

Метаболический синдром

Кафедра общей и клинической
патофизиологии КГМУ

ИСТОРИЯ

- 1948 г., Е.М. Тареев в монографии "Гипертоническая болезнь" писал: "Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза - холестерином, мочевой кислотой и т.д."
- 1966 г., J. Camus предположил взаимосвязь между развитием гиперлипидемии, сахарного диабета 2 типа и подагры. Подобный вид нарушений обмена он назвал "метаболический трисиндром" (trisyndrome metabolique).
- 1968 г. Н. Mehnert и Н. Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при артериальной гипертонии и сахарном диабете, и ввели понятие "синдром избылиия".
- 1973 г., Ketr впервые описал "кардиальный X синдром", включающий в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) после стимуляции предсердий и нормальные коронарные ангиограммы.

ИСТОРИЯ

- конец 1980-х годов несколько авторов (A.R Christlieb и др., M. Modan и др. в 1985 г., L. Landsberg в 1986 г, E. Ferranini и др. в 1987 г. H. Lithell и др. в 1988 г.) независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов артериальной гипертонии, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и ожирения.
- 1988 г., G.Reaven предложил термин синдрома X или метаболического синдрома (МС), включающего в себя: ИР, НТГ, ГИ, повышение холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), снижение липопротеидов (высокой плотности ЛПВП), АГ.
- 1989 г. N.Kaplan ввел термин "смертельный квартет", или синдром ИР, и объединил в их составе: андройдное ожирение, НТГ, ГИ, АГ.
- 1992 г., S.M. Haffner выдвигает термин "синдром инсулинорезистентности" (ИР), как наилучшим образом выражающий механизм "смертельного квартета".

ИСТОРИЯ

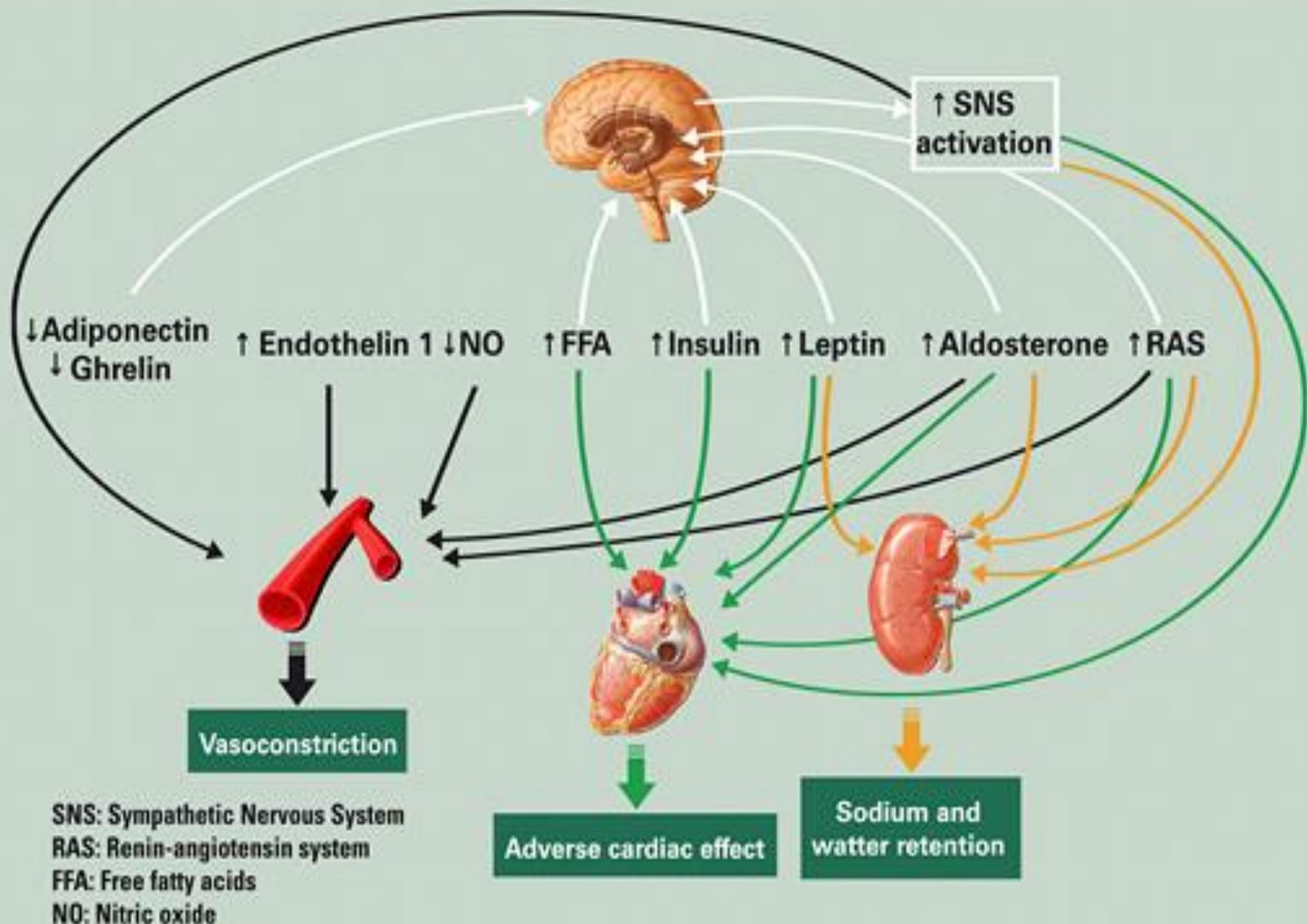
- 1993 г, L.M. Resnick вводит понятие “генерализованной сердечно–сосудистой метаболической болезни”, которая проявляется АГ, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).
- с середины 90–х гг., начинает преобладать термин “метаболический синдром” (МС), предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt в 1980 г.
- 1998 г. рабочая группа ВОЗ определила следующие симптомы, формирующие МС: висцеральное ожирение, ИР, ГИ, НТГ или СД типа 2, АГ, дислипидемия, нарушение гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

- Распространенность МС, по данным разных авторов, составляет от 5–20% (J.Desperes, 1994).
- В западных странах распространенность МС составляет 25–35 % населения. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5%.
- В целом в США от него страдают примерно 47 млн. граждан.
- Общее число взрослых, страдающих от синдрома, было оценено в 22%, при этом уровень соматического неблагополучия среди людей в возрасте 20–29 лет составил 6,7%, среди 60–летних – 43,5%.
- Распространенность МС среди мужчин – 24%, среди женщин – 23,4%.

Виды метаболического синдрома

- По критериям компонентов МС больные распределяются на группы: с полным МС (сочетание АГ, дислипидемии, ожирения, ИНСД) и с неполным МС, который не включает одну из вышеперечисленных составляющих.
- Частое сочетание АГ с различными компонентами МС можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом.



Патогенез метаболического синдрома (G.M. Reaven and al., 1996)



ПАТОГЕНЕЗ

- ГИ сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Это еще более усиливает ИР.
- ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения.
- Образуется порочный круг: ГИ → НТГ (истощение секреторного аппарата β -клеток поджелудочной железы).

ПАТОГЕНЕЗ

- **Центральный тип ожирения является причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений.**
- **Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют СЖК непосредственно в воротную вену печени. Высокие концентрации СЖК подавляют поглощение инсулина печенью → ГИ и относительной ИР.**
↓
- **Эссенциальная АГ приводит к периферического кровотока и развитию ИР → МС.**

ПАТОГЕНЕЗ

- Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению СЖК в портальную систему и печень, где под их влиянием нарушается связывание инсулина гепатоцитами.
- Нарушается метаболический клиренс инсулина в печени, что способствует развитию системной ГИ.
- ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах усиливает ИР.
- Избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью.
- СЖК - субстрат для синтеза ТГ, что приводит к развитию гипертриглицеридемии.
- СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза — жирные кислоты, тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии.

Сосудистые эффекты инсулина

НОРМА

Вазодилатация

Антиатерогенные эффекты
в результате увеличения
высвобождения NO

Снижение жесткости
крупных артерий

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Истощение вазодилатации

Повышение пролиферации
в сосудах

Увеличение толщины
и жесткости артерий

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

- Инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов, вызывая их спазм и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).
- Инсулин повышает активность симпатической нервной системы (СНС), тем самым увеличивая сердечный выброс, а на уровне сосудов вызывает их спазм и повышение ОПСС.
- Инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС.

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

- Инсулин является прямым вазодилатирующим агентом, поэтому ИР сама по себе способствует повышению ОПСС.
- Инсулининдуцируемая вазодилатация является полностью NO–зависимой.
- Повышенное ОПСС приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формирование АГ.

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

- В условиях ГИ происходит блокирование трансмембранных ионообменных механизмов (снижается активность трансмембранного фермента Na^+ , K^+ и Ca^{2+} – зависимой АТФазы), тем самым повышается содержание Na^+ и Ca^{2+} и уменьшается содержание K^+ , Mg^{2+} , рН внутри клетки, в том числе и в гладких миоцитах. Это приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов, АТ-II и повышению АД.
- У больных с ИНСД генетическая предрасположенность к АГ подтверждается наличием АГ у родителей, что сочетается с нарушениями Na^+/Li^+ противотранспорта. И наоборот – при отсутствии семейного анамнеза АГ у больных ИНСД нефропатия и гипертония развиваются реже.

Влияние инсулина на органы и ткани

Влияние инсулина

Норма

Повышение образования гликогена, снижение синтеза глюкозы и гликогенолиза

Печень

Инсулинорезистентность

Повышение синтеза глюкозы, повышение секреции глюкозы в кровоток, повышение гликогенолиза

Повышение утилизации глюкозы

Скелетные мышцы

Снижение утилизации глюкозы, снижение поступления в мышечные клетки

Повышение утилизации глюкозы, снижение липолиза

Жировая ткань

Повышенный липолиз в адипоцитах, снижение выброса в кровоток СЖК

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ

- Гиперсимпатикотония усиливает секрецию ренина в почках. Повышение ренина активизирует РААС. Увеличение концентрации АТ-II воздействует на рецепторы резистивных сосудов и на АТ-I рецепторы в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры. В результате возникает подъем АД, что приводит к ухудшению кровотока скелетных мышц и понижению транспорта глюкозы в мышцах, к дальнейшему нарастанию показателей ИР и компенсаторной ГИ.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Инсулинорезистентность** - снижение чувствительности инсулино-зависимых тканей к действию инсулина. Это состояние характеризуется недостаточным биологическим ответом клеток и тканей на инсулин при его достаточной концентрации в крови.

ПРИЧИНЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **гормональные и метаболические факторы,**
- **аутоиммунизация с выработкой антител к инсулину и инсулиновым рецепторам,**
- **изменение молекулы инсулина, изменение структуры рецепторов к инсулину,**
- **снижение числа рецепторов к инсулину (ожирение, акромегалия, болезнь Иценко–Кушинга, СД 2 типа и др.). При СД 2 типа уменьшается не только количество рецепторов к инсулину, но и число транспортеров глюкозы**

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Выделяют периферическую и печеночную инсулинорезистентность.

- Причиной возникновения периферической инсулинорезистентности является уменьшение поглощения глюкозы поперечно-полосатыми мышцами и жировой тканью, а также уменьшение синтеза в них гликогена и жира.
- Печеночная инсулинорезистентность приводит к увеличению продукции глюкозы печенью преимущественно за счет глюконеогенеза, в меньшей степени - за счет распада гликогена.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

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

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- При ИР подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена АТ в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается и секреция АТ усиливается. По-видимому, именно этот механизм лежит в основе обнаруженного увеличения продукции АТ-II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии.

**При синдроме “Х”
количество инсулина в
крови больного
ожирением может
повышаться до 90–100
мкЕД/мл (при норме у
здорового человека 5–15
мкЕД/мл)**

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- "Золотым" стандартом подтверждения наличия инсулинорезистентности является эугликемическая клэмп-методика с использованием биостатора. Суть ее заключается в том, что пациенту в вену одновременно вводят растворы глюкозы и инсулина. Вводится постоянное количество инсулина, а количество глюкозы меняется для того, чтобы поддерживать определенный (нормальный) уровень глюкозы крови.

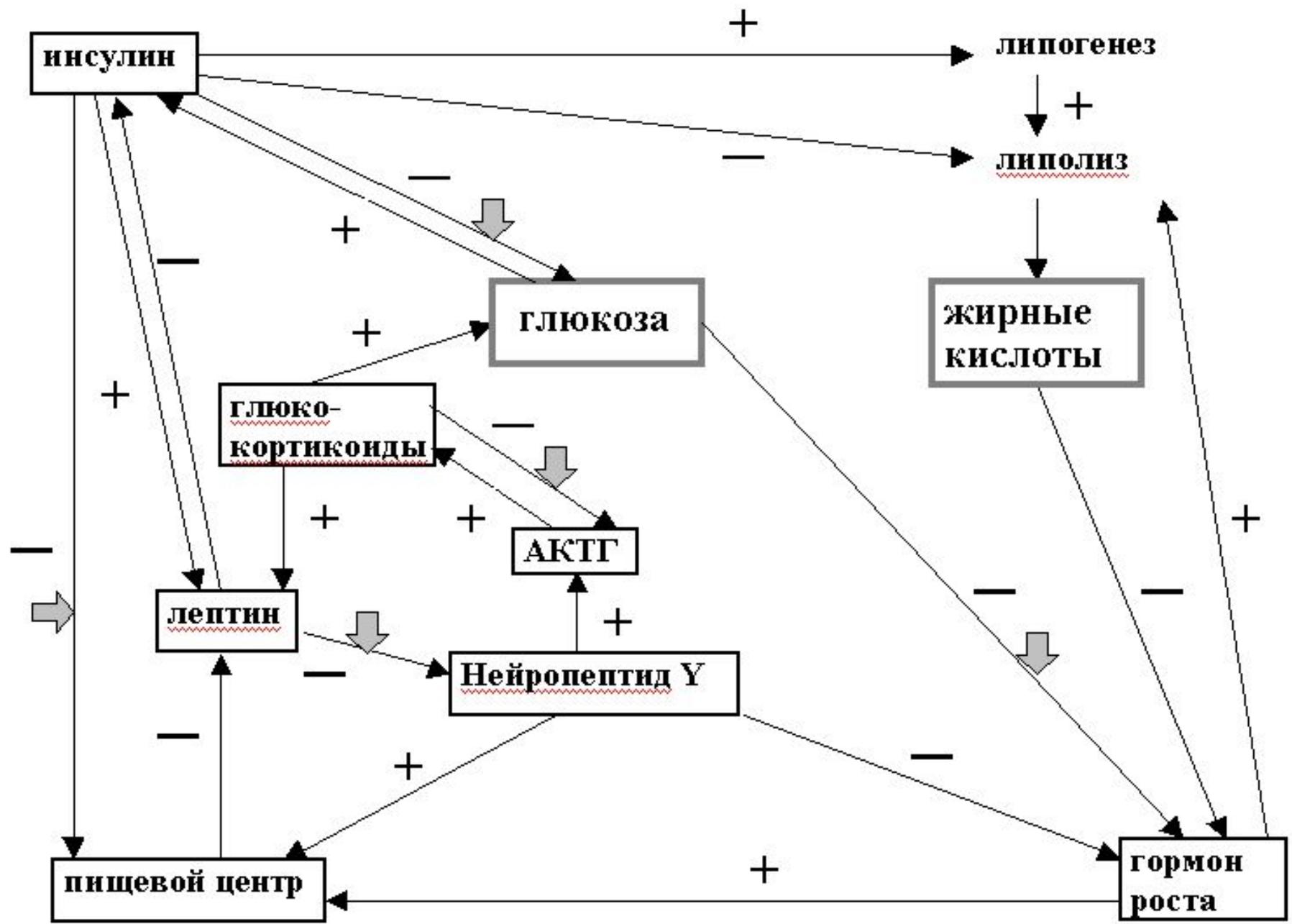
МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Косвенными показателями
инсулинорезистентности можно считать:

- уровень базальной инсулинемии
- индекс Саго - отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мЕд/мл) в норме превышает 0,33
- критерий Нота - $[\text{инсулин натощак (мЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$ в норме не превышает 2,77
- индекс инсулинорезистентности = (гликемия натощак) \times (базальный уровень иммунореактивного инсулина) / 25 (M.N. Duncan и соавторы)

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

- **Определенный вклад в генез и становление АГ при МС вносит дисфункция эндотелия сосудов. Эндотелий сосудов является основным "органом-мишенью" в условиях ИР, усиливается продукция эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров – простациклина и, мощнейшего из них, оксида азота.**



ЛЕПТИН

- В 1953 г. G.C. Kennedy предположил, что жировая ткань в организме, кроме роли энергетического депо, выполняет функции эндокринной железы, гормоны которой регулируют объем и массу тела.
- Через 40 лет J M. Friedman с сотрудниками доказал наличие гена ожирения, а продукт этого гена был назван лептином. Лептин секретируется в жировой ткани и поступает в систему кровообращения. Наибольшее его содержание в крови наблюдается в ночное время.

ЛЕПТИН

- Лептин – гормон, синтезируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани.
- Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения.
- Уровень лептина коррелирует с уровнем ИМТ, АД, ангиотензина и норадреналина.
- И инсулин, и лептин регулируют чувство насыщения.
- Стимуляция паравентрикулярного ядра лептином приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов в плазме.

ЛЕПТИН

- повышение АД на фоне роста массы тела более тесно коррелировало с повышением концентрации норадреналина, чем с инсулином, т.е. повышение активности СНС предшествовало развитию ГИ,
- кроме того, у лиц с ожирением была выявлена зависимость уровня АД от концентрации лептина, которая отсутствовала в группе гипертоников с нормальной массой тела.

ГЕМОРЕОЛОГИЯ

- **Нарушение гемореологических свойств крови в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию и нарушению в системе микроциркуляции. Поражение сосудов микроциркуляторного русла почек влечет за собой снижение функции почек, формирование нефропатии с исходом в почечную недостаточность и усугубление тяжести АГ.**

ГЕМОРЕОЛОГИЯ

- ГИ приводит к нарушению фибринолитической активности крови, способствует отложению жировой ткани и обуславливает повышенный синтез в адипоцитах висцерального жира ингибитора активатора тканевого плазминогена. Он ингибирует тканевой активатор плазминогена, что уменьшает генерацию плазмина из плазминогена и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина, снижая фибринолиз, увеличивая содержание фибриногена и способствуя агрегации.

ГЕМОРЕОЛОГИЯ

- Изменения со стороны функциональной активности тромбоцитов крови у больных ИС заключается прежде всего в повышении их адгезивной и агрегационной способности. Среди факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, наиболее существенными являются тромбоксан А₂ и ТФР. Это является определяющим в тромбообразовании при синдроме ИР.

ДИСЛИПИДЕМИЯ

- **Высокий уровень триглицеридов.**
- **Увеличением содержания СЖК в крови, которые, в избытке поступая в печень, приводят к усилению синтеза ТГ и ЛПОНП.**
- **Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего ХС, ЛПНП, и снижения ЛПВП. Именно этот тип дислипидемии в 2–4 раза повышается риск развития ИБС и в 6–10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией.**

ДИСЛИПИДЕМИЯ

- Хроническая ГИ в ответ на систематически избыточное питание приводит к переполнению триглицеридами жировой ткани и снижению числа рецепторов инсулина в качестве защитной реакции клетки, вследствие чего возникает ИР, гипер- и дислипидемия и гипергликемия с отложением липидов в стенке артерий.
- Появление в стенке артерий аномальных липидных отложений вызывает развитие реакций иммунологической защиты в самой сосудистой стенке. Этим объясняется формирование пенистых клеток и морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления. Т. о. формируется «порочный круг», имеющий своим следствием развитие атеросклероза.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ

- Гиперурикемия (ГУ) довольно часто ассоциирована с НТГ, дислипидемией и АГ у больных абдоминальным ожирением и в последние годы рассматривается в качестве составляющей синдрома ИР. Связь между ИР, уровнями инсулина в плазме и уровнями МК в сыворотке обусловлена, по-видимому, способностью инсулина замедлять клиренс мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек.

Схема обследования больных на стадии доклинических проявлений

- выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ;
- социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки);
- антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ), отношение окружностей талии и бедер – ОТ/ОБ (абдоминальное ожирение определяется при значениях ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин);
- мониторинг артериального давления, ЭКГ–исследование;
- определение биохимических показателей уровня триглицеридов, холестерина Л ЛПВП, Л ЛПНП, апо–В плазмы;
- определение глюкозы и инсулина крови натощак;
- по показаниям – проведение глюкозотолерантного теста;
- при наличии поздних проявлений метаболического синдрома, таких как НТГ или СД 2 типа, диагноз МС можно поставить при наличии двух из нижеперечисленных признаков МС.

Критерии МС были наиболее полно разработаны экспертами Национального института здоровья США (2001 г.)

- величина окружности талии (ОТ), как маркер абдоминально–висцерального ожирения – при показателях более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин;
- уровень ТГ более 1,69 ммоль/л, как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛПНП;
- уровень ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л – для женщин и менее 1,04 ммоль/л – для мужчин;
- САД более 135 мм рт.ст и/или ДАД более 85 мм.рт.ст.;
- уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США для постановки диагноза МС достаточно наличия любых трех из перечисленных ниже признаков