

## **Метаболический синдром-диагноз, вводящий в заблуждение**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Последние десятилетия характеризуются значительным ростом случаев метаболического синдрома во всем мире и в Республике Беларусь. Метаболический синдром представляет собой комплекс сцепленных на патобиохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с атеросклерозом. Это отражает актуальность его раннего выявления для врачей клинической практики. Методы диагностики сочетания компонентов метаболического синдрома и индивидуализация подходов к его коррекции отвечают целям профилактики ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, инсулинорезистентность, кардиоваскулярные осложнения

В сентябрьских номерах 2005 года журналов «Diabetes Care» и «Diabetology» был опубликован пресс-релиз Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, обозначенный созвучно теме нашего клинического обзора. В нем говорится, что метаболический синдром (МС) нуждается в глубоком изучении, прежде чем его определение как «синдрома» будет оправдано и соответствующим образом определена его клиническая значимость.

В проспективных эпидемиологических исследованиях обнаружено более 200 факторов, средовых, наследственных, метаболических, которые в той или иной степени способствуют развитию атеросклероза как морфологической основы сердечно – сосудистых заболеваний и, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС). Доказано, что артериальная гипертензия в сочетании с ожирением в 100% случаев предшествует развитию нарушений коронарного кровообращения [2, 6, 17]. По данным Фрамингемского исследования, у 70% мужчин и 60% женщин повышение артериального давления (АД) сопряжено с ожирением: на каждые 4,5 кг массы тела систолическое АД увеличивается на 4,5 мм. рт.ст. [24]. Ежегодно увеличивается количество пациентов с ИБС, имеющих кластер факторов риска, обозначенных как «метаболический синдром», наличие которого свидетельствует о глубоких метаболически взаимосвязанных атеротромботических нарушениях в организме [3, 4, 5].

Историческая справка. В 1973 году D. Kemp был впервые описан «кардиологический синдром X» или «микрососудистая» стенокардия, включающий в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на ЭКГ после стимуляции предсердий, положительные результаты нагрузочного теста и отсутствие ангиографически подтвержденного атеросклеротического стеноза коронарных артерий [2, 4].

В 1988 году американский ученый G. Reaven объединил ожирение, артериальную гипертензию, нарушение липидного и углеводного обменов в единый причинно связанный «синдром X», предложив гипотезу, согласно которой в основе этих сочетаний лежит снижение чувствительности тканей к инсулину. В 1989 году N. Kaplan ввел в кардиологию образное понятие «смертельный квартет» (ожирение,

сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеролемиа), при котором значительно увеличиваются показатели смертности от сердечно – сосудистых заболеваний. В 1992 году S. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинрезистентности» как оптимальный механизм «смертельного квартета». В 1993 году L. Resnick представляет понятие «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни»-свое видение «синдрома X»,-которая проявляется артериальной гипертензией, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка. С середины 90 гг. в медицинских публикациях начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 году [4, 5].

На сегодняшний день в англоязычной литературе метаболический синдром определяется как комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом. В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам. Наряду с классическими компонентами, при МС выявляются «вторичные» признаки: гиперурикемия, повышение свертываемости крови и гипофибринолиз [3, 11, 13, 19].

На настоящий момент существуют три группы диагностических критериев метаболического синдрома. Критерии, рекомендованные экспертами Национального института здоровья США [25], комиссией по лечению атеросклероза, действующей в рамках национальной образовательной программы (NCEP ATP III), являются наиболее адаптированными к клинической практике (табл.1).

Таблица 1

Критерии МС, рекомендованные NCEP ATP III (2001 г.)

Факторы риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение (ОТ)	Мужчины > 102 см Женщины > 88 см
Триглицеролы	> 150 мг/дл (> 1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (< 1,04 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л)
АД	> 130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак	> 100 мг/дл (> 6,1 ммоль/л)

Допустимо использование для диагностики МС критериев Всемирной Организации Здравоохранения (табл.2), отличительной чертой которых является обязательное наличие инсулинрезистентности. Ее диагностика требует дополнительных специальных исследований состояния углеводного обмена, что затрудняет широкое применение этих критериев в практической медицине и является их главным недостатком [1, 24].

Таблица 2

Критерии МС, рекомендованные ВОЗ (1998 г.)

Факторы риска	Диагностические критерии
АГ	> 160/90 мм рт. ст.
Общее ожирение	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>
Абдоминальное ожирение	ОТ/ОБ > 0,90 у мужчин, > 0,85 у женщин
Дислипидемия	ТГ 1,7 ммоль/л и/или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у женщин, < 0,9 ммоль/л у мужчин
Нарушение углеводного обмена	НТГ или ИНСД
Микроальбуминурия	> 20 мкг/мин

Критерии Американской ассоциации клинических эндокринологов [1, 25] объединяют в себе критерии диагностики метаболического синдрома ВОЗ и экспертов Национального института здоровья США (табл.3).

Таблица 3

Критерии МС Американской ассоциации клинических эндокринологов (2004 г.)

Факторы риска	Диагностические критерии
Избыточная масса тела/ ожирение	ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>
Повышение уровня триглицеролов	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Холестерол ЛПВП	Мужчины < 1,04 ммоль/л (40 мг) женщины < 1,29 ммоль/л (50 мг)
Повышение АД	> 130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы крови через 2 ч. после нагрузки	> 140 мг/дл
Уровень глюкозы натощак	110 - 126 мг/дл
Другие факторы риска	Семейный анамнез ИНСД, АГ, ССЗ, поликистоза яичников, гиподинамия, пож принадлежность к «неблагоприятной» этни

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе метаболического синдрома. Согласно гипотезе G. Reaven, МС вызывается неблагоприятным сочетанием генетических факторов и стиля жизни. За очень короткий в масштабах эволюции период времени наше общество в значительной своей части перешло к обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии. Можно полагать, что современный человек и, в первую очередь, мужчина, имеющий обычно менее развитую, по сравнению с женщиной, жировую ткань, расплачивается ИБС и

инфарктом миокарда за сытость в сочетании с не востребоваанностью своей мышечной силы [14, 15, 23]. Пусковым механизмом в цепи метаболических нарушений является инсулинрезистентность, которая подразумевает нарушение инсулин – опосредованной утилизации глюкозы в печени, скелетных мышцах и жировой ткани. Таким образом, в зависимости от природы действия инсулина в трех важных системах организма формируется патологическая основа для развития клинических проявлений метаболического синдрома [8, 9, 12].

Инсулин, который называют атерогенным гормоном, способен ускорять формирование атеросклеротических бляшек на тканевом уровне (Stout R.W., 1999). Анализ накопленных в этой области знаний свидетельствует, что концентрация инсулина в плазме крови непосредственно влияет на все компоненты атеросклеротической бляшки: липидное ядро, коллаген, пенистые макрофаги, пролиферирующие гладкомышечные клетки. Происходит стимуляция пролиферации клеток, увеличение синтеза эндогенного холестерина и триглицеролов за счет воздействия инсулина на липогенные ферменты: глюкозо – 6 – фосфатдегидрогеназу и 3 – гидроксиацетил – КоА – дегидрогеназу (Соколов Е.И., 2001). Также инсулин усиливает синтез коллагена, инсулиноподобного фактора роста – 1, вызывает гиперфибриногемию и увеличение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (Зимин Ю.В., 1999).

Таким образом, в свете эволюционно-генетических закономерностей последовательность нарушений при метаболическом синдроме дебютирует с развития хронической гиперинсулинемии в ответ на систематически избыточное питание [3], что вызывает переполнение жировой ткани липидами, снижение числа рецепторов инсулина (защитная реакция клетки), развитие дислипидемии и гипергликемии, отложение липидов в сосудистой стенке.

Есть два важных аргумента в пользу внедрения метаболического синдрома в клиническую практику и расширения сферы его применения. Первый – его распространенность среди взрослого населения. Она зависит от географической и этнической особенности популяции, пола, возраста и диабетического статуса обследуемых [10, 16, 21]. В западных странах распространенность МС составляет 25-35% населения, в возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет 42-43,5%. В США от него страдают примерно 47 млн. граждан, распространенность среди мужчин – 24%, среди женщин – 23,4% [20, 25]. В России и Республике Беларусь эпидемиологических исследований по выявлению МС не проводилось. Во-вторых, риск развития сердечно – сосудистых заболеваний и их осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у лиц с МС в 3-4 раза выше, чем при наличии одного из заболеваний, например, артериальной гипертензии или ожирения. Согласно опубликованному в *Circulation* исследованию (NHANES II), риск смерти от ИБС у больных с метаболическим синдромом в два раза выше, чем у пациентов без этого синдрома. При этом, чрезвычайно важно учитывать, что выраженность каждого из факторов, входящих в понятие МС, может не резко отличаться от нормы (иметь пограничное значение), но если эти факторы сочетаются, их комплекс свидетельствует о нарушении цепи метаболических реакций, усугубляющих развитие атеросклероза [18, 20, 22].

Для практического врача информацией для выявления метаболического синдрома должны быть следующие заболевания или признаки [3, 4]:

- артериальная гипертензия (60% больных, страдающих АГ, имеют различные клинические варианты метаболического синдрома);
- ИНСД (среди лиц с сахарным диабетом 2 типа МС встречается в 90% случаев);
- ожирение (вероятность выявления МС увеличивается по мере нарастания массы тела);
- нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия или подагра);
- наличие ИБС, заболеваний периферических сосудов (вероятность обнаружения метаболического синдрома составляет 50%);
- цереброваскулярные заболевания;
- прямые родственники с ИБС в возрасте до 60 лет.

Абсолютным и неоспоримым доказательством важности разработки концепции метаболического синдрома является современная стилизация подходов к его лечению. До эпохи G. Reaven и его последователей, в клинической практике доминировали протоколы разрозненного влияния на каждый из компонентов МС. Большей частью эти попытки, с точки зрения первичной профилактики сердечно – сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, не были успешными. Преимущество в лечении метаболического синдрома имеют те лекарственные препараты, которые способны повлиять одновременно на несколько звеньев патогенеза: углеводный и липидный обмен, массу тела, цифры артериального давления.

Главными целями лечения при метаболическом синдроме следует считать [2, 24, 25, 26]:

- снижение массы тела (TOMS, TOPH, TAIM);
- коррекцию гипергликемии (UKPDS-34, ANS, STOP-NIDDM);
- коррекцию липидного спектра крови (4S, HPS);
- нормализацию артериального давления (CAPPP, HOPE, ALMAZ);
- заместительную гормональную терапию при менопаузальном метаболическом синдроме (WISDOM).

Теоретически снизить избыточный вес нетрудно. Если уменьшить калорийность пищи на 250 ккал в день и одновременно на 250 ккал в сутки повысить физическую активность, то в итоге за неделю можно «недосчитаться» 3500 ккал, что приведет к потере 12 кг массы тела за год. Но в действительности путь снижения лишнего веса достаточно сложен. Основное правило, которым нужно руководствоваться, заключается в постановке реально выполнимых задач. Многоцентровые рандомизированные исследования демонстрируют, что снижение веса даже на 5-10% достоверно уменьшает риск развития сердечно – сосудистых осложнений и сахарного диабета у тучных людей. Поэтому сейчас первичной целью считается именно такое небольшое снижение веса. Существующие подходы к лечению ожирения подразделяют на немедикаментозные методы (низкокалорийная диета, повышение физической активности), применение лекарственных препаратов и оперативные вмешательства (липосакция, гастропластика) [1, 2, 5]. У лиц с метаболическим синдромом патогенетически оправдано использование немедикаментозных методов и орлистата (Hollander P., Sjostrom L., 1998).

Представляют интерес данные последних лет о высоком риске атеросклеротических заболеваний у лиц с недостаточной массой тела. У них отмечается такая же высокая частота ИБС, как и у лиц с ожирением. Оптимальным в отношении заболеваемости и смертности от сердечно – сосудистой патологии, по статистическим данным экспертов ВОЗ, оказались величины индекса Кетле от 21 до

28. Вероятно, именно в этом диапазоне метаболические процессы в наибольшей степени сбалансированы. В целом, наилучшие показатели заболеваемости и смертности имели место у людей с индексом массы тела менее 21 и более 28 [19].

Результаты исследования UKPDS подтвердили важность адекватной и своевременной гипогликемической терапии при метаболическом синдроме. Медикаментозное лечение следует начинать при недостаточной эффективности диетотерапии, уровне гликозилированного гемоглобина более 7,5% и глюкозы в плазме крови натощак более 7,0 ммоль/л. На основании результатов многочисленных крупномасштабных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что назначение метформина, диабетона, аскарбозы при МС позитивно воздействует не только на состояние углеводного обмена, но и на основные факторы сердечно – сосудистого риска – избыточную массу тела, липидный спектр крови и артериальную гипертензию [2, 5, 26].

Дислипидемия является одним из основных диагностических критериев МС и фактором риска раннего развития атеросклероза. По мнению Американской диабетической ассоциации, у пациентов с инсулинрезистентностью необходимо использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, при МС невозможно добиться успеха в увеличении выживаемости больных с ИБС. Согласно рекомендациям NCEP АТР III 2001 больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое снижение уровня холестерина ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС. Целью терапии является достижение уровня холестерина ЛПНП < 2,6 ммоль/л и холестерина ЛПВП > 1,15 ммоль/л. Гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно – сосудистых заболеваний у больных с МС являются статины. При сопоставлении их эффективности у больных МС показано, что аторвастатин в большей степени снижает уровень холестерина ЛПНП и триглицеролов, что сравнимо с эффектом фибратов и никотиновой кислоты. Применение аторвастатина у больных с инсулинрезистентностью в дозе 10 мг/сут вызывает достоверное снижение уровня общего холестерина на 47%, холестерина ЛПНП на 34%, холестерина ЛПОНП на 35% и триглицеролов на 30%, при этом уровень ЛПВП повышается в среднем на 12% (Lee A., 1999).

Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме является не только диагностическим критерием данного симптомокомплекса, но и одним из важнейших звеньев патогенеза наряду с инсулинрезистентностью. Снижение АД и поддержание его в дальнейшем на целевом уровне является основной задачей антигипертензивной терапии. Применяемые лекарственные препараты должны обладать органопротективным и оптимальным гипотензивным эффектом наряду с обязательной «метаболической нейтральностью». Основные классы современных препаратов для лечения АГ удовлетворяют всем вышеперечисленным требованиям в большей или меньшей степени. Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003 г.), в терапии АГ у пациентов с метаболическим синдромом должны присутствовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ABCD, EUREKA), антагонисты рецепторов ангиотензина II (ONTARGET/TRANSCEND), ретардные формы антагонистов кальция (Goyal R., Zannad F., 1999). Допустимо и патогенетически оправдано назначение метаболически нейтральных диуретиков (индапамид в дозе до 2,5 мг/сут либо

индапамид-ретард 1,5 мг, LIVE, NESTOR), высокоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов (бисопролол, небиволол, Van Nueten L., Haneda T., 1999), агонистов имидазолиновых рецепторов первого типа (моксонидин, ALMAZ) и  $\beta_2$ -адреноблокаторов. Несмотря на неоспоримые преимущества последней группы в отношении влияния на метаболические нарушения (уменьшение инсулинрезистентности, нормализация углеводного и липидного обмена), необходимо помнить о повышении риска сердечно – сосудистых осложнений при их назначении, доказанном в ряде европейских и международных исследований [2, 6, 24].

Заместительная гормональная терапия менопаузального метаболического синдрома у женщин сейчас находится на этапе незавершенного исследования (WISDOM). Абдоминальное ожирение предполагает комбинацию гипоэстрогемии с гиперандрогемией, усугубляющуюся при естественной и постхирургической менопаузе. Таким образом, с патогенетической точки зрения применение гормональных препаратов является оправданным, если их гестагенная составляющая не оказывает андрогенного влияния [5].

Суммируя противоречивые данные имеющейся литературы и исходя из собственного опыта, можно с уверенностью сказать, что только с желанием приобрести новые знания, стремлением глубокого исследования проблемы может быть связана надежда на управление кардиоваскулярным риском при неблагоприятной кластеризации компонентов метаболического синдрома.

### **Литература**

1. Данилова Л.И., Мурашко Н.В. Метаболический синдром. – Минск: БелМАПО, 2004. – 12 с.
2. Соколов Е.И. Метаболический синдром. – М.: ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2005. – 48 с.
3. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях.-М.: издательство «ФАС-медиа», 2005. – 35 с.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром.-М.: Медиа Медика, 2004. – 144 с.
5. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром.-М.: издательство Реафарм, 2004. – 136 с.
6. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение. – Consilium provisorum, 2002.-21 с.
7. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. J. Abrams. // J. Cardiol. Clin. – 2003. – Vol. 21, №3. – P. 327-331.
8. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. J. Ali Raza, A. Movahed. // Int J Cardiol. – 2003. – Vol. 89, №2. – P. 123-134.
9. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. Y. Arad, D. Newstein, F. Cadet, M. Roth and A. D. Guerci. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, №12. – P. 2051-2058.
10. Subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Filipino and white women. M. R. Araneta, E. Barrett-Connor. // J. Circulation. – 2004. – Vol. 110, №18. – P. 2817-2823.
11. Association between the metabolic syndrome and newly diagnosed coronary artery disease. M. Baltali, A. Gokcel, H. T. Kiziltan, M. E. Korkmaz, S. Topcu, F. Yalcin, S. Demircan, F. Yigit, B. Ozin and I. H. Muderrisoglu. // J. Diabetes Nutr. Metab. – 2003. – Vol. 16, №3. – P. 169-175.

12. Association between postprandial hyperinsulinemia and coronary artery disease among non-diabetic women: a case control study. M. Baltali, M. E. Korkmaz, H. T. Kiziltan, I. H. Muderris, B. Ozin and R. Anarat. // *Int. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 88, №2. – P. 215-221.
13. Emergence of obesity and cardiovascular risk for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. G. S. Berenson, S. R. Srinivasan. // *Prev. Cardiol.* – 2001. – Vol. 4, №3. – P. 116-121.
14. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. M. C. Carr and J. D. Brunzell. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, №6. – P. 2601-2607.
15. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. M. Y. Desai, K. Nasir, J. A. Rumberger, J. B. Braunstein, W. S. Post, M. J. Budoff and R. S. Blumenthal. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, №6. – P. 729-732.
16. Relation of the metabolic syndrome to calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta. R. C. Ellison, Y. Zhang, L. E. Wagenknecht, J. H. Eckfeldt, P. N. Hopkins, J. S. Pankow, L. Djousse and J. J. Carr. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, №10. – P. 1180-1186.
17. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. P. N. Hopkins, G. Heiss, R. C. Ellison, M. A. Province, J. S. Pankow, J. H. Eckfeldt and S. C. Hunt. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, №5. – P. 519-523.
18. The relationship between the 'metabolic score' and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. M. E. Hunt, P. G. O'Malley, I. Feuerstein and A. J. Taylor. // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, №4. – P. 317-322.
19. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. James A. Vitarius. // *The Mount Sinai Journal of Medicine.* – 2005. – Vol. 72, №4. – P. 257-262.
20. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. David M. Kendall, B.E. Sobel, A.M. Coulston. // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, №4. – P. 335-348.
21. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. T. Hasan, Y.A. Saatci, B. Nurcan, B. Asuman, E.A. Riza, Y. Ertan. // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, №1. – P. 37-40.
22. Metabolic syndrome is associated with extension of coronary artery disease in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. M.B. Yilmaz, U. Guray, Y. Guray, B. Demirkan and S. Korkmaz. // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, №1. – P. 287-292.
23. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. B.C. Salymoss, M.G. Bourassa, S. Varga, L. Campeau, M. Marcil, S. Levesque // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, №3. – P. 207-212.
24. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension // *J Hypertension.* – 1999.-№17. – P. 151-183.
25. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. Position Statement // *J Diabetes Care.* – 1999.-№22. – P. 9-56.
26. Comparison of acarbose and metformin in patient with metabolic syndrome controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study // *J Diab Med.*-1999.-№16. – P. 61-755