УДК 616-008.9

Н.А. Белякова, М.Б. Лясникова, И.Г. Цветкова, Н.О. Сусликова

**Критерии диагностики метаболического синдрома вчера и сегодня (обзор литературы)**

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

*В статье приводятся данные литературы по правомочности термина «метаболический синдром» (МС), по эпидемиологии, критериям диагностики МС, патогенезу развития различных симптомов. Авторы предлагают обсудить новые критерии МС, предложенные в 2005 г. Международной федерацией диабета, а также вопрос включения стеатоза (стеатогепатита) в понятие МС с целью более активного проведения патогенетической терапии.*

***Ключевые слова:*** *метаболический синдром, инсулинорезистентность, алиментарно-конституциональное ожирение.*

**Diagnostic criteria for metabolic syndrome yesterday and today (literature review)**

N.A. Belyakova, M.B. Lyasnikova, I.G. Tsvetkova, N.O. Suslikova

Tver State Medical Academy

*Present article contents literature data on epidemiology, diagnostic criteria and pathogenesis of metabolic syndrome. Authors propose to discuss new criteria of metabolic syndrome, which were published at 2005 by IDF (International Diabetes Federation) and a place of steatosis (steatohepatitis) in conception of metabolic syndrome to improve pathogenetic therapy.*

***Key words:*** *metabolic syndrome, insulin resistance, alimentary-constitutional obesity.*

Начиная с 20-го столетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) идентифицированы как главная причина заболеваемости и смертности населения. В 60–80-х годах прошлого века основными факторами риска ССЗ считались гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертония (АГ). Однако уже тогда делались попытки объединения некоторых взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие атеросклероза и сахарного диабета (СД). Об этом свидетельствуют публикации в литературе с названиями:

* Полиметаболический синдром (P. Avogaro, 1965);
* Метаболический трисиндром (J. Camus, 1966);
* Синдром «изобилия» (A. Mehnert, 1968).

В настоящее время, согласно современным представлениям, доминирующим в развитии ССЗ является сочетание таких факторов риска как: ожирение, АГ, гиперхолестеринемия и СД.

В 1988 г. американский ученый G. Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию и дислипидемию понятием «синдром Х», впервые высказал предположение о том, что основой всех этих нарушений может быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторая гиперинсулинемия. Это понятие вошло в историю медицины, как новое направление. В 1989 г. N. Kaplan выделил смертельный квартет, включив абдоминальное ожирение, в число важнейших составляющих «Х синдрома», наряду с АГ, нарушением толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемией. В 1990 г. метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили рамками метаболического синдрома (МС). Термин «метаболический синдром» стал широко использоваться в научных исследованиях для обозначения факторов, совокупное действие которых влияет на здоровье и повышает риск возникновения болезней сердца. В последующем концепция МС продолжала интенсивно разрабатываться, что пополнило объем понятия новыми составляющими.

В 2005 г. Международная федерация диабета (IDF) дала определение МС, согласно которому он является сочетанием абдоминального ожирения, ИР, гипергликемии, дислипидемии, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления. Отсюда основными симптомами и проявлениями МС являются:

1. Абдоминально-висцеральное ожирение;

2. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;

3. Дислипидемия;

4. Артериальная гипертензия (гипертония);

5. Нарушение толерантности к глюкозе/ сахарный диабет типа 2;

6. Ранний атеросклероз/ ишемическая болезнь сердца (ИБС);

7. Нарушения гемостаза;

8. Гиперурикемия и подагра;

9. Микроальбуминурия;

10. Гиперандрогения.

В последние годы многие исследователи предлагают расширить рамки МС, включив в качестве его составляющих также стеатоз печени (стеатогепатит) и синдром обструктивных апноэ во сне.

Распространенность МС в общей популяции взрослого населения (30–69 лет) довольно высока и колеблется от 15 до 25%, о чем свидетельствуют результаты более чем 20 эпидемиологических исследований, проведенных на 5 континентах. Лидируют в этом отношении США. Опубликованные в 2002 г. результаты исследования состояния здоровья и питания населения (NHANES III), проведенного в США и охватившего 8814 мужчин и женщин 20 лет и старше, показали, что МС имеют 23,7% населения (47 млн. человек). Причем частота МС увеличивается с возрастом: так среди лиц от 20 до 29 лет он имеется у 6,7%, от 60 до 69 лет – 43,5%, в 70 лет и старше – у 42% жителей. По данным этого же исследования, 37,1% больных с МС имеют сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), 30% – гипертриглицеридемию, 34% – АГ, 12,6% – гипергликемию и 38,6% исследуемых – абдоминальное ожирение.

Метаболический синдром распространен и в России. Так, результаты случайного эпидемиологического исследования, проведенного в г. Чебоксары (1800 человек), показали, что МС встречается у 20,6% взрослого населения, причем у женщин – в 2 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается. МС среди больных ожирением, обратившихся за помощью в ЭНЦ РАМН, встретился в 49% случаев (по диагностическим критериям АТР III). Распределение основных составляющих синдрома было следующим: абдоминальное ожирение (ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин) – 92%, гипертриглицеридемия – 59%, снижение ХС ЛПВП – 72%, АГ – 90%, повышение гликемии натощак – 18%. Три компонента метаболического синдрома имели 60%, а четыре – 29% обследованных. Все указанные компоненты синдрома были выявлены у 11% пациентов. Довольно высока (35%) распространенность этого синдрома среди молодых пациентов с ожирением в возрасте от 16 до 22 лет.

Известный австралийский ученый P. Zimmet настоящую ситуацию в отношении МС оценил следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%».

Однако существует и другая точка зрения. В совместном заявлении Американской ассоциации диабета и Европейской ассоциации по изучению диабета предлагается избегать употребления термина «метаболический синдром». При этом авторы не возражают против исследований в этой области.

Данные по риску МС весьма противоречивы. Так, результаты мультивариационного анализа МС не дали дополнительной прогностической информации по сравнению со значением отдельных компонентов МС для риска ССЗ. Напротив, скандинавское исследование Botnia study показало, что риск возникновения ССЗ у пациентов с МС в 2–3 раза выше, чем при наличии отдельно взятых факторов риска.

Ключевым звеном патогенеза МС являются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Однако не все согласны с этой точкой зрения. ИР – это снижение биологических эффектов эндогенного и экзогенного инсулина. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, а с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к возникновению СД 2 типа и ССЗ. В пользу ведущей роли ИР в развитии МС и отдельных его компонентов свидетельствуют результаты популяционного исследования проведенного в Италии. Было выявлено, что ИР имелась у 58% обследованных с АГ, у 84% – с гипертриглицеридемией, у 42% – с гиперхолестеринемией, у 66% – с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), у 95% – с МС. Частота и выраженность ИР при ожирении возрастала при увеличении общей жировой массы тела, особенно в висцеральной области.

Для оценки ИР используют эугликемический «клэмп-тест». Однако о наличии ИР можно судить также при расчете ИР и инсулиночувствительности, основанных на соотношении концентрации инсулина (мкЕД/мл) и глюкозы (мМ/л) в плазме крови: индексы HOMA и Caro.

Наиболее распространенная версия развития МС следующая: неправильный образ жизни (переедание с преобладанием в рационе животных жиров и легкоусвояемых углеводов, недостаточные физические нагрузки и частые психоэмоциональные стрессы, когда поступление энергии преобладает над энергозатратами) на фоне «бережливого» генотипа способствует отложению жира с преимущественным его распределением в абдоминальной (висцеральной) области. Таким образом, механизмы ИР и абдоминального ожирения гетерогенны и обусловливаются взаимодействием комплекса факторов: генетического, полового, гормонального, возрастного и т. д. Термин «бережливый» генотип применяется для обозначения гена или комплекса генов, обеспечивающих уменьшение утилизации энергии при избыточном поступлении в организм питательных веществ, и, наоборот, поддерживание уровня энергообмена при недостатке питания и голоде. Наличие ИР обеспечивает накопление энергии про запас в виде жира, позволяющее пережить периоды голода. С изменением экономических и социальных условий существования, ИР, фактически исчерпав свою защитную роль, способствует накоплению запасов жира уже во вред организму человека: развиваются ожирение и связанные с ним метаболические нарушения.

Генетическая предрасположенность к ИР, как правило, проявляется под воздействием не только внешних, но и внутренних факторов. Большой вклад в развитие абдоминально-висцерального ожирения и ИР привносят гормональные изменения, возникающие вследствие нарушения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. По мнению Bjorntorp и соавт., центральная катехоламинергическая и серотонинергическая дисрегуляция, развивающаяся под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (хронический стресс, злоупотребление алкоголем и т. д.), а также возрастных изменений способствует возникновению состояния гиперреактивности или гиперсенсибилизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению активности симпатической нервной системы. Снижается чувствительность АКТГ к тормозящему влиянию кортизола, что ведет к хроническому избытку его секреции. Кортизолемия, в свою очередь, оказывает тормозящее влияние на стимулированную глюкозой выработку инсулина бета-клетками, а также повышает продукцию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и апопротеида В. Изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к торможению секреции соматолиберина и гонадолиберина и, соответственно, к снижению секреции гормона роста и половых стероидов. Развивающийся гормональный дисбаланс способствует накоплению жира в висцеральных депо и развитию и прогрессированию ИР. Усиление ИР активизирует липолиз в жировой клетке и высвобождение большого количества свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к повышению глюконеогенеза в печени, а также снижает транслокацию транспортеров глюкозы к поверхности клеток в мышцах. СЖК используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов. Они угнетают активность NO-синтазы, что способствует развитию дисфункции эндотелия. Все вышеописанные эндокринные нарушения приводят к увеличению массы висцеральной жировой ткани, с последующим развитием нарушений углеводного обмена от нарушенной гликемии натощак (НГН) до возникновения СД 2 типа и атеросклероза.

Появление АГ на фоне ИР обусловлено несколькими механизмами: в первую очередь это активация симпатоадреналовой системы (САС), которая приводит к увеличению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, что вызывает спазм сосудов и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Гиперсимпатикотония также воздействует на почечный механизм регуляции артериального давления (АД), способствуя активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Систематическое повышение АД усиливает степень ИР. Возникающая на фоне ИР гиперинсулинемия повышает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, что вызывает задержку жидкости, повышение содержания натрия и кальция в стенках сосудов с последующим развитием атеросклероза.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли самой жировой ткани в механизмах развития ИР и проявлений МС. Было установлено, что адипоциты приспособлены не только к накоплению энергии в виде триглицеридов, но и являются источником синтеза и секреции целого ряда активных молекул – адипоцитокинов, обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Во многих работах последних лет подчеркивается, что при ожирении развитие и прогрессирование ИР может быть отражением липотоксических эффектов СЖК и дисбаланса адипоцитов. Среди адипоцитокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие признаков МС, наиболее изученными в настоящее время являются лептин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и адипонектин.

Лептин – многофункциональный гормон жировой ткани, участвующий в регуляции потребления пищи, траты энергии, ряда нейроэндокринных функций, иммунной системы и обладающий периферическими эффектами. По мнению R. Unger и L. Orci, ведущим фактором в развитии ИР может быть нарушение действия лептина и следующие за этим изменения метаболизма жира и глюкозы. Первоначально сразу после открытия лептина представлялось, что его основная роль заключается в предотвращении развития ожирения посредством регуляции потребления пищи и термогенеза на уровне гипоталамуса. Однако позднее было показано, что хотя лептин и влияет на гипоталамические функции, при переедании он не может предотвратить развитие ожирения. Большое число исследований подтвердило предположение, что ведущей функцией лептина является предотвращение в периоды переедания развития липотоксикоза – эктопического отложения липидов в тканях, в норме не депонирующих жир.

Важную роль в метаболизме глюкозы и липидов играет секретируемый исключительно жировой тканью адипонектин. В отличие от других адипоцитокинов, секреция которых увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, его уровень при ожирении снижается. Клинические исследования показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем. В работах N. Ouchi и соавт. показано, что адипонектин уменьшает адгезию тромбоцитов к эндотелию, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки и тормозит пролиферацию и миграцию миоцитов. Более того, было обнаружено, что адипонектин оказывает тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Протективная роль адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачивается при ожирении.

Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена. Его экспрессия больше выражена в висцеральных, чем в подкожных адипоцитах. Ферменты, конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензин-I и ангиотензин-II, так же экспрессированы в жировой ткани. Ангиотензин II, продуцируемый жировой тканью, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простациклина адипоцитами.

С ростом выраженности МС усиливается активность воспалительных маркеров, тромбообразования и дисфункции эндотелия, что способствует появлению такого осложнения, как ИБС.

Таким образом, ИР способствует появлению ожирения, которое само усугубляет ИР, что протекает в рамках МС.

В 1999 г. ВОЗ были приняты следующие критерии диагностики МС:

– нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа и/или ИР;

– АГ – более 160 мм рт. ст. систолическое артериальное давление (АД) или более 90 мм рт. ст. диастолическое АД;

– дислипидемия (триглицериды – ТГ в плазме крови более 1,7 ммоль/л и/или сниженная кнцентрация ХС ЛПВП – менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 – для женщин);

– абдоминальное ожирение (отношение объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) более 0,9 для мужчин и более 0,85 – для женщин) и/или индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м2;

– микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин более 20 мг/г).

МС диагностируют при наличии первого критерия и двух любых последующих.

Последовательность изложения этих критериев в литературе дается по-разному, что связано, по-видимому, с неодинаковой значимостью этих компонентов для понятия «метаболический синдром» и для прогноза осложнений. Так, R. Kahn и соавт. считают, что не вызывает сомнений роль МС в развитии СД 2 типа, в то время как патофизиология МС как фактора риска сердечной патологии до сих пор неясна.

В 2001 г. Национальным институтом здоровья США на основе разработанной комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину были сформированы более упрощенные критерии, позволяющие диагностировать МС при наличии трех и более компонентов. В 2005 г. Международная федерация диабета предложила еще более жесткие критерии, касающиеся ОТ, ХС ЛПВП и гликемии (NCEP ATP III, IDF, 2005):

– абдоминальное ожирение:

ОТ у мужчин > 102 см (94 см),

у женщин > 88 см (80 см);

– триглицериды  1,7 ммоль/л;

– ХС ЛПВП:

у мужчин < 1,1 ммоль/л (<1,03 ммоль/л),

у женщин <1,3 ммоль/л;

– АД  130/85 мм рт. ст.;

– глюкоза крови  6,1 ммоль/л (5,6 ммоль/л)

Для приемлемости этого определения необходимо достаточное количество проспективных исследований.

Однако в МКБ-10 такая нозологическая единица как «метаболический синдром» отсутствует. По мнению некоторых авторов, разумным выходом из этого положения является перечисление всех компонентов МС, имеющих идентификационный номер в классификаторе: Алиментарно-конституциональное ожирение II степень (абдоминальный тип), АГ 2 степень, гиперлипидемия, НГН.

Резюмируя приведенные выше данные литературы можно сказать, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения приемлемости критериев в диагностике МС (2005), их количества, а также уточнения роли других факторов, в том числе жирового гепатоза (стеатоза) в механизмах поддержания и прогрессирования МС. Учитывая связь всех этих клинико-метаболических проявлений с ИР, может быть все-таки правомочен диагноз «Метаболический синдром», как в США, чтобы учитывать не только значение МС для прогноза развития ССЗ, но для включения в комплекс лечения этих больных препаратов, воздействующих на инсулинорезистентность и функцию печени.

Литература

1. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Рус. мед. журнал. – 2001. – № 2. – С. 56–61.
2. *Оганов Р.* Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза / Р. Оганов, М. Мамедов, И. Колтунов // Врач. – 2007. – № 3. – С. 3–7.
3. *Ожирение:* этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.
4. *Покуль Л.В.* Клиническая диагностика инсулинорезистентности и компонентов метаболического синдрома / Л.В. Покуль // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 9. – С. 46–50.
5. Радьков О.В., Калинкин М.Н., Раскуратов Ю.В., Заварин В.В. Вариабельность сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма 381T/C гена мозгового натрийуритического пептида // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 13–16.
6. *Чибисов С.М.* Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов / С.М. Чибисов, С.И. Рапопорт, Д.Б. Колесников, А.Ю. Лобода // Клиническая медицина. – 2008. – № 6. – С. 30–35.
7. *Bjorntorp P.* Hypothalamic arousal, insulin resistence and type 2 diabetes mellitus / P. Bjorntorp, J. Holm, R. Rosmond // Diab Med., – 1999. – Vol. 16. – P. 373–383.
8. *Bonora E.* Prevaence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit et al. // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1643–1649.
9. *Chandron M.* Adiponectin more than just another fat cell hormone? / M. Chandron, S.A. Phillips, T. Ciaraidi, R.R. Henry // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2442–2450.
10. *Conti C.R.* The metabolic syndrome: is it really a syndrome? / C.R. Conti // Clin. Cardiol. – 2006. – Vol. 29 (12). – P. 523–524.
11. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults. Findings from the Third Nationals Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 28 (7). – P. 356–359.
12. *Iribarren C.* Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? / C. Iribarren, A.S. Go, G. Husson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (9). – P. 1800–1807.
13. *Isomaa B.* Botnia study / B. Isomaa et al. // Diabetes care. – 2005. – Vol. 35. – P. 683–689.
14. *Kahn R.* Ammerican Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // Diabet. Care. – 2005. – Vol. 28 (9). – P. 2289–2304.
15. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.
16. *Magliano D.J.* How to best define the metabolic syndrome / D.J. Magliano, J.E. Shaw, P.Z. Zimmet // Ann Med. – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 34–41.
17. *Matsubara M.* Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia / M. Matsubara, S. Maruoka, S. Katayose // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2764–2769.
18. *Ouchi N.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adypocyte-derived plasma protein adiponectin / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2473–2476.
19. *Reaven G.* Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
20. *Reaven G.M.* The individual components of the metabolic syndrome: is there a raison d’ etre? / G.M. Reaven // J. Am. Coll. Nutr. – 2007. – Vol. 26 (3). – P. 191–195.
21. *Reckelhoff J.M., Fortepiani A.* Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.M. Reckelhoff, A. Fortepiani // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 918–923.
22. *Saely C.H. et al.* Adult Treatment Panel III 2001 but not international Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography / C.H. Saely, L. Koch, F. Schmid et al. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 901–907.
23. *Unger R.H.* Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disoders / R.H. Unger, L. Orci // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 312–321.
24. *Unger R.H.* Lipotoxic Diseases / R.H. Unger // Ann. Rev. Med. – 2002. – Vol. 53. – P. 319–336.