

Лизогуб В.Г.,
Туркевич В.М.,
Волошина О.О.,
Долинина О.В.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. У статті викладені сучасні погляди на патогенетичні механізми метаболічного синдрому. Подані основні напрямки лікування та профілактики даного стану та його ускладнень.

Визначення. Метаболічний синдром (МС) – це комплексний фактор ризику, що виникає на фоні інсулінорезистентності і супроводжується ожирінням та порушенням функції жирової тканини [1]. МС підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету (ЦД), жирової хвороби печінки та деяких онкозахворювань. Клінічними проявами цього синдрому можуть бути артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (HDL-C), і абдомінальне ожиріння. Відповідно до діючих керівних рекомендацій, переглянутих у 2005 році Національним інститут серця, легенів та інститутом крові (NHLBI), Американською асоціацією серця (AHA), [2] метаболічний синдром діагностується при наявності у пацієнта 3 з наступних 5 ознак:

1. Рівень глюкози ≥ 100 мг / дл, $\geq 5,5$ ммоль/л (або прийом препаратів для зниження цукру крові)
2. АТ $\geq 130/85$ мм рт.ст. (або отримання антигіпертензивної терапії)
3. Тригліцериди ≥ 150 мг / дл, $\geq 8,3$ ммоль/л (або прийом препаратів для нормалізації ліпідного спектру)
4. ХС ЛПВЩ < 40 мг/дл, $< 2,2$ ммоль/л у чоловіків або < 50 мг/дл, $< 2,8$ ммоль/л у жінок
5. Окружність талії ≥ 102 см (40 дюймів) у чоловіків і ≥ 88 см (35 дюймів) у жінок; у американців азіатського походження ≥ 90 см у чоловіків (35 дюймів) і ≥ 80 см у жінок (32 дюйми)

Численні дослідження свідчать про те, що пацієнти із вищеперахованими діагностичними критеріями, мають більш високий ризик розвитку ЦД та ІХС. Крім того, узагальнені дані 37

досліджень за участю більше ніж 170 000 пацієнтів, показали, що МС, подвоює ризик розвитку ІХС [3], збільшує ризик інсульту, жирової хвороби печінки, ЦД [4] і раку [5].

Патофізіологія. Вважається, що МС виникає внаслідок дисфункції жирової тканини та інсулінорезистентності. Порушення функції жирової тканини ізольовано відіграє ключову роль в патогенезі ожирінням та резистентністю до інсуліну [6]. Гіпертрофія адипоцитів, інфільтрація жирової тканини макрофагами призводить до викиду прозапальних цитокінів, а це в свою чергу, сприяє інсулінорезистентності [7]. Поява резистентності до інсуліну є первинним проявом МС [8]. Інсулін сприяє поглинанню глюкози в м'язах, жировій тканині, клітинах печінки, впливає на ліполіз і глюконеогенез в гепатоцитах. Причинами інсулінорезистентності є порушення секреції інсуліну, роботи рецепторів, чутливих до інсуліну, змінений розподіл глюкози та синтез прозапальних цитокінів. Ці порушення, у свою чергу, можуть бути викликані ожирінням і пов'язаним із ним збільшенням вільних жирних кислот, а також порушенням розподілу інсуліну (інсулін накопичується в адипоцитах). Розподіл жирової тканини також має важливе значення у розвитку МС. Вісцеральна ("внутрішньочеревна") жирова тканина корелює із запаленням, в той час як підшкірна жирова клітковина – ні. Є ряд патофізіологічних пояснень, в т.ч. експериментальних спостережень, що жирова тканина великого та малого сальників більш резистентна до інсуліну і постачає в порталний кровотік токсичні вільні жирні кислоти в більшій концентрації [9]. Абдомінальні адипоцити секретують потенційно небезпечні рівні цитокінів, такі як фактор некрозу пухлин α , адипонектин, лептин, резистин та інгібітор активатора тканинного

плазміногену [10]. Пошкодження органа-мішені при МС здійснюється за допомогою множинних механізмів. Окремі захворювання, об'єднуючись ведуть до розвитку МС, а це в свою чергу – до вкрай несприятливих наслідків. Наприклад, артеріальна гіпертензія при метаболічному синдромі спричинює гіпертрофію лівого шлуночка, прогресування захворювань периферичних артерій і ренальну дисфункцію [11].

Крім того, сукупний ризик МС проявляється у порушенні функцій мікроциркуляторного русла, що ще більше посилює резистентність до інсуліну і сприяє гіпертонії [12]. Розвиток ІХС при МС відбувається декількома механізмами. При МС збільшується ризик тромбоутворення, зокрема за рахунок підвищення рівня активатора тканинного плазміногену 1 типу та адипокіна, що викликає ендотеліальну дисфункцію [13]. МС може також збільшувати ризик серцево-судинних захворювань за рахунок зменшення еластичності артерій, появи артеріальної жорсткості [14].

Епідеміологія. МС неупинно поширюється паралельно з епідемією ожиріння, досягнувши розмірів глобальної проблеми людства. Приблизно чверть дорослого населення Європи, за оцінками експертів, мають МС, з аналогічною поширеністю в Латинській Америці. В США, де третина населення має надмірну масу тіла або ожиріння, МС зустрічається серед четвертої частини населення [15]. Порівнюючи дані 1988–1994 р.р. та 1999–2000 р.р., в США поширеність МС серед населення від 20 років і старше зросла з 27% до 32% [16]. МС досягнув розмірів епідемії в країнах Східної Азії, включаючи Китай, Японію та Корею. Поширеність МС в світі коливається в діапазоні від 8–13% серед чоловіків і 2–18% серед жінок в залежності від чисельності населення та діагностичних критеріїв МС, що використовуються. [17, 18, 19] У Японії, Міністерство охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення впровадило скринінгову програму МС. [20] Метаболічний синдром був визнаний найпоширенішою проблемою в багатьох інших країнах світу. [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Той факт, що діагностичні критерії метаболічного синдрому коливаються в різних етнічних групах є доказом варіабельності проявів МС у цих групах. Загальноприйняті критерії діагностики МС були отримані в основному серед кавказької популяції, тому було прийнято рішення змінити деякі критерії для певних популяцій, враховуючи їх етнічні особливості, наприклад, зміни в критерії "окружність талії" у пацієнтів азіатського походження

[27]. У Сполучених Штатах, поширеність МС найбільша серед афро-американців, і особливо серед афро-американських жінок, що обумовлено більш високою поширеністю ожиріння, гіпертонії і діабету в цій групі населення [28]. Крім того, найвища, враховуючи вік, поширеність МС в США зустрічається серед американців мексиканського походження, приблизно 31,9%, в порівнянні з 27% у загальній чисельності населення [29]. МС майже однаково часто зустрічається як серед чоловіків (24%), так і серед жінок (23%). Кардіометаболічний ризик є також приблизно однаково підвищеним в обох групах. [32] Хоча деякі стани підвищують ризик МС серед жінок, а саме: вагітність, вживання комбінованих оральних контрацептивів (КОК), а також синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [30]. МС і СПКЯ мають спільну особливість – інсулінорезистентність [31]. Крім того, спостерігається взаємозв'язок між МС та раком молочної залози, особливо у жінок в постменопаузі [33]. В цілому, поширеність метаболічного синдрому серед жінок поступово збільшується, особливо в дітородному віці [34]. Частота МС зростає з віком: близько 40% серед населення, що досягло 60-ти років [16]. На жаль, МС вже не може розглядатись як "хвороба дорослого населення". Занепокоює той факт, що МС, ЦД 2 типу та ожиріння все частіше зустрічається в педіатричній практиці [35].

Обстеження. Огляд та фізикальне обстеження пацієнта з МС має дуже важливе значення для постановки вищезгаданого діагнозу. Так, абдомінальне ожиріння та підвищений артеріальний тиск – 2 з 5 діагностичних критеріїв МС. Вимірювання та фіксація в медичній документації окружності талії є важливим для пацієнтів з МС. Крім того, зовнішній вигляд пацієнта може допомогти у виявленні інших діагностичних критеріїв. Наприклад, гіперпігментація шкіри пахвових западин, гірсутизм, периферична нейропатія та ретинопатія можуть свідчити на користь інсулінорезистентності. При огляді пацієнтів з дисліпідеміями слід звернути увагу на наявність ксантом або ксантелазмів. Окрім ліпідограми та глікемічного профілю, пацієнтам з МС корисно також визначити гормони щитоподібної залози, печінкові проби, рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c та сечової кислоти. Усі ці показники можуть допомогти діагностувати захворювання, асоційовані з МС. Приміром, гіперурикемія набагато частіше зустрічається у хворих з МС, ніж у загальній популяції, і це, ймовірно, пов'язано з

реакцією на системне заміщення, що виникає при метаболічному синдромі [36]. Також має бути проведено дослідження інших причин або факторів, що можуть погіршити стан пацієнта. Наприклад, розтали сну, пов'язані з лиханням (синдром нічного обструктивного апноє) створюють велику актуальність і є новими факторами ризику розвитку метаболічного синдрому [37]. Труднощі у поясненні зв'язку між синдром нічного обструктивного апноє і МС виникають через неможливість вивчення впливом ожиріння. [38] У будь-якому випадку, якщо у пацієнта виявлено порушення сну, хронічний та / або сонливість в денний час ко-респондент буде подальше обстеження порушень сну, лікування. Лікування МС починається з модифікації способу життя, а саме: зміни в дієті та фізичне навантаження. На сьогодні доповіді Об'єднаного національного комітету з профілактики, діагностики, оцінки та лікування високого артеріального тиску (JNC-7) для досягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст. та <130/80 мм рт. ст. у пацієнтів з цукровим діабетом та МС) рекомендовано вживати превалу інгібіторам ангіотензину перетворюючого ферменту (АПФ) і блокаторам рецепторів ангіотензину (BRA), а не ліуретикам або бета-блокаторам. [39]

Рекомендації щодо лікування підвищених холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП) включають всі відомі статини в дозуванні тих доз. Вибір препарату та дози повинні бути підібрані індивідуально для кожного пацієнта, дозу гирють до досягнення цільового рівня. Щодо статинів і вартості, данна ситуація на-лежить до категорії "X" (протипоказано, користь не переважає ризик).

При зниженні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), думки фахівців неоднозначні, але рекомендовано лікування починаючи з дієти / модифікації способу життя з можливим доданням ніацину. Деякі статини (наприклад, розувастатин) можуть бути корисними для підвищення ефіри холестерину (СЕРТ), позивляючи як група препаратів, що потенційно підвищують рівень ЛПВЩ. Та, на жаль, в 2 дослідженнях RADANCE і LLUSTRATE тольцетрабіт збільшив частоту серцевосудинних подій, незважаючи на достовірне збільшення холестеринів ЛПВЩ. [40, 41] Інший інгібітор СЕРТ, анацетрабіт на даний час досліджується в дослідженні DEFINE та проліє світло на потенціал даного препарату для клінічно значущого зниження сер-

Терапія підвищеного рівня тригліцеридів цезо-судинних подій [42].

(1) вкочує в себе ніацин і фібрати, хоча сіді памагати про різницю між гемфіброзілом і фенофібрамом, що по-різному взаємодіють з лікарськими речовинами, особливо при комбінації зі статинами.

Європейська Асоціація кардіологів в своїх рекомендаціях за 2011р. звертає увагу на особливості лікування у пацієнтів з МС:

— Підвищення як натше, так і постаринальних ІІ, апо-В та ЛПНП, зниження апо-А та ЛПВЩ

Атерогенна дисліпідемія є найбільшим фактором ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з МС та діабетом 2 типу.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської Асоціації кардіологів по лікуванню дисліпідемії (2011р) пацієнти з цукровим діабетом, молодше 40 років, без інших факторів ризику та ускладнень і рівнем холестерину ЛПНП >2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) тіполілідемічної терапії не потребують. В цих же рекомендаціях мова йде про доведеність тіполілідемічної терапії до рівня ЛПНП на 20% від початкового. Хоча нещодавні дослідження дозволяють також збільшення виваки діабету у пацієнтів, що отримують терапію статинами. Цей ефект не має бути замишений поза нашою увагою під час призначення лікування, тому важливо оцінити "користь-ризик" в кожному конкретному випадку.

2. Тригліцериди та ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Нещодавнє дослідження FIELD, проведене серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу довело, що традиційні лінійні коефіцієнти (ЛПВЩ/ЛПНП, ТГ/ЛПНП) так же достовірно передбачали серцево-судинний ризик, як і відношення апо-В/апо-А1, враховуючи при цьому як атерогенність так і антиатерогенність плазми крові. Клінічні переваги лікування атерогенної дисліпідемії (високі ТГ, низькі ЛПВЩ) досі є предметом дискусії фахівців. Дослідження FIELD не показало суттєвої

ефективності у зниженні первинних серцево-судинних подій, таких як кардіальна смерть або не фатальний інфаркт міокарду. Хоча в цілому серцево-судинні події були зниженні на 11%. В спеціальному аналізі дослідження FIELD показано, що фенофібрат знижує серцево-судинні події у пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів ($>2,3$ ммоль/л або >204 мг/дл) та знижує рівень ЛПНЩ. Клінічне дослідження ACCORD демонструє переваги комбінованої терапії фенофібратом та симвастатином у пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів ($>2,3$ ммоль/л або >204 мг/дл) та зниженим рівнем ЛПВЩ ($< 0,88$ ммоль/л або <34 мг/дл), що базується на доведеному зв'язку між зниженням ЛПВЩ та підвищенням серцево-судинного ризику, продемонстрованого в багатьох оглядових дослідженнях. Можливість підвищити рівень ЛПВЩ в сучасній клінічній практиці обмежені; модифікація способу життя є першим заходом при зниженому рівні ЛПВЩ. На даний момент, нікотина кислота демонструє найбільшу ефективність щодо підвищення ЛПВЩ; фібрати також можна використовувати з тією ж метою. Потірення контролю глюкози спостерігається при високих дозах нікотинової кислоти, тоді як в середніх дозах глікемічний контроль можна покращити за рахунок відповідної гіпоглікемічної терапії. [43]

Медикаментозна терапія гіперглікемії у пацієнтів з МС зазвичай починається з препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну, таких як метформін. Деякі літературні джерела свідчать, що метформін може допомогти повернути назад патофізіологічні зміни внаслідок МС, особливо якщо комбінувати цей препарат з модифікацією способу життя [44] або з агоністами рецепторів активатора проліферації пероксисом, в тому числі фібратами [45] та тіазолідиндіонами [46], кожен з яких може сприяти позитивним метаболічним змінам, як при комбінації з метформіном, так і у якості монотерапії у пацієнтів з МС. [47] Терапія цукрового діабету, диспансерний нагляд пацієнтів, належний скринінг органів-мішеней, ускладнень, повинні відбуватись регулярно та відповідно до діючих керівних принципів [48].

Терапія аспірином може бути корисною в первинній профілактиці серцево-судинних усклад-

нень [49], особливо у пацієнтів з проміжним ризиком серцево-судинних подій (тобто $> 6\%$ 10-річного ризику) [50].

Використання додаткових і альтернативних ліків для лікування МС мало описані в науковій літературі. Традиційні китайські ліки можуть грати певну позитивну роль, так як і безліч інших речовин, у тому числі женьшень, берберин, і гіркота гарбуза, що продемонстрували деякі сприятливі метаболічні ефекти, але необхідні великомасштабні клінічні випробування для повного вивчення їх ефективності та безпеки [51]. Мета-аналіз численних досліджень серед населення доводить зв'язок між споживанням шоколаду і значним зниженням ризику (близько 30%) серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, раптової коронарної смерті, діабету та інсульту. [52] Очевидні переваги вживання шоколаду можна пояснити наявністю продуктах какао поліфенолів, які підвищують біодоступність оксиду азоту.

Хірургічне лікування. На даний час немає жодного загально прийнятого хірургічного втручання з метою лікування МС. Проте, хірургічне лікування ожиріння у таких пацієнтів має позитивні результати, зокрема зменшення інсулінорезистентності та рівнів запальних цитокінів. [53]

Дієта. Зміна способу життя та втрата зайвої ваги є найбільш важливими першими кроками в лікуванні МС. Порівняння етнічно аналогічних популяцій, які зазнали впливу різних дієтичних середовищ показують, що "західна дієта" доведено асоціюється з більш високим ризиком розвитку МС. [54] З іншого боку, дієти, що багаті молочними продуктами, рибою і злаками пов'язані з низьким ризиком розвитку МС. [55] Не дивно, що дієти в середземноморському стилі рекомендовані для тих, у кого вже зустрічаються діагностичні критерії МС, особливо в поєднанні з адекватною фізичною активністю. [56] В епідеміологічних дослідженнях, особливо серед чоловіків, припускається, що помірне споживання вина може захистити від розвитку МС та його ускладнень. Даний ефект вина пов'язують з поліфенолами, такими як ресвератрол, знайдений в червоних винах. [57] Спірним є питання про споживання цукру та ризиком розвитку МС. Дослідження показують, що абсолютне споживання фруктози може бути пов'язане з одиничними випадками МС. [58] Дієта, багата фруктозою пришвидшувала розвиток МС у афро-американського населення. [59] Ізольовано, глікемічні навантаженням, не призводить до розвитку МС, але уникання продуктів з

ду інших захворювань, у тому числі обструктивного нічного апноє. Виявилось, що рак молочної залози також пов'язаний з МС, можливо, через порушення регуляції інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1). [75] Деякі дослідження пов'язують МС з раком товстої кишки, жовчного міхура, нирок і передміхурової залози. [76] З'являються нові дані про зв'язок МС з псоріазом. [77, 78]

Додаткове дослідження довело значення МС в порушенні нейрокогнітивної функції мозку. [79] Зокрема, МС є причиною прискореного

когнітивного старіння. [80] Пацієнти з психічними хворобами в свою чергу стикаються з підвищеним кардіометаболічним ризиком, особливо серед незахищених верств населення. Низький соціальний та економічний рівень пацієнтів суттєво знижує їх комплайнс. [81, 82] Крім того, психологічні порушення, такі як гнів, депресія, агресивність також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку МС. [83] Очевидно, що подальші дослідження в цьому напрямку є виправданими.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Лизогуб В.Г., Туркевич В.М., Волошина А.А., Долинная О.В.
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца*

Резюме. В статье изложены современные взгляды на патогенетические механизмы метаболического синдрома. Представлены основные направления лечения и профилактики данного состояния и его осложнений.

METABOLIC SYNDROME: A CURRENT VIEW ON THE PROBLEM

*Lyzogub VG, Turkevych V., Voloshina A., Dolynna O.
O.O. Bohomolets National Medical University*

Abstract. The current views of pathogenesis of the metabolic syndrome are presented. The article deals with key directions of treatment and prevention of the metabolic syndrome and its complications.

Список літератури (83 джерела) в редакції.