



# Метаболический синдром и НАЖБП в современных условиях.

## Актуальность коморбидности.

**Вейцман**

**Инна Александровна**

*Практикующий Врач- эндокринолог  
Высшей категории  
Кандидат медицинских наук  
Доцент кафедры госпитальной  
и поликлинической терапии  
С курсом эндокринологии АГМУ*

**Моб. Тел 8 9130282541**

**E- mail: inna\_veits@mail.ru**



# Концепция семинара.

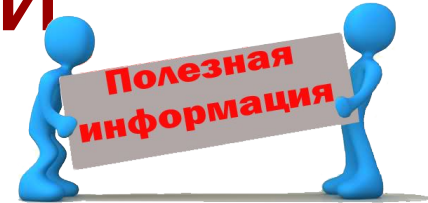
Как много мы  
знаем,  
И как мало  
мы понимаем.

• *А. Эйнштейн*



- Мир меняется с каждой прочитанной книгой,
- Просмотренным фильмом,
- Эффективным семинаром...

# Модули информации



- I – Значимость и актуальность метаболического синдрома в современном обществе
- II - новый формат «срочности» лечения МС- не допустить осложнений
- III- Печень как орган мишень при МС
- IV Ожирение как фатальный «мост» между патологией печени и сердца
- V - Лечение « верхушки» метаболического айсберга или ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- **Значимость и актуальность  
метаболического синдрома в  
современном обществе**

# Метаболический синдром - день сегодняшний

- **Метаболический синдром объединяет специфические факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, **основой патогенеза его развития является инсулинорезистентность**.**
- « Два пишем - три в уме»



# Критерии диагностики МС

## Основной признак:

Центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин

## Дополнительные критерии:

- Артериальная гипертензия (АД  $\geq$  130/85 мм.рт.ст.)
- Повышение уровня ТГ ( $\geq$  1,7 ммоль/л)
- Снижение уровня ЛПВП-хс ( $<$  1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$  1,2 ммоль/л у женщин)
- Повышение уровня ЛПНП-хс  $>$  3,0 ммоль/л
- Гипергликемия натощак (глюкоза плазмы натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л)

**Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования метаболического синдрома**

# КТО?¹



ИМТ=25,0-29,9  
Лишний вес



ИМТ ≥ 30,0  
Ожирение



\*На изображениях представлены гипотетические пациенты.

**Внешние признаки  
Инсулинорезистентности.**

Acantosis nigricans – синдром «грязной  
шеи», «Грязных локтей»



Acantosis nigricans



- **Новый формат «срочности»  
лечения!**
- **МС- не допустить осложнений!**

# Преференции врача - ВРЕМЯ!

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ  
НЕ РАЗВИВАЕТСЯ В ОДНОЧАСЬЕ!

-Имеется стадийность развития, требующая  
времени!

**ВЫВОД:** своевременная диагностика  
нарушений,

Адекватная терапия,  
приводят к **ОБРАТИМОСТИ!**

**ЦЕЛЬ**  
**лечения метаболического**  
**синдрома:**  
**Не допустить осложнений**

- Стеатигепатита и цирроза
- Сахарного диабета 2 типа
- Инфаркта миокарда
- ОНМК
- Рака

## Ключевые факторы развития осложнений¹

### 1. Инсулинорезистентность

- ↑ Выработка глюкозы
- ↑ Расщепление жировой ткани

### 2. Атерогенная дислипидемия

- ↑ Триглицериды
- ↓ ЛПВП
- ↑ ЛПОНП
- ↑ Постпрандиальная липемия

### 3. Развитие воспаления

- ↑ Оксидативный стресс
- ↑ СРБ (С-реактивный белок)
- ↑ ИЛ-6 (интерлейкин-6)
- ↑ ФНО-α (фактор некроза опухоли-α)
- ↑ Реактивный кислород

### 4. Гиперкоагуляция

- ↑ Гипофибринолиз
- ↑ Фибриноген
- ↑ Фактор свертываемости VIII
- ↑ ИАП-1

### 5. Вторичная артериальная гипертензия

- ↑ Ангиотензиноген
- ↑ Эндотелин-1

# 5

## РОССИЯ ЗАНИМАЕТ 5 МЕСТО ПО УРОВНЮ ОЖИРЕНИЯ

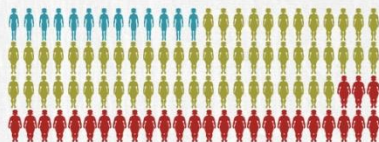
### 54%

МУЖЧИН СТРАДАЮТ ОТ ЛИШНЕГО ВЕСА



### 59%

ЖЕНЩИН ИМЕЮТ ЛИШНИЙ ВЕС



### 15%

СТРАДАЮТ ОТ ОЖИРЕНИЯ

### 28,5%

СТРАДАЮТ ОТ ОЖИРЕНИЯ

## КАКИЕ БОЛЕЗНИ РАЗВИВАЮТСЯ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ:

### 41%

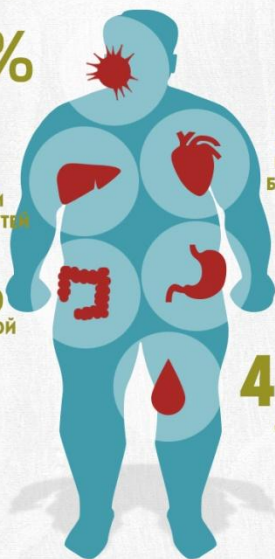
РАК

### 64%

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДАЩИХ ПУТЕЙ

### 74%

БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ



### 23%

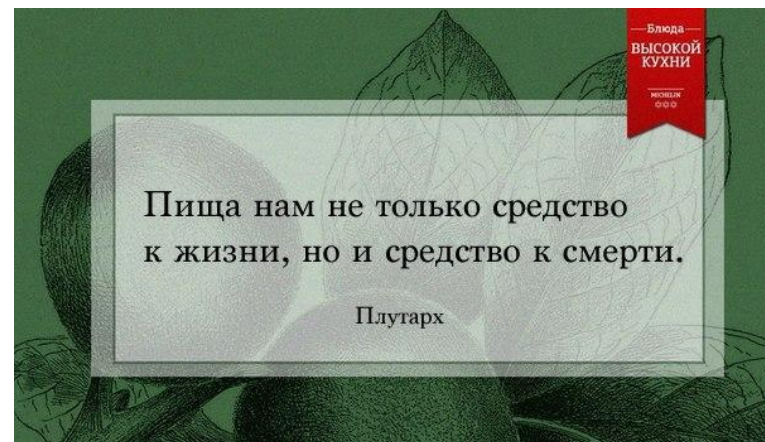
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРЦА

### 70%

ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВОДА

### 44%

ДИАБЕТ



- **Печень как орган мишень при МС**

# Печень - орган –мишень при метаболическом синдроме.

- НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – НАЖБП:
- болезнь, при которой внутри печеночных клеток и между ними в печени откладываются жирные кислоты и нейтральный жир, развивается гепатит и общее воспаление

# НАЖБП – печеночное проявление метаболического синдрома.



- Морфологические изменения при НАЖБП



КТО?¹



ИМТ=25,0-29,9  
Лишний вес



ИМТ ≥ 30,0  
Ожирение

ЧТО?¹

УЗИ печени



Должно стать рутинной практикой для пациентов группы риска (EASL - 2016)¹

УЗИ-изменения печени, характерные для стеатоза:

- повышенная эхогенность печени по сравнению с корой правой почки
- плохая визуализация диафрагмы, сосудистого рисунка и задней части правой доли печени⁴

+

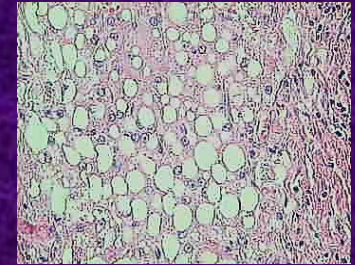
Ферменты печени



# Предикторы прогрессирования НАЖБП :



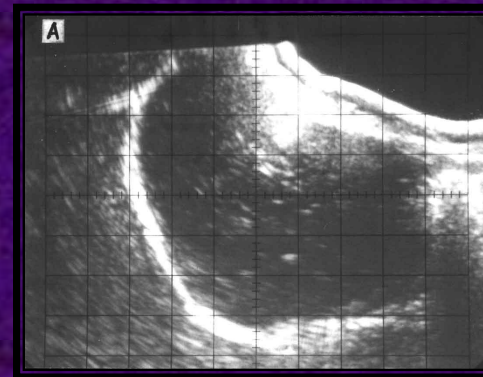
- Пожилой возраст
- Морбидное ожирение
- Метаболический синдром
- Сахарный диабет 2 типа



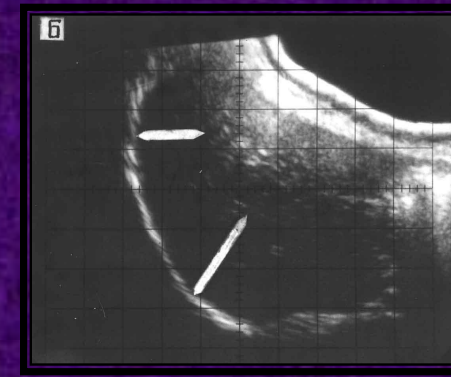
## Лабораторные маркеры НАЖБП

- Повышение АСТ в 2-10 раза
- Повышение АЛТ в 2-3 раза
- АСТ/АЛТ >3 (32% больных)
- Гипербилирубинемия  
25-35 ммоль/л (15% больных)
- ЩФ < 2 норм (40-60% больных)
- с-м системного воспаления  
(15-30% больных)
- Гиперлипидемия  
(80% больных)

Ультразвуковое исследование печени- метод выбора для первичной диагностики НАЖБП.



А. Продольный срез печени по средне-ключичной линии, выполненный в режиме усиления эхосигналов по глубине



Б. Тот же срез, выполненный в отключенном режиме усиления (столб затухания эхосигналов и пиния

## DIREG 2: результаты

### Распространенность НАЖБП:

- **НАЖБП диагностирована у 37,3%,**
- НАСГ-24,4%

### По сравнению с DIREG (2007):

- НАЖБП 27,0%, НАСГ - 16,8%
- Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова, Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2, РЖГК, 2015, 6, 31-41

О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин, Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903), РЖГК, 2014, 4, 32-38

АО "Санофи Россия"

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22

Тел.: (495)721-14-00, факс:(495)721-14-11

[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

SARU.PCH.16.02.0172

НАЖБП – печеночное проявление  
метаболического синдрома.

- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ изменения при  
НАЖБП

- ПЕЧЕНЬ – как эндокринный орган !

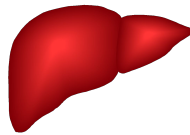
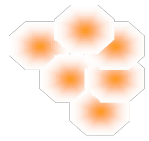
# НАЖБП отражает системные нарушения в

1) утилизации глюкозы и жира

2) распределении жировой ткани - печень "принимает" функции бурой жировой ткани как резервуара энергии (микровезикулярный стеатоз) и белой жировой ткани (макровезикулярный стеатоз) с синтезом целого спектра перилипидов и развитием

ЛИПОТОКСИЧНОСТИ\*, \*\*.

органы-мишени  
инсулинорезистентности:  
скелетные мышцы  
жировая ткань  
печень:



**ПРО**гипергликемические,  
**пр**овоспалительные и  
**про**фибротические факторы

**АНТИ**гипергликемические  
и **пр**отивовоспалительные  
факторы

+/- Лептин

↑ Резистин

↑ TNF-α

↑ IL-6

? Ретинол-  
связывающий  
протеин

Адипонектин

Адипонектин

?

**НАЖБП** \*\*\*

?  
Оментин

\*\* Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. Diabet Med. 29(9):1098-107.

\*\*\* Tsochatzis E.A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. Mediators Inflamm. 2009; 831670.



# Гепатоцит в условиях метаболической атаки

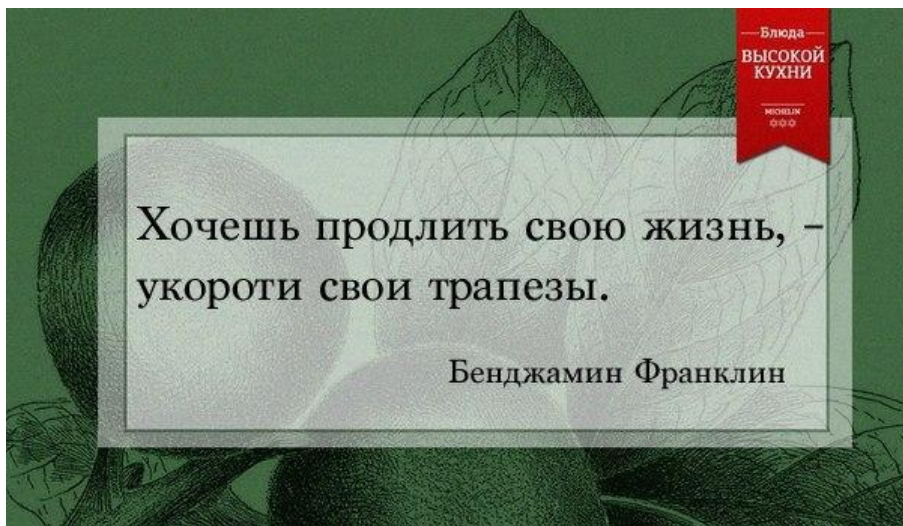
- **клеточные мембраны перенасыщаются холестерином,**
- **“вязкость и текучесть” мембран снижается**
- **нарушается функция наружной и всех внутриклеточных мембран гепатоцита**

# НАГЛЯДНО... ( ассоциация)





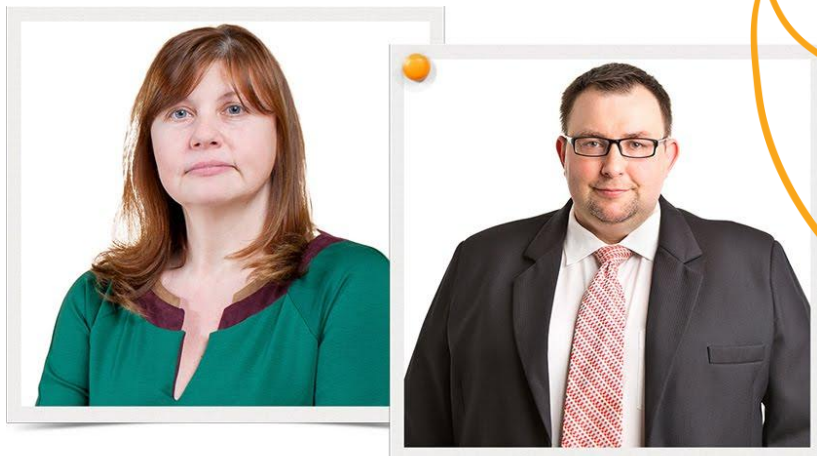
# Лечение НАЖБП: модификация питания и образа жизни: Важно - комплексный подход!



# Что делать?

Эссенциале®  
форте Н 

## ① Изменение образа жизни<sup>1</sup>



Снижение веса на 7-10%



Правильное питание —  
«средиземноморская» диета

## ② Эссенциале® форте Н<sup>2</sup>



2 капсулы  
3 раза в день

**Эффективность  
доказана<sup>3</sup>**



\*На изображениях представлены гипотетические пациенты.

# Важно - БЕЗОПАСНОСТЬ и ЭФФЕКТИВНОСТЬ лечения!

- **Без жировых запасов человек нежизнеспособен.**
  - Парадокс? Нет, аксиома!
  - **Функции жировой ткани:**
    - Энергосубстрат
    - Элемент клеточных мембран
    - Участник терморегуляции
    - Источник ВСЕХ половых гормонов
    - Депо жирорастворимых витаминов (Д, Е, А)

# ЖИРЫ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

## Насыщенные жирные кислоты.

Твердые сыры, сливочное, пальмовое и кокосовое масла, а также жирные мясные продукты.

## Мононенасыщенные жирные кислоты.

Оливковое и рапсовое масла, авокадо, орехи, семечки (они также содержат незаменимые полиненасыщенные

## Транс-изомеры жирных кислот.

Твердые маргарины, пирожные, пироги, печенье и чипсы.



## Полиненасыщенные жирные кислоты.

Растительные масла, рыбий жир и жирная рыба. Незаменимые жирные кислоты составляют два семейства:

## Омега-6 на основе линолевой кислоты.

Оливковое и подсолнечное масла.

## Омега-3 на основе линоленовой кислоты.

Соевые бобы, рапсовое масло, грецкие орехи, жирная рыба (сардины, скумбрия и лососевые).



# МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

Важно - комплексный подход!

- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:
- Снижение инсулинорезистентности - метформин

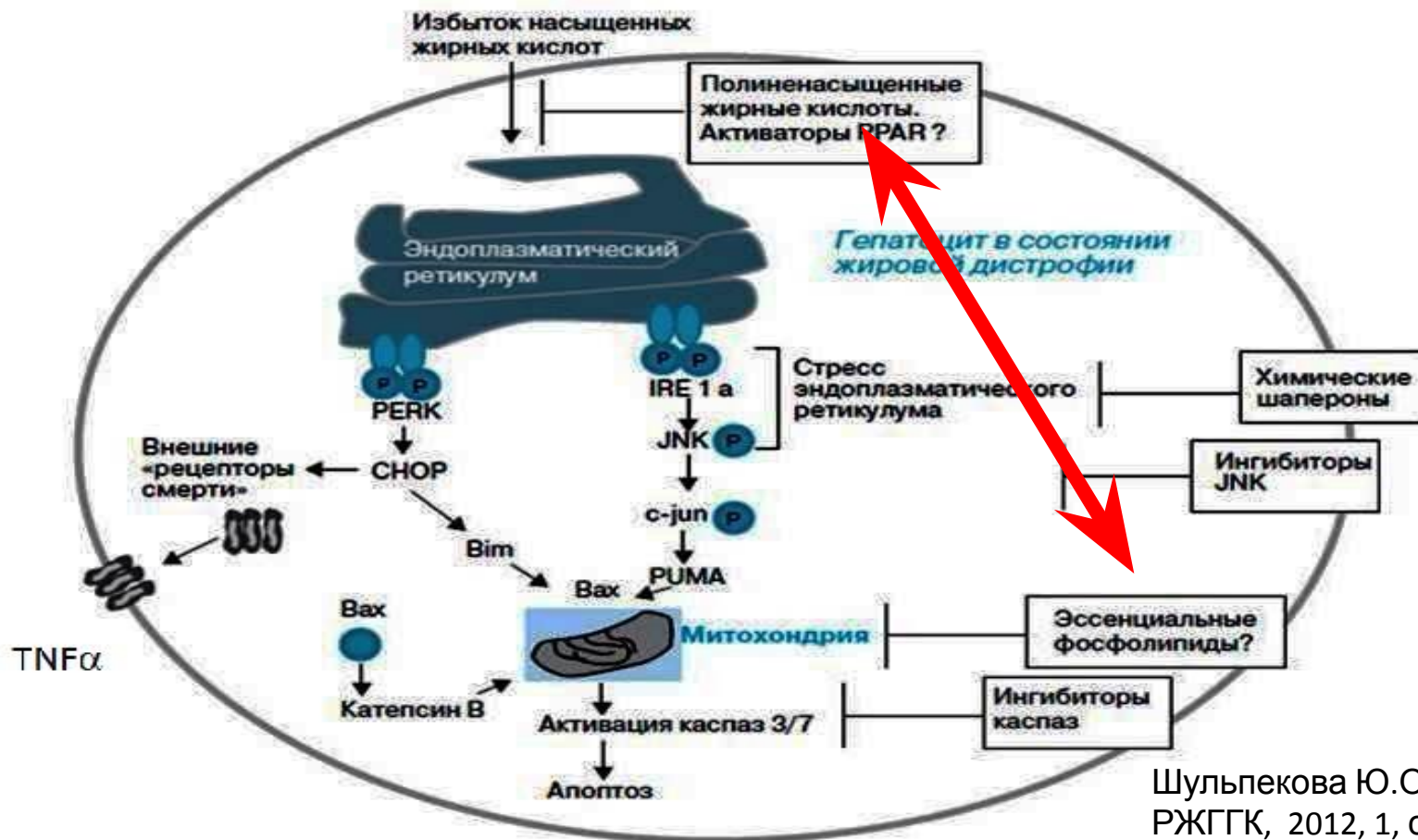
NB! противопоказан при АЛТ, АСТ > 3 норм,  
не влияет на гистологию печени)

## ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

(ЭФЛ - Эссенциале форте)

# При НАЖБП ЭФЛ и $\omega$ -3,6 ПНЖК:

- 1) уменьшают стресс эндоплазматического ретикулума и митохондрий, уменьшают липотоксичность;
- 2) блокируют ранний апоптоз гепатоцитов;
- 3) корректируют; корректируют дислипидемию \*, \*\*



Шульпекова Ю.О.  
РЖГГК, 2012, 1, стр 56.



# Эссенциале оригинальный референтный препарат

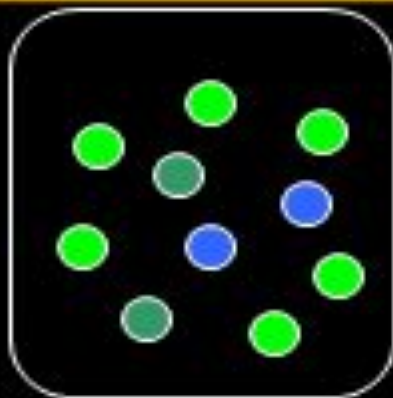
ЭФП

## Этапы производства эссенциальных фосфолипидов = Эссенциале форте Н

Сырой лецитин

Обезжиренный лецитин

ЭФЛ высокой очистки



Масло	35 – 40 %	< 2 %	< 10 %
Гликолипиды, углеводороды	11 – 17 %	20 %	< 10 %
Фосфолипиды	30 – 43 %	80 %	80 %
Фосфатидилхолин	10 – 15 %	25 %	75 %

Вода, свободные жирные кислоты, токоферол и т.д.



# Показания к применению Эссенциале форте Н

- Хронические гепатиты
- Цирроз печени
- Жировая дистрофия печени различной этиологии
- Токсические поражения печени
- Алкогольный гепатит
- Нарушения функции печени при других соматических заболеваниях
- Токсикоз беременности
- Профилактика образования желчных камней
- Псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии)
- Радиационный синдром

ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ возможен прием  
с 12 лет !!!

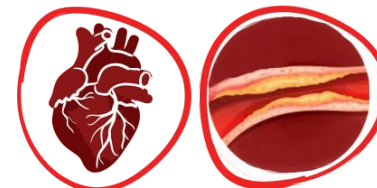


КТО?<sup>1</sup>



Эссенциале®  
форте Н 

Зачем?<sup>2,3</sup>



**НАЖБП**

увеличивает смертность  
от сердечно-сосудистых  
заболеваний в 2 раза<sup>1,3</sup>

Независимо от других факторов риска\*



SARU.PCH.16.06.0913



\*На изображениях представлены гипотетические пациенты.

- **Ожирение как фатальный «мост»  
между патологией печени и  
сердца**

# НАЖБП играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний с возможным развитием летальных осложнений<sup>1</sup>

Эссенциале®  
форте Н 



## Ключевые факторы развития осложнений



**НАЖБЛ МОЖЕТ ВНОСИТЬ НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ  
ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЛЕТАЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОЭТОМУ ЯВЛЯЕТСЯ НЕЗАВИСИМЫМ\*  
ФАКТОРОМ ПОВЫШЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ССЗ<sup>1</sup>**

Эссенциале®  
форте Н 



### Сердечно-сосудистые заболевания:

- Атеросклероз
- Аритмии сердца
- Гипертрофия миокарда
- Склероз аортального клапана
- Вторичная артериальная гипертензия
- Хроническая сердечная недостаточность

\*Независимо от других сопутствующих заболеваний.





## УБЕДИТЕЛЬНЫЙ АРГУМЕНТ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### Влияние Розувастатина 10 мг на уровень АЛТ и АСТ<sup>1</sup>



Адаптировано из «1»

$p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями



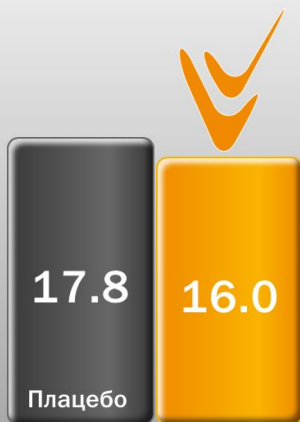
**РОЗУВАСТАТИН приводит к значимому снижению уровней  
АЛТ и АСТ у пациентов с нежировой болезнью печени (НЖБП)**



# МОЩНЫЙ АРГУМЕНТ ДЛЯ ДОЛГОЙ ЖИЗНИ

## РОЗУВАСТАТИН ПО БЕЗОПАСНОСТИ СОПОСТАВИМ С ПЛАЦЕБО<sup>1,2</sup>

Частота нежелательных  
явлений, %



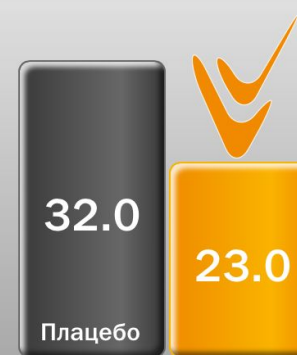
Адаптировано из: «J. Shepherd et al. Safety of Rosuvastatin // Am J Cardiol 2004;94:882-888»

Количество случаев – пациенты  
с побочными явлениями

Увеличение  
АЛТ > 3 раза



Удвоение  
креатинина



Адаптировано из: «Kjekshus J et al. Rosuvastin in Older Patients with Systolic Heart Failure N Engl J Med 2007;357:2248-2261»







## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ РОЗУВАСТАТИНА

*Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов<sup>1,2</sup>*

### 5 мг

*Пациенты с предрасположенностью к миопатии и пациенты монголоидной расы.*

*Дозировка для умеренной терапии:  
Снижение ХС-ЛНП  
30-50%*

### 10 мг

*Обычно рекомендуемая стартовая доза*

*Дозировка для умеренной терапии:  
Снижение ХС-ЛНП  
30-50%*

### 20 мг

*Выраженная гиперхолестеринемия, необходимость достижения более низких целевых уровней ЛНП.*

*Дозировка для высокоинтенсивной терапии: Снижение ХС-ЛНП  $\geq 50\%$*

### 40 мг

*При приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень Холестерина.*

*Дозировка для высокоинтенсивной терапии: Снижение ХС-ЛНП  $\geq 50\%$*



**• Лечение « верхушки»  
метаболического айсберга или  
ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА**

# «Айсберг» метаболического синдрома

СД-2  
НТГ и/или НГН



*СД-2/НТГ/НГН: верхушка айсберга  
метаболического синдрома*

# В фокусе – сахарный диабет 2 типа ДЕФЕКТ СИНТЕЗА ИНСУЛИНА

- **ГЛИМЕПИРИД (амарил)**- стимулятор В -  
клетки

# Амарил® стимулирует секрецию инсулина, обратимо связываясь с рецепторами СМ

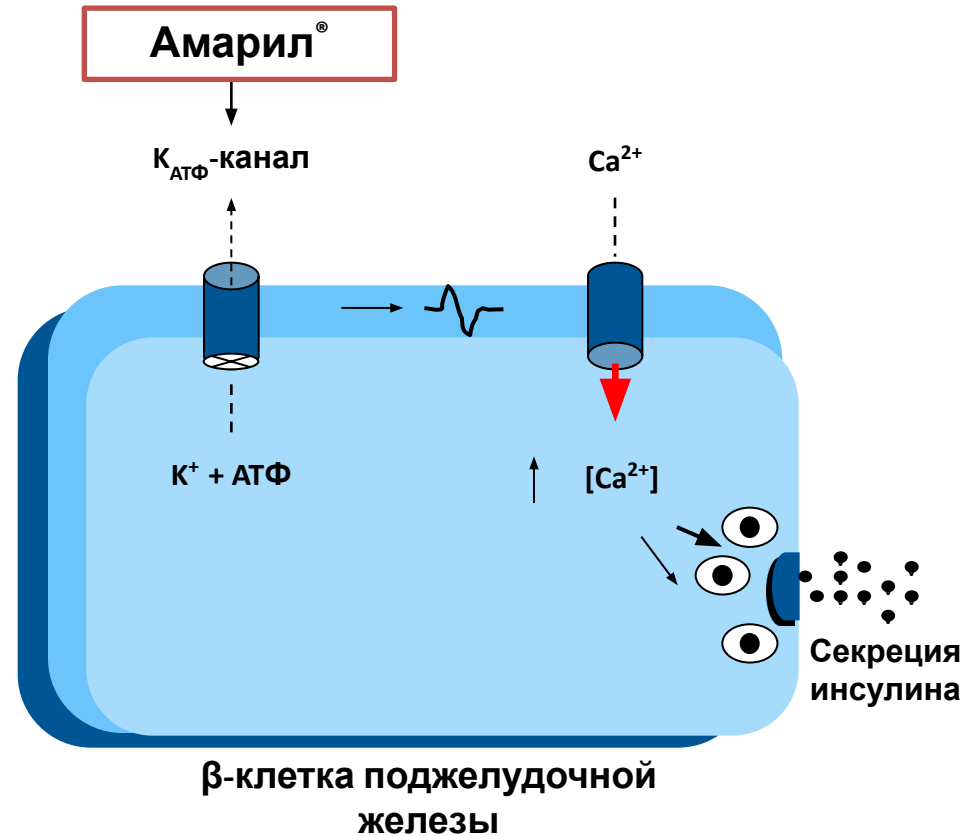
Амарил® связывается с рецепторами СМ на  $\beta$ -клетках

Закрытие АТФ-чувствительных  $K^+$  каналов

Повышенный приток  $Ca^{2+}$

Содержащие инсулин секреторные гранулы перемещаются к поверхности клетки

Высвобождение инсулина<sup>2</sup>

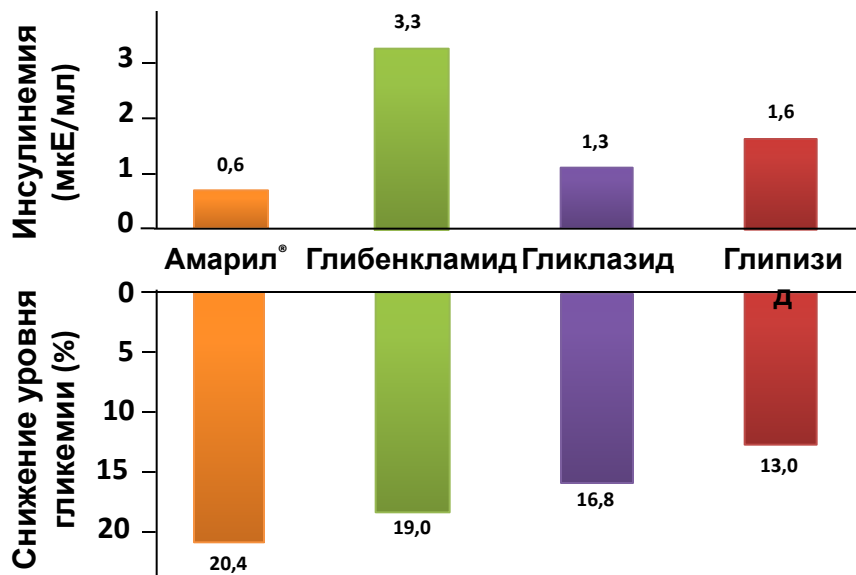


Амарил® обратимо связывается с рецепторами сульфонилмочевины, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины<sup>1,2</sup>

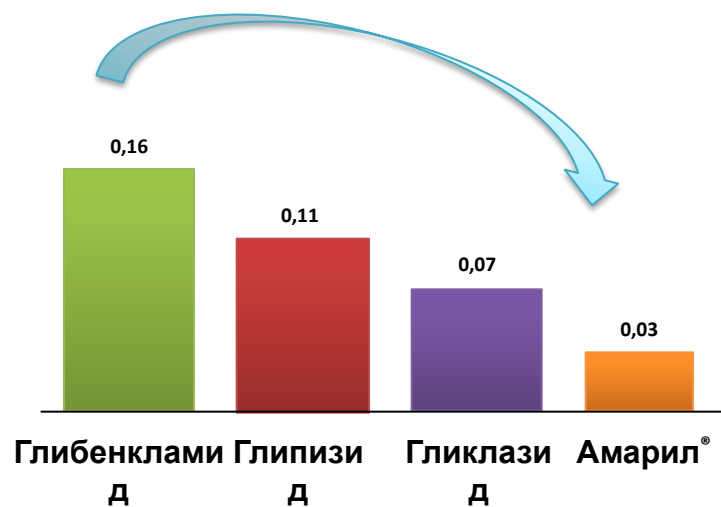
# Соотношение между уровнем секреции инсулина и уровнем снижения гликемии на фоне применения ПСМ

- Возможность назначения глимепирида пациентам с СД 2 типа на ранних этапах заболевания: сохранность резервов  $\beta$ -клеток

Среднее значение инсулинемии и уровня снижения гликемии



Соотношение между уровнем секреции инсулина и уровнем снижения гликемии



# Внепанкреатические эффекты глимепирида: влияние на инсулинорезистентность

- Увеличение транслокации транспортеров глюкозы GLUT4 из микросом низкой плотности к плазматической мембране в клетках жировой и мышечной ткани<sup>1</sup>
- Увеличение числа транспортеров глюкозы GLUT4 и утилизации глюкозы в мышечной ткани *in vivo*<sup>2</sup>
- Увеличение активности гликогенсинтетазы и содержания гликогена в печени *in vivo*<sup>2</sup>
- Увеличение периферического захвата глюкозы<sup>1,2</sup> и инсулино-миметический эффект<sup>1</sup>

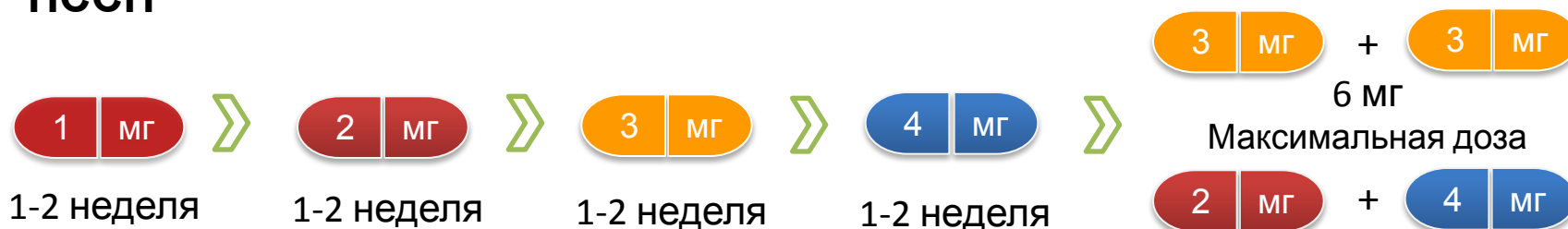
1. Müller & Wied. *Diabetes*. 1993;42: 1852-1867;

2. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jul;10(7):596-600

3. *Williams Textbook of Endocrinology*

# Удобство применения

Старт терапии/ Добавление к метформину/ Перевод с другого ПССП\*



- Легкость инициации терапии: стартовая доза всегда 1 мг
- Удобство выполнения назначений: прием всегда 1 раз в сутки
- Удобство подбора дозы: разнообразие форм выпуска (1, 2, 3, 4 мг) – прием 1 таблетки
- Цветовая гамма таблеток/упаковок: уверенность в правильном приеме
- Титрация дозы: 1 раз в неделю под контролем уровня гликемии

\*ПССП- Пероральный сахароснижающий препарат

1. Инструкция по применению препарата Амарил;

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД,

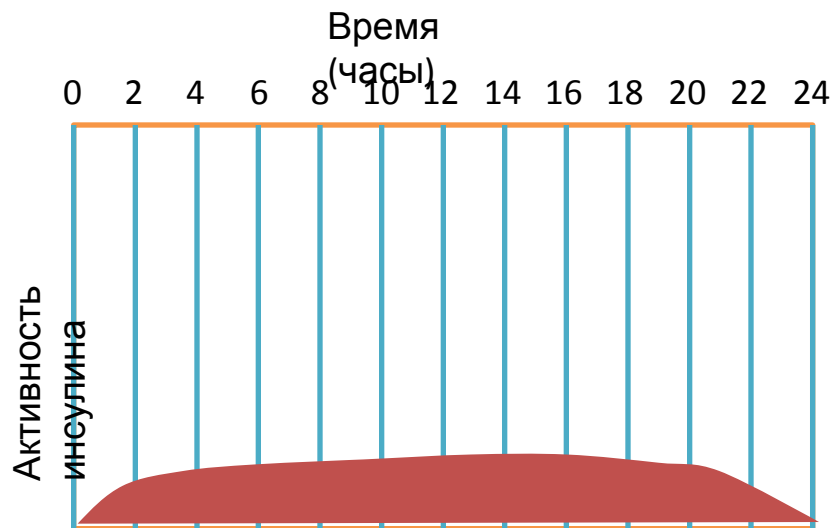
под ред. И.И.Дедова, М.В. Шестаковой, 4-ый выпуск, Москва, 2009



# При прогрессировании СД 2 типа инсулин длительного действия

Базальный

- Пример: Инсулин гларгин (Лантус)



Начало действия

• 2–4 часа

Пик

• Нет пика

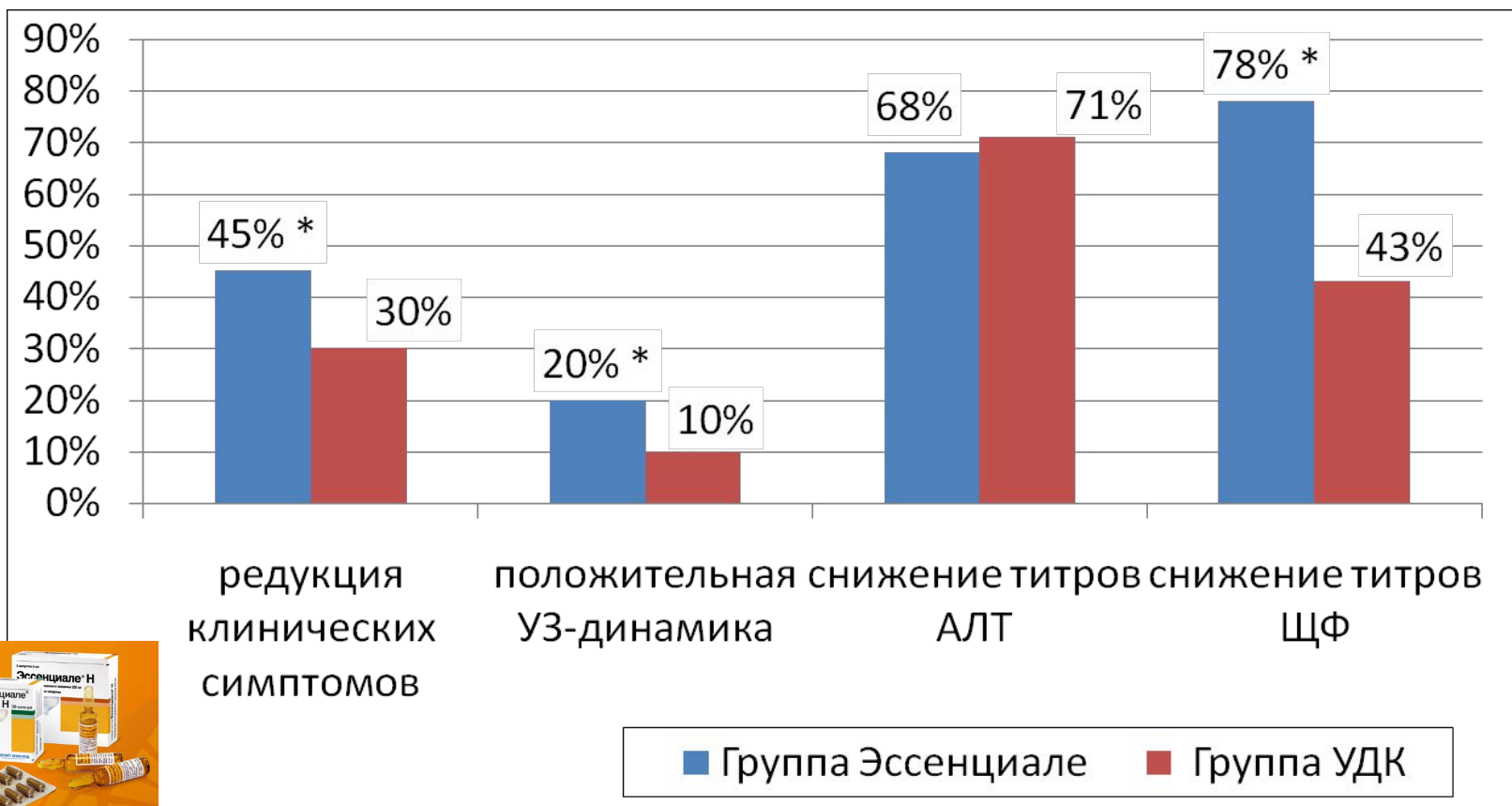
Длительность

• 20–24 часа



Лантус: Инъекция один раз в сутки

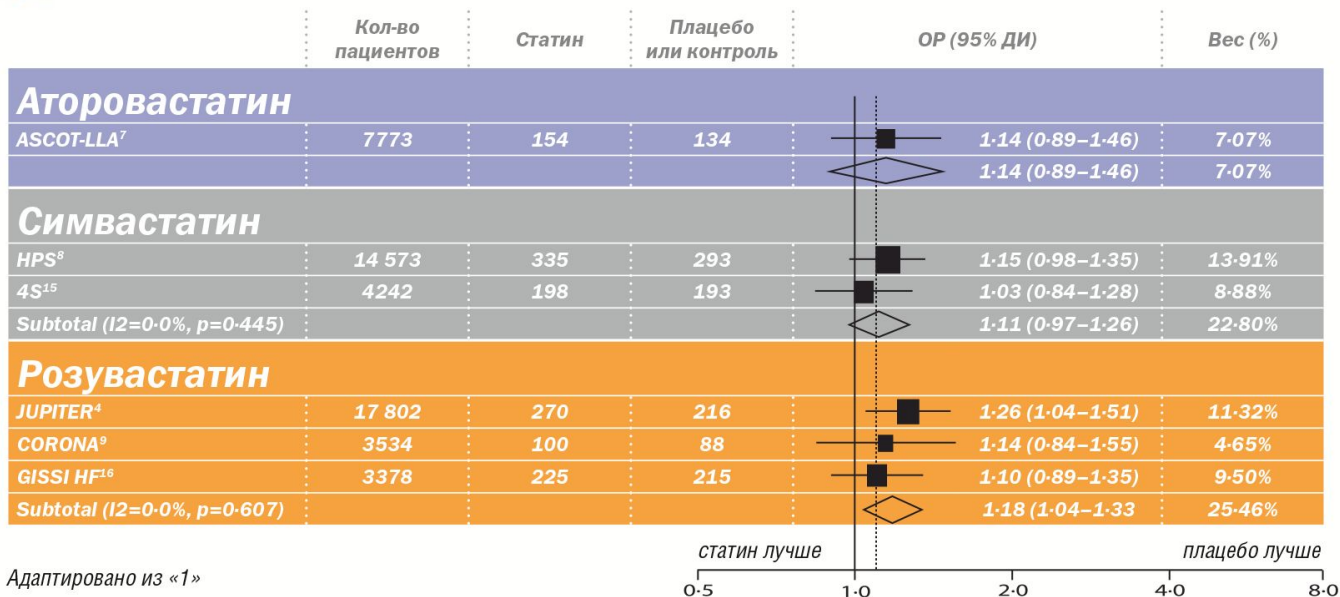
При НАЖБП у больных сахарным диабетом/ожирением терапия Эссенциале форте Н в течение 12 недель была более эффективной, чем терапия урсодезоксихолевой кислотой как в отношении улучшения клинических и лабораторных симптомов, так и в отношении улучшения ультразвуковой картины печени **Базальный\***



\* Arvind N, Savaikar P, Rajkumar JS: Therapy for NAFLD – a comparative study of essential phospholipids vs.ursodeoxycholic acid. Ind J Clin Pract, 2006, 16, 21–24.



## УБЕДИТЕЛЬНЫЙ АРГУМЕНТ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



**АТОРВАСТАТИН И РОЗУВАСТАТИН НЕЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЮТ  
РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА<sup>1</sup>**



**Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний  
на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета<sup>2,3</sup>**

# Резюмируя...

Базальный

- Метаболический синдром – бич современного общества
- Метаболический синдром - высокая коморбидность
- Метаболический синдром требует персонифицированного и комплексного подхода в лечении
- Эффективное лечение метаболического синдрома возможно только командой специалистов ( терапевт- эндокринолог – гастроэнтеролог – кардиолог и др.)



上医医未病之病  
中医医将病之病  
下医医已病之病

~ 黄帝内经 ~

Профилактика  
всегда лучшее

лечение

Лучшие врачи предотвращают заболевание  
Средние врачи лечат заболевание в его начале.  
Низшие врачи лечат заболевание в его разгаре.

--Хуанг Ли Най-Чинг (2600 ДНЭ, Первый китайский медицинский текст)