

УДК 617.55-056.52-02-07-092 : 577.175.722

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. ЧАСТЬ I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

С.В. Тишковский, Л.В. Никонова

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В этой статье представлен обзор современных знаний об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике метаболического синдрома, в основе которого лежит абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

The review of current knowledge of ethiology, pathogenesis, clinical features, diagnostics of the metabolic syndrome due to an abdominal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia is presented in this article.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Хорошо известно, что многие пациенты часто одновременно страдают артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом (СД) 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Указанные патологические процессы являются факторами риска развития атеросклероза, который при сочетании нескольких из них возрастает многократно. Хотя частое сочетание упомянутых факторов риска давно отмечалось многими авторами, в том числе такими выдающимися клиницистами, как Г.Ф. Ланг, Л.Л. Мясников, Р.М. Тареев, долгое время возможная причинно-следственная связь между ними многими игнорировалась. Только в последнее десятилетие интенсивно развивается концепция, согласно которой сочетание названных выше факторов риска атеросклероза не случайность, а проявление общего для них метаболического нарушения – повышения резистентности тканей к инсулину.

Это понятие появилось в 1966 г. в работе J. Samus [11] под названием «метаболический три-синдром». В этой работе при описании сочетания у одних и тех же больных трех нарушений обмена (заболеваний) – гиперлипидемии, СД и подагры – автором впервые высказано предположение о том, что их совпадение не случайно, а определяется сходными патогенетическими метаболическими взаимосвязями.

Термин «Х синдром» используется для описания двух различных состояний: так называемого «кардиального Х синдрома», впервые описанного Ketr в 1973 году [2], включающего в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) после стимуляции предсердий и нормальные коронарные ангиограммы, и «метаболический Х синдром», описанный Reaven в 1988 году [2]. Он впервые объединил ожирение, АГ, изменение липидного состава кро-

ви, нарушение переносимости глюкозы и ишемическую болезнь сердца (ИБС) в единый причинно связанный «синдром Х», причем в основе этих сочетаний предполагалось снижение чувствительности тканей к инсулину.

В 1989 году N. Kaplan акцентировал внимание на ожирении в области живота, введя образное понятие «смертельный квартет» (ожирение, сахарный диабет 2 типа, АГ, гипертриглицеридемия), который значительно увеличивает показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У людей с избыточным весом риск развития перечисленных выше заболеваний значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела [10, 17].

В 1992 году S.M. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности» (ИР) как наилучшим образом выражающий механизм «смертельного квартета». Столь мрачное название выбрано не случайно, ведь достаточно часто именно следствием метаболического синдрома являются инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность, гангрена нижних конечностей и, наконец, смерть [9].

В 1993 году L.M. Resnick представляет свое видение развития «синдрома Х». Он вводит понятие «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни», которая проявляется АГ, СД 2 типа, ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка.

Начиная с середины 90-х гг., начинает преобладать термин «метаболический синдром» (МС), предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г. В отечественных работах чаще всего используется термин «метаболический синдром Х» [9].

МС вызывается сочетанием генетических факторов и стиля жизни. Снижение физической актив-

ности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии.

У больных ожирением формируется ИР, которая представляет собой неспособность инсулинзависимых тканей усваивать часть глюкозы при нормальном содержании инсулина в организме. Она может быть обусловлена дефектом рецепторов к инсулину, нарушением механизмов пострецепторного транспорта глюкозы в клетку через клеточную мембрану, а также внутриклеточного ее метаболизма из-за избыточного содержания в клетках цитозольного кальция или пониженного содержания магния, уменьшения мышечного кровотока [3]. В качестве основных причин ИР могут быть: гормональные и метаболические факторы, аутоиммунизация с выработкой антител к инсулину и инсулиновым рецепторам, изменение молекулы инсулина, изменение структуры рецепторов к инсулину. Существует ряд заболеваний и состояний, при которых возможно снижение числа рецепторов к инсулину (ожирение, акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, СД 2 типа, назначение глюкокортикоидов и др.). При СД 2 типа уменьшается не только количество рецепторов к инсулину, но и число транспортеров глюкозы. Считается, что ИР связана с генотипом, возрастом, массой тела, физической активностью, наличием АГ, других заболеваний сердечно-сосудистой системы и т.д. Наиболее выражена ИР в скелетных мышцах, и физическая активность может ее уменьшить. Низкая физическая активность способствует раннему проявлению сопротивляемости клеток к инсулину. Поэтому клетки, для функционирования которых необходимо присутствие инсулина, сигнализируют о недостатке инсулина через центральные механизмы, и инсулин начинает вырабатываться в больших количествах. Возникает гиперинсулинизм (ГИ). При синдроме ГИ количество инсулина в крови больного ожирением может повышаться до 90-100 мкЕД/мл (при норме у здорового человека 5-15 мкЕД/мл), то есть в десятки раз. Это позволяет утверждать, что нарушение рецепции инсулина у больных ожирением связано с нарушением углеводного обмена в организме [9].

ИР развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени. В последующем на фоне накопления большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира в адипоцитах и увеличения их размеров (сопровожающееся уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности) развивается ИР в жировой ткани. У человека в возрасте после 30 лет клетки начинают терять чувствительность к инсулину. Наличие ИР жировой ткани способствует ГИ, необходимому для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину. Возникший ГИ длительное время поддерживает нормогликемию. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует

прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг: ИР – ГИ (способствующий ожирению за счет подавления распада жиров) – ожирение – ИР и т.д. Постоянный ГИ истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию НТГ [8].

Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения является причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений [15]. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени. Высокие концентрации свободных жирных кислот подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к ГИ и относительной ИР.

По последним данным, ИР выявляется задолго (минимум за 15 лет) до появления клиники СД. Гипергликемия натощак, ГИ, нарушение инсулинового ответа, ИР, дислипидемия, абдоминальное ожирение, АГ, макроангиопатия, микроальбуминурия, протеинурия и ретинопатия появляются задолго до клиники и установления диагноза СД 2 типа [6].

Ряд исследований свидетельствует о развитии МС вследствие длительного течения АГ, которая приводит к снижению периферического кровотока и развитию ИР [8].

ГИ приводит к развитию АГ посредством следующих механизмов. ИР повышает уровень инсулина плазмы, который, в свою очередь, находится в прямой связи с увеличением уровня катехоламинов и играет важную роль в патогенезе АГ за счет симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек [5]. ИР способствует развитию АГ преимущественно через активацию симпатoadренальной системы, тем самым увеличивая сердечный выброс, а на уровне сосудов вызывает их спазм и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к усилению обратного всасывания глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [3, 5]. Это приводит к гипervолемии и повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов, вызывая спазм последних и повышение ОПСС.

Инсулин, как митогенный фактор, усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов за счет стимуляции тканевых факторов роста и синтеза коллагена в атеросклеротических бляшках, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [1, 8].

АГ при ожирении и ИР может быть связана с гиперлептинемией. Лептин – гормон, синтезируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД), концентрацией ангиотензина-II и норадреналина. Инсулин и лептин

регулируют чувство насыщения на уровне дугобразного и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, стимуляция которых приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов в плазме [5].

Ожирение в области живота (мужской, абдоминальный, центральный или яблоковидный тип) является ведущим признаком МС. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем триглицеридов (ТГ). В результате активации липолиза образуется большое количество свободных жирных кислот в крови, которые в избытке поступают из жировых клеток в портальную циркуляцию и печень. В условиях ГИ печень, использующая в качестве энергосубстрата жирные кислоты, начинает синтезировать из глюкозы большое количество ТГ, что сопровождается повышением концентрации в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ЛПВП. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. В 2-4 раза повышается риск развития ИБС и в 6-10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [8]. Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению ОПСС и поддерживает высокий уровень АД.

В 2001 г. экспертами Национальной образовательной программы по холестерину США предложено клиническое определение МС (см. таблицу) [14]; эти же критерии рекомендованы Европейским руководством по сердечно-сосудистой профилактике (2003 г.) [13]. При наличии 3 признаков и более, указанных в таблице, диагноз МС правомочен. Появление относительно простых критериев МС, не требующих определения уровня инсулина, стало стимулом к проведению нескольких эпидемиологических исследований.

Оцененная с помощью новых критериев распространенность МС среди взрослого населения США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин) [16]. При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в возрастной группе 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, а в возрасте 70 лет и более МС чаще наблюдается у женщин.

Было показано, что избыточное отложение жира в абдоминальной области является прогностически неблагоприятным фактором, так как часто сочетается с ГИ, ИР, АГ, дислипидемией, что увели-

чивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В клинической практике абдоминальный тип ожирения диагностируется у мужчин при окружности талии (ОТ) более 102 см, у женщин – более 88 см.

Таблица. Критерии МС

Признак	Значение
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины > 102 см Женщины > 88 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
Холестерин ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (1,29 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (1,04 ммоль/л)
АД	≥ 130/ ≥ 85 мм рт. ст.
Глюкоза в крови натощак	≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Важно также отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Если указанное соотношение у мужчин превышает 0,95, а у женщин больше 0,85 – уже можно говорить о патологическом отложении жира в абдоминальной области.

До недавнего времени сведения о распространенности ИР были весьма противоречивыми. Исследование Ботния, проведенное в 2001 году в Финляндии и Швеции с использованием новых критериев диагностики МС, показало, что ИР при нормальной толерантности к глюкозе встречается у 10% женщин и 15% мужчин, при НТГ у 42% женщин и 64% мужчин, а при СД 2 типа – у 78% женщин и 84% мужчин [20]. Данные о высокой распространенности ИР в популяции свидетельствуют, что диагностика ИР является в настоящее время приоритетной проблемой.

Методы оценки действия инсулина *in vivo* разделяют на прямые и непрямые. Прямые (экзогенные) методы определяют влияние инфузии инсулина на метаболизм глюкозы. К ним относят инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК).

ЭГК – самый надежный и точный метод диагностики, позволяющий не только дать количественную оценку ИР, но и определить, что лежит в основе пониженной чувствительности к инсулину (нарушение способности инсулина подавлять продукцию глюкозы в печени или стимулировать захват глюкозы периферическими тканями). Несмотря на наличие четких критериев интерпретации, ЭГК достаточно редко применяется для исследовательских целей и практически не используется в клинической практике. Метод трудоемок, для его выполнения требуется дополнительное техническое оснащение (калиброванные помпы для дозированной инфузии глюкозы и инсулина, два постоянных внутривенных доступа, оборудование для экспресс-анализа уровня глюкозы крови) и специально обученный персонал.

Непрямые методы (эндогенные) оценивают действие эндогенного инсулина. Это пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), внутривенный

глюкозо-толерантный тест (ВВГТТ) и постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

ПГТТ наиболее часто применяется в клинической практике как скрининговый метод. Широкое использование метода обусловлено простотой исполнения, неинвазивностью, физиологичностью и экономичностью. Хотя ПГТТ не позволяет произвести оценку инсулинорезистентности, а лишь определяет наличие и степень выраженности гиперинсулинемии, с клинической точки зрения определение последней представляется не менее важным, чем собственно инсулинорезистентности.

Методика проведения теста: концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида измеряют натощак и через 2 часа после приема per os 75 грамм сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды. В период проведения теста исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. По второй модификации теста уровни глюкозы и инсулина измеряют натощак и через 30, 60, 90, 120 минут после приема глюкозы. Расчет интегральных показателей производят по «площади под инсулиновой кривой», которая равна сумме концентраций ИРИ плазмы до начала теста и через 30, 60, 90, 120 минут [19]. Концентрация ИРИ в плазме крови утром натощак более 12,5 мкМЕ/мл и через 2 часа после нагрузки глюкозой более 28,5 мкМЕ/мл свидетельствует о наличии ГИ [2]. Критерием МС считают концентрацию С-пептида более 1,2 нмоль/л до начала теста и более 1,4 нмоль/л через 2 часа после приема глюкозы [4]. Концентрацию глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л расценивают как гипергликемию натощак [18], а более 6,1 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л через 2 часа после приема глюкозы – как сахарный диабет [21]. В качестве критерия повышенного суммарного инсулинового ответа считают показатель площади под инсулиновой кривой более 80 мкМЕ/мл [2]. Для оценки действия инсулина рассчитывают также гликемический индекс (индекс Caro) по отношению концентрации глюкозы в крови (в ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкМЕ/мл) натощак. Значение индекса менее 0,33 считают косвенным признаком наличия инсулинорезистентности [12].

Ряд авторов по результатам своих исследований обнаружили корреляционную зависимость между ИМТ и инсулином, которая аппроксимируется уравнением линейной регрессии и имеет следующий вид: $ИМТ = 26,33 + 0,305 ИНС$, где ИНС – абсолютные значения инсулина в мЕд/мл [7].

Ранняя диагностика МС является одним из методов первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа. В этой связи представляется необходимым широкое внедрение в практику научно-клинических исследований методов оценки ИР для выявления и своевременной

коррекции метаболических нарушений. В ходе лечебных мероприятий важно помнить о необходимости воздействия на ИР как центральное звено развития компонентов МС. Это основной принцип стратегии первичной и вторичной профилактики, целью которой является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной категории больных.

Литература

1. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. - М., 2002. - С. 39-47.
2. Диденко В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лабораторная медицина. - 1999. - № 2. - С. 49-57.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Терапевтический архив. - 1998. - № 10. - С. 15-20.
4. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю.В. Зимин // Кардиология. - 1998. - № 6. - С. 71-81.
5. Оганов Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 10. - С. 486-491.
6. Перова Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 7(3). - С. 6-10.
7. Петрова Н.В. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе / Н.В. Петрова, Р.И. Стрюк, И.П. Бобровницкий // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 30-33.
8. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Consilium medicum. - 2002. - № 11. - С. 587-590.
9. Шилов А.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X / А.М. Шилов, М.В. Чубаров, М.В. Мельник, Т.Е. Рыбкина // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11. - С. 1145-1150.
10. Bray G. Obesity: a time bomb to be defused / G. Bray // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - № 18. - P. 160-161.
11. Camus J.P. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique / J. P. Camus // Rev Rhumat. - 1966. - № 33. - P. 10-14.
12. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol. 73. - P. 691-695.
13. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. - 2003. - № 10. - P. 1-10.
14. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). - JAMA. - 2001. - № 285. - P. 2486-2497.
15. Felber J.P. Insulin and blood pressure in the obesity / J.P. Felber // Diabetologia. - 1995. - P. 1220-1228.
16. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / ES Ford, WH. Giles, WH. Dietz // JAMA. - 2002. - № 287. - P. 356-359.
17. Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension / W. Kannel // J Hum Hypertens. - 2000. - Vol 14. - № 2. - P. 83-90.
18. Mari A. Assessment of insulin sensitivity with minimal model: role of model assumptions / A. Mari // Am. J. Physiol. - 1997. - № 272. - P. 925-934.
19. Seltzer M. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus / M. Seltzer, W. Allen, A. Herron, M. Brenna // J. Clin. Invest. - 1969. - № 46. - P. 323-330.
20. Tripathy D. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study / D. Tripathy, M. Carlsson, P. Almgren, B. Isomaa // Diabetes. - 2000. - Vol 49. - № 6. - P. 975-80.
21. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. - Geneva: World Health Organization, 1999. - P. 122-134.