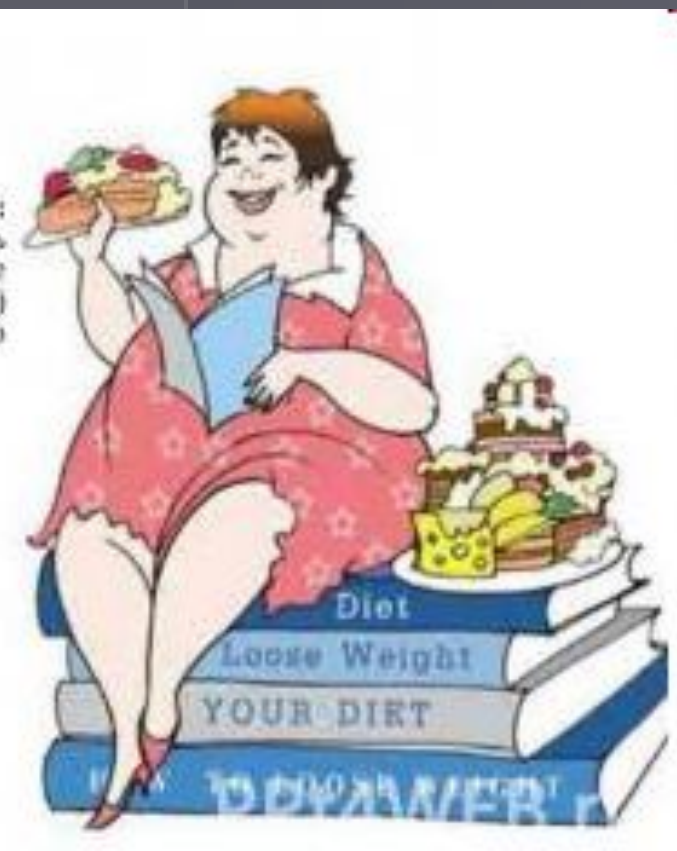


# Патофизиология метаболического синдрома



# Метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности)

- комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия

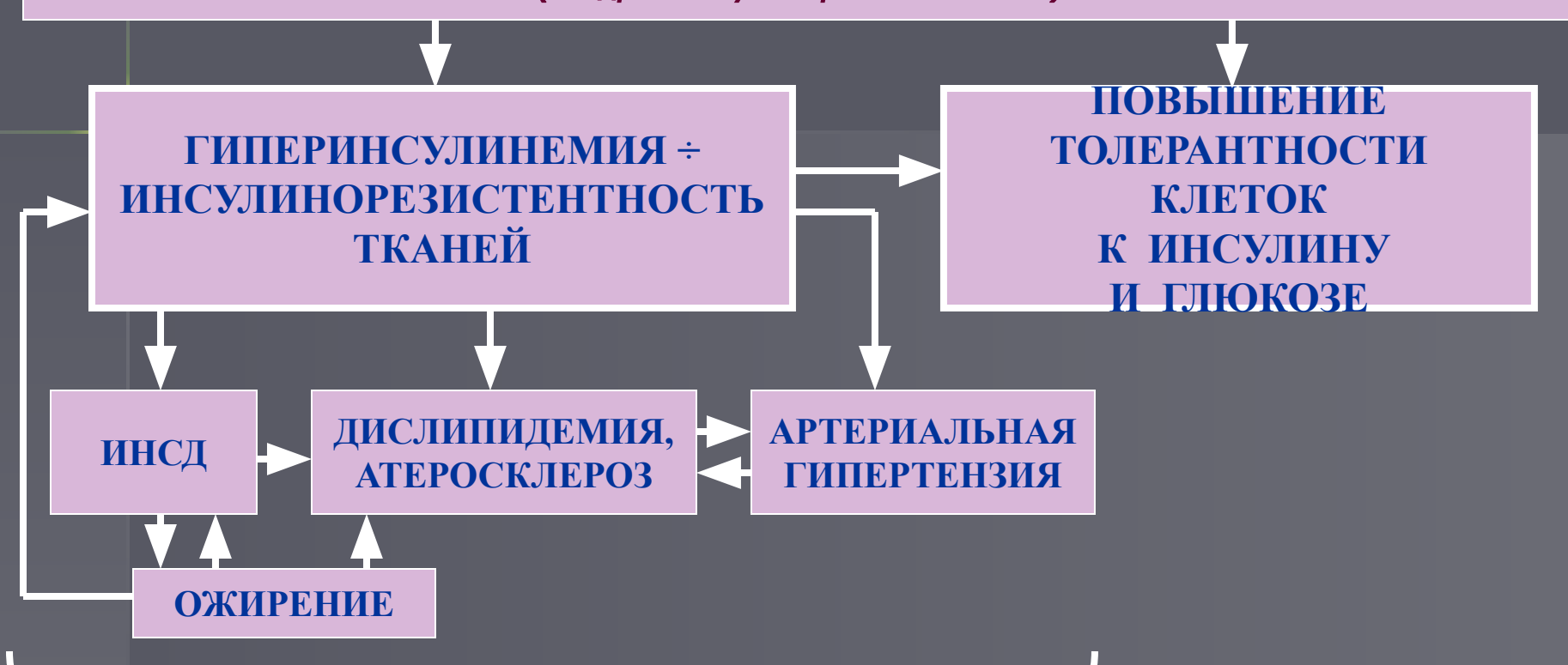
# Эпидемиология

- В индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность - 10-20%
- Чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде.
- Ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые занимают первое место среди причин смертности населения развитых стран.
- Среди больных с метаболическим синдромом смертность от ИБС в 23 выше, чем в общей популяции



# МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

(синдром инсулинорезистентности)



## “КВАРТЕТ СМЕРТИ”

- \* 1988 г. Reaven M. - “синдром X”
- \* 1989 г. Kaplan M. - “смертельный квартет”
- \* 1992 г. Haffner S. - “синдром инсулинорезистентности”
- \* 1993 г. Resnick L. - “генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь”

# «Метаболический синдром»

Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ (1998), компонентами «метаболического синдрома» (син.: «синдром инсулинорезистентности») являются:



# Основные проявления метаболического синдрома

- абдоминально-висцеральное ожирение
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия
- дислипидемия (липидная триада)
- артериальная гипертония
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 типа
- ранний атеросклероз/ИБС
- нарушения гемостаза
- гиперурикемия и подагра
- микроальбуминурия

# КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МС

ОСНОВНОЙ: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ)

- у женщин > 80 см      - у мужчин > 94 см

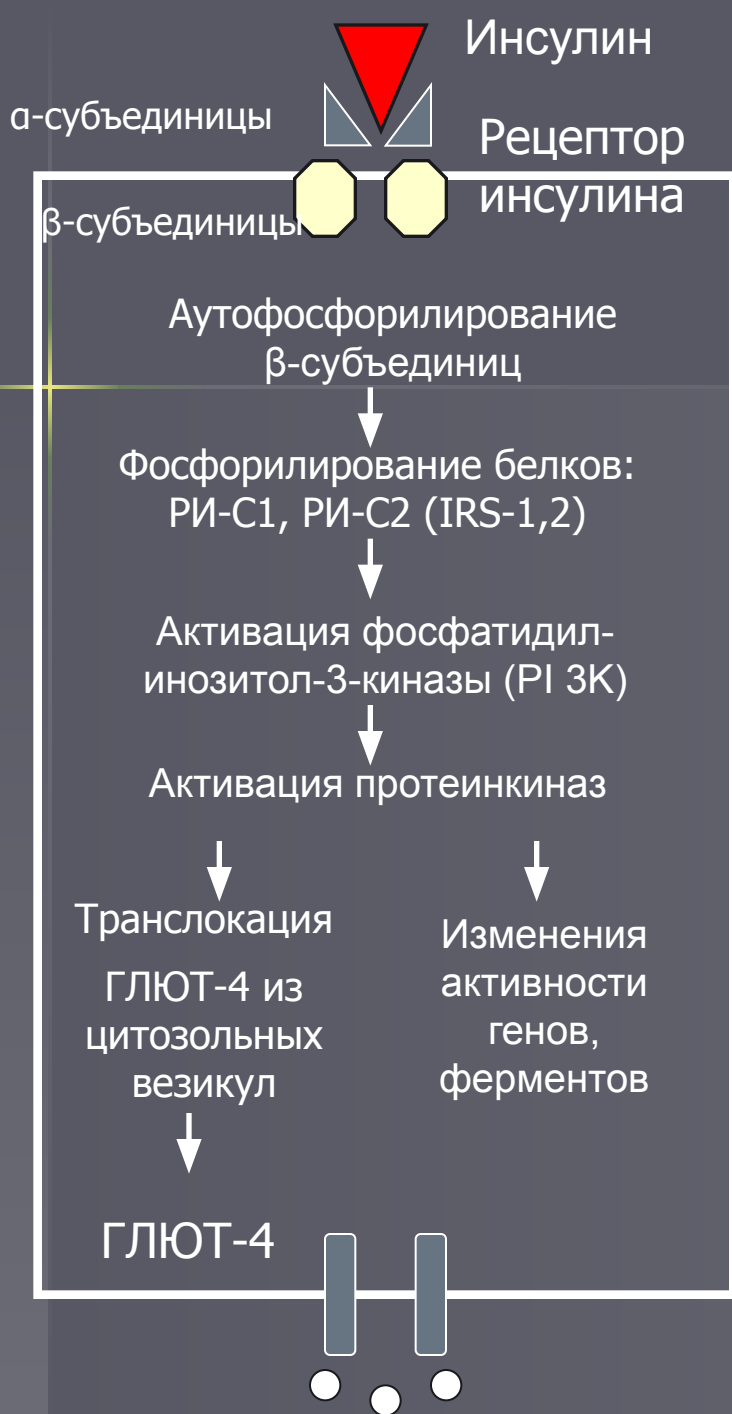
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ:

- артериальная гипертензия (АД  $\geq$  140/90 мм рт ст )
- повышение уровня триглицеридов (  $\geq$  1,7 ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин)
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л)
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$ 7,8 и  $<$ 11,1 ммоль/л)

# Инсулинорезистентность

- состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови
- В настоящее время ИР в большей степени связывают с нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне





Мутации генов PI (низкая аффинность)  
 Ингибирование PI за счет ФНО α  
 Снижение плотности PI

### Генетические дефекты на уровне

- \*IRS 1 и/или
- \* PI 3K

увеличение экспрессии:  
 \* IRS-1 ингибитора

нарушение активации  
 транспортера GLUT4

**снижение синтеза** и активности  
 внутриклеточных транспортеров глюкозы

- \***GLUT-4** – в липо- и миоцитах,
- \***GLUT-2** – в гепатоцитах и бета-клетках

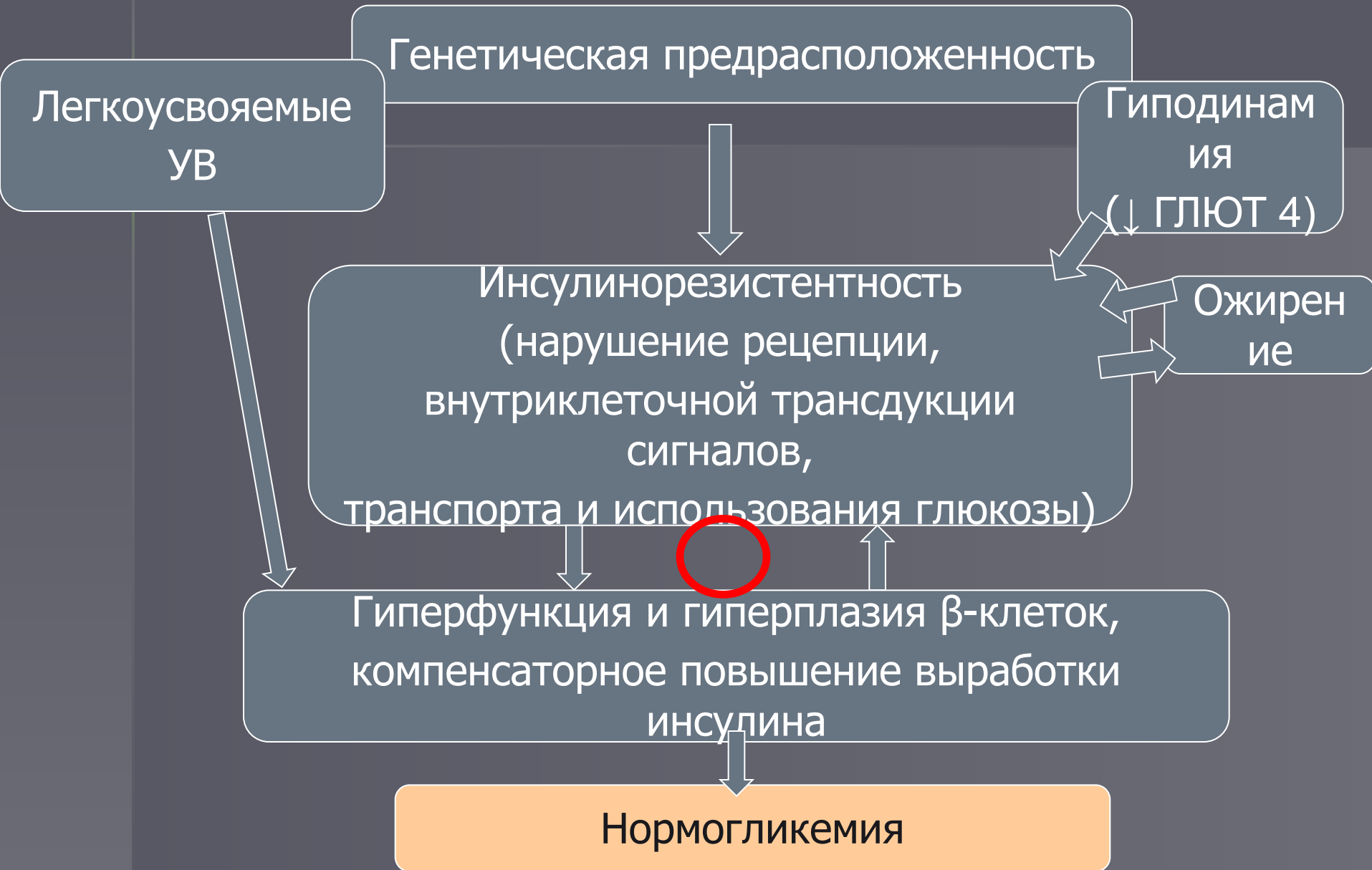
Дефекты глюкокиназы,  
 гликогенсинтазы и др.

# **Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа**

# Стадии развития

- I стадия – начальной инсулинорезистентности
- II стадия – выраженной инсулинорезистентности, относительной недостаточности инсулина, нарушение толерантности к глюкозе
- III стадия – снижения инсулиновой секреции и явного диабета

# I стадия



# II стадия

Прогрессирование  
инсулинорезистентности

Формирование и/или прогрессирование  
ожирения

Снижение плотности инсулиновых  
рецепторов;  
↑ выработка ФНО $\alpha$  →  
снижение киназной активности PI

Относительный дефицит инсулина

Нарушение толерантности к глюкозе



# Дефицит инсулина на стадии НТГ

Проявления :

- Нарушение ритма секреции Ins: снижение способности  $\beta$ -клеток отвечать волнообразными пиками секреции инсулина на колебания уровня глюкозы в течение суток

Механизмы (?):

- Генетические дефекты  $\beta$ -клеток (дефект глюкокиназы и/или транспортера глюкозы ГЛЮТ-2, ответственных за секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой)
- Феномен липотоксичности: повышение концентрации СЖК  $\rightarrow$  ингибирование гликолиза путем угнетения пируватдегидрогеназы  $\rightarrow$  уменьшение образования АТФ  $\rightarrow$  нарушение секреции инсулина
- Нарушение выработки инкретинов в ЖКТ

# Инкретины

- Вырабатываются в ЖКТ в ответ на прием пищи
- Обеспечивают колебания выработки инсулина в ответ на прием пищи
- Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), разрушаются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4)

# III стадия

Снижение секреторных возможностей  $\beta$ -клеток  
(возможно, реализация латентного дефекта  
 $\beta$ -клеток в условиях гипергликемии)



Гипергликемия натоцак  
Явный сахарный диабет



# Дефицит инсулина при СД 2

- Снижена 1-я фаза секреторного ответа на внутривенную нагрузку глюкозой, отсрочен и снижен секреторный ответ на прием смешанной пищи, повышена концентрация проинсулина и продуктов его метаболизма, нарушена ритмика колебаний секреции инсулина
- Важное значение имеет феномен глюкозотоксичности

# Значение гипергликемии

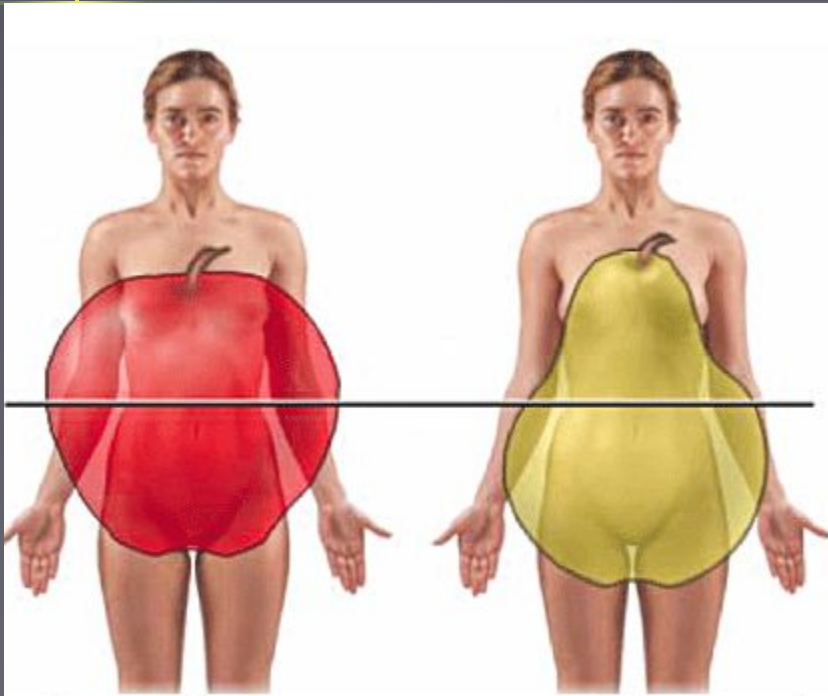
- Феномен глюкозотоксичности - биомолекулярные процессы, обуславливающие повреждающее действие длительно существующего избыточного содержания глюкозы в крови на секрецию инсулина и чувствительность тканей к инсулину

Гипергликемия приводит к развитию оксидативного стресса во многих тканях; усиленное повреждение  $\beta$ -клеток связано с низким уровнем в них антиоксидантов.

- Замыкает порочный круг в патогенезе СД 2.
- Нарушения секреции инсулина устраняются при поддержании нормального уровня глюкозы крови
- Цель - достижение нормогликемии у больных СД

- ФИЛЬМ

# Абдоминально- висцеральное ожирение



- КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МС
- ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК:  
центральный (абдоминальный) тип ожирения –  
окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

- Абдоминальное ожирение является одним из основных составляющих МС с преимущественным отложением жировой массы в большом сальнике и ретроперитонеальном пространстве
- Увеличение идеальной массы тела на 35–40% приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину более чем на 40%

# Роль ожирения в патогенезе МС

- Особенности висцеральных адипоцитов:  
↓ чувствительность к антилиполитическому действию инсулина и ↑ чувствительность к липолитическому действию катехоламинов
- Активация липолиза → поступление большого количества СЖК в портальную циркуляцию, а затем - в системный кровоток
- Подкожная жировая клетчатка более чувствительна к ингибирующему действию инсулина, что способствует реэстерификации СЖК до ТГ и прогрессированию ожирения

# Роль ожирения в патогенезе МС

- СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что усугубляет ИР на уровне печени и подавляет ингибирующий эффект гормона на печеночный глюконеогенез → постоянная повышенная продукцию глюкозы печенью
- Преимущественная утилизация миоцитами СЖК препятствует утилизации глюкозы, что приводит к гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии
- СЖК подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез GLUT-4, одного из основных белков – переносчиков глюкозы в клетку

# Роль ожирения в патогенезе МС

ФНО- $\alpha$  - цитокин, синтезируемый адипоцитами

- Снижает чувствительность инсулиновых рецепторов
- способствует повышению СЖК за счет активации процессов липолиза в жировой ткани (СЖК подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез ГЛЮТ-4)
- В гепатоцитах: подавляет экспрессию генов, участвующих в метаболизме глюкозы и окислении СЖК
  - способствует повышению экспрессии генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот



# Роль ожирения в патогенезе МС

- На увеличенных липоцитах снижается плотность и нарушается конформация инсулиновых рецепторов
- Гиподинамия также усугубляет имеющуюся ИР, так как транслокация транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечной ткани в состоянии покоя резко снижена

# **Дислипидемия и атеросклероз**

# Липидная триада

- сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП
- Наличие липидной триады у пациентов без СД 2 увеличивает риск ИБС в 5 раз

# Атерогенные изменения липидного спектра крови

## повышение уровня триглицеридов, ХС ЛПНП

- Избыточное высвобождение СЖК (субстрат для синтеза ТГ) → увеличение продукции ЛПОНП (основных транспортеров ТГ)
- стойкое повышение секреции Апо-В и снижение его деградации → увеличение продукции ЛПОНП
- ↓ активности липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы → снижение выведения ЛПОНП и ЛПНП → увеличивается продолжительность циркуляции атерогенных липопротеидов в крови

# Атерогенные изменения липидного спектра крови

## Снижение уровня ЛПВП

- недостаток апопротеинов и фосфолипидов, высвобождающихся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе гидролиза, которые необходимы для синтеза ЛПВП
- уменьшение диаметра ЛПВП → ускорение элиминации ЛПВП из кровеносного русла

# Атерогенные изменения липидного спектра крови

## Качественные изменения ЛПНП

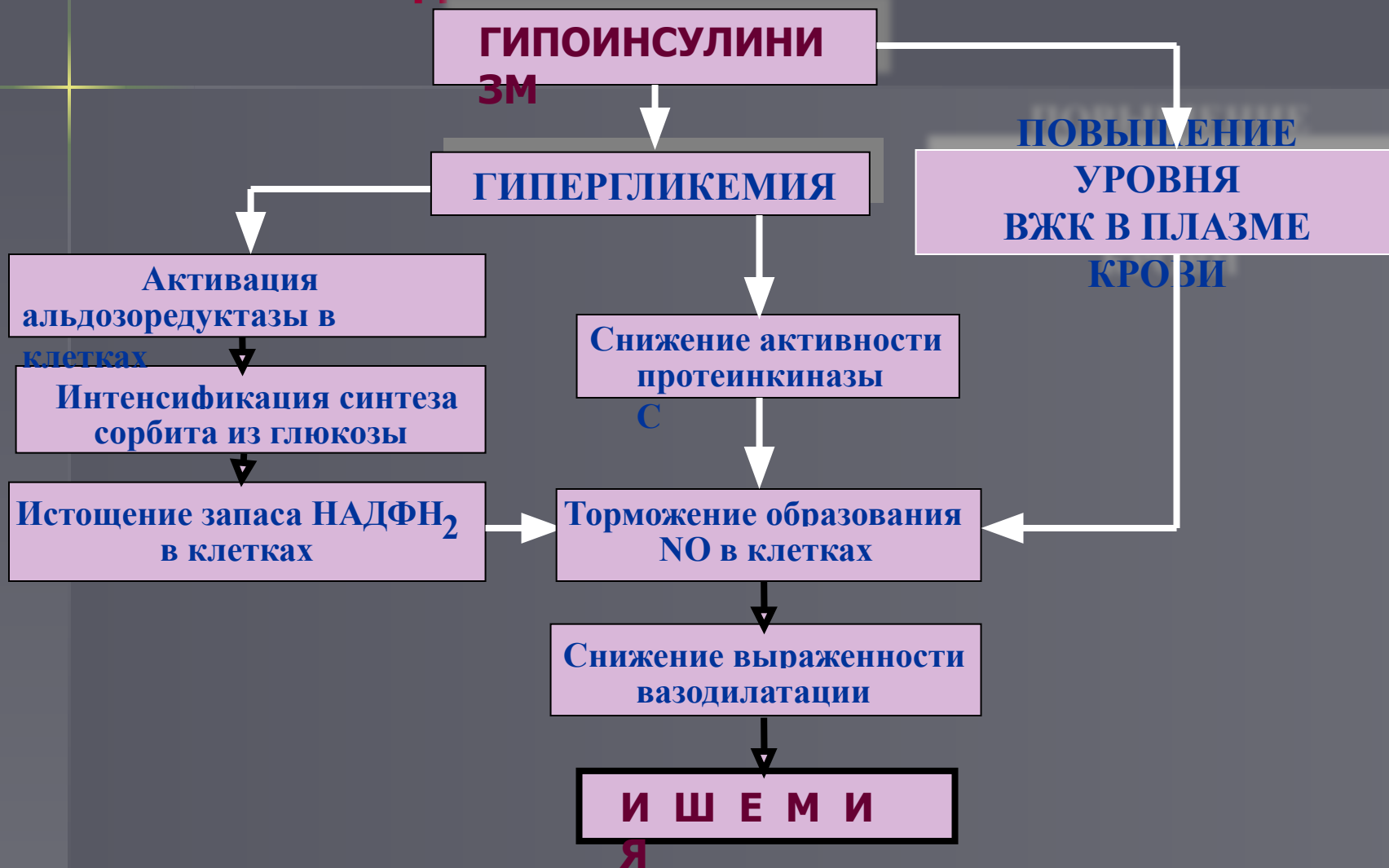
- повышенное содержание белка, ТГ и уменьшение количества эфиров холестерина
- уменьшение их размера и большая плотность → легче проникают в эндотелий
- В эндотелии - процессы окисления и гликозилирования с образованием модифицированных липопротеидов с последующим захватом макрофагами
- Пенистые клетки персистируют в субэндотелиальном пространстве, инициируют воспаление
- → повреждение эндотелия (эндотелиальная дисфункция), гипертрофия ГМК

# Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность

- Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Гиперинсулинемия стимулирует синтез липидов в стенке артерий и пролиферацию ГМК сосудистой стенки
  - Гипергликемия способствует формированию свободных радикалов → повреждение эндотелиоцитов, инактивация NO
  - Гликозилирование белков эндотелиоцитов



# НОПОСРЕДОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ ИШЕМИИ ОТКАНЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ





П  
о  
в  
р  
е  
ж  
д  
е  
н  
н  
ы  
й

Э  
н  
д  
о  
т  
е  
л  
и  
й

Вазоконстрикторный

Вазодилатационный



Протромбогенный/  
прокоагуляционный

Антитромбогенный/  
антикоагуляционный



Пролиферативный

Антипролиферативный



Провоспалительный

Антивоспалительный



И  
н  
т  
а  
к  
т  
н  
ы  
й

Э  
н  
д  
о  
т  
е  
л  
и  
й

# Патогенез атеросклероза

- видео

# Нарушения гемостаза

- Повышенная склонность к тромбообразованию → повышение риска острых нарушений кровообращения

Механизмы:

- Экспрессия висцеральными адипоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1)
- Развитие эндотелиальной дисфункции
- Повышение функциональной активности тромбоцитов

# Эндотелиальные факторы (ЭФ) системы гемостаза

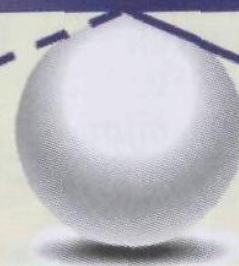
## Протромбогенные ЭФ

1. Фактор активации тромбоцитов (PAF).
2. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1).
3. Фактор Виллебранда.
4. Тканевый фактор (тромбопластин) – экспрессируется на поверхности активированного эндотелия; стимулирует внешний и альтернативный механизмы свертывания крови.
5. Ангиотензин IV.
6. Эндотелин-1.
7. Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)

## Антитромбогенные ЭФ

1. Простациклин ( $PGI_2$ ).
2. Антитромбин III (ингибитор всех протеиназ свертывания крови, кроме ф.VII. плазмина, C1s – компонента комплемента).
3. Гепариноиды (ускоряют зависимую от антитромбина III нейтрализацию многих сериновых протеиназ свертывания крови).
4. Тканевый активатор плазминогена (инициатор фибринолиза).
5. Тромбомодулин (мембранный белок – специфический инактиватор тромбина и инициатор антикоагулянтной активности протеина C).
6. Оксид азота

Эндотелиальная  
дисфункция



Интактный  
эндотелий

# ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

\* микроангиопатии

\* инфаркт мозга

\* кровоизлияния

Артериальная  
гипертензия

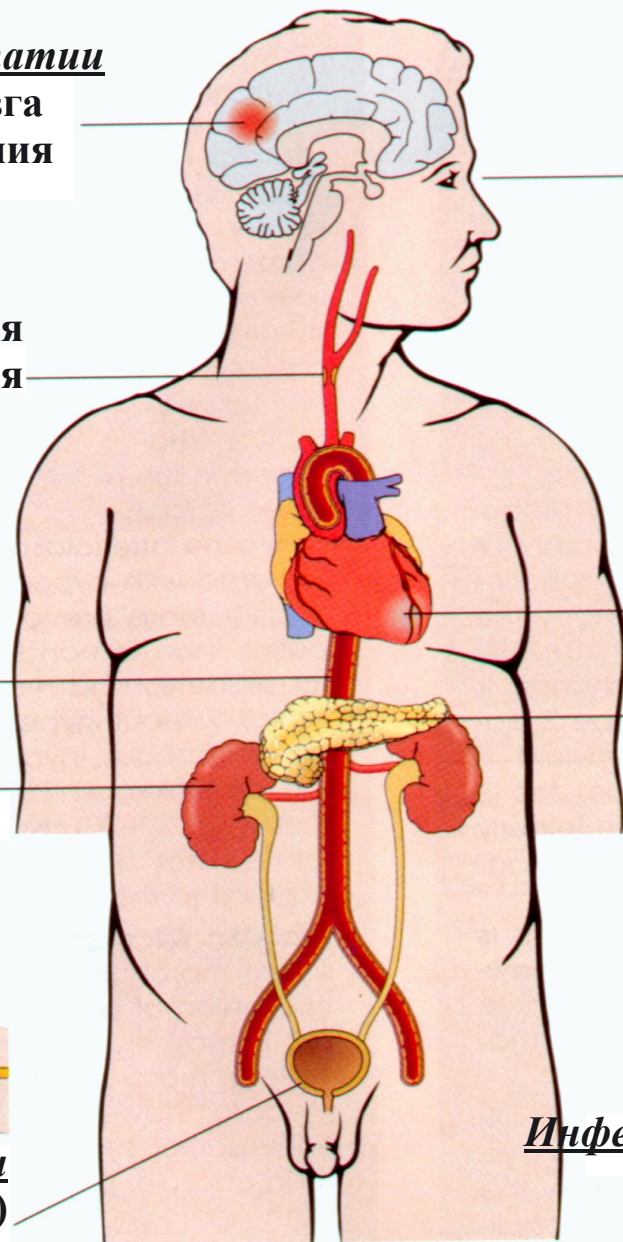
Атеросклероз

Нефросклероз

Невропатии  
(периферические)



Невропатии  
(вегетативные)



ретинопатии  
катаракта  
глаукома

Инфаркт миокарда

Уменьшение массы pancreas  
(инсулит, амилоидоз)

Атеросклероз

Гл

Инфекция

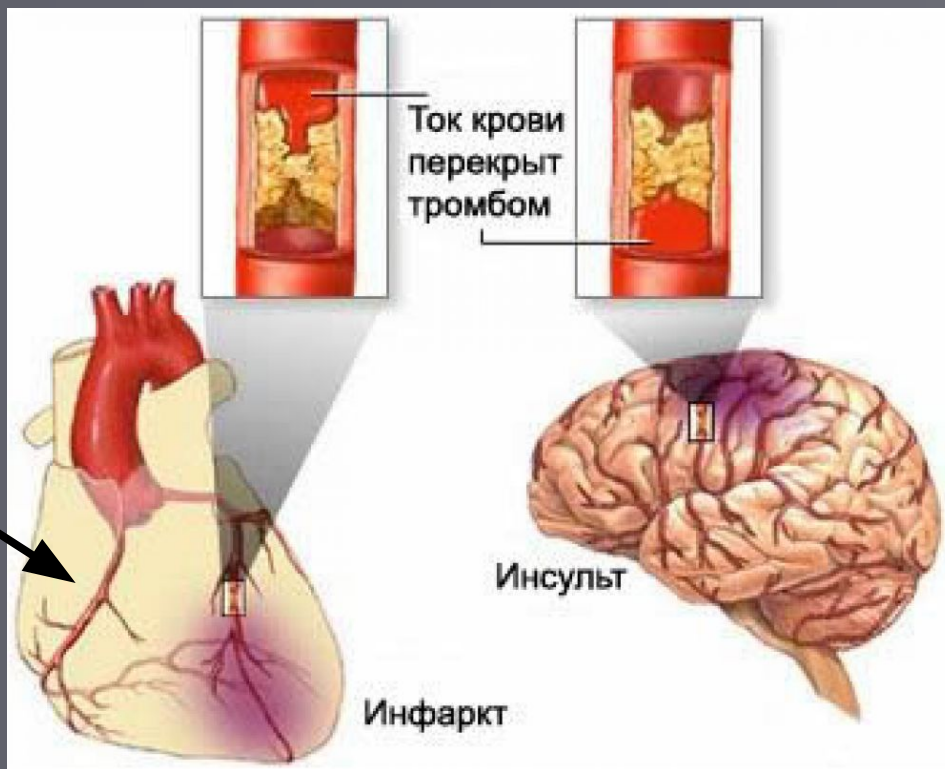


# Ранний атеросклероз и диабетические макроангиопатии

- Ишемическая болезнь сердца (ИБС)
- Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ)
- Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий

- дислипидемия + эндотелиальная дисфункция = **атеросклероз**
- атеросклероз + нарушения гемостаза = **тромбоз**

причина смерти  
больных СД типа 2  
почти в 50% случаев



# Синдром диабетической СТОПЫ

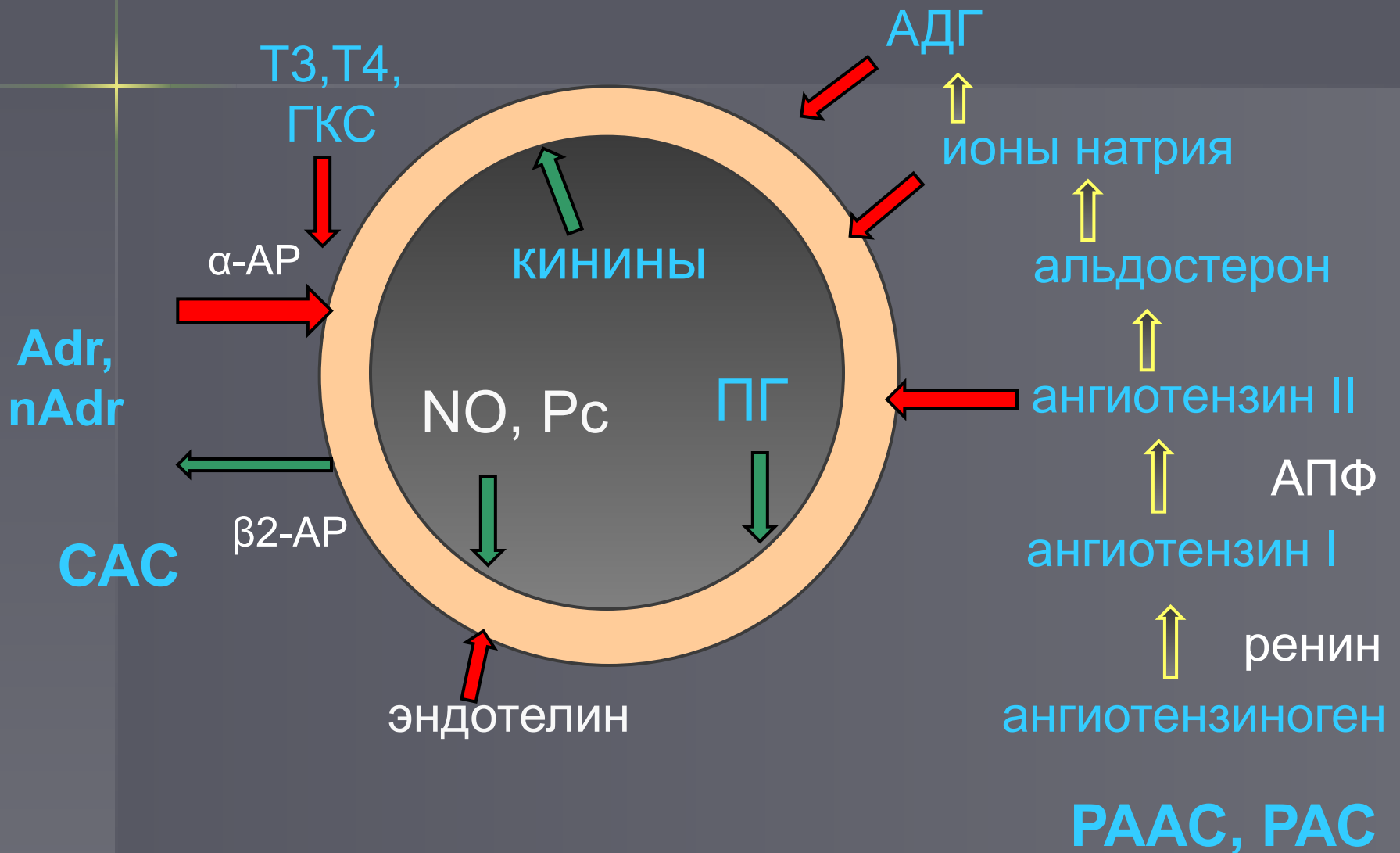


- патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы



# Артериальная гипертензия

# Регуляция сосудистого тонуса



# Механизмы воздействия гиперинсулинемии на АД

- стимулирует активность симпатической нервной системы
- стимулирует активность РААС
- повышает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона
- блокирует трансмембранные ионообменные механизмы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы), повышая содержание внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК сосудов
- способствует развитию эндотелиальной дисфункции, снижению выработки NO
- стимулирует пролиферацию ГМК сосудистой стенки



# Гиперурикемия

# Гиперурикемия

- повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови выше 360 мкмоль/л
- В 2002 г. была включена в основные критерии МС
- Концентрация МК в крови коррелирует с выраженностью абдоминального ожирения, значением ИМТ и гипертриглицеридемией
- Является фактором риска ССЗ: увеличение МК на 1 мг/дл увеличивает частоту ССЗ на 10% у пациентов с АГ

# Механизмы и значение гиперурикемии

- Гиперинсулинемия способствует повышению уровня МК через активацию СНС
- Повышение канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином → нарушение почечной секреции МК
- гиперурикемия приводит к избыточной продукции свободных радикалов и повышению окисления ЛПНП в стенке артерий и способствует прогрессированию атеросклероза
- При гиперурикемии повышается адгезия и агрегация тромбоцитов, что увеличивает риск тромбообразования

# Микроальбуминурия

- Связана с развитием эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии
- При прогрессировании поражения почек приводит к развитию ХПН



Г  
и  
п  
е  
р  
и  
н  
с  
у  
л  
и  
н  
е  
м  
и  
я



## Метаболические эффекты используемых препаратов

Группа препаратов	Метаболические эффекты
<p>Препараты для коррекции нарушений углеводного обмена</p>	
<p>Бигуаниды (метформин)</p>	<p>Повышают печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию; снижают периферическую инсулинорезистентность; улучшают утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани; подавляют глюконеогенез в печени; тормозят всасывание глюкозы в тонком кишечнике</p>
<p>Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид)</p>	<p>Стимуляция бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. На мембране бета-клеток производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. Повышение концентрации ионов <math>K^+</math> внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых <math>Ca^{2+}</math>-каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток. Экстрапанкреатические эффекты состоят в увеличении чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину и снижении образования глюкозы в печени, путем увеличения числа инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшения инсулинорецепторного взаимодействия. Стимулируют высвобождение соматостатина и самым подавляют секрецию глюкагона</p>
<p>Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон)</p>	<p>Повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках. Являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), которые находятся в основных для действия инсулина «тканях-мишенях»: в жировой ткани, в скелетной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPAR-гамма регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того PPAR-гамма-чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот. Снижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов (ТГ), увеличивают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ХС; предотвращают гипергликемию натощак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина</p>
<p>Меглитиниды — прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид)</p>	<p>Блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывают их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым секрецию инсулина</p>
<p>Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза, миглитол)</p>	<p>Тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии</p>
<p>Инкретиномиметики</p>	<p>Гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона — глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). К инкретиномиметикам относят две группы препаратов: вещества, имитирующие</p>

# Принципы терапии метаболического синдрома

# Коррекция массы тела

- Диета
- Двигательная активность
- Медикаментозное лечение – ингибитор кишечной липазы (орлистат)
- Хирургическое лечение (уменьшение объема желудка)

# Коррекция инсулинорезистентности

- Диета
- Двигательная активность
- Бигуаниды (метформин)
- Тиазолидинедионы (пиоглитазон, росиглитазон) – агонисты PPAR  $\gamma$  – снижают инсулинорезистентность, увеличивают утилизацию ЖК, способствуют коррекции дислипидемии

# Коррекция дислипидемии

- Диета
- Коррекция массы тела
- Статины
- Фибраты

# Коррекция гипергликемии и недостаточности Ins

- Снижение всасывания глюкозы в кишечнике – ингибиторы альфа-гликозидаз (акарбоза)
- Стимуляторы выработки инсулина:
  - Препараты сульфонилмочевины (манинил)
  - Меглитиниды (репаглинид=новоноорм)
  - Инкретины – аналоги ГПП 1 и ингибиторы ДПП 4 (ситаглиптин = янувия, комбинация с метформином - янумет)
- Инсулин

# Коррекция артериального давления

- иАПФ
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- БКК пролонгированного действия
- При необходимости – другие группы

# Коррекция системы гемостаза

- Антиагреганты - АСК



**Благодарю за внимание**