

# МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ЩО ЗМІНИЛОСЬ ЗА 30 РОКІВ?

## АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

### ВСТУП

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) продовжує зростати, в тому числі серед дітей, підлітків і людей активного репродуктивного віку [1].

Для сфери репродуктивної медицини проблема МС має особливе значення не лише через його негативний вплив на фертильність, частоту ускладнень вагітності та пологів, а й через його трансгенераційний вплив на здоров'я потомства: доведено, що кожний із компонентів МС є потужним епігенетичним фактором [2].

Дослідження останніх років розкрили багато нових граней патогенезу МС та розширили спектр його етіологічних факторів далеко за межі аліментарних, що визначає доцільність пошуку якісно нових підходів до профілактики й лікування цієї патології.

### 1. ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЕВОЛЮЦІЯ КРИТЕРІВ МС

Метаболічний синдром (МС, MetS) – кластер кардіометаболічних факторів, які мають сильний зв'язок із ризиком виникнення важких хронічних захворювань [1].

Протягом історії свого існування МС давали різні назви, як-от плуриметаболічний синдром (plurimetabolic syndrome), синдром X (the X syndrome), синдром X+ (the X plus syndrome), метаболічний синдром X (the X metabolic syndrome), кардіоваскулярний метаболічний синдром (the cardiovascular metabolic syndrome), синдром інсулінорезистентності-дисліпідемії (the insulin-resistance – dislipidemia syndrome), атерогенний метаболічний синдром (the atherogenic metabolic syndrome), синдром агломерації атерогенних факторів (the syndrome of atherogenic factors' agglomeration), смертельний квартет (the deadly quartet). Але за згодою ВООЗ, Міжнародної федерації діабету та інших організацій було вирішено використовувати термін «метаболічний синдром», на позначення якого останнім часом широко використовується акронім MetS [3].

Ще на початку ХХ ст. вчені звертали увагу на часте поєднання ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну: J. Moranson у 1922 році і S. Major у 1929 році описали взаємодію між АГ і порушенням толерантності до глюкози, назвавши АГ переддіабетичним станом; E. Kylin у

1923 році описав синдром «гіпертонія – гіперглікемія – гіперурикемія»; Г.Ф. Ланг і Е.М. Тарєєв висловили думки про наявність взаємозв'язку між гіпертонічною хворобою, ожирінням, подагрою, порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну [3].

У 1988 році G. Reaven вперше об'єднав різні метаболічні аномалії, давши їм узагальнюючу назву «синдром X», який включає: інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), гіперінсулінемію (ГІ), підвищення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та АГ [4]. Він також зробив припущення, що дане поєднання відіграє центральну роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), переважно за рахунок формування тканинної резистентності до дії інсуліну [3].

У зв'язку з поглибленням розуміння патогенетичних механізмів діагностичні критерії та визначення МС зазнавали суттєвих змін протягом останніх 20 років. Цей процес триває й нині.

На сьогодні є декілька класифікацій, що визначають основні компоненти МС: критерії ВООЗ, критерії експертів Європейської групи з вивчення ІР (EGIR) і критерії експертів Національної освітньої програми США з холестерину в рамках програми Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (таблиця).

Незважаючи на відмінності в кількісних параметрах, всі перераховані класифікації включають наступні основні компоненти МС:

- порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще або порушення толерантності до глюкози, ГІ, ІР);
- порушення ліпідного обміну – зниження холестерину (ХС) ЛПВЩ разом із підвищенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ;
- абдомінальне ожиріння (збільшення об'єму талії (ОТ) або співвідношення ОТ/окружності стегон (ОС));
- підвищення АТ [3].

Згідно з критеріями ВООЗ, для встановлення діагнозу МС обов'язковим критерієм була наявність ІР (ЦД2, порушення глікемії натще або ПТГ) і двох із наступних ознак: абдомінального ожиріння, дисліпідемії (гіпертригліцеридемія та/або зниження ЛПВЩ), АГ і мікроальбумінурії, при цьому кожен із компонентів МС підвищує ризик наявності ССЗ, а їх комбінація має набагато більше значення відносно розвитку несприятливих наслідків [5].

### Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

### Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»  
ORCID: 0000-0002-3003-3650

### О.В. ПЕРЕХРЕСТЕНКО

к. мед. н., лікар-хірург вищої категорії, заступник директора, провідний науковий співробітник відділу ендокринної та метаболічної хірургії ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»

### О.О. КАЛАШНИКОВ

к. мед. н., лікар-хірург вищої категорії, завідувач хірургічним відділенням, провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»  
ORCID: 0000-0002-8224-8039

### М.І. ГЛАМАЗДА

очний аспірант ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Контакти:

Тутченко Тетяна Миколаївна  
ДУ «ІПАГ НАМН України»,  
відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
тел.: +38 (067) 319 95 21;  
+38 (044) 272 10 72  
e-mail:  
t.tutchenko@femina-health.org

**Таблиця. Діагностичні критерії МС за визначеннями різних організацій у різні роки**

Критерії	ВООЗ (1999, 2004)	АТР ІІІ (2005)	IDF (2005)	ESH/ESC (2007)	АНА/ННВІІ (2009)
ІР	+	–	–	–	–
ЦД2	ЦД2 (ПТГ), гіперглікемія натще або клемп-тест*	–	+	–	–
ІМТ	ІМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	–	–	–	–
ОТ (см)	та/або ОТ/ОС $> 0,85$ (Ж); $> 0,9$ (Ч)	$\geq 88$ (Ж); $\geq 102$ (Ч)	$\geq 80$ (Ж); $\geq 94$ (Ч) (в європейській популяції)*	$\geq 88$ (Ж); $\geq 102$ (Ч)	Показники, специфічні для популяцій. Для жителів Європи $\geq 80$ (Ж); $\geq 94$ (Ч)
Глюкоза натще (ммоль/л)	див. ІР	$\geq 5,6$	$\geq 5,6$	$\geq 5,6$	$\geq 5,6$
АТ (мм рт. ст.)	$\geq 140 / \geq 90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$
ТГ (ммоль/л)	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$	$\geq 1,7$
Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)	$< 0,9$ (Ч) $< 1,02$ (Ж)	$< 1,03$ (Ч) $< 1,29$ (Ж)	$< 1,03$ (Ч) $< 1,29$ (Ж)	$< 1,0$ (Ч) $< 1,2$ (Ж)	$< 1,0$ (Ч) $< 1,3$ (Ж)
Альбумінурія	$> 20$ мкг/хв або співвідношення альбумін/креатинін $\geq 30$ мг/г	–	–	–	–

\* обов'язковий критерій

Ж – жінки, Ч – чоловіки, ІМТ – індекс маси тіла, ОТ – об'єм талії, ОС – окружність стегон, АТ – артеріальний тиск

АТР ІІІ – Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program (Національна освітня програма США, ІІІ панель); IDF – International Diabetes Federation (Міжнародна діабетична федерація); ESH/ESC – European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (Європейська асоціація артеріальної гіпертензії/Європейська асоціація кардіологів); АНА/ННВІІ – American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (Американська асоціація серця / Національний інститут серця, легенів і крові)

В 1999 році EGIR запропонувала внести зміни в дефініцію ВООЗ і постановити, що ІР є основною причиною синдрому [6]. EGIR надавала більше значення абдомінальному ожирінню, ніж ВООЗ, але виключала пацієнтів із ЦД2. Таким чином, за EGIR діагностичними критеріями МС були ІР або ГІ, а також 2 або більше з наступних критеріїв: глюкоза натще  $\geq 6,1$  ммоль/л (при виключенні ЦД), АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. або лікування гіпотензивними препаратами, ТГ плазми крові  $\geq 2$  ммоль/л або холестерол високої щільності  $< 1$  ммоль/л або застосування препаратів від дисліпідемії; ОТ  $\geq 94$  см для чоловіків та  $\geq 80$  для жінок.

Класифікація IDF використовує як обов'язковий критерій діагностики абдомінальне ожиріння (ОТ  $> 94$  см у чоловіків і  $> 80$  см у жінок в європейській популяції), а також мінімум два з наступних критеріїв: рівень ТГ більше 1,7 ммоль/л або гіполіпідемічна терапія, що проводиться; ХС ЛПВЩ  $< 1,03$  ммоль/л у чоловіків або  $< 1,29$  ммоль/л у жінок, АТ  $> 130/85$  мм рт. ст. або лікування.

Експертами IDF також запропоновано визначення додаткових параметрів, пов'язаних із МС, таких як порушення розподілу жирової тканини (ЖТ), в т. ч. визначення біомаркерів ЖТ – лептину та адипонектину), атерогенна дисліпідемія, дисглікемія, ІР, судинні зміни, прозапальний і протромботичний стани, гормональні чинники тощо. Дослідження цих параметрів може застосовуватись для диференціальної діагностики МС, у тому числі в різних етнічних групах [7].

Згідно з модифікованими у 2005 р. критеріями NCEP АТР ІІІ, для діагностики МС потрібна наявність щонайменше трьох з п'яти факторів ризику розвитку ССЗ: абдомінальне ожиріння (визначене як збільшення ОТ  $> 102$  см у чоловіків та 88 см у жінок), гіпертригліцеридемія (ТГ  $> 1,7$  ммоль/л), зниження рівня ЛПВЩ  $< 1,0$  ммоль/л у чоловіків та 1,3 ммоль/л у жінок, АГ (АТ  $> 130/85$  мм рт. ст.) і гіперглікемія натще (глюкоза сироватки крові  $> 5,6$  ммоль/л), раніше діагностована АГ, глюкоза плазми крові натще  $> 5,6$  ммоль/л або раніше діагностований ЦД2 [8].

Отже, логіка діагностичних критеріїв відображає уявлення групи розробників щодо домінуючого етіопатогенетичного фактора МС. Так, в діагностичних критеріях ВООЗ обов'язковим компонентом є ІР, в критеріях IDF – абдомінальне ожиріння. В 2009 році в результаті зустрічі представників провідних міжнародних організацій була зроблена спроба об'єднання різних критеріїв. Було узгоджено, що серед критеріїв не має бути обов'язкового, але ОТ залишається важливим інструментом первинного обстеження, при цьому необхідно використовувати специфічні популяційні та етнічні пороги значення. Діагностичні критерії АНА/ННВІІ (2009) увійшли в літературу як «гармонізовані» (harmonized) [9]. Важливо те, що відповідно до гармонізованих критеріїв МС може бути діагностовано і в осіб без ожиріння, що впливає на епідеміологічні показники МС. Перехід на гармонізовані критерії МС є важливим кроком до більш ранньої діагностики синдрому й попередження його ускладнень, адже, як буде показано далі, поняття ожиріння як суто антропометричної характеристики поступилося поняттю адипозопатії або дисфункції ЖТ, яке досить часто має місце за нормального ІМТ і навіть ОТ, що не перевищує популяційної норми.

## 2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МС

Згідно з даними різних авторів, поширеність МС складає 10–84% і залежить від статі, віку, етнічної приналежності і використовуваних критеріїв діагностики, однак найбільша його частота відмічається в економічно розвинених країнах [10–12].

У проведеному в США дослідженні NHANES ІІІ, згідно з даними експертної групи NCEP АТР ІІІ, МС був виявлений у 23,7% населення (47 млн), при цьому у віці 20–29 років він зустрічався у 6,7% осіб, 60–69 років – у 43,5%, а в людей, старших від 70 років – у 42% обстежених [13].

Дослідження J. X. Moore та ін. показало, що серед населення США у віці 18 років і старше частота МС виросла на більш ніж

35% за період з 1988–1994 до 2007–2012 рр., збільшившись із 25,3% до 34,2% [14].

На особливу увагу заслуговують результати мета-аналізу P.B. Nolan та співавт. (2017), в якому визначалась частота МС та його окремих компонентів. Аналіз даних 34 досліджень за сумарної участі 26 609 осіб показав, що частота МС в молодих дорослих склала 4,8–7,8. Найбільш розповсюдженим діагностичним критерієм у цій віковій групі була атерогенна дисліпідемія (знижені ЛПВЩ) – 26,9–41,2%, далі – критерій підвищеного АТ (6,8–23,6%), підвищені ТГ (8,6–15,6%), підвищений рівень глюкози натще (2,8–15,4%) [15].

Отже, МС є розповсюдженим явищем серед молодого населення, що включає і жінок репродуктивного віку.

### 3. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ МС

Сучасні уявлення про механізми патогенезу МС схематично представлені на рисунку.

Проте дебати відносно первинного патогенетичного фактора МС не вщухають: одні досить переконливо обґрунтовують первинну роль вісцерального ожиріння та адипозопатії, інші – ІР. Втім, оскільки МС є кластером патологічних станів, які, діючи сукупно (і в різних

пропорціях, відповідно до актуальних гармонізованих критеріїв 2009 р.), підвищують ризик ССЗ та діабету, його етіологія і патогенез є неоднорідними за визначенням. Окрім цього, кожний компонент МС сам по собі має мультифакторіальну природу.

Безперечно, важливу роль у пандемічному розповсюдженні МС в ХХ-ХХІ ст. відіграла трансформація пристосувальних в еволюційному плані механізмів у патогенні за умов доступності висококалорійної їжі та обмеження рухової активності: за доісторичних часів так званий ощадливий (thrifty) генотип сприяв виживанню в умовах недостатності їжі, тож навіть поведінкові реакції супротиву до фізичної активності і потягу до солодкої їжі є еволюційно пристосувальними [16]. Фактор способу життя продовжує відігравати провідну роль в прогресуванні МС та розвитку його ускладнень. Спектр етіологічних факторів МС за останній час значно розширився, але не лише за рахунок відкриття раніше невідомих зв'язків (вплив пренатальних факторів, епігенетичні механізми, зміни кишкового мікробіому тощо), а й через появу нових причин, які зародились в течії технологічного прогресу (контамінація штучним освітленням, обісогенні речовини, побічні

ефекти нових медикаментозних засобів, можливість виношування вагітності при певних патологічних станах).

Основними напрямками дослідження етіопатогенезу МС є: дисфункція ЖТ, вплив пренатальних та епігенетичних факторів, повногеномні дослідження генетичної схильності до дисфункції ЖТ та інших складових МС, роль факторів навколишнього середовища в розвитку адипозопатії та ІР, зв'язок компонентів МС з преморбідним фоном (гормональні дисфункції, гінекологічна патологія).

#### 3.1 Ожиріння як складова МС.

##### Зміна парадигм

За визначенням ВООЗ, ожиріння є станом, при якому відсоток ЖТ в організмі збільшений до такого ступеня, коли він порушує здоров'я та самопочуття [17].

Зв'язок між накопиченням надлишкової ЖТ і ризиком розвитку порушень метаболізму добре відомий, проте не до кінця ясний. Так, велике епідеміологічне дослідження, проведене в 1976–1980 рр. за участю 11 864 чоловіків і жінок, чітко продемонструвало, що ІМТ 28 кг/м<sup>2</sup> та більше має сильний зв'язок із розвитком ЦД2, гіперліпідемією та АГ [18]. Так само відомим є й парадокс ожиріння (obesity paradox), який полягає в тому, що саме в людей із ІМТ, що відповідає надлишковій вазі, була зареєстрована більша тривалість життя і менша частота ССЗ порівняно з людьми з нормальною масою тіла [19].

Також є ґрунтовні дані про те, що ризик метаболічних та серцево-судинних ускладнень суттєво відрізняється серед осіб, які за показником ІМТ мають ожиріння: близько 20% людей із ожирінням мали нормальну чутливість до інсуліну і показники метаболізму в межах норми. Крім цього, є повідомлення, що близько 18% популяції демонструють ознаки МС за нормальних показників ІМТ або незначної надлишкової ваги [20].

Своєрідним парадоксом є феномен синдрому ліподистрофії, за якого спостерігається часткова або повна втрата ЖТ, що супроводжується суттєвими змінами метаболічного профілю до картини ускладненого МС [21].

Перегляд універсальної ролі збільшеного показника ІМТ як відображення ожиріння та спроби принаймні непрямой оцінки функціонального стану ЖТ знайшли своє відображення в сучасних



**Рисунок. Провідні ланки патогенезу МС**

\* Обісогенні речовини – речовини навколишнього середовища, які призводять до порушення функції ЖТ й ожиріння ЖК – жирні кислоти, ПОЛ – перекисне окислення ліпідів, СНС – симпатична нервова система

гармонізованих критеріях МС (збільшена ОТ не є обов'язковим критерієм) і в новій класифікації ожиріння, розробленій дослідницькою групою A. De Lorenzo, як інструмента оцінки показань до баріатричної хірургії [9, 22].

Відповідно до останньої виділяють 4 фенотипи ожиріння:

- 🔴 Ожиріння при нормальній вазі (normal weight obese, NWO);
- 🔴 Ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі (metabolically obese normal weight, MONW);
- 🔴 Метаболічно здорове ожиріння (metabolically healthy obese, MHO);
- 🔴 Метаболічно нездорове ожиріння (metabolically unhealthy obese, MUO).

Був зареєстрований зв'язок всіх цих фенотипів із саркопенічним ожирінням.

За даними останніх досліджень, пороговим значенням для частки ЖТ в організмі є 23–25% для чоловіків і 30–35% для жінок, проте, звісно, можливі їх подальші уточнення і перегляд [23].

Дослідження, проведене в Італії, показало, що серед жінок віком 30–40 років питома вага ожиріння при застосуванні критеріїв ІМТ склала 30%, тоді як під час оцінки відсотка ЖТ – 82%. При цьому серед жінок, в яких за оцінкою відсоткового вмісту ЖТ не було діагностовано ожиріння, середній показник ІМТ склав 20,1 і знаходився в межах 15,6–26,7 кг/м<sup>2</sup> [24].

Добре відомо, що по відношенню до метаболічних ускладнень велике значення має розподіл ЖТ – у верхній чи нижній частині тіла. За даними досліджень із застосуванням МРТ, вісцеральне депо мало сильний зв'язок із метаболічними та кардіоваскулярними ускладненнями ожиріння в обох статей, тоді як підшкірне гліютеофеморальне депо загалом мало протективний ефект [25–28].

### 3.1.1 Ожиріння при нормальній масі тіла (NWO)

До фенотипу NWO відносяться особи з нормальним ІМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) і збільшеним відсотком вмісту ЖТ (чоловіки  $\geq$  23,5%, жінки  $\geq$  29,2%), для яких характерні високий ризик наявності субклінічного судинного запалення та кардіометаболічної патології внаслідок дисфункції ЖТ [29–31].

Частота NWO в світі складає 10% і є більшою серед жінок [32–34].

В 2006 р. A. De Lorenzo та ін. був описаний зв'язок між надмірною кількістю ЖТ (> 30%) при нормальному ІМТ (< 25 кг/м<sup>2</sup>) та метаболічними порушеннями: дисліпідемією, показниками основного обміну [35].

У дослідженнях A. Romero-Corral та співавт. було показано, що особи з NWO мали в 4 рази більший ризик наявності кількох компонентів МС порівняно з особами з відсотком ЖТ, який не перевищував порогового значення. Також була вищою частота дисліпідемії, гіперглікемії без ЦД, абдомінального ожиріння. При розподілі за статтю було виявлено, що при NWO метаболічні ускладнення були найбільш виражені в жінок: жінки, які знаходились у найвищому тертилі за показниками вмісту ЖТ, мали у 8 разів вищий ризик МС порівняно з тими, які знаходились в найнижчому тертилі. Загалом після врахування статі, віку, расової приналежності й інших факторів надлишок ЖТ підвищував вірогідність МС на 1,1 (відношення шансів (ВШ) 1,11, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,09–1,14) з кожним надлишковим відсотком [36].

Когортне дослідження, проведене в Бразилії за участю 1222 осіб у віці від 23 до 25 років, підтвердило зв'язок NWO з ІР (ВШ 3,81, 95% ДІ 1,57–9,28), низькою чутливістю до інсуліну (ВШ 3,89, 95% ДІ 2,39–6,33), надлишковою секрецією інсуліну (ВШ 2,17, 95% ДІ 1,24–3,80) та іншими елементами МС (дисліпідемія, збільшена ОТ) [37].

Для жінок NWO є значним фактором серцево-судинної летальності (збільшена вдвічі) [36].

Пропонуються наступні пояснення зв'язку NWO з метаболічними ризиками: надлишок ЖТ при NWO існує переважно за рахунок вісцерального і глибокого підшкірного жиру, які продукують велику кількість прозапальних речовин, натомість знижена кількість підшкірної ЖТ в ділянці стегон і сідниць, яка відіграє протективну роль по відношенню до ССЗ, знижена кількість м'язової тканини [37].

Вірогідно, є й певна спільна генетична схильність до накопичення ЖТ у верхній частині тіла, дефіциту підшкірного жиру в нижній і розвитку ССЗ. Зокрема було показано зв'язок із NWO поліморфізму генів прозапальних цитокінів. Так, поліморфізм промотора гена ІЛ-16 мав сильний зв'язок із ІР при надлишку ЖТ [38].

Для NWO характерна наявність гомозиготного генотипу рецептора ІЛ-15 і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), що вказує на можливість впливу стану ЖТ на м'язову тканину [39, 40]. Також була зареєстрована участь поліморфізму гена TNF-альфа зі схильністю до саркопенічного ожиріння [42]. Крім того, зв'язок NWO і поліморфізму гена ІЛ-1 також відповідає за підвищення в жінок із NWO ризику розвитку раку яєчників, підшлункової залози, шлунку [43].

### 3.1.2 Ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі (MONW)

Цей клас ожиріння був вперше описаний N. Ruderman та ін. і включає осіб з нормальною вагою, нормальним показником ІМТ та набором метаболічних характеристик, які відповідають неускладненому МС [44, 45].

Іншими словами, особи з MONW мають метаболічні характеристики, типові для осіб з ожирінням. Їм притаманні високий вміст вісцеральної ЖТ, великий відсоток ЖТ, знижена чутливість до інсуліну, дисліпідемія, ранній розвиток хронічних дегенеративних захворювань та стеатогепатоз [45–48].

Цей фенотип ожиріння більш притаманний чоловікам, його фактори ризику мають багато спільного з факторами ризику діабету [49].

Дослідження з використанням МРТ показали накопичення саме вісцеральної ЖТ, а також високу частоту ектопічного розташування ЖТ в печінці та м'язах [50].

### 3.1.3 Метаболічно здорове ожиріння (MHO)

Дані щодо розповсюдженості MHO сильно варіюють (2–50%) через розбіжності в критеріях оцінки метаболічних показників та вікових меж обстеженої популяції [51–59].

Особи з MHO демонструють високу чутливість до інсуліну, нормальні показники ліпідного профілю, АТ та С-реактивного білка. Вірогідно сприятливий метаболічний профіль при цьому фенотипі ожиріння зберігається великою мірою завдяки переважанню гліютеофеморального розподілу ЖТ і відсутності вісцерального ожиріння.

Порівняння метаболічних показників при МНО та при нормальній вазі без «прихованого ожиріння» (normal weight lean, NWL) показало відсутність відмінностей за віком, рівнями глюкози натще і ТГ, проте при МНО рівні С-реактивного білка, ЛПНЩ, систолічного АТ були вищими, а рівень фізичної активності та споживання харчових волокон – нижчими [69].

Дослідження з тривалим періодом проспективного спостереження (15 років і більше) показали, що особи з МНО мають суттєвий ризик розвитку ССЗ порівняно з особами з нормальною вагою [61, 62]. У. Chang та співавт. було продемонстровано, що за рівнями кальцинації коронарних артерій серед осіб з МНО частота атеросклерозу була значно вищою порівняно з особами з нормальною вагою [63].

Загалом за відсутності втручань протягом 10-річного періоду в осіб із МНО розвивався МС [64]. Кінець кінцем, смертність від ССЗ при МНО є значно вищою, ніж за відсутності ожиріння [65]. Отже, МНО є лише транзитним станом і потребує втручань для профілактики ускладнень.

### 3.1.4 Метаболічно нездорове ожиріння (МУО)

Клас МУО характеризується ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, відсотком ЖТ > 30% і високим вмістом вісцеральної ЖТ, частим розвитком МС, ЦД2 та атеросклеротичних ССЗ [22, 66].

Отже, ожиріння є набагато більш неоднорідною патологією, ніж вважалося раніше, але при всьому розмаїтті фенотипів рушійними силами метаболічних ускладнень є дисфункція ЖТ та ІР. Фенотип ожиріння та характер його метаболічних наслідків залежить від поєднання спадкових і неспадкових генетичних факторів з ендогенними та екзогенними впливами, як буде показано нижче.

### 3.2.1 Роль дисфункції різних компартментів ЖТ в патогенезі МС

За сучасними уявленнями, ЖТ є органом, який має розгалужені зв'язки і бере активну участь у регуляції багатьох функцій, включаючи репродуктивну. Численні регуляторні механізми та ефекторні функції ЖТ реалізуються за участю гормональних, паракринних, невральних, імунітопосередкованих та інших, ще не досліджених механізмів.

Існування фенотипів ожиріння за нормальних показників ІМТ говорить про те, що роль ЖТ (фізіологічна/патогенна) визначається не стільки загальною її кількістю, скільки функціональним станом, який залежить не тільки від співвідношення компартментів (вісцеральний, підшкірний), як вважалося до недавня, а й від їх взаємодії.

Н. Haas було сформульовано концепцію адипозопатії – хворобливого стану ЖТ [67].

Порушена проліферація адипоцитів, порушений адипогенез, вісцеральне ожиріння, ектопічне розташування ЖТ, зменшена оксигенація ЖТ внаслідок неспроможності кровопостачання та інші фактори призводять до ендокринних та імунних порушень і, зрештою, до МС [68, 69].

### 3.2.2 Морфологія і функція вісцеральної та підшкірної ЖТ

Верхнє (центральне) ожиріння включає підшкірне депо, розташоване безпосередньо під шкірою над м'язами передньої черевної стінки верхньої частини живота, і вісцеральне

депо в черевній порожнині. В свою чергу підшкірне депо розділяється на поверхневий і глибокий шари, розмежовані поверхневою фасцією. Ці шари мають значні функціональні відмінності [70].

Вісцеральна ЖТ включає в себе великий і малий сальники і брижову ЖТ. В нормі вісцеральний жир складає близько 20% ЖТ у чоловіків і тільки 6% у пременопаузальних жінок [71].

ЖТ нижньої частини тіла в основному представлена підшкірним розташуванням на стегнах і сідницях, є менш метаболічно активною і, можливо, навіть, має протективний ефект щодо розвитку компонентів МС, але не в усіх випадках [72].

Незважаючи на те, що основною фізіологічною роллю обох депо ЖТ є підтримання системного балансу споживання та витрат енергії, існують суттєві відмінності між їх морфологією і клітинним складом, регуляцією та функціями.

В організмі людини нараховується від 10 до 100 млн так званих білих адипоцитів. В залежності від депо ЖТ адипоцити відрізняються за розміром від 10 до 200 мікрон в діаметрі відповідно до вмісту ТГ [73, 74].

Незважаючи на однаковий загальний вигляд адипоцитів різних депо (ядро зміщене відцентрово за рахунок краплі ТГ і тонкий обідок цитоплазми), вони все ж мають досить відмінну морфологію (розмір та розподіл) та функції [75].

Важливою відмінністю адипоцитів різних депо є їх тропність до гіперплазії або гіпертрофії, що великою мірою визначає їх функцію та дисфункцію [76].

Вміст ЖТ може збільшуватись переважно за рахунок гіперплазії адипоцитів (фізіологічний варіант) або переважно за рахунок їх гіпертрофії при тривалому позитивному енергетичному балансі. Доведено, що гіперплазія адипоцитів є важливою характеристикою адипозопатії [77, 78]. Гіпертрофовані адипоцити відрізняються порушеною здатністю швидко депонувати жири, що надходять або утворюються в результаті позитивного енергетичного балансу. Оскільки ці адипоцити вже перевантажені ліпідами, відбувається їх перенаправлення в інші органи. Крім цього, ЖТ з переважанням гіпертрофованих адипоцитів демонструє високий рівень інфільтрації клітинами адаптивного та вродженого імунітету та зміненою секрецією адипокінів, що робить свій внесок у формування периферичної ІР [77, 78].

Слід зазначити, що глибока підшкірна ЖТ абдомінальної ділянки секретує більше прозапальних, ліпогенних і ліполітичних речовин, містить більше насичених ЖК і більше дрібних адипоцитів [79].

Таким чином, фізіологічне збільшення кількості підшкірної ЖТ здійснюється шляхом проліферації преадипоцитів (клітин-попередників адипоцитів) і супроводжується адекватною васкуляризацією, мінімальним фіброзом та інфільтрацією макрофагами. Патологічна експансія ЖТ відбувається за рахунок гіперплазії існуючих адипоцитів, що супроводжується неадекватною васкуляризацією, фіброзом та інфільтрацією специфічними для ЖТ макрофагами, що виділяють велику кількість прозапальних цитокінів [79, 80].

Предметом численних досліджень наразі є клітини-попередники адипоцитів, процес їх диференціації в зрілі клітини і вплив умов диференціації клітин-попередників на функцію зрілих адипоцитів (тропність до гіперплазії або гіпертрофії). Залежність морфології та функції зрілих клітин від умов ди-

ференціації попередників характеризується як пластичність. Вважається, що саме через цю властивість діють неспадкові фактори в пре- та постнатальному періоді [81].

Як можливу причину адипозопатії розглядають обмежену з якихось причин здатність клітин-попередників адипоцитів диференціюватись і оновлювати пул певного компартменту ЖТ, внаслідок чого «старі» адипоцити починають гіпертрофуватись, змінюється їхня чутливість до інсуліну, секреція прозапальних цитокінів та ін. [81].

Поки що невідомо, від чого саме залежать особливості здатності адипоцитів певного жирового депо до диференціації та проліферації: від індивідуальних генетичних факторів на рівні клітини-попередника адипоцитів, або ж вони є результатом паракринних впливів, особливостей іннервації і кровопостачання в постнатальному періоді.

Адипоцити вісцерального депо мають низький базальний і дуже високий катехоламін-стимульований рівень ліполізу порівняно з адипоцитами глютеофеморального депо. Це пов'язано з наявністю великої кількості  $\beta$ -адренорецепторів і меншою –  $\alpha$ -адренорецепторів у вісцеральній ЖТ. Крім цього, у вісцеральній ЖТ має місце знижена відповідь на антиліполітичні стимули інсуліну, аденозину і простагландинів, що також сприяє швидшій мобілізації ліпідів [77, 80, 81].

Як відомо, адипоцити мають й ендокринну функцію (секреція лептину, адипонектину і інших адипокінів), за рахунок якої вони впливають на всі фізіологічні процеси.

Є також відмінності в експресії ферментів, які відповідають за захоплення ЖК та їх естерифікацію: наприклад, експресія ацетил-коензим А синтази (ACS) та дигліцерид ацетилтрансферази (DGAT) є вищою в глютеофеморальному депо [82].

У вісцеральній ЖТ вищий рівень неестерифікованих ЖК порівняно з підшкірною ЖТ. Цитокіни, які секретує вісцеральна ЖТ, чинять більший ефект на обмін вуглеводів і жирів у печінці та стимулюють утворення в ній прозапальних речовин [86, 87], тоді як цитокіни, які продукує підшкірна ЖТ, переважно впливають локально на функцію і проліферацію жирових клітин [85], а системно – на скелетні м'язи [88, 89]. У підшкірній ЖТ рівень продукції лептину в 2–3 рази вищий, ніж у вісцеральній, і є пропорційним до накопиченого триацилгліцеролу в адипоциті та його розміру. Вісцеральна ЖТ секретує більше адипонектину, ІЛ-6, ІЛ-8, інгібітора плазміноген-активуючого фактора 1 та ангіотензиногену, ніж підшкірна [90–92].

Отже, провідною причиною відмінності впливу вісцерального та глютеофеморального жирового депо на кардіометаболічні ризики є те, що вісцеральний жир характеризується швидким захопленням та обміном ліпідів, тоді як жир глютеофеморального депо характеризується більш повільним ліполізмом і утримує в собі ліпіди, які могли б піти в ектопічне депо. Іншими словами, глютеофеморальне депо при його нормальному функціональному стані виконує роль своєрідного буфера в разі надлишкової кількості ліпідів, що і пояснює його протективну роль стосовно метаболічних ускладнень.

Необхідно наголосити на тому, що в той час як більша увага приділяється патогенній ролі вісцеральної ЖТ, стан

підшкірної ЖТ при МС і ожирінні є менш вивченим. Підшкірна ЖТ становить близько 80% від загальної кількості ЖТ, є основним джерелом ЖК для печінки. Було зареєстровано незалежну від вісцеральної ЖТ кореляцію вмісту підшкірної ЖТ з ІР, ризиком МС і зниженим рівнем адипонектину. Отже, в певних ситуаціях глютеофеморальне депо також може бути дисфункціональним, причини цього продовжують вивчатись [22].

При ожирінні з МС накопичення жиру відбувається не тільки в основних депо (абдомінальному та глютеофеморальному), а й ектопічно – в печінці (неалкогольна жирова хвороба печінки/стеатогепатоз), підшлунковій залозі, скелетних м'язях. Деякі автори розглядають як варіант ектопічного депонування і надлишок вісцерального жиру. Ектопічний жир є дисфункціональним і робить великий внесок в розвиток ІР, дисліпідемії та ССЗ [22, 77, 78].

### 3.2.3 Механізми домінування вісцерального ожиріння

З огляду на важливу роль вісцеральної ЖТ в патогенезі метаболічних ускладнень, пошук причин домінування цього депо, особливо в жінок, є актуальним.

Механізми, що лежать в основі індивідуальних особливостей розподілу жиру в організмі, мають комплексний характер і включають рівні андрогенів, використання глюкокортикоїдів, генетичні та епігенетичні механізми [93–97].

Останні повногеномні дослідження вказують на сильний вплив різних груп генетичних факторів на розподіл жирових депо, особливо це стосується жінок [98–99].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) супроводжується ожирінням за рахунок абдомінального депо або надлишковим накопиченням вісцерального жиру при нормальній масі тіла та підвищеним ризиком розвитку МС з віком, ранньою появою окремих компонентів МС [100]. Досі невідомо, чи є гіперандрогенія (ГА) причиною чи наслідком вісцерального ожиріння, висуваються і припущення, що обидва ці патологічні стани є результатом реалізації певного генотипу і потенціюють один одного протягом життя [101].

Цікавими є дані досліджень, в яких проводились спроби вплинути на порушений внаслідок ожиріння метаболічний профіль шляхом хірургічного видалення вісцеральної або підшкірної жирової тканини: жоден з варіантів не призводив до суттєвого покращення [102–107]. Ці результати говорять про те, що жирові депо і їх дисфункцію неможливо розглядати ізольовано, необхідно вивчати їх взаємодію в нормі та при патології.

Отже, підсумуємо вищевикладене:

- Жирові депо мають морфологічні і функціональні відмінності.
- Ектопічний, надлишковий вісцеральний і глибокий підшкірний жир абдомінальної ділянки в більшості випадків мають дисфункціональний характер. Глютеофеморальне депо до певної межі реалізує протективну функцію, проте при тривалому ожирінні також може набувати рис адипозопатії.
- Між жировими депо відбувається взаємодія через гуморальні, паракринні, імунні шляхи, тому проблема МС має вирішуватись комплексно.

### 3.3 Програмування розвитку, епігенетична спадковість та МС

Під терміном **програмування розвитку (developmental programming)** розуміють формування схильності до певних патологій в дорослому віці в результаті впливу на плід умов внутрішньоутробного існування. Епідеміологічні дослідження переконливо демонструють зв'язок з частотою метаболічних порушень у потомства особливостей харчування та стану здоров'я матері, наявності ускладнень вагітності та шкідливих звичок, застосування медикаментозних засобів. Зареєстровані явища були відтворені на тваринних моделях.

Одним із перших епідеміологічних досліджень, яке показало зв'язок недостатності харчування під час вагітності та ризиком кардіометаболічної патології в потомства, було дослідження наслідків голоду в Данії в 1944–1945 рр. [108].

В 1992 році С. Hales та D. Barker зареєстрували зв'язок між малою вагою при народженні та підвищеним ризиком ЦД2 в когорті населення Великої Британії та сформулювали на основі цих досліджень гіпотезу ощадливого фенотипу («thrifty phenotype» hypothesis), згідно з якою структурні та функціональні зміни, яких зазнає плід задля виживання в несприятливому навколишньому середовищі, зберігаються в постнатальному періоді і перетворюються на ланки патогенетичних механізмів [109]. Доведений вплив факторів програмування розвитку не лише у внутрішньоутробному періоді, а й на момент дозрівання гамет і зачаття [110, 111]. На структурному рівні пренатальні впливи призводять до пошкодження тканин та клітин, що розвиваються; на хімічному – до зміни чутливості клітин до фізіологічних стимулів [2].

Водночас метаболічні порушення, викликані несприятливими пренатальними впливами, часто супроводжуються епігенетичними змінами.

Упродовж багатьох років вважалося, що гени – це єдині носії спадкової інформації в поколіннях живих організмів. Сьогодні ця концепція радикально змінилася. Вчені знаходять усе більше ознак, що їх організм набуває впродовж всього життя, які не впливають на генотип, але при цьому передаються в поколіннях. Цей феномен відомий як епігенетична спадковість. Епігенетикою називають розділ молекулярної біології, що вивчає спадковість функцій гена, не пов'язаного з первинною структурою ДНК. У разі епігенетичної спадковості не відбувається змін послідовності ДНК, але активність генів регулюють інші генетичні чинники – тобто це зміни у фенотипі без змін у генотипі [112, 113].

З кожним роком все більше нових даних свідчать на користь того, що епігенетичні механізми роблять істотний вклад у патогенез і зростання поширеності таких мультифакторіальних захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, ЦД, ожиріння, серцево-судинна патологія, депресія, аутизм тощо [112, 113]. В ролі епігенетичних чинників можуть виступати різні процеси, що призводять до гіпометилування ДНК, модифікацій гістонів та дисрегуляції матричної РНК. Це можуть бути харчові звички, що призводять до недолику або надлишку вітамінів і мікроелементів, вплив **поллютантів** на довкілля, зміни рівнів білкових і стероїдних гормонів, що викликають метаболічні порушення. Найчастішими причинами останніх є ендокринопатії та стрес [112–114].

В експериментах В. Ronzio був продемонстрований трансгенераційний вплив обмеження харчування матері на розвиток гіпертензії та ендотеліальної дисфункції в потомства [115]. Обмеження вагітних тварин в раціоні на 50% призводило до більшої частоти гіпертензії та метаболічних порушень у нащадків двох поколінь, але більшою мірою в тих, яким забезпечували надмірне харчування в постнатальному періоді. Цікаво, що схожі наслідки мало і перегодовування тварин під час вагітності [116, 117]. Існують гіпотези, що ці ефекти реалізуються за участі лептину та адипонектину [118, 119].

Ожиріння та ІР часто співіснують і стають все більш розповсюдженим явищем при вагітності (близько 33% вагітностей обтяжені ожирінням у матері) [120]. Це особливо стосується жінок із СПКЯ, субфертильність яких сьогодні успішно долається за допомогою медичних втручань, сприяючи розповсюдженню цього фенотипу. Ожиріння й ІР під час вагітності призводять до формування ІР вже на ранніх етапах розвитку плода, пренатальний вплив ІР чинить негативний вплив на плід через порушення транспорту глюкози [121].

Епідеміологічні та експериментальні дослідження також довели вплив ускладнень вагітності (гестаційна гіпертензія, преєклампсія, затримка розвитку плода), недоношеності, малої та великої ваги при народженні з ризиком розвитку МС протягом життя [2].

### 3.4 Роль екологічних факторів у розвитку ожиріння та МС

#### 3.4.1 Обісогенні речовини оточуючого середовища

Надлишкове харчування та малорухомий спосіб життя відіграють важливу, проте не вичерпну роль в розповсюдженні ожиріння та МС. Аналіз даних американського дослідження NHANES (1971–2008) показав, що рівень фізичної активності у вільний час зріс на 47% у чоловіків і на 120% у жінок за період з 1988 до 2006 рр., при цьому середній показник ІМТ підвищився непропорційно збільшенню споживання енергії [122].

У 2006 році В. Blumberg та F. Grun [123] запропонували теорію існування ендокринних дизрапторів (велика група чужорідних для організму речовин техногенного, побутового або медичного походження, що здатні зв'язуватись з рецепторами гормонів і чинити агоністичний або антагоністичний вплив), які можуть впливати на адипогенез та розвиток ожиріння. В подальшому теорія обісогенних речовин була об'єднана з теорією програмування розвитку, згідно з якою певні речовини змінюють функцію ЖТ ще в пренатальному періоді.

Висуваються різні теорії щодо механізмів дії обісогенних субстанцій: дія на клітини-попередники адипоцитів, що призводить до зміненої здатності до диференціації, накопичення та утримання ТГ, чутливість до ендокринних та нервових стимулів, непряма дія шляхом зміни базального метаболічного рівня [124–126].

На думку більшості авторів, самостійна роль обісогенів не є суттєвою, проте вони роблять великий внесок у формування схильності до ожиріння та МС в процесі програмування розвитку на пренатальному етапі та розвитку порушень харчової поведінки й адипозопатії в дорослих.

### 3.4.2 Контамінація штучним освітленням та дефіцит сну

Ще в 2010 році мета-аналізом було продемонстровано, що недостатність сну впливає на частоту ЦД2 і є ризиковою поведінкою [127].

Депривація сну призводить до дисрегуляції нейроендокринної системи, відповіді на стрес, підвищення активності симпатичної нервової системи вночі, активації прозапальних процесів [128].

В контексті якості сну та факторів навколишнього середовища, що підвищують ризик МС, не можна не згадати про контамінацію штучним освітленням. Саме його вважають потужним епігенетичним модифікатором генів, які відповідають за циркадні ритми та захист від онкогенів і генів, які беруть участь у регуляції метаболізму.

В огляді Abed E. Zubidat детально представлені механізми патогенного впливу контамінації штучним освітленням [129].

### 3.5 Роль кишкової мікробіоти

Добре відомо, що кишковий тракт людини містить складну і динамічну популяцію мікроорганізмів – кишкову мікробіоту, яка, про що свідчать все нові й нові дослідження, справляє колосальний вплив на майже всі фізіологічні та патологічні процеси в організмі.

Кишкова мікробіота людини формується ще в період народженості, а, можливо, і в пренатальний період під впливом великої кількості факторів. Експерименти на тваринних моделях та дослідження людських когорт показали, що зміни складу кишкової мікробіоти пов'язані з ризиком ожиріння та метаболічних розладів.

Вивчаються наступні можливі шляхи впливу кишкової мікробіоти на метаболізм: засвоєння нутрієнтів із продуктів харчування, участь в окисленні ЖК, вплив на жовчні кислоти, відчуття ситості, ліпогенез, вроджений імунітет; роль певних учасників мікробіоти як джерела ендотоксемії, що робить внесок у загальний прозапальний профіль [130].

### 3.6 Роль гіперактивації нервової системи

Симпатична нервова система (СНС) – один із головних регуляторів метаболічних процесів. В той час як короткочасна активація за певних умов (необхідність швидкої мобілізації енергії) є адаптивним явищем, хронічна стимуляція СНС може підвищувати ризик формування МС шляхом індукції ожиріння, гіперглікемії, ІР та гіпертензії [131].

Механізми розвитку цих компонентів МС за умови хронічної активації СНС поки що вивчений не до кінця. Відомо, що СНС здійснює контроль денних витрат енергії шляхом регуляції обміну речовин в стані спокою та ініціації термогенезу на відповідні фізіологічні стимули (зміна енергетичного статусу, прийом їжі, вживання вуглеводів, гіперінсулінемія, зниження температури навколо). Активація симпатичних нервових закінчень в печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах та ЖТ може викликати швидкі катаболічні реакції (глікогеноліз та ліполіз). Симпатичні нервові волокна по-різному представлені в різних органах і тканинах, що визначає їх реакцію на активацію СНС. Також відповідь на активацію СНС залежить від того, знаходиться організм у стані голодування чи після прийому їжі. Так активація спланхнічних

симпатичних волокон у паренхімі печінки призводить до швидкої і потужної продукції глюкози після їжі, а при голодуванні – супроводжується глюконеогенезом [132].

Важливо зазначити, що на відміну від печінки, підшлункової залози та скелетних м'язів, які, окрім симпатичної, мають і парасимпатичну іннервацію, ЖТ іннервується лише симпатичними волокнами. Центральна активація СНС безпосередньо стимулює ліполіз в адипоцитах, діючи через  $\beta$ -адренергічні рецептори, при активації  $\alpha$ -адренорецепторів ліполіз пригнічується. Як вже зазначалося, у вісцеральній ЖТ переважають  $\beta$ -адренорецептори [131].

Незважаючи на велику кількість даних на користь наявності зв'язків, досі невідомо, чи є надлишкова гіперактивність СНС першопричиною або ж наслідком розвитку МС.

Щодо ожиріння існують теорії, які постулюють і обґрунтовують хронічну гіперактивацію в ролі як причини, так і наслідку МС.

Низка великих проспективних когортних досліджень показала зв'язок гіперактивації СНС з подальшим розвитком ЦД2 [133–135].

Доведено, що в осіб із МС має місце надмірна активація СНС: зареєстровано вищий порівняно зі здоровими людьми рівень метаболітів норадреналіну в сечі [136] і вищий рівень норадреналіну в плазмі [137]. Застосування методів безпосередньої реєстрації активності симпатичних нервів (мікронейрографія) показало, що індивіди з ожирінням мають більше виділення медіаторів до скелетних м'язів [138]. Абдомінальне ожиріння супроводжувалось більшою активацією СНС, ніж підшкірне [139]. Зменшення ваги супроводжувалось значним зменшенням активності СНС, а набір ваги – збільшенням [138, 140].

Важливу роль у гіперактивації СНС, яка стала особливо хворобливою в сучасних умовах, відіграє хронічний стрес. Можливо, існує генетично/епігенетично детерміноване сполучення особливостей реактивності нервової системи і генів, відповідальних за метаболізм глюкози, що спричиняє взаємообтяжливу дію при потраплянні індивіда в певні умови існування [141].

## 4. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ МС

Наближення до повного розкриття патогенезу МС і тим більше його ефективної профілактики та лікування неможливе без урахування гендерних особливостей. Останні пов'язані не лише з рівнями статевих стероїдів, а навіть передусім зі статевими хромосомами. Гендерні особливості реакцій на негативні впливи простежуються вже з ранніх етапів пренатального розвитку.

Загалом вміст ЖТ в жінок більший, превалює глютеофеморальне депо, тоді як в чоловіків більшою є маса м'язової тканини та переважає накопичення жиру у вісцеральному депо. Жінки відрізняються сприятливішим ліпідним профілем. Також існують різко виражені гендерні відмінності ССЗ як наслідку МС: у жінок вища частота ішемічного інсульту, а в чоловіків – інфаркту міокарда [142].

## 5. ЗВ'ЯЗОК МС З ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ТА ІНШИМИ ПАТОЛОГІЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СФЕРИ В ЖІНОК

Проблема патогенного впливу ожиріння та МС на репродуктивне здоров'я жінки добре освітлена в науковій літературі. Водночас, з огляду на суттєві відмінності компонентів та



наслідків МС в жінок і чоловіків, а також зростання розповсюдженості МС серед молодих жінок, можливо передбачити участь патології репродуктивної системи в ініціації та розвитку МС. В цьому контексті найбільш відомим є зв'язок СПКЯ з розвитком МС протягом життя.

### 5.1 МС у жінок із СПКЯ

СПКЯ – найбільш поширена серед жінок репродуктивного віку ендокринопатія (5–15%). Відповідно до міжнародних рекомендацій [143], діагноз СПКЯ все ще встановлюється на основі Роттердамських критеріїв 2003 року (оліго/ановуляція, клінічні та/або біохімічні ознаки ГА, полікістозний фенотип яєчників по УЗД), але з виділенням фенотипової форми:

- Повний або класичний фенотип: оліго/ановуляція + ГА + УЗ-ознаки ПКЯ;
- Неповний класичний фенотип: ГА і хронічна ановуляція без УЗ-ознак ПКЯ;
- Овуляторна форма: ГА + УЗ-ознаки ПКЯ;
- Нормоандрогенні форми: оліго/ановуляція + УЗ-ознаки ПКЯ.

Одним із висновків засідання робочої групи з СПКЯ під егідою Національного інституту здоров'я США в 2012 р. було наступне: СПКЯ – поширена ендокринна патологія з поліморфною етіологією, патогенезом і фенотипічними проявами, що негативно впливає не лише на репродуктивну функцію, але й на стан вуглеводного та ліпідного обміну, функцію серцево-судинної системи, психічне здоров'я та ризик онкопатології протягом усього життя жінки та її потомства. У зв'язку з цим назва «СПКЯ» більше не є прийнятною, оскільки звукує поняття суті захворювання. Потрібна назва, яка б відобразила комплексні метаболічні, гіпоталамічні, гіпофізарні, яєчникові та наднирникові розлади, які його характеризують [144].

Незважаючи на те, що нова назва для СПКЯ досі не затверджена, дослідження його взаємозв'язку з метаболічними порушеннями продовжуються. Зокрема, за даними мета-аналізу 2008 року, який включав дані 4530 жінок, загалом при СПКЯ має місце вища частота МС (ВШ 3,35, 95% ДІ 2,44–4,59). Поглиблений аналіз даних показав, що МС притаманний жінкам із СПКЯ, що супроводжується надлишковою вагою та ожирінням (ВШ 1,88, 95% ДІ 1,16–3,04), при СПКЯ з нормальною масою тіла зв'язку з МС виявлено не було (ВШ 1,45, 95% ДІ 0,35–6,12) [145].

Проте, за даними окремих досліджень, частота компонентів МС і ризик його розвитку з віком є вищим і в жінок із СПКЯ без ожиріння, особливо за наявності ІР [146]. Такі розбіжності вірогідно пов'язані з методологічними підходами досліджень (використання лише ІМТ не може виявити фенотип «ожиріння за нормальної ваги» (NWO), який розповсюджений серед жінок з СПКЯ) [22].

Дослідження особливостей метаболічних розладів у жінок з різними фенотиповими формами СПКЯ є актуальними і нині здійснюються різними науковими групами.

### 5.2 МС у жінок із гіперпролактинемією

Менш відомими є зв'язки МС і його окремих компонентів з таким розповсюдженням нейроендокринним порушенням, як гіперпролактинемія (ГПЛ).

Відомо, що пролактин, окрім безпосередньої участі в регуляції лактації, функції статевих органів та репродукції, справ-

ляє потужний варіабельний вплив на різні метаболічні параметри [147–150]. За останні роки було накопичено досить багато фактичного матеріалу щодо впливу як ятрогенної (на тлі антипсихотичних препаратів), так і пухлинної (аденоми гіпофізу) ГПЛ на регуляцію апетиту [151–154], ліпідного обміну, секрецію адипокінів (центральна лептинорезистентність) [155], акумуляцію жиру у вісцеральному депо [156]. Також було зареєстровано зв'язок ГПЛ зі зниженням толерантності до глюкози та гіперінсулінемією як в осіб із надмірною, так і з нормальною вагою [157–159]. Незважаючи на суперечливий характер даних щодо зв'язків ГПЛ з метаболічними порушеннями, вони варті того, щоб взяти їх до уваги в клінічній практиці та подальших дослідженнях.

### 5.3 МС у жінок з міомою матки

Низкою обсерваційних досліджень було продемонстровано зв'язок міоми матки з підвищеним ризиком серцево-судинної патології, зокрема артеріальної гіпертензії та атеросклерозу [160–164]. Поки що вичерпного пояснення цього феномену немає: не виключені як спільне генетичне підґрунтя і спільні фактори ризику, так і певні причинно-наслідкові зв'язки, які ще необхідно вивчити.

Результати нещодавніх досліджень показали наявність зв'язку міоми матки із ризиком вісцерального ожиріння з підвищенням ризику МС [165, 166]. Цей зв'язок пояснюють порушенням метаболізму стероїдних гормонів, ІР та зниженим рівнем глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Крім того, гіперінсулінемія сприяє підвищенню рівня інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР 1) та епідермального фактора росту, які, як було доведено раніше, беруть участь у патогенезі міоми матки, сприяючи проліферації міоцитів [167, 168]. У нещодавньому опублікованому експериментальному дослідженні на тваринах було показано, що ІР, яка розвинулася на тлі багатой на цукор і жири дієти, посилювала ефект статевих гормонів на гіпертрофію та гіперплазію міоцитів [169].

Зв'язок наявності міоми матки з МС нещодавно чітко продемонстрували корейські вчені. Було обстежено 615 жінок з міомою матки і стільки ж зіставних за більшістю параметрів жінок контрольної групи. Результати показали, що порівняно з жінками контрольної групи в жінок з міомою матки були значно вищими показники ОТ та кількості ЖТ в організмі, АТ, ЛПНЩ. Загалом частота МС у жінок із міомою була вищою, ніж у жінок без цієї пухлини (9,3 проти 5,7%). Врахування зміщувальних факторів та регресійний аналіз показали наявність зв'язку гіперглікемії та підвищеного ризику виникнення міоми матки (ВШ 1,45, 95% ДІ 1,10–1,89) [170].

Таким чином, незважаючи на те, що причинно-наслідкові зв'язки між міомою матки та МС не до кінця зрозумілі, міому матки варто розцінювати як можливий фактор ризику розвитку МС в подальшому житті. Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

### 5.4 Ендометриоз і підвищений ризик серцево-судинної патології

Беручи до уваги відоме переважання серед жінок із ендометріозом нормальної та низької маси тіла, а також розташування жиру в гліотефеморальному депо, виявлення зв'язку ендометріозу з підвищеною частотою субклінічного

атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та серцево-судинних катастроф було несподіваним. Цей феномен пов'язують із високими рівнями прозапальних речовин, викликаними ендометріозом [171].

## 6. РОЛЬ МІКРОНУТРИЄНТНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ПАТОГЕНЕЗІ МС

Вивчення ролі мікронутрієнтів у патогенезі розвитку МС – один з відносно нових, проте перспективних напрямків. Численні дослідження останніх років продемонстрували важливу участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах вітаміну D. Однак результати щодо впливу дефіциту вітаміну D на ризик розвитку МС є суперечливими. Огляд мета-аналізів та рандомізованих контрольованих досліджень 2017 р. показав, що зв'язок дефіциту вітаміну D простежувався лише в обсерваційних дослідженнях і тільки в одному рандомізованому контрольованому дослід-

женні осіб із порушеною толерантністю до глюкози. Отже, в цьому напрямку необхідні подальші добре продумані дослідження [172].

Систематичний огляд 2016 року показав сильний зв'язок МС і недостатності магнію, тоді як більше споживання цього мікроелемента призводило до зниження ризику розвитку МС (ВШ 0,73, 95% ДІ 0,62–0,86) [173].

## ВИСНОВОК

Умови сьогодення ставлять перед лікарською і науковою спільнотою складні багатогранні завдання, які включають виявлення МС у молодого населення без явних факторів ризику, ранню профілактику шляхом впливу на всі змінювані фактори. Особливе значення має профілактика та лікування МС в осіб, які готуються до дітонародження, у зв'язку із доведеним впливом кожного з компонентів МС на програмування розвитку і епігенетичну спадковість.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Neill, S., O'Driscoll, L. "Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies." *Obesity reviews* 16.1 (2015): 1–12.
2. Smith, C.J., Ryckman, K.K. "Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome." *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 8 (2015): 295.
3. Oda, Eiji. "Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations." *Acta diabetologica* 49.2 (2012): 89–95.
4. Reaven, G.M. "Role of insulin resistance in human disease." *Diabetes* 37 (1988): 1595–1607.
5. World Health Organization. Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO. Geneva (1999).
6. Balkau, B., Charles, M.A. "The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation." *Diabet Med* 16 (1999): 442–3.
7. Alberti, K., Mayer, G.M., Zimmet, P., Shaw, J. "Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation." *Diabetic medicine* 23.5 (2006): 469–80.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP). "Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)." *JAMA* 285 (2001): 2486–97.
9. Alberti, K.G.M.M., et al. "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity." *Circulation* 120.16 (2009): 1640–5.
10. Alexander, M., Landsman, P.B., Teutsch, S.M., Haffner, S.M. "NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older." *Diabetes* 52.5 (2003): 1210–4.
11. Ritchie, S.A., Connell, J.M. "The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17.4 (2007): 319–26.
12. Desroches, S., Lamarche, B. "The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome." *Appl Physiol Nutr Metab* 32.1 (2007): 23–32.
13. Ford, E.S., Giles, W.H., Dietz, W.H. "Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *JAMA* 287 (2002): 356–9.

14. Moore, J.X., et al. "Peer Reviewed: Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012." *Preventing chronic disease* 14 (2017).
15. Nolan, P.B., et al. "Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis." *Preventive medicine reports* 7 (2017): 211–5.
16. Reddon, H., et al. "Revisiting the evolutionary origins of obesity: lazy versus peppy-thrifty genotype hypothesis." *Obesity Reviews* (2018).
17. World Health Organization. "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." *World Health Organ Tech Rep Ser* 894 (2000): I-XII, 1–253.
18. Wajchenberg, B.L. "Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome." *Endocr Rev* 21 (2000): 697–738.
19. Poirier, P. "Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity?" *Eur Heart J* 28 (2007): 2047–8.
20. Karelis, A.D., St-Pierre, D.H., Conus, F., et al. "Metabolic and body composition factors in subgroup of obesity: what do we know?" *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004): 2569–75.
21. Reitman, M.L., Arioglu, E., Gavrilo, O., Taylor, S.I. "Lipatrophy revisited." *Trends Endocrinol Metab* 11 (2000): 410–6.
22. De Lorenzo, A., et al. "New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication." *World journal of gastroenterology* 22.2 (2016): 681.
23. Snitker, S. "Use of body fatness cutoff points." *Mayo Clin Proc* 85 (2010): 1057–8.
24. De Lorenzo, A., Deurenberg, P., Pietrantuono, M., et al. "How fat is obese?" *Acta Diabetol* 40 Suppl 1 (2003): S254–S257.
25. Després, J.P., Lemieux, S., Lamarche, B., et al. "The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications." *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 1 (1995): S76–S86.
26. Banerji, M.A., Chaiken, R.L., Gordon, D., et al. "Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive?" *Diabetes* 44 (1995): 141–6.
27. Albu, J.B., Kovera, A.J., Johnson, J.A. "Fat distribution and health in obesity." *Ann NY Acad Sci* 904 (2000): 491–501.
28. Grundy, S.M., Adams-Huet, B., Vega, G.L. "Variable contributions of fat content and distribution to metabolic syndrome risk factors." *Metab Syndr Relat Disord* 6 (2008): 281–8.
29. De Lorenzo, A., Del Gobbo, V., Premrov, M.G., et al. "Normal-weight obese syndrome: early inflammation?" *Am J Clin Nutr* 85 (2007): 40–5.

30. Kosmala, W., Jedrzejuk, D., Dzerzhko, R., et al. "Left ventricular function impairment in patients with normal-weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity, and proinflammatory activation." *Circ Cardiovasc Imaging* 5 (2012): 349–56.
31. Marques-Vidal, P., Pécout, A., Hayoz, D., et al. "Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (2010): 669–75.
32. Di Renzo, L., Del Gobbo, V., Bigioni, M., et al. "Body composition analyses in normal weight obese women." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 10 (2006): 191–6.
33. Marques-Vidal, P., Pécout, A., Hayoz, D., et al. "Prevalence of normal weight obesity in Switzerland: effect of various definitions." *Eur J Nutr* 47 (2008): 251–7.
34. Marques-Vidal, P., Chiolerio, A., Paccaud, F. "Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat." *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 3 (2008): e159–e162.
35. De Lorenzo, A., Martinoli, R., Vaia, F., Di Renzo, L. "Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16 (2006): 513–23.
36. Romero-Corral, A., Somers, V.K., Sierra-Johnson, J., et al. "Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality." *Eur Heart J* 31 (2010): 737–46.
37. Jean, N., Somers, V.K., Sochor, O., et al. "Normal-weight obesity: implications for cardiovascular health." *Curr Atheroscler Rep* 16 (2014): 464.
38. Di Renzo, L., Bertoli, A., Bigioni, M., et al. "Body composition and -174G/C interleukin-6 promoter gene polymorphism: association with progression of insulin resistance in normal weight obese syndrome." *Curr Pharm Des* 14 (2008): 2699–706.
39. Di Renzo, L., Bigioni, M., Bottini, F.G., et al. "Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-& gt; T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 10 (2006): 235–45.
40. Di Renzo, L., Gloria-Bottini, F., Sacucci, P., et al. "Role of interleukin-15 receptor alpha polymorphisms in normal weight obese syndrome." *Int J Immunopathol Pharmacol* 22 (2009): 105–13.
41. Di Renzo, L., Sarlo, F., Petramala, L., et al. "Association between -308 G/A TNF-α polymorphism and appendicular skeletal muscle mass index as a marker of sarcopenia in normal weight obese syndrome." *Dis Markers* 35 (2013): 615–23.
42. Di Renzo, L., Bigioni, M., Del Gobbo, V., et al. "Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: relationship to body composition and IL-1 alpha and beta plasma levels." *Pharmacol Res* 55 (2007): 131–8.

43. Ruderman, N.B., Schneider, S.H., Berchtold, P. "The "metabolically obese", normal-weight individual." *Am J Clin Nutr* 34 (1981): 1617–21.
44. Ruderman, N., Chisholm, D., Pi-Sunyer, X., Schneider, S. "The metabolically obese, normal-weight individual revisited." *Diabetes* 47 (1998): 699–713.
45. Dvorak, R.V., DeNino, W.F., Ades, P.A., Poehlman, E.T. "Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women." *Diabetes* 48 (1999): 2210–4.
46. Conus, F., Allison, D.B., Rabasa-Lhoret, R., et al. "Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women." *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004): 5013–20.
47. Meigs, J.B., Wilson, P.W., Fox, C.S., et al. "Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease." *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006): 2906–12.
48. Succurro, E., Marini, M.A., Frontoni, S., et al. "Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals." *Obesity (Silver Spring)* 16 (2008): 1881–6.
49. Eckel, N., Mühlenbruch, K., Meidtnr, K., et al. "Characterization of metabolically unhealthy normalweight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes." *Metabolism* 64 (2015): 862–71.
50. Thomas, E.L., Frost, G., Taylor-Robinson, S.D., Bell, J.D. "Excess body fat in obese and normal-weight subjects." *Nutr Res Rev* 25 (2012): 150–61.
51. Wildman, R.P., Muntner, P., Reynolds, K., et al. "The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004)." *Arch Intern Med* 168 (2008): 1617–24.
52. Yoo, H.K., Choi, E.Y., Park, E.W., et al. "Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria." *Korean J Fam Med* 34 (2013): 19–26.
53. Singh-Manoux, A., Czernichow, S., Elbaz, A., et al. "Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study." *Neurology* 79 (2012): 755–62.
54. Calori, G., Lattuada, G., Piemonti, L., et al. "Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study." *Diabetes Care* 34 (2011): 210–15.
55. Lopez-Garcia, E., Guallar-Castillon, P., Leon-Muñoz, L., Rodriguez-Artalejo, F. "Prevalence and determinants of metabolically healthy obesity in Spain." *Atherosclerosis* 231 (2013): 152–7.
56. Hamer, M., Stamatakis, E. "Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality." *J Clin Endocrinol Metab* 97 (2012): 2482–8.
57. Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I.J., et al. "What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?" *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001): 1020–5.
58. Durward, C.M., Hartman, T.J., Nickols-Richardson, S.M. "All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III." *J Obes* (2012): 460321.
59. Shea, J.L., Randell, E.W., Sun, G. "The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry." *Obesity (Silver Spring)* 19 (2011): 624–30.
60. Manu, P., Ionescu-Tirgoviste, C., Tsang, J., et al. "Dysmetabolic signals in "metabolically healthy" obesity." *Obes Res Clin Pract* 6 (2012): e1–e90.
61. Arnlöv, J., Ingelsson, E., Sundström, J., Lind, L. "Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men." *Circulation* 121 (2010): 230–6.
62. Flint, A.J., Hu, F.B., Glynn, R.J., et al. "Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women." *Obesity (Silver Spring)* 18 (2010): 377–83.
63. Chang, Y., Kim, B.K., Yun, K.E., et al. "Metabolically-healthy obesity and coronary artery calcification." *J Am Coll Cardiol* 63 (2014): 2679–86.
64. Eshtiaghi, R., Keihani, S., Hosseinpah, F., et al. "Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study." *Int J Obes (Lond)* 39 (2015): 514–9.
65. Kramer, C.K., Zinman, B., Retnakaran, R. "Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis." *Ann Intern Med* 159 (2013): 758–69.
66. Després, J.P. "Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update." *Circulation* 126 (2012): 1301–13.
67. Bays, H., Abate, N., Chandalia, M. "Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia." *Future Cardiol* 1 (2005): 39–59.
68. Bays, H., Ballantyne, C. "Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease?" *Future Lipidol* 1 (2006): 389–420.
69. Bays, H. "Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox." *Curr Atheroscler Rep* 16 (2014): 409.
70. Smith, S.R., et al. "Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity." *Metabolism-Clinical and Experimental* 50.4 (2001): 425–35.
71. Ross, R., Leger, L., Morris, D., et al. "Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables." *J Appl Physiol* 72 (1992): 787–95.
72. Frayn, K.N. "Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux." *Diabetologia* 45 (2002): 1201–10.
73. Knittle, J.L., Timmers, K., Ginsberg-Fellner, F., et al. "The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size." *J Clin Invest* 63 (1979): 239–46.
74. Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P.O., et al. "Dynamics of fat cell turnover in humans." *Nature* 453 (2008): 783–7.
75. Lee, M.J., Wu, Y., Fried, S.K. "Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications." *Mol Aspects Med* 34 (2013): 1–11.
76. Karastergiou, K., Smith, S.R., Greenberg, A.S., Fried, S.K. "Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape." *Biol Sex Differ* 3 (2012): 13.
77. Tchernof, A., Després, J.-P. "Pathophysiology of human visceral obesity: an update." *Physiological reviews* 93.1 (2013): 359–404.
78. Lafontan, M. "Adipose tissue and adipocyte dysregulation." *Diabetes & Metabolism* 40.1 (2014): 16–28.
79. Goossens, G.H. "The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function." *Obesity facts* 10.3 (2017): 207–15.
80. Yang, X., Smith, U. "Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer?" *Diabetologia* 50.6 (2007): 1127–39.
81. Fried, S.K., Mi-Jeong, L., Karastergiou, K. "Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology." *Obesity* 23.7 (2015): 1345–52.
82. Morgan-Bathke, M., Chen, L., Oberschneider, E., et al. "Sex and depot differences in ex vivo adipose tissue fatty acid storage and glycerol-3-phosphate acyltransferase activity." *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2015).
83. Baumann, H., Gauldie, J. "Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation." *Mol Biol Med* 7 (1990): 147–59.
84. Fernandez-Real, J.M., Vayreda, M., Richart, C., et al. "Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women." *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001): 1154–9.
85. Sopasakis, V.R., Sandqvist, M., Gustafson, B., et al. "High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator." *Obes Res* 12 (2004): 454–60.
86. Dusserre, E., Moulin, P., Vidal, H. "Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues." *Biochim Biophys Acta* 1500 (2000): 88–96.
87. Van Harmelen, V., Rohrig, K., Hauner, H. "Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects." *Metabolism* 53 (2004): 632–7.
88. Frayn, K.N. "Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux." *Diabetologia* 45 (2002): 1201–10.
89. Ravussin, E., Smith, S.R. "Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus." *Ann N Y Acad Sci* 967 (2002): 363–78.
90. Tritos, N.A., Mantzoros, C.S. "Leptin: its role in obesity and beyond." *Diabetologia* 40 (1997): 1371–9.
91. Montague, C.T., Prins, J.B., Sanders, L., et al. "Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution." *Diabetes* 46 (1997): 342–7.
92. Hamilton, B.S., Paglia, D., Kwan, A.Y., Deitel, M. "Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans." *Nat Med* 1 (1995): 953–6.
93. Wells, J.C. "Sexual dimorphism of body composition." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (2007): 415–30.
94. Horber, F.F., Zurcher, R.M., Herren, H., et al. "Altered body fat distribution in patients with glucocorticoid treatment and in patients on long-term dialysis." *Am J Clin Nutr* 43 (1986): 758–69.
95. Malis, C., Rasmussen, E.L., Poulsen, P., et al. "Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins." *Obes Res* 13 (2005): 2139–45.
96. Hilton, C., Karpe, F., Pinnick, K.E. "Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues." *Biochim Biophys Acta* 1851 (2015): 686–96.
97. Pinnick, K.E., Nicholson, G., Manolopoulos, K.N., et al. "Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications." *Diabetes* 63 (2014): 3785–97.
98. Shungin, D., Winkler, T.W., Croteau-Chonka, D.C., et al. "New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution." *Nature* 518 (2015): 187–96.
99. Heid, I.M., Jackson, A.U., Randall, J.C., et al. "Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution." *Nat Genet* 42 (2010): 949–60.
100. Ehrmann, D.A., et al. "Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91.1 (2006): 48–53.
101. Couto, A.A., et al. "Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity." *International Journal of Obesity* 41.9 (2017): 1331.
102. Thorne, A., Lonnqvist, F., Apelman, J., et al. "A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding." *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 (2002): 193–9.
103. Giese, S.Y., Bulan, G.W., Commons, G.W., et al. "Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study." *Plast Reconstr Surg* 108 (2001): 510–21.
104. Gonzalez-Ortiz, M., Robles-Cervantes, J.A., Cardenas-Camarena, L., et al. "The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment." *Horm Metab Res* 34 (2002): 446–9.
105. Cazes, L., Deitel, M., Levine, R.H. "Effect of abdominal lipectomy on lipid profile, glucose handling and blood pressure in patients with truncal obesity." *Obes Surg* 6 (1996): 159–66.
106. Klein, S., Fontana, L., Young, V.L., et al. "Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease." *N Engl J Med* 350 (2004): 2549–57.
107. Matarasso, A., Kim, R.W., Kral, J.G. "The impact of liposuction on body fat." *Plast Reconstr Surg* 102 (1998): 1686–9.
108. Tobi, E.W., Goeman, J.J., Monajemi, R., et al. "DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism." *Nat Commun* 5 (2014): 5592.
109. Hales, C.N., Barker, D.J. "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis." *Diabetologia* 35.7 (1992): 595–601.

110. Cardozo, E., Pavone, M.E., Hirshfeld-Cytron, J.E. "Metabolic syndrome and oocyte quality." *Trends Endocrinol Metab* 22.3 (2011): 103–9.
111. Robker, R.L. "Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos." *Pathophysiology* 15.2 (2008): 115–21.
112. Gravina, S., Vijg, J. "Epigenetic factors in aging and longevity." *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 459.2 (2010): 247–58.
113. Tammen, S.A., Friso, S., et al. "Epigenetics: the link between nature and nurture." *Molecular aspects of medicine* 34.4 (2013): 753–64.
114. Franklin, T.B., et al. "Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations." *Biological psychiatry* 68.5 (2010): 408–15.
115. Ponzio, B.F., Carvalho, M.H., Fortes, Z.B., do Carmo Franco, M. "Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1-F3 offspring." *Life Sci* 90.15–16 (2012): 571–7.
116. Gray, C., Vickers, M.H., Segovia, S.A., et al. "A maternal high fat diet programmes endothelial function and cardiovascular status in adult male offspring independent of body weight, which is reversed by maternal conjugated linoleic acid (CLA) supplementation." *PLoS One* 10.2 (2015): e0115994.
117. Kaar, J.L., Crume, T., Brinton, J.T., et al. "Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study." *J Pediatr* 165.3 (2014): 509–15.
118. Briffa, J.F., McAinch, A.J., Romano, T., et al. "Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease?" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308.5 (2015): E335–E350.
119. Fisman, E.Z., Tenenbaum, A. "Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?" *Cardiovasc Diabetol* 13 (2014): 103.
120. Fan, L., Lindsley, S.R., Comstock, S.M., et al. "Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring." *Int J Obes (Lond)* 37.2 (2013): 254–62.
121. Doblado, M., Moley, K.H. "Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14.6 (2007): 488–93.
122. Brown, R.E., Sharma, A.M., Ardern, C.I., et al. "Secular differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity with obesity." *Obes Res Clin Pract* 10 (2016): 243–55.
123. Grun, F., Blumberg, B. "Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling." *Endocrinology* 147 (2006): S50–55.
124. Heindel, J.J., Blumberg, B., Cave, M., et al. "Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders." *Reprod Toxicol* 68 (2017): 3–33.
125. Janesick, A., Blumberg, B. "Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity." *Birth Defects Res C Embryo Today* 93 (2011): 34–50.
126. Janesick, A.S., Blumberg, B. "Obesogens: an emerging threat to public health." *Am J Obstet Gynecol* 214 (2016): 559–65.
127. Cappuccio, F.P., et al. "Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Diabetes care* 33.2 (2010): 414–20.
128. Mugnai, G., Danese, A. "Sleep Deprivation and Metabolic Syndrome." *Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet* (2015): 185–92.
129. Zubidat, A.E., Abraham, H. "Artificial light-at-night – a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity." *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* 28.4 (2017): 295–313.
130. Dahiya, D.K., et al. "Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using probiotic fibers and probiotics: a review." *Frontiers in microbiology* 8 (2017): 563.
131. Thorp, A.A., Schlaich, M.P. "Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome." *Journal of diabetes research* 2015 (2015).
132. Jarhult, J., Falck, B., Ingemansson, S., Nobin, A. "The functional importance of sympathetic nerves to the liver and endocrine pancreas." *Annals of Surgery* 189.1 (1979): 96–100.
133. Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T., Tuck, M.L. "Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population." *American Journal of Hypertension* 10.1 (1997): 77–83.
134. Flaa, A., Aksnes, T.A., Kjeldsen, S.E., et al. "Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study." *Metabolism: Clinical and Experimental* 57.10 (2008): 1422–7.
135. Carnethon, M.R., Golden, S.H., Folsom, A.R., et al. "Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study, 1987–1998." *Circulation* 107.17 (2003): 2190–5.
136. Lee, Z.S.K., Critchley, J.A.J.H., Tomlinson, B., et al. "Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese." *Metabolism: Clinical and Experimental* 50.2 (2001): 135–43.
137. Vaz, M., Jennings, G., Turner, A., et al. "Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects." *Circulation* 96.10 (1997): 3423–9.
138. Straznicki, N.E., Lambert, E.A., Lambert, G.W., et al. "Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90.11 (2005): 5998–6005.
139. Straznicki, N.E., Eikelis, N., Lambert, E.A., Esler, M.D. "Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity." *Current Hypertension Reports* 10.6 (2008): 440–7.
140. Gentile, C.L., Orr, J.S., Davy, B.M., Davy, K.P. "Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in nonobese humans." *The American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 292.5 (2007): R1834–R1838.
141. Brunner, E.J., Hemingway, H., Walker, B.R., et al. "Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study." *Circulation* 106.21 (2002): 2659–65.
142. Rochlani, Yogita, Naga Venkata Pothineni, and Jawahar L. Mehta. "Metabolic syndrome: does it differ between women and men?" *Cardiovascular drugs and therapy* 29.4 (2015): 329–38.
143. Teede, H.J., et al. "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility* (2018).
144. NIH: Office of Disease Prevention. *Polycystic Ovary Syndrome, Pathways to Prevention* (2012). Available from: [https://prevention.archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf].
145. Lim, S.S., et al. "Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression." *Obesity Reviews* (2018).
146. Condorelli, R.A., et al. "Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index." *Journal of endocrinological investigation* (2017): 1–6.
147. Knudtzon, J., Johansen, P.W., Haug, E., et al. "Effects of hypersecretion of growth hormone and prolactin on plasma levels of glucagon and insulin in GH3-cell-tumor-bearing rats, and the influence of bromocriptine treatment." *Life Sci* 39 (1986): 617–21.
148. Byatt, J.C., Staten, N.R., Salsgiver, W.J., et al. "Stimulation of food intake and weight gain in mature female rats by bovine prolactin and bovine growth hormone." *Am J Physiol* 264 (1993): E986–E992.
149. Bole-Feyssot, C., Goffin, V., Ederly, M., et al. "Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice." *Endocr Rev* 19 (1998): 225–68.
150. Ben-Jonathan, N., Hugo, E.R., Brandebourg, T.D., et al. "Focus on prolactin as a metabolic hormone." *Trends Endocrinol Metab* 17 (2006): 110–6.
151. Baptista, T., Lacruz, A., De Mendoza, S., et al. "Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones." *Pharmacopsychiatry* 33 (2000): 81–8.
152. Doknic, M., Pekic, S., Zarkovic, M., et al. "Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine." *Eur J Endocrinol* 147 (2002): 77–84.
153. Greenman, Y., Tordjman, K., Stern, N. "Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels." *Clin Endocrinol (Oxf)* 48 (1998): 547–53.
154. Colao, A., Sarno, A., Cappabianca, P., et al. "Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia." *Eur J Endocrinol* 148.3 (2003): 325–31.
155. Augustine, R.A., Grattan, D.R. "Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion." *Endocrinology* 149 (2008): 1049–55.
156. Kok, P., Roelfsema, F., Frolich, M., et al. "Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women." *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004): 4445–9.
157. Weinhaus, A.J., Stout, L.E., Bhagroo, N.V., et al. "Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy." *J Endocrinol* 193 (2007): 367–81.
158. Brelje, T.C., Stout, L.E., Bhagroo, N.V., et al. "Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of Langerhans." *Endocrinology* 145 (2004): 4162–75.
159. Johnston, D.G., Alberti, K.G., Natrass, M., et al. "Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women." *Clin Endocrinol (Oxf)* 13 (1980): 361–8.
160. Kong, Shujun, et al. "Association of Hyperglycemia, Hyperlipemia with the Risk of Uterine Leiomyomata: A Case-Control Study." *Cancer Cell Research* 2.1 (2014): 37–41.
161. Uimari, Outi, et al. "Uterine fibroids and cardiovascular risk." *Human Reproduction* 31.12 (2016): 2689–703.
162. Haan, Yentl C., et al. "The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids." *The Journal of Clinical Hypertension* 20.4 (2018): 718–26.
163. Yang, Ying, et al. "Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women." *Journal of Women's Health* 23.7 (2014): 619–26.
164. Haan, Yentl C., et al. "Hypertension risk in Dutch women with symptomatic uterine fibroids." *American journal of hypertension* 28.4 (2014): 487–92.
165. Faerstein, E., Szkló, M., Rosenshein, N. "Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking." *Am J Epidemiol* 153 (2001): 1.
166. Wise, L.A., Palmer, J.R., Spiegelman, D., et al. "Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women." *Epidemiology* 16 (2005): 346–5.
167. Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. "The metabolic syndrome." *Lancet* 365 (2005): 1415–28.
168. Hebbar, S., Chaya, V., Rai, L., et al. "Factors influencing endometrial thickness in postmenopausal women." *Ann Med Health Sci Res* 4 (2014): 608–14.
169. Hou, Z.M., Sun, Q., Liu, Y.-Z., et al. "Effects of insulin resistance on myometrial growth." *Int J Clin Exp Med* 8 (2015): 1552–7.
170. Tak, Young Jin, et al. "Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case-control study." *Medicine* 95.46 (2016).
171. Kvaskoff, M., et al. "Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?" *Human reproduction update* 21.4 (2015): 500–16.
172. Soares, M.J., et al. "Vitamin D status and calcium intake in systemic inflammation, insulin resistance and the metabolic syndrome: an update on current evidence." *Trends in Food Science & Technology* 62 (2017): 79–90.
173. Sarrafzadegan, N., et al. "Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis." *Nutrition* 32.4 (2016): 409–17.

**МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ЩО ЗМІНИЛОСЬ ЗА 30 РОКІВ?****Аналітичний огляд**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Т.М. Тутченко**, к. мед. н., наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**О.В. Перехрестенко**, к. мед. н., лікар-хірург вищої категорії, заст. директора, провідний науковий співробітник відділу ендокринної та метаболічної хірургії ДНУ «ЦІМТ НАН України»

**О.О. Калашніков**, к. мед. н., лікар-хірург вищої категорії, завідувач хірургічним відділенням, провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «ЦІМТ НАН України»

**М.І. Гламазда**, очний аспірант ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Метаболічний синдром – це кластер кардіометаболічних факторів, які мають сильний зв'язок із ризиком виникнення важких хронічних захворювань. Розповсюдженість метаболічного синдрому продовжує зростати, в тому числі серед дітей, підлітків і людей активного репродуктивного віку. Для сфери репродуктивної медицини проблема метаболічного синдрому має особливе значення не лише через його негативний вплив на фертильність, частоту ускладнень вагітності та пологів, а й через його трансгенераційний вплив на здоров'я потомства: доведено, що кожний із компонентів метаболічного синдрому є потужним епігенетичним фактором. Дослідження останніх років розкрили багато нових граней патогенезу метаболічного синдрому та розширили спектр його етіологічних факторів далеко за межі аліментарних, що визначає доцільність пошуку якісно нових підходів до профілактики і лікування цієї патології. В огляді представлено еволюцію діагностичних критеріїв метаболічного синдрому і відображення цього процесу в епідеміології та клінічних підходах до захворювання; епідеміологічні дані щодо розповсюдженості метаболічного синдрому серед молодих дорослих. У статті також зроблено стилій огляд великого масиву наукових досліджень останнього десятиріччя, присвячених етіології та патогенезу метаболічного синдрому, зокрема ролі дисфункції жирової тканини вісцерального, ілеофеморального та ектопічних депо, причин схильності до переважання того чи іншого жирового депо, розглянута нова класифікація ожиріння, а також роль пренатальних та епігенетичних, екологічних чинників (обісогенні речовини навколишнього середовища, контамінація штучним освітленням), складу кишкової мікробіоти, стану симпатичної нервової системи, нутритивної недостатності в розвитку ожиріння та метаболічного синдрому. Розглянуто гендерні особливості розвитку та перебігу метаболічного синдрому, а також його зв'язок з дисгормональними та іншими патологіями репродуктивної сфери в жінок (синдром полікістозних яєчників, гіперпролактинемія, міома матки, ендометріоз).

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ожиріння, діагностичні критерії, адипозопатія, інсулінорезистентність, ожиріння при нормальній вазі, метаболічно здорове ожиріння, програмування розвитку, епігенетична спадковість, обісогенні речовини, симпатична нервова система, гіперандрогенія, СПКЯ, міома матки.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА 30 ЛЕТ?****Аналитический обзор**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

**Т.Н. Тутченко**, к. мед. н., науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

**А.В. Перехрестенко**, к. мед. н., врач-хирург высшей категории, зам. директора, ведущий научный сотрудник отдела эндокринной и метаболической хирургии ГНУ «ЦИМТ НАН Украины»

**А.А. Калашников**, к. мед. н., врач-хирург высшей категории, заведующий хирургическим отделением, ведущий научный сотрудник отдела малоинвазивной хирургии ГНУ «ЦИМТ НАН Украины»

**М.И. Гламазда**, очный аспирант ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Метаболічний синдром – это кластер кардиометаболіческих факторов, имеющих сильную связь с риском возникновения тяжелых хронических заболеваний. Распространенность метаболіческого синдрома продолжает расти, в том числе среди детей, подростков и людей активного репродуктивного возраста. Для сферы репродуктивной медицины проблема метаболіческого синдрома имеет особое значение не только из-за его негативного влияния на фертильность, частоты осложненных беременностей и родов, но и из-за его трансгенерационного влияния на здоровье потомства: доказано, что каждый из компонентов метаболіческого синдрома является мощным эпигенетическим фактором.

Исследования последних лет раскрыли много новых граней патогенеза метаболіческого синдрома и расширили спектр его этиологических факторов далеко за рамки алиментарных, что определяет целесообразность поиска качественно новых подходов к профилактике и лечению этой патологии. В обзоре представлена эволюция диагностических критериев метаболіческого синдрома и отражение этого процесса в эпидемиологии и клинических подходах к заболеванию; эпидемиологические данные по распространенности метаболіческого синдрома среди молодых взрослых.

В статье также сделан сжатый обзор большого массива научных исследований последнего десятилетия, посвященных этиологии и патогенезу метаболіческого синдрома, в частности роли дисфункции жировой ткани висцерального, илеофеморального и эктопического депо, причин склонности к преобладанию того или иного жирового депо, рассмотрена новая классификация ожирения, а также роль пренатальных и эпигенетических, экологических факторов (обісогенные вещества окружающей среды, контаминация искусственным освещением), состава кишечной микробиоты, состояния симпатической нервной системы, нутритивной недостаточности в развитии ожирения и метаболіческого синдрома. Рассмотрены гендерные особенности развития и течения метаболіческого синдрома, а также его связь с дисгормональными и другими патологиями репродуктивной сферы у женщин (синдром поликістозных яєчників, гіперпролактинемія, міома матки, ендометріоз).

**Ключевые слова:** метаболіческий синдром, ожирение, диагностические критерии, адипозопатия, инсулинорезистентность, ожирение при нормальном весе, метаболічески здоровое ожирение, программирование развития, эпигенетическая наследственность, обісогенные вещества, симпатическая нервная система, гиперандрогенія, СПКЯ, міома матки.

**METABOLIC SYNDROME: WHAT CHANGED DURING LAST 30 YEARS?****Analytical review**

**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

**T.M. Tutchenko**, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

**O.V. Perekhrestenko**, PhD, surgeon of the highest category, deputy director, leading researcher of the Endocrine and Metabolic Surgery Department, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine"

**O.O. Kalashnikov**, PhD, surgeon of the highest category, head of the Department of Minimal Invasive Surgery, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine"

**M.I. Glamazda**, graduate student of the SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of cardiometabolic factors that are strongly associated with the risk of serious chronic diseases. The prevalence of MS continues to grow, including among children, adolescents and people of active reproductive age. For the sphere of reproductive medicine, the problem of MS is of particular importance not only because of its negative impact on fertility, the frequency of complications of pregnancy and childbirth, but also because of its transgenerative effect on the health of offspring: it is proved that each of the components of the metabolic syndrome is a powerful epigenetic factor.

Recent studies have revealed many new facets of the pathogenesis of MS and expanded the range of its etiologic factors beyond the alimentary factors, which determines the possibility of finding new approaches to prevention and treatment of this pathology. The review presents: evolution of diagnostic criteria for MS and reflection of this process in epidemiology and clinical approaches to the disease; epidemiological data on the prevalence of MS in young adults.

A brief overview of a large array of scientific research of the last decade on etiology and pathogenesis of MS, in particular the role of adipose tissue dysfunction of visceral, ileofemoral and ectopic depots, causes of the tendency to prevail in one or another adipose tissue depot, new obesity classification, as well as the role of perinatal and epigenetic, ecological (environmental obesogens, artificial light contamination), composition of intestinal microbiota, state of the sympathetic nervous system, nutritional deficiencies in the development of obesity and MS is provided. The gender differences of pathogenesis and clinical features of MS, as well as the association of MS with dysgормональними та іншими патологіями репродуктивної сфери в жінок (PCOS, hyperprolactinemia, uterine myoma, endometriosis) of female reproductive health are considered.

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, diagnostic criteria, adiposopathy, insulin resistance, obesity with normal weight, metabolically healthy obesity, developmental programming, epigenetics, environmental obesogens, sympathetic nervous system, hyperandrogenemia, PCOS, uterine myoma.