

«Теория есть вывод из практики, а практика – основание для теории».

Патологоанатом А.В. Полунин (1894 г.)

# Метаболический синдром:



кандидат медицинских наук  
Буторова Людмила Ивановна

# Печальные мелодии смертельного квартета



- Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 55% от общей смертности.
- В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 88,5% приходится на долю ИБС (46,8%) и мозговой инсульт (38,7%).
- В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является одной из самых высоких в мире, ее уровень составляет 903 случая на 100 тыс. населения, причем 40% смертей приходится на трудоспособных лиц 25 -64 лет.
- С 1993 по 2006 г. население России сократилось на 4%, или на 5,8 млн. жителей, и составило 142,7 млн. человек.
- По продолжительности жизни женщины Россия занимает 91-е место, мужчин – 136-е место в мире.
- При наличии метаболического синдрома риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 3-4 раза.



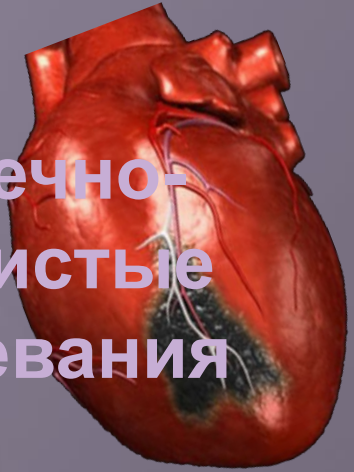
«Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации» 2010 г.

# Печальные мелодии смертельного квартета



2-кратное

Сердечно-сосудистые заболевания



3-кратное

Сахарный диабет

5-кратное



Наличие метаболического синдрома в 2 - 4 раза увеличивает риск внезапной смерти



Сара Джейн Сикора

В начале любая оригинальная теория  
признается абсурдной,  
потом - верной,  
потом очевидной и незначительной,  
и, наконец, столь важной и самобытной,  
что бывшие критики присваивают её себе  
у. Джеймс

Что отражает  
термин  
метаболический  
синдром ?

# Метаболический синдром (МС): дефиниция



- МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию.  
( «Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации» 2010 г.)
- МС представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с атеросклерозом.

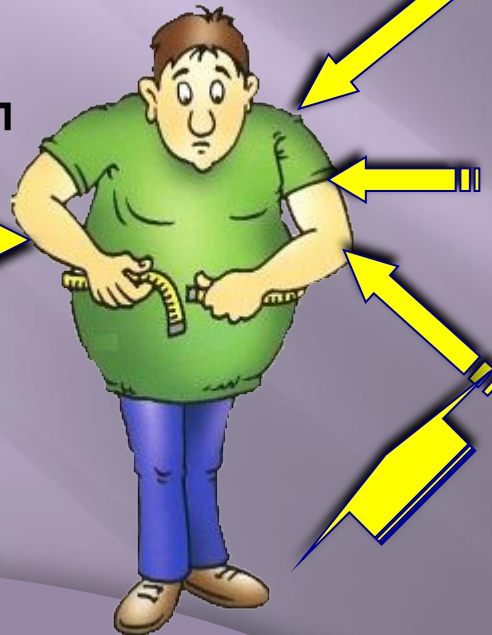
# Критерии диагностики IDF, 2005 метаболического синдрома

## основной признак

Центральный  
(абдоминальный) тип  
ожирения:

объем талии

- > 80 см у женщин
- > 94 см у мужчин



**центральное ожирение  
+ 2 дополнительных симптома  
= метаболический синдром**

## дополнительные критерии

**Артериальная гипертония:**

АД > 130/85 мм рт. ст.  
(терапия по поводу артериальной гипертонии)

**Повышение уровня глюкозы натощак:**

глюкоза > 5,6 ммоль/л  
(лекарственная терапия по поводу гипергликемии)

**Повышение уровня триглицеридов:**

триглицериды > 1,7 ммоль/л  
(терапия по поводу триглицеридемии)

**Снижение уровня холестерина ЛПВП:**

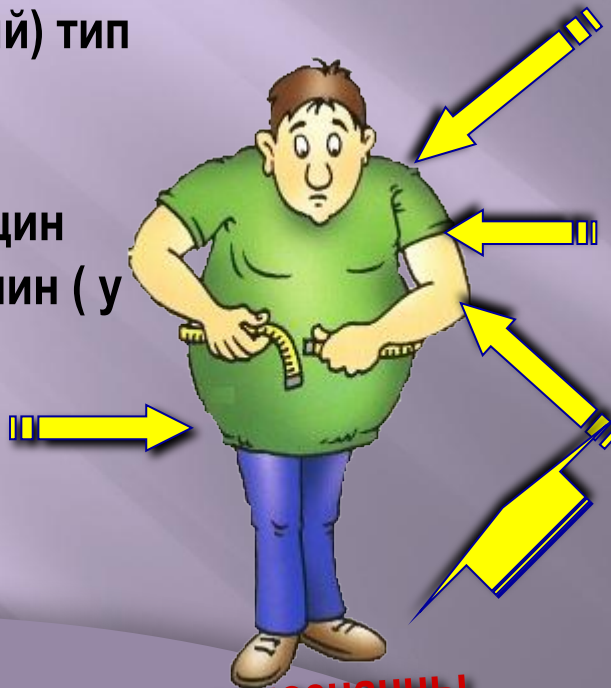
ЛПВП < 1,03 / 1,29 ммоль/л для  
мужчин/ женщин соответственно  
(лекарственная терапия по поводу  
снижения ЛПВП)

# Консенсус по диагностике и ведению МС

IDF,  
AHA/NHLBI  
2009

## (согласованные критерии МС)

Центральный  
(абдоминальный) тип  
ожирения:  
объем талии  
> 80 см у женщин  
> 94 см у мужчин ( у  
европейцев)



**Артериальная гипертония:**

АД > 130/85 мм рт. ст.

(терапия по поводу артериальной гипертонии)

**Повышение уровня глюкозы натощак:**

глюкоза > 5,6 ммоль/л

(лекарственная терапия по поводу гипергликемии)

**Повышение уровня триглицеридов:**

триглицериды > 1,7 ммоль/л

(терапия по поводу триглицеридемии)

**Снижение уровня холестерина ЛПВП:**

ЛПВП < 1,03 / 1,29 ммоль/л для  
мужчин/ женщин соответственно

(лекарственная терапия по поводу  
снижения ЛПВП)

**Все пять критериев равнозначны  
(увеличение окружности талии в  
зависимости от этнических  
особенностей популяции)**

# Российские критерии метаболического синдрома



## Основной признак:

Центральное ожирение, при котором окружность талии  $> 80$  см у женщин и  $> 94$  см у мужчин.

## Дополнительные критерии:

1. Артериальная гипертензия – АД  $\geq 130/80$  мм рт.ст.;
2. Уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
3. Повышение уровня концентрации ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
4. Снижение концентрации ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин;
5. Гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л;
6. НТГ – глюкоза в плазме крови через два часа после ТТГ в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л

Основание для диагностики МС- наличие

центрального ожирения и двух дополнительных критериев.

«Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации (2010)»



# Метаболический синдром: сочетание факторов риска или отдельное нозологическое заболевание ?



«Анамнестическая связь МС с наличием инфаркта миокарда, мозгового инсульта более сильная по сравнению с любым отдельным его компонентом». (исследование NHANS III, 2004)

«Выявлена линейная зависимость между большим числом компонентов МС с распространенностью гипертрофии левого желудочка, нарушением функции печени и почек, установленным заболеванием ССЗ»

В 2005 году в США (Center for Disease Control) МС был признан отдельным заболеванием с идентификационным номером ICD-9-CM, кодом 277.7 ([www.cardiosource.com](http://www.cardiosource.com)).

...Термин «метаболический синдром» точно не определен, критерии расплывчаты, отсутствует четкая обоснованность пороговых значений, нет убедительных представлений о его патогенезе и существуют значимые сомнения в отношении его роли как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний...

(из объединенного доклада от имени Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

# Клиническое значение метаболического синдрома



- Борьба с факторами риска и адекватное лечение метаболического синдрома дает возможность снизить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в большей степени, чем это может быть достигнуто терапией, направленной на одиночные факторы риска.
- Рекомендуется обследовать пациентов с наличием какого-либо фактора риска ССЗ на предмет выявления других факторов риска.
- Целевые уровни снижения каждого из факторов риска (независимо от степени выраженности) должны быть достигнуты в результате врачебного вмешательства, близки к рекомендуемым для лиц с крайне высоким риском или для больных ИБС.
- Тактика вмешательства имеет специфические особенности: первостепенное значение имеют немедикаментозная коррекция и изменение образа жизни

В.Т. Ивашкин и соавторы

Клинические варианты метаболического синдрома, 2011 г.

Большинство теорий - лишь перевод старых мыслей на новую терминологию.

Григорий Ландау

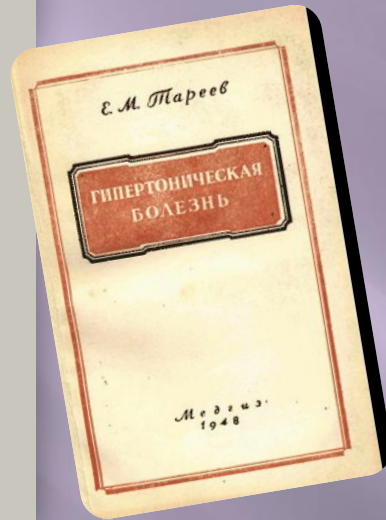


Когда и почему  
появился  
термин-  
метаболический  
синдром ?

# Эволюция представлений о МС



Евгений Михайлович  
Тареев



«... Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с нарушениями белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой...»  
«Гипертоническая болезнь» 1948 г.



Георгий Федорович  
Ланг

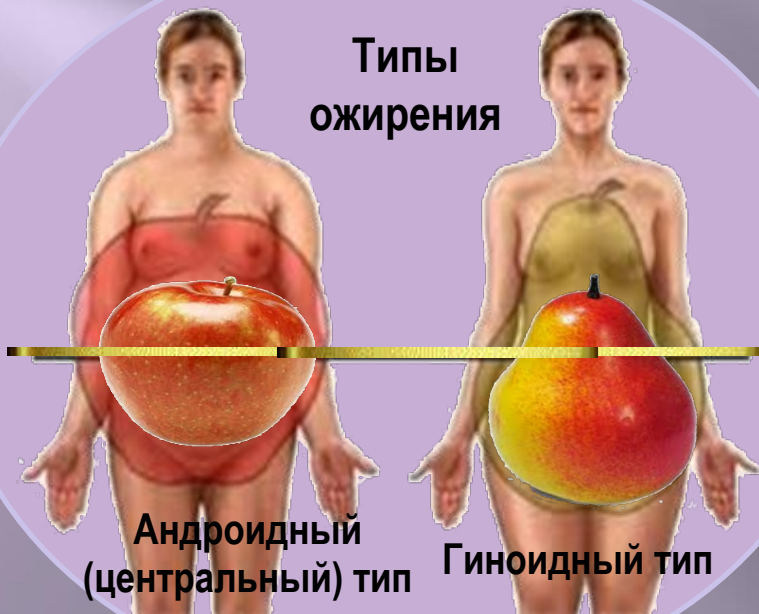
«... Считается, что гипертония чаще наблюдается у людей крепких, полнокровных, склонных к ожирению и подагре, отличающихся повышенной психической и нервной возбудимостью, обильно питающихся богатой белками (мясными) пищей и злоупотребляющих алкоголем...»  
«Гипертоническая болезнь» 1936 г.

# Эволюция представлений о МС



Jean Vague

## Типы ожирения



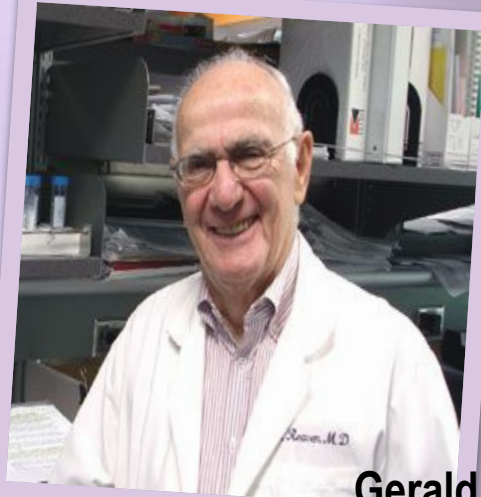
Андроидный  
(центральный) тип

Гиноидный тип

- J. Vague впервые описал 2 типа ожирения – гиноидное («женское») и андроидное («мужское»)
- Андроидный тип ожирения (абдоминальное, или центральное), отражает висцеральное накопление жира.
- J. Vague доказал, что центральное ожирение достоверно чаще сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и сопровождается метаболическими нарушениями

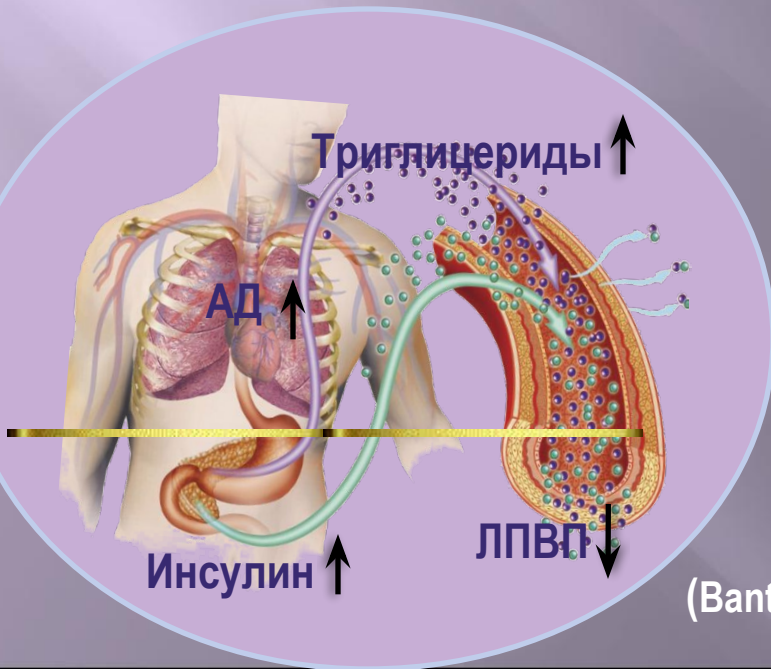
(«Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity», 1947 г.)

# Основоположник теории метаболического синдрома (Syndrom X)



Gerald Reaven

- Gerald Reaven первый доказал, что сочетание артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, высокого уровня триглицеридов и снижения липопротеидов высокой плотности возникает в результате развития общего патогенетического механизма – снижения чувствительности тканей к инсулину.
- Клиническое значение метаболических и гормональных нарушений, объединенных в рамках синдрома X, обусловлено тем, что их сочетание резко ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих 1-е место среди причин смертности населения индустриально-



(Banting lecture 1988: «Role of insulin resistance in human disease»)  
причин смертности населения индустриально-

# Роль инсулинорезистентности в развитии метаболических нарушений

G. Reaven (1988)

## Теория «экономного генотипа»

(V. Neel 1962 г)

ИР- это эволюционно закрепленный механизм, обеспечивающий накопление энергии в виде отложений жира в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода



Повышение  
триглицеридов

Снижение ХС-ЛПВП

инсулинорезистентность

Повышение инсулина в  
крови

Артериальная  
гипертензия

Инсулинорезистентность служит центральным патогенетическим механизмом развития нарушений липидного, углеводного обмена и регуляции АД

# Механизмы развития инсулинорезистентности в органах и тканях

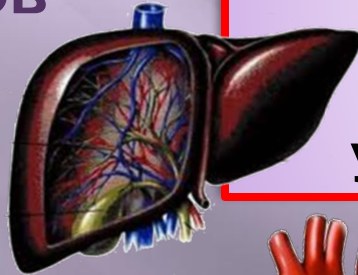




# Эффекты инсулина при инсулинорезистентности

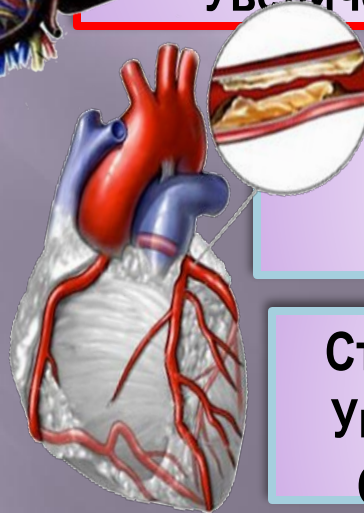
И  
Р

Метаболизм  
липидов



Активизация липолиза в жировой ткани.  
Избыточное поступление в печень СЖК.  
Увеличение синтеза ТГ и апоВ в печени.  
Гипертриглицеридемия.  
Снижение ЛПВП.  
Увеличение мелких плотных ЛПНП.

Метаболизм  
углеводов



Гипергликемия  
Гиперинсулинемия

Метаболизм  
белков

Стимуляция глюконеогенеза  
Увеличение распада белков  
Снижение синтеза белков

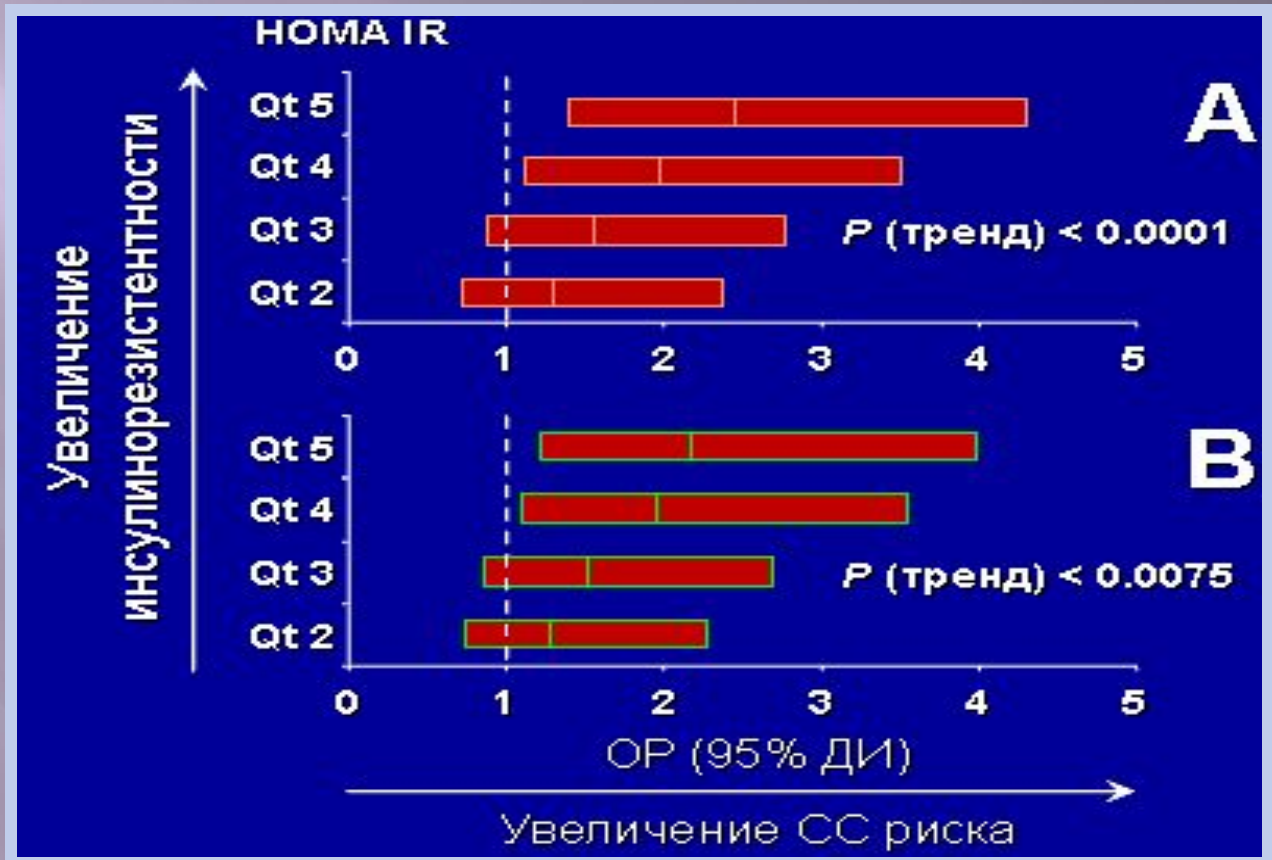
Метаболизм  
пуринов

Гиперурикемия

# Гиперинсулинемия – предиктор развития ССЗ



Гиперинсулинемия  
предопределяет риск  
развития ССЗ  
независимо от других  
факторов риска



**A:** коррекция по возрасту, полу и расе

**B:** A + ХСЛНП, Тг, ХСЛВП, САД, гликемии натощак, курение, алкоголь, физическая активность

Hanley A et al. Diabetes Care 2011;25:1177–84.

# «Метаболический синдром-пандемия XXI века» (ВОЗ)



Фернандо Ботеро

Развитие человеческого общества повлекло за собой появление «болезней цивилизации», среди которых ожирение, инсулино-резистентность закрепились на генетическом уровне

Основная идея создания концепции МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значительно повлиять на основные показатели здоровья.

Эволюция МС преобразилась от состояния, повышающего риск развития сахарного диабета, до понимания непрерывной и неразрывной связи между нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена, регуляцией артериального



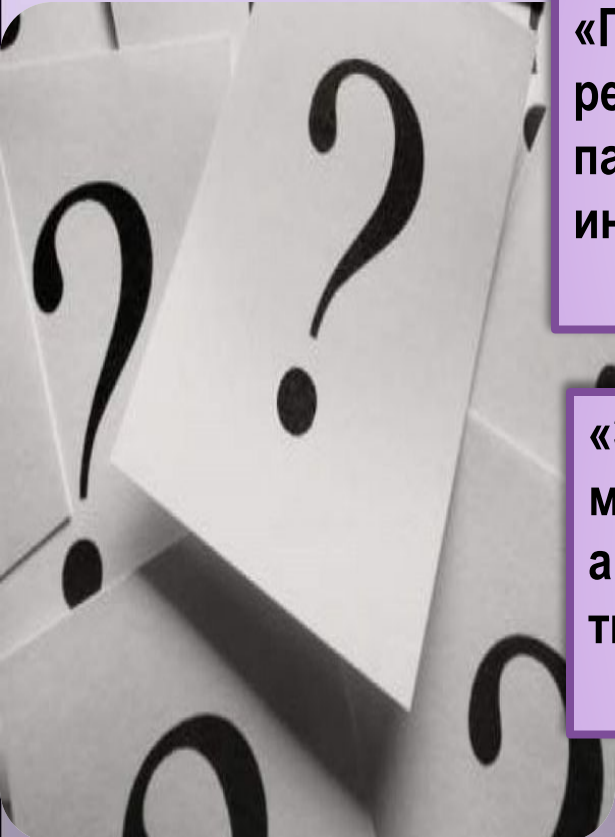
Фернандо Ботеро

Истории человечества известно множество случаев, когда применяемая теория сама по себе была ложной и все же способствовала достижению правильных результатов.

Дъерд Лукач

Всегда ли  
инсулинорезистентность  
«общий знаменатель»  
компонентов  
метаболического синдрома?

# Инсулинорезистентность – уникальный патофизиологический механизм МС?..



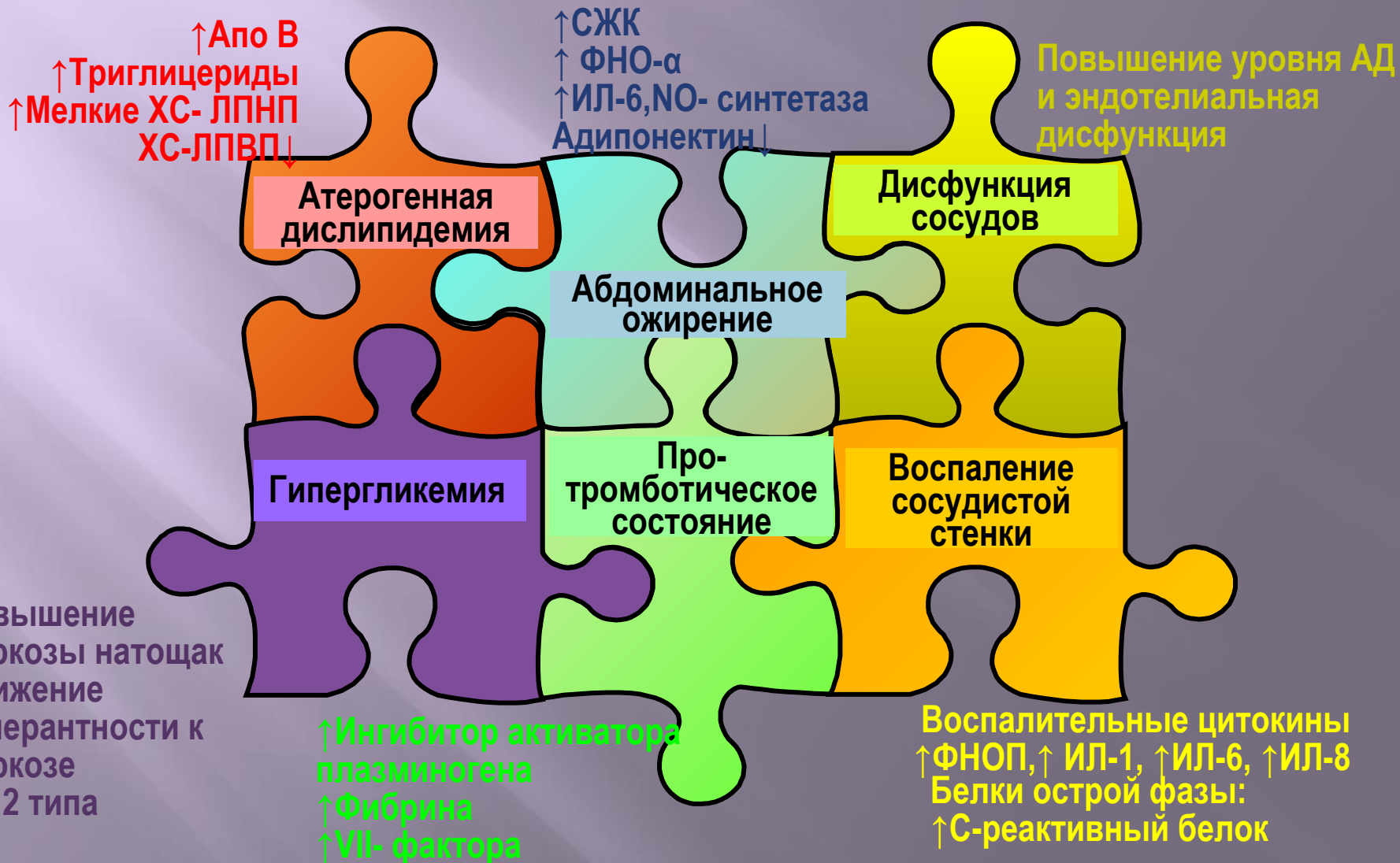
«Попытка определить метаболический синдром как результат одного (или даже ведущего) патофизиологического процесса, в данном случае инсулинорезистентности, весьма проблематична»

Kahn R. (2010).

«Этиология, лежащая в основе факторов метаболического синдрома, находится в области аномалий функционирования висцеральной жировой ткани или воспаления...»

Carr D.B. (2004).

# Характеристика метаболического синдрома



# Синонимы метаболического синдрома



1. Синдром «гипертензия-гипергликемия-гиперурикемия» (Kylin, 1923).
2. Синдром центрального ожирения (Vague J., 1947)
3. Полиметаболический синдром (Avogaro P., 1965)
4. Метаболический трисиндром (Camus J., 1966)
5. Синдром избытка (Mehnert A., 1968)
6. Синдром X (Reaven G., 1988)
7. Смертельный квартет (Kaplan J., 1989)
8. Метаболический синдром - Das metabolische Syndrom ( Hanefeld S.M. Leonardt W., 1981)
9. Синдром инсулинорезистентности (Haffner S., 1991)
10. Смертельный секстет (Enzi G., 1994)
11. Синдром Z: МС+ ночное апноэ (1998)
12. Метаболический сердечно-сосудистый синдром (Алмазов В.А., Шляхто Е.В.)
13. Менопаузальный метаболический синдром (Сметник В.П. 1996, 2001)

# Патологические состояния, ассоциированные с МС



1. Инсулинорезистентность.
2. Гиперинсулинемия.
3. Висцеральное ожирение.
4. Дислипидемия: ТГ↑, ЛПВП↓, мелкие плотные ЛПНП↑.
5. Нарушение толерантности к глюкозе, или сахарный диабет 2 типа.
6. **Неалкогольная жировая болезнь печени (НАСГ и стеатоз печени).**
7. Артериальная гипертензия.
8. Эндотелиальная дисфункция.
9. Почечная дисфункция: микро- и макроальбуминурия.
10. Синдром поликистозных яичников.
11. Воспаление: СРБ↑, ИЛ↑ и повышение других воспалительных медиаторов.
12. Гиперкоагуляция: фибриноген↑ ИТАП-1↑.
13. Атеросклероз, ведущий к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и





Так кто же главный  
исполнитель в  
симфоническом  
оркестре  
метаболического  
синдрома

# Висцеральная жировая ткань и МС

## Свойства висцеральной жировой ткани



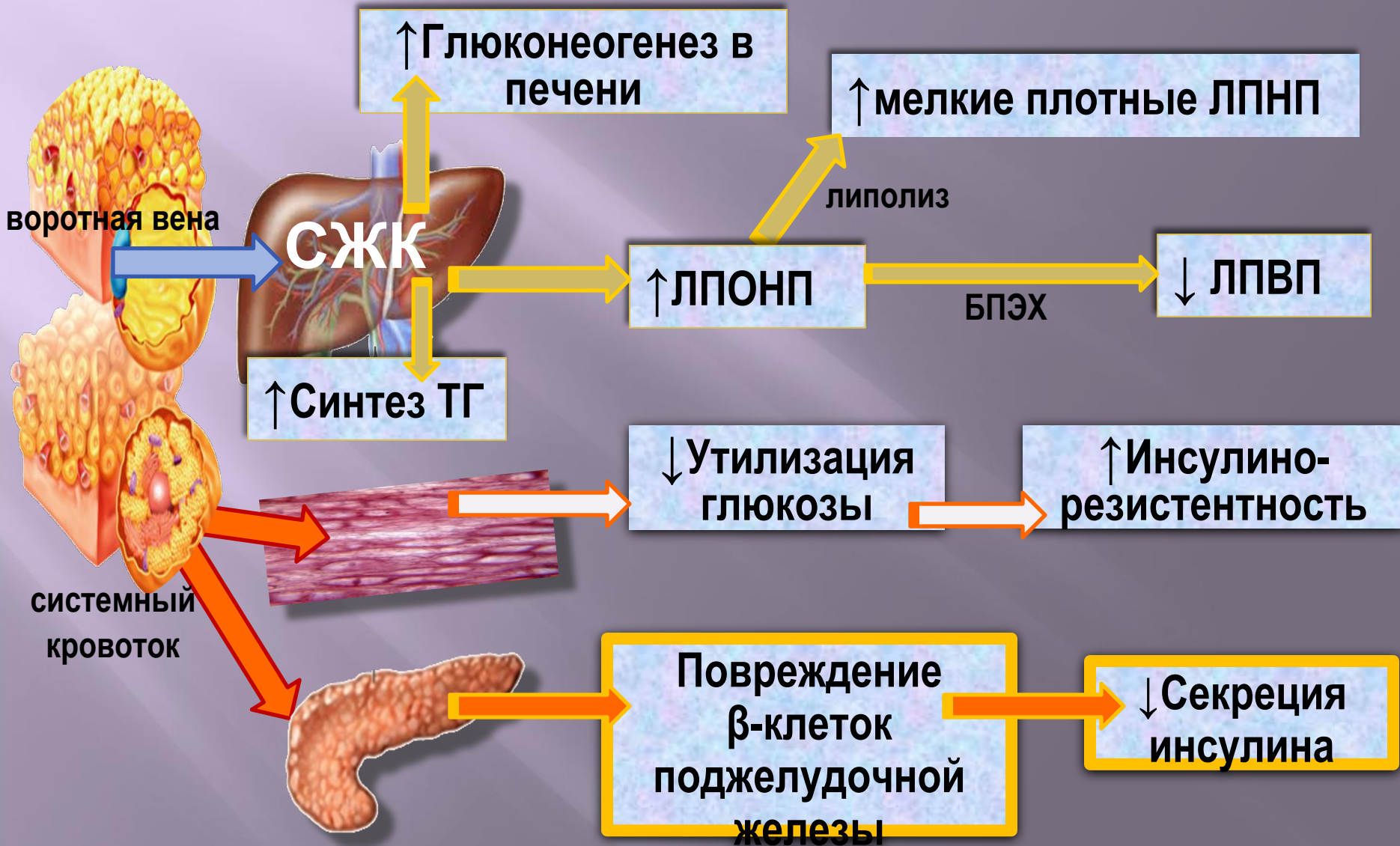
Висцеральный жир

30 млрд.  
адипоцитов

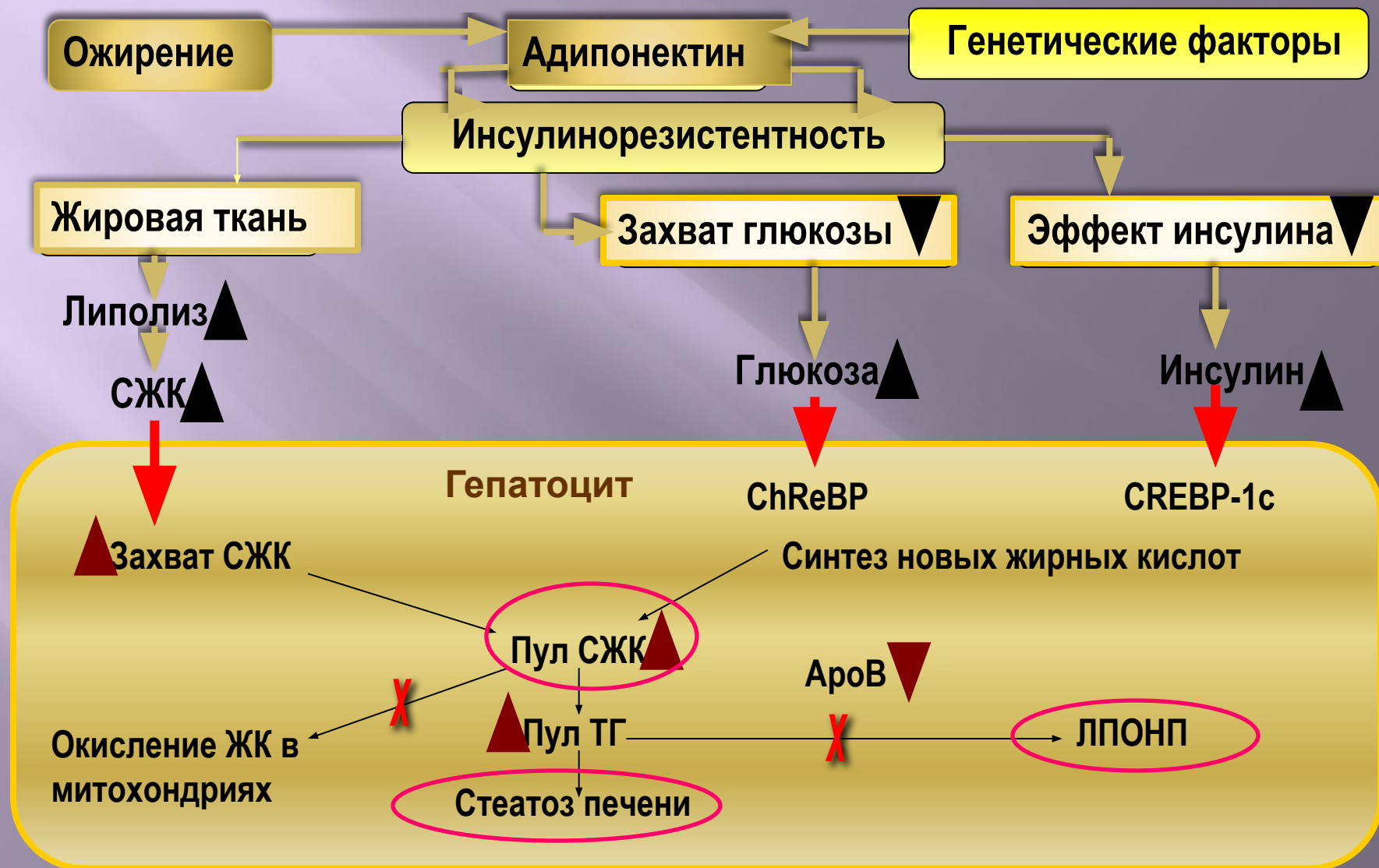
- Обладает эндокринной и паракринной функциями
- Секретирует **протеин Bc1-2** – нейрональный апоптоз-ингибирующий протеин.
  - Стимулирует секрецию **лептина** (регулятор пищевого поведения).
  - Секретирует вещества повышающие протромботические свойства крови (**ингибитор активности плазминогена-1, ангиотензиноген**).
  - Секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину (**лептин, ФНО- $\alpha$ ↓, адипонектин↑**)
  - Стимулирует синтез провоспалительных интерлейкинов (**ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6**).
  - Секретирует пептиды, регулирующих сосудистый тонус и водно-электролитный обмен (**ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент, ренин и ангиотензин I и II, а также их рецепторы**).
  - Секретирует адипонектины (**адипонектин, резистин, апелин, висфатин**)

**Развитие инсулинорезистентности определяет масса висцерального жира, но не общая масса тела. (Randle R., 1963)**

# Схема патогенеза метаболического синдрома



# Развитие жировой инфильтрации печени и дислипидемии



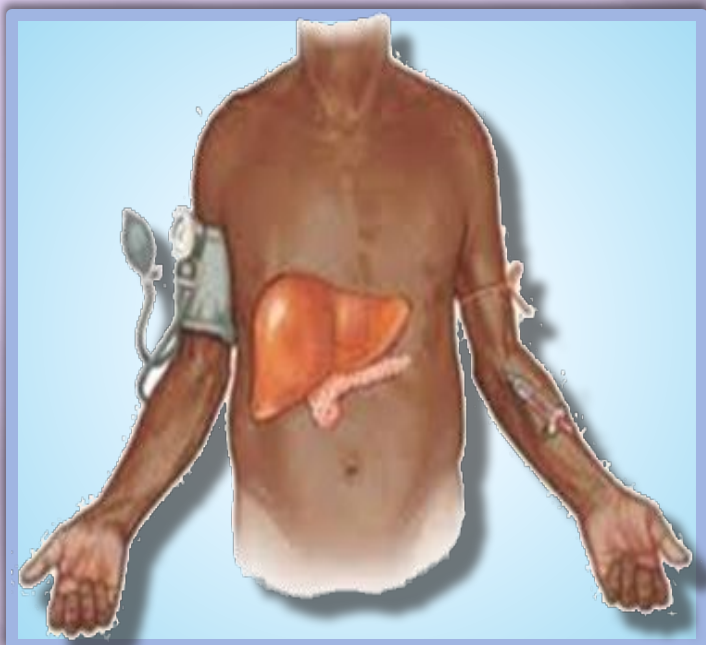
# Печень в континууме метаболического синдрома



**Печень  
орган-мишень.  
Орган –  
инициирующий  
атерогенную  
дислипидемию**

- Участие в обмене глюкозы ( гликогенолиз и глюконеогенез).
- Участие в обмене липидов (утилизация СЖК, синтез триглицеридов, липопротеинов разной плотности)
- Входные ворота для СЖК, образующихся в висцеральной жировой ткани.  
Место реализации всех негативных процессов, формирующихся в висцеральной жировой ткани  
Орган мишень инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии  
Площадка биотрансформации лекарственных средств, применяющихся для лечения МС.  
Изменение печени при МС увеличивает риск лекарственного поражения печени.  
Необходимость учета морфо-функционального состояния при выборе лекарственного лечения МС.
- Необходимость учета функционального состояния печени в профилактике и снижения риска сердечно-

# Почему НАЖБП и ССЗ рассматриваются как цепь последовательных событий ?



- НАЖБ развивается у 90% больных с морбидным ожирением
- НАЖБ диагностируется у больных с ИБС и АГ в 65%
- НАЖБП у больных с СД-2 выявляется в 76%
- НАЖБП обнаруживается у 88% с дислипидемией
- НАЖБП ограничивает возможности адекватной терапии ССЗ
- Основные патогенетические механизмы атерогенеза формируются на уровне гепатоцита.

# Гепатоцит- первая скрипка в симфоническом оркестре метаболического синдрома



- Связывает «гепатотоксичные» СЖК печеночным СЖК - связывающим белком.
- Осуществляет синтез необходимых для метаболизма липидов ферментов, липопротеинов.
- Эстерифицируют СЖК с образованием триглицеридов.
- Синтезируют ЛПОНП и аполипопротеин В
- Секретирует ЛП-липазу ,которая превращает ЛПОНП в ЛПНП, которые, подвергаясь различным модификациям, превращаются в атерогенные мелкие плотные окисленные частицы ЛПНП.

# Настройщики инструментов метаболического оркестра



- Стабилизация клеточных мембран гепатоцитов.
- Подавление апоптоза гепатоцитов.
- Снижение продукции провоспалительных цитокинов в печени.
- Ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста фибробластов.
- Снижение синтеза холестерина в печени.
- Снижение всасывания холестерина в кишечнике.

- Предупреждение перехода стеатоза печени в стеатогепатит
- Замедление развития цирроза печени
- Повышение эффективности гиполипидемической терапии



- снижение реабсорбции желчных кислот в кишечнике с последующей активизацией гепатоцитарной 7- $\alpha$  гидроксилазы, стимулирующей образование желчных кислот из холестерина.





Спасибо  
за  
внимание