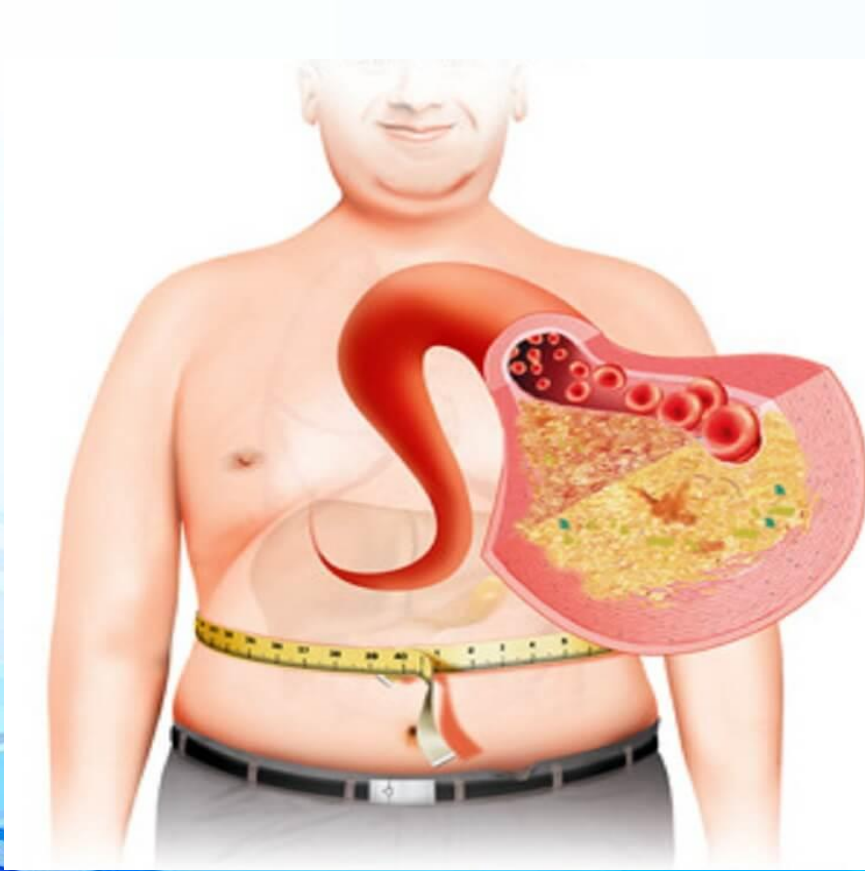


Метаболический синдром



Понятие «**синдром**» обычно трактуется как **совокупность симптомов**, **симптомокомплекс**. При обсуждении проблемы метаболического синдрома имеется в виду не столько совокупность **симптомов**, сколько **сочетание нескольких заболеваний**, **объединенных общностью начальных звеньев патогенеза** и **связанных с определенными расстройствами метаболизма**.

Эволюция представлений о метаболическом синдроме формировалась на протяжении почти всего двадцатого столетия, и началом ее следует считать 1922 г., когда в одной из своих работ выдающийся отечественный клиницист Г. Ф. Ланг указал на наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена и подагрой.

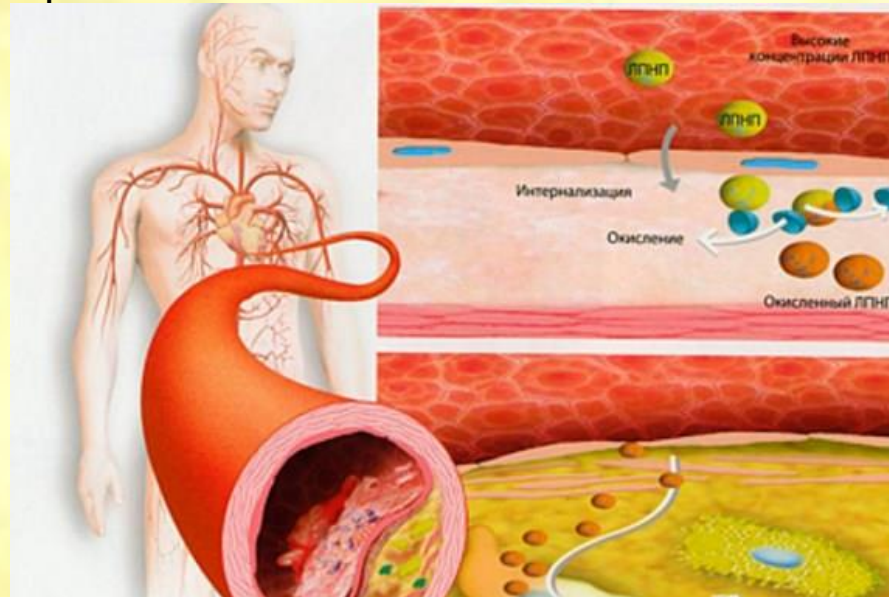


Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.) рекомендовала к использованию термин «метаболический синдром». Международная федерация диабета (2005 г.) в состав метаболического синдрома (МС) включила следующие нарушения:

- абдоминальное ожирение;
- инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию;
- гипергликемию (вследствие снижения толерантности к глюкозе и/или высокая гликемия натощак, вплоть до развития сахарного диабета);



- атерогенную дислипидемию (сочетание высоких концентраций триглицеридов, мелких и плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкой концентрации холестерина);
- артериальную гипертензию;
- хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов);
- нарушение системы гемостаза: гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и снижение фибринолитической активности крови — гипофибринолиз.



Согласно современным представлениям, доминирующими сочетаниями в клинической картине МС являются **ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и сахарный диабет.**



Таким образом, **метаболический синдром** - комплекс нарушений нейрогуморальной регуляции углеводного, жирового, белкового и других видов метаболизма, обусловленный инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией и являющийся фактором риска развития ожирения, атеросклероза, сахарного диабета второго типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца) с последующими осложнениями, преимущественно ишемического генеза.



Рис. 1. Диаграмма компонентов метаболического синдрома

Этиология метаболического синдрома

В генезе метаболического синдрома различают причины (внутренние факторы) и факторы развития процесса нарушений метаболизма (внешние факторы, факторы риска).

К внутренним причинам МС относятся:

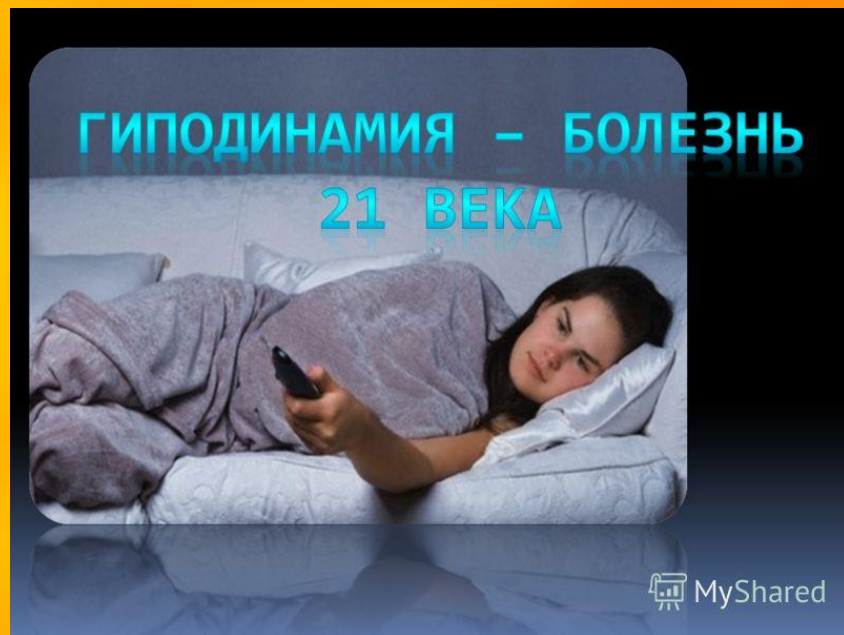
- генетическая предрасположенность,
- гормональные расстройства,
- нарушения процессов регуляции аппетита гипоталамусе,
- нарушения продукции жировой тканью адипоцитокинов,
- возраст более 40 лет.



Внешними факторами МС являются:

- ❑ гиподинамия,
- ❑ избыточное питание или нарушение адекватного потребностям организма рациона питания,
- ❑ хронический стресс.

Этиологическое действие внутренних причин и внешних факторов в развитии МС характеризуется сложными взаимосвязями и взаимообусловленностью влияния различных их сочетаний. Результатом этого действия и одновременно первичным звеном патогенеза МС является инсулинорезистентность (ИР).



Механизмы формирования инсулинорезистентности

Под резистентностью к инсулину понимается нарушение его биологического действия, проявляющееся в уменьшении инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетки и вызывающее хроническую гиперинсулинемию.

ИР, как первичная составляющая патогенеза МС, сопровождается нарушением утилизации глюкозы в инсулиночувствительных тканях: скелетных мышцах, печени, жировой ткани, миокарде



Генетические причины, ведущие к развитию инсулинорезистентности и в последующем МС, обусловлены наследственно закрепленными мутациями генов, контролирующих синтез белков углеводного обмена. Метаболизм углеводов обеспечивается весьма значительным количеством белков, что, в свою очередь, приводит к многообразию возможных генных мутаций и самих генетических причин. В результате мутации генов становятся возможными следующие изменения мембранных белковых структур:

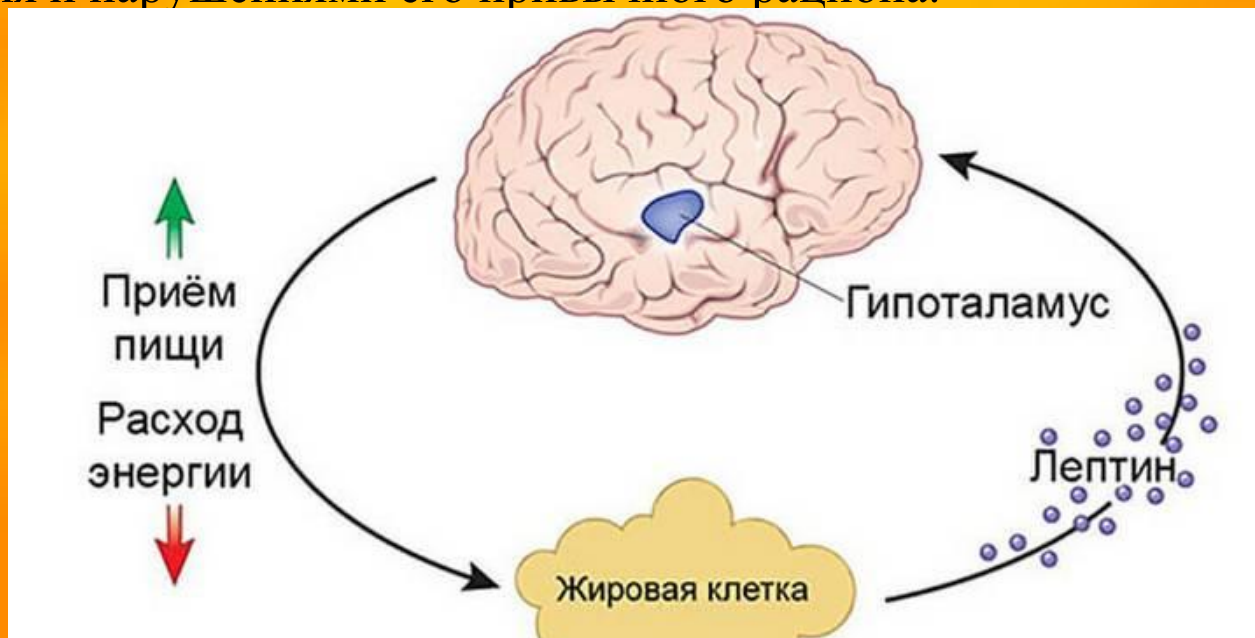
- уменьшение количества синтезируемых рецепторов инсулина;
- синтез рецептора измененной структуры;
- нарушения в системе транспорта глюкозы в клетку (GLUT-белки);
- нарушения в системе передачи сигнала от рецептора в клетку;
- изменения активности ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы — гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы.

Конечным итогом этих модификаций является формирование ИР.



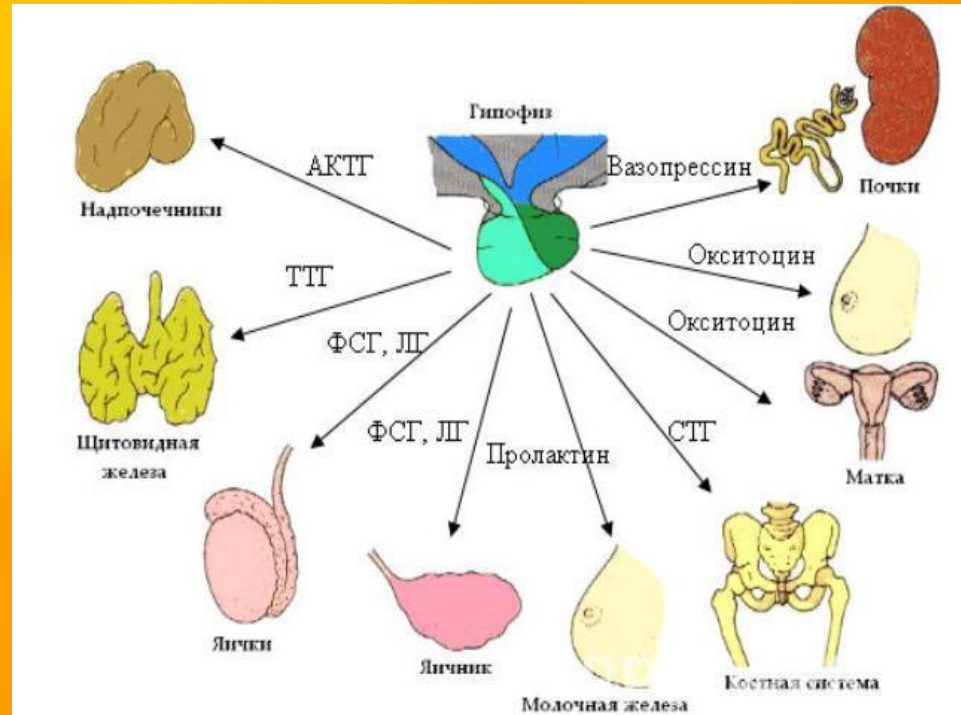
В развитии нарушений процессов регуляции аппетита в гипоталамусе наиболее изучена роль **лептина** — белкового гормона, секретируемого адипоцитами. Основное действие лептина — **подавление аппетита и увеличение энергетических затрат**. Оно осуществляется через снижение продукции нейропептида-Υ в гипоталамусе. Выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевой активности.

Снижение активности лептина по отношению к регуляторному центру гипоталамуса тесно связано с висцеральным ожирением, которое сопровождается относительной резистентностью гипоталамуса к центральному действию гормона и, как следствие, избыточностью питания и нарушениями его привычного рациона.



Старение (возраст более 40 лет) и висцеральное ожирение играют важную роль в развитии ведущих к инсулинорезистентности **гормональных нарушений**, проявляющихся:

- ростом концентраций тестостерона, андростендиона и снижением прогестерона у женщин;
- снижением тестостерона у мужчин;
- снижением концентрации соматотропина;
- гиперкортицизмом;
- гиперкатехоламинемией.



Жировая ткань обладает способностью к секреции большого числа биологически активных веществ, многие из которых могут вызвать развитие ИР. К ним относятся так называемые **«адипоцитокины»**: лептин, адипсин, протеинстимулятор ацилирования, адипонектин, ФНО-а, С-реактивный белок, интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) .



Влияние старения (возраст более 40 лет) как внутренней причины ИР тесно взаимосвязано и опосредуется через действие других причин и факторов МС: генетических дефектов, гиподинамии, избыточной массы тела, гормональных нарушений, хронического стресса.

Механизмы, ведущие к формированию ИР, при старении сводятся в основном к следующим последовательным изменениям. Старение, наряду со снижением физической активности, ведет к уменьшению выработки соматотропного гормона (СТГ). Рост уровня кортизола, вызванный повышением социальной и личностной напряженности, неизменно сопровождающим процесс старения, также является фактором снижения продукции СТГ. Дисбаланс этих двух гормонов (снижение СТГ и рост кортизола) является причиной развития висцерального ожирения, которое, кроме того, стимулируется избыточным питанием. Висцеральное ожирение и связанное с хроническим стрессом повышение симпатической активности приводят к росту уровня свободных жирных кислот, снижающих клеточную чувствительность к инсулину.



Гиподинамия — как фактор риска, неблагоприятно влияющий на чувствительность тканей к инсулину сопровождается снижением транслокации белков транспорта глюкозы (GLUT-белков) в миоцитах. Последнее обстоятельство представляет один из механизмов формирования ИР. У более 25 % субъектов, ведущих малоподвижный образ жизни, обнаруживается инсулинорезистентность.



Избыточное питание и сопутствующее ему нарушение адекватности потребностям организма рациона питания (в частности, чрезмерное потребление животных жиров) ведут к структурным изменениям фосфолипидов клеточных мембран и угнетению экспрессии генов, контролирующих передачу в клетку инсулинового сигнала. Данные расстройства сопровождаются гипертриглицеридемией, приводящей к избыточному отложению липидов в мышечной ткани, что нарушает активность ферментов углеводного метаболизма. Особенно выражен этот механизм формирования ИР у пациентов с висцеральным ожирением.



Действие хронического стресса, как внешнего фактора развития метаболического синдрома, связано с активацией симпатического отдела автономной нервной системы и ростом концентрации кортизола в крови. Симпатикотония является одной из причин развития инсулинорезистентности. В основе этого действия находится способность катехоламинов усиливать липолиз с повышением концентрации свободных жирных кислот, что приводит к формированию ИР.

Инсулинорезистентность, в свою очередь, оказывает непосредственное активирующее влияние на симпатический отдел автономной нервной системы (АНС).

Таким образом, происходит формирование порочного круга: симпатикотония — рост концентрации свободных жирных кислот (СЖК) — инсулинорезистентность — повышение активности симпатического отдела АНС.



Патогенез метаболического синдрома

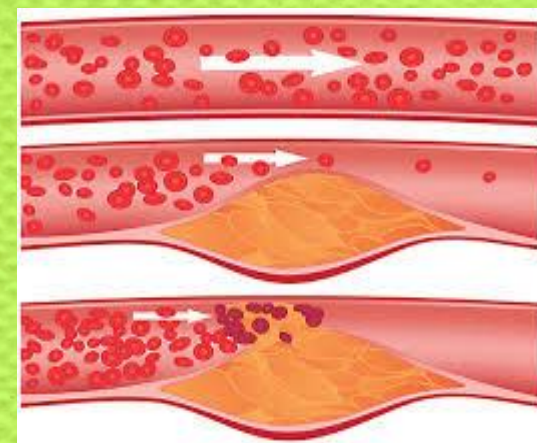
Инсулинорезистентность является центральным звеном патогенеза и объединяющей основой всех проявлений метаболического синдрома.

Следующим связующим звеном патогенеза МС является системная **гиперинсулинемия**. С одной стороны, ГИ представляет собой физиологическое компенсаторное явление, направленное на поддержание нормального транспорта глюкозы в клетки и преодоление ИР, а с другой — выполняет важнейшую роль в развитии метаболических, гемодинамических и органных нарушений, характерных для МС.



Возможность возникновения ГИ связано с наличием генетической предрасположенности. У субъектов, носителей гена, управляющего Na^+/K^+ -клеточным насосом, ГИ сопровождается развитием внутриклеточного накопления Na и Ca и увеличением чувствительности клеток к действию ангиотензина и норадреналина. Конечным результатом действия приведенных расстройств метаболизма является развитие **артериальной гипертензии**.

Сочетание ГИ с преобладанием первичных наследственно обусловленных изменений липидного состава крови может стимулировать экспрессию соответствующего гена и инициировать возникновение фенотипа, характеризующегося повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к развитию **атеросклероза** и связанных с ним заболеваний систем организма и, в первую очередь, системы кровообращения.

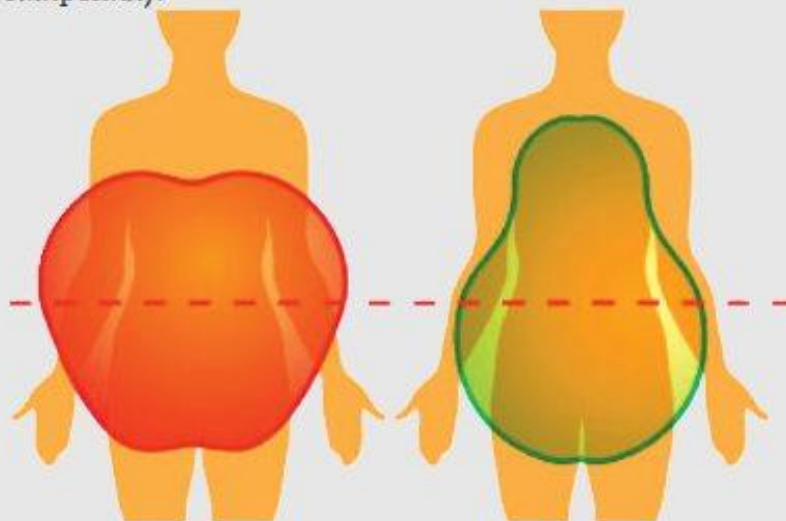


Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсулиннезависимого СД при ожирении обусловлены не столько наличием ожирения, сколько его типом.

Информационный блок

Классификация ожирения по характеру распределения жира:

- Абдоминальное, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской, или андроидный тип ожирения).
- Глютеофemorальное с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский, или гиноидный тип ожирения).



Центральный тип ожирения развивается обычно после 30 лет и связан с нарушениями обратной физиологической связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе: снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарной зоны к тормозящему влиянию кортизола, вследствие возрастных изменений и хронического психоэмоционального стресса. В результате развивается гиперкортицизм.

Небольшой, но хронический избыток кортизола активирует кортизолзависимую липопротеиновую липазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцеральной жировой ткани, что ведет к увеличению депонирования жира и гипертрофии адипоцитов перечисленных областей.

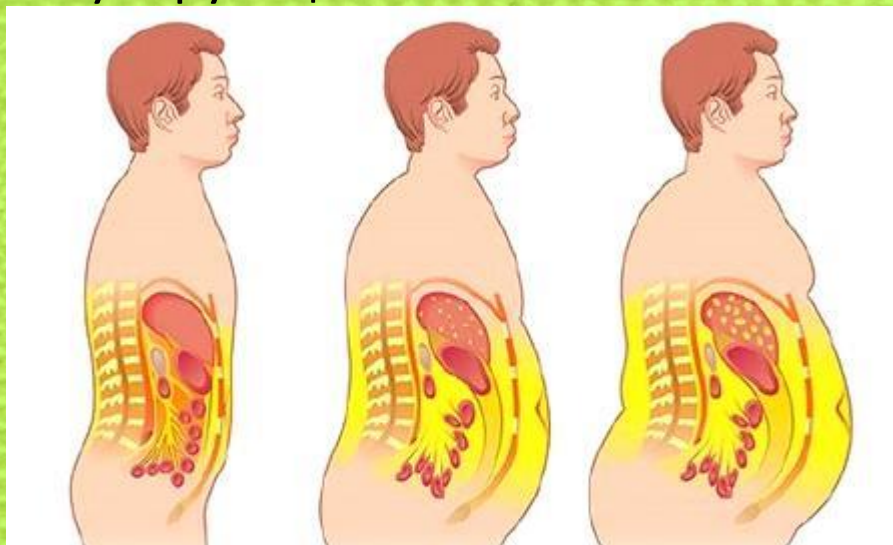
Одновременно повышенная концентрация кортизола снижает чувствительность тканей к инсулину, способствует развитию инсулинорезистентности и компенсаторной ГИ, которая стимулирует липогенез (образование жира в ответ на его потери в процессе липолиза) и тормозит липолиз (распад жира с освобождением жирных кислот и глицерола).

Глюкокортикоиды оказывают влияние на центры, регулирующие аппетит, и активность автономной нервной системы. Под действием глюкокортикоидов происходит экспрессия генов, ответственных за адипогенез.

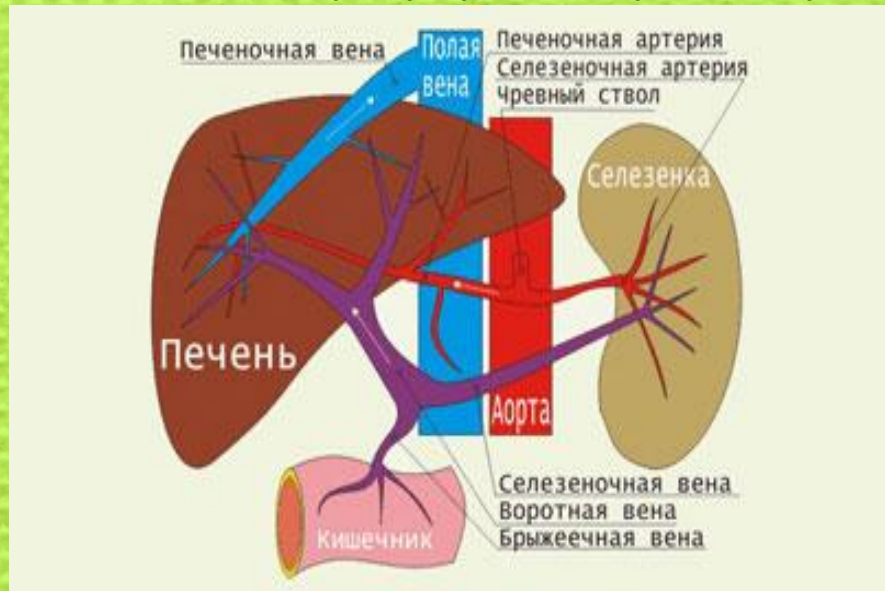
Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации

- ❖ богаче иннервирована,
- ❖ обладает более широкой сетью капилляров, непосредственно связанных с портальной системой.
- ❖ Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность ρ_3 -адренорецепторов, рецепторов к кортизолу и андрогенным стероидам и относительно низкую плотность инсулиновых и ρ_2 -адренорецепторов.

Это обуславливает высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому эффекту катехоламинов, большую, чем стимулирующее липогенез влияние инсулина.



На основе приведенных анатомических и функциональных особенностей висцеральной жировой ткани была сформулирована **портальная теория инсулинорезистентности**, предполагающая, что ИР и связанные с ней проявления обусловлены **избыточным поступлением свободных жирных кислот в печень через портальную вену, осуществляющую отток крови от висцеральной жировой ткани**. Это снижает активность процессов связывания и деградации инсулина в гепатоцитах и ведет к развитию инсулинорезистентности на уровне печени и торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью. Попадая в системный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения и утилизации глюкозы в мышечной ткани, вызывая периферическую инсулинорезистентность.





Механизмы, благодаря которым инсулинорезистентность приводит к развитию АГ



Рисунок 1. Схема развития артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома (по G.M. Reaven и соавт., 1996)

Алгоритмы диагностики

Основными симптомами и проявлениями метаболического синдрома являются:

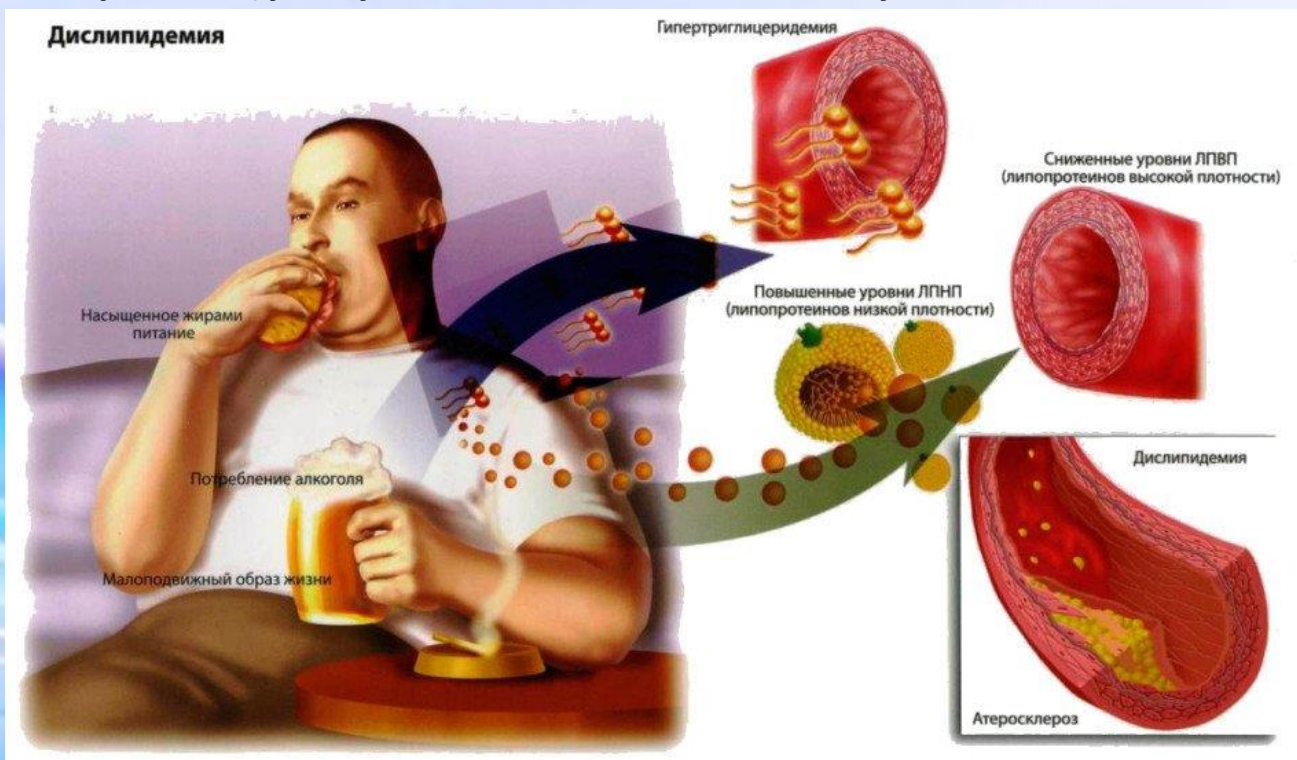
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- абдоминально-висцеральное ожирение;
- дислипидемия;
- ранний атеросклероз и ИБС;
- гиперурикемия и подагра;
- нарушения гемостаза;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения у женщин и снижение тестостерона у мужчин.

Приведенный перечень только основных проявлений, входящих в состав МС, весьма обширен. Однако для диагностики метаболического синдрома нет необходимости в определении всех его составляющих.

Основной задачей диагностики МС является выявление начальных маркеров синдрома и назначение дополнительных исследований для обнаружения латентно протекающих расстройств метаболизма. Наиболее ранними проявлениями МС являются дислипидемия, АГ, различные лабораторные маркеры ИР, висцеральное ожирение.

Особое внимание при диагностике МС должно уделяться лицам из **групп повышенного риска развития синдрома**, к которым относятся:

- здоровые лица с выявленными двумя ранними маркерами МС;
- больные с любыми проявлениями атеросклероза;
- близкие родственники больных с ранними проявлениями атеросклероза (у мужчин - до 55 лет, у женщин - до 65 лет).



Комплекс исследований пациента с выявленными ранними маркерами МС должен включать.

- *Генетический анамнез*, позволяющий обнаружить наследственную предрасположенность к АГ, СД, ИБС, расстройствам мозгового кровообращения, ожирению.
- *Социальный анамнез*: образ жизни, профессию больного, его пищевые и вредные привычки.
- *Определение антропометрических показателей*, позволяющих выявить наличие абдоминального ожирения: длины и массы тела, индекса массы тела, объемов талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношения ОТ/ОБ (висцеральное ожирение — соотношение ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин).
- *Определение уровня глюкозы натощак*, проведение тестов на инсулинорезистентность (нормогликемическим считается состояние, при котором содержание глюкозы венозной крови составляет менее 6,1 ммоль/л натощак и менее 7,8 ммоль/л через 2 ч. после нагрузки 75 г глюкозы).
- *Определение уровня триглицеридов* (дислипидемия с повышением уровня триглицеридов 150 мг/дл и более).
- *Определение уровней ХС ЛПВП и ХС ЛПНП* (снижение уровня ХС ЛПВП менее 35 мг/дл у мужчин и менее 39 мг/дл у женщин).
- *Определение уровня аполиipoproteина В или соотношения ХС ЛПВП/ХС ЛПНП, как показателя атерогенных липопротеинов.*
- *Определение уровня инсулина натощак*, как косвенного показателя ИР.
- Выявление признаков гиперандрогении у женщин и снижения уровня тестостерона у мужчин.

Лечение

- **Изменение образа жизни**
- **Коррекция углеводного метаболизма и расстройств липидного обмена**
- **коррекции гормональных нарушений**
- **Лечение ассоциированных заболеваний (СД 2-го типа, атеросклероза, гипертонической болезни, ИБС, подагры и других) и их осложнений** проводится с учетом выраженности заболевания, возраста, наличия сопутствующей патологии.

