H.U. Gallstone disease. Journal of Internal Medicine. / Marschall H.U., Einarsson C. // 2007. — 261(6), 529–542.
66. Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. / Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. // Circulation. 2003. v.108. P. 2460–2466.

67. Mina A. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. / Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2007. vol. 33(8). P. 798–809.
68. Mottillo S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. / Mottillo S, Filion KB, Genest J. et al. // J Am CollCardiol. 2010. v.56. P. 1113–1132.
69. Pang X. Homocysteine induces the expression of C — reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. / Pang X., Liu J., Zhao J. et al. // Atherosclerosis. 2014. v.236. P. 73–81.
70. Pinnick K.E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. / Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. // Obesity (Silver Spring). 2008. 16: 522–530.
71. Putnam K. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. / Putnam K, Shoemaker R., Yiannikouris F. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. v.302. P. 1219–1230.
72. Rosenstock J.L. Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in an Obese Population and Associated Risk Factors. / Rosenstock J.L., Pommier M., Stoffels G., Patel S., Michelis M.F. // Frontiers in Medicine Nephrology. 2018. vol. 5:122. doi: 10.3389/fmed.2018.00122.
73. Ruhl C.E. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States. / Ruhl C.E., Everhart J.E. // Gastroenterology. 2011. 140(2): 508–516. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.060.
74. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. / Russo I. // Scientifica. 2012. vol. 2012: 525374.
75. Singh S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. / Singh S., Lee J., Gupta N. // Obesity. 2013. № 21. P.284–290.
76. Schlee S. Crystal arthritides — gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. / Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al. // Z GerontolGeriatr. 2018. v. 51 (4). P. 453–460.
77. Szczepaniak S.L. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. / Szczepaniak S.L., Ronald G.V., Mathur R., Nelson D.N, Szczepaniak W.E, Tyer N., Chen I, Unger H.R., Bergman N.R., Lingvay I. // Diabetes Care. 2012. vol. 35 (11): 2377–2383.
78. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. // Circulation. 2002. v.106. P. 3143–3421.
79. Trevisan R. Lipids and Renal Disease. / Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2006. vol.17. P. S145–S147.
80. Tse-Ya Yu. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. / Tse-Ya Yu, Chih-Yuan Wang. // Journal of Diabetes Investigation. 2017. vol. 8: 735–747. doi: 10.1111/jdi.12665.
81. Twisk J. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 a-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. / Twisk J., Hoekman M.F., Lehmann E.M., Meijer P., Mager W.H., Princen H.M. // Hepatology. 1995. 21(2). P. 501–510.
82. Upala S. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. / Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. // Scandinavian Journal of Surgery. 2016. vol.: 106 issue: 1, page(s): 21–27.
83. Usmani R. C-Peptide and insulin levels in patients of metabolic syndrome. / Usmani R., Gupta B. K., Kaur J. // International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2016. vol. 3(4). P. 482–486.
84. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. / Van Erpecum K.J. // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2011. vol. 35(4). P. 281–287.
85. Viazzi F. Blood pressure, Albuminuria and renal dysfunction: the ‘chicken or egg’ dilemma. / Viazzi F., Pontremoli R. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. vol. 29 (8). P. 1453–1455.
86. Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. / Wagner D.D. // Annual Review of Cell Biology. 1990. vol. 6. P.217–246.
87. Weiss R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. v.1281. P. 123–140
88. Williams B. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B., Mancia, G., Spiering W., Agabiti R., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al. // Journal of Hypertension. 2018. vol. 36 (10). P. 1952–2041.
89. Wu W-C and Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case–control retrospective study. Cardio Vascular Diabetology. 2013; 12: 77. May 20, 2013. doi: 10.1186/1475–2840–12–77.
90. Zimmet P. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents. / Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. // Lancet. 2007. v.369. P. 2059–2061.