

УДК 618.14 - 089.168.1 - 008.6
 © Колектив авторів, 2003

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Сидорчук Л.П., Казанцева Т.В., Хомко О.Й., Єремія-Кучук О.В., Кеца В.І., Грига Ю.В.

Кафедра сімейної медицини (проф. С.В. Білецький),
 Буковинська державна медична академія

Ключові слова: метаболічний синдром, гіперінсулінемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

Актуальність проблеми метаболічного синдрому (МС) зумовлена швидким розвитком ускладнень, що спричиняють високу смертність та інвалідність. За даними офіційної статистики від ІХС помирає до 36% хворих на цукровий діабет у віці 30-60 років, що в майже в 5 разів перевищує смертність у чоловіків хворих на ІХС та в 9 разів – у жінок тієї ж вікової категорії [1,8,9]. Причиною такої високої смертності хворих на ІХС є додаткові несприятливі атерогенні фактори ризику, що супроводжують цукровий діабет (ЦД): гіперглікемія (ГГ), гіперінсулінемія (ГІ), дисліпідемія, тенденція до тромбоутворення, діабетична нефропатія, тощо [12,15].

Метаболічний синдром Х – симптомокомплекс поєднаних між собою метаболічних порушень, які об'єднує резистентність до інсуліну. Вперше це поняття з'явилось в 1966 році в роботі J.P. Samus під назвою "метаболічного трисиндрому", а відтак в 1989 році N. Karlan назвав його "смертельним кварталом". У 80-х роках у відомій Бантінгській лекції, яку прочитав G.Reaven і опублікував в журналі "Diabetes" було висунуте припущення, що інсулінорезистентність є вирішальною ланкою в патогенезі не лише ЦД II типу, але й ІХС. Сучасне уявлення "метаболічного синдрому Х" об'єднує наступні метаболічні порушення (рис.1): ГІ, інсуліннезалежний ЦД (ІНЦД); ожиріння; артеріальна гіпертензія (АГ); дисліпідемія – гіпертригліцеридемія, низька концентрація холестерину ліпопротеїдів високої щільності; окрім того розлади гемореології, фібринолізу, гемостазу; гіперурикемія [2,10,13,14].

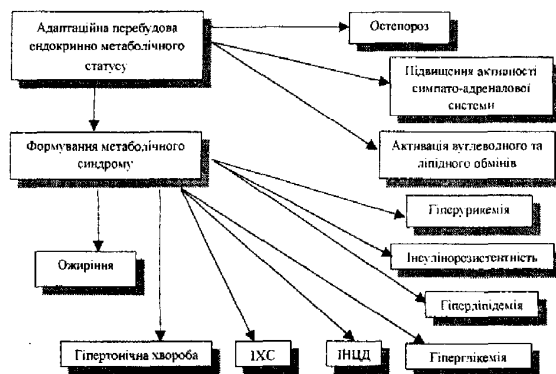


Рис. 1. Основні клініко-патогенетичні зміни за розвитку метаболічного синдрому Х.

В патогенезі МС зниження чутливості до інсуліну зумовлює компенсаторну ГІ, яка сприяє посиленню ліполізу в жирових депо і підвищенню концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) в

крові. Зі збільшенням синтезу тригліцеридів (ТГ) в печінці підвищується секреція ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), загального холестерину, рівня ліпопротеїду- α та апо- β , а внаслідок зниження активності ліпопротеїналіпази зменшується, відповідно, секреція ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [11,13,17]. Активний ліполіз в жировій тканині сальника, притаманний абдомінальному ожирінню (АО) [16,21], призводить до надлишкового надходження ВЖК в кров і через ворітну вену в печінку, що може стати пусковим механізмом ГІ та метаболічних порушень пов'язаних із ІР. Зазначимо, що погіршення ліпідного профілю на 30-50 % підвищує ризик кардіоваскулярної патології [8,17]. ІР сприяє також зниженню фібринолітичної активності плазми шляхом збільшення синтезу інгібітору тканинного активатора плазміногена, що також визначає його вклад у розвиток атеросклерозу та серцево-судинних катастроф [20]. Підвищується коагуляційна активність, що проявляється гіперфібриногенемією, підвищенням рівня фактору VIIc та VIIag, фон Віллебрандта та збільшенням агрегаційної активності тромбоцитів, погіршуються реологічні властивості крові [5].

Погіршення карбогідратного метаболізму також пов'язано з явищами ІР, ГІ та гіпертригліцеридемії, а ступінь таких змін залежить також і від статі [3,18]. Розвиток ІНЦД відмічається у 4-7% постменопаузальних жінок. Окрім того, в порівнянні з чоловіками, жінки із цукровим діабетом мають в 3 рази вищий ризик серцево-судинної смертності [8,9]. В найбільш великих дослідженнях (The Framingham Study, The Nurses' Health Study) відмічалось збільшення частоти факторів ризику кардіоваскулярної патології (перш за все ожиріння, дисліпідемії та АГ) у жінок в стані хірургічної менопаузи [7,9]. Тому найбільш етіологічно і патогенетично обґрунтованим лікуванням метаболічного постменопаузального синдрому є використання гормонозамісної терапії (ГЗТ), якщо не має абсолютних протипоказів до неї [7,18]. За даними Leisure World Cohort Study ГЗТ призводить до зниження загальної смертності жінок на 30-40%. В найбільш великих дослідженнях: Framingham Study, Nurses' Health Study, Lipid Research Clinic Study було встановлено, що призначення ГЗТ призводить до зниження кардіоваскулярної патології на 50% [7,9].

МС супроводжує АГ. При цьому загальновизнано, що у хворих на АГ із нормальною масою тіла в основі ІР лежить порушення неокислюва-

льного шляху споживання глюкози, керованого інсуліном, а місцем порушення є головним чином скелетні м'язи. В результаті чого судинне русло м'язів стає збідненим, зменшується об'ємний кровотік, збільшується шлях дифузії глюкози до клітин. Це поєднується з гіпертрофією артеріол, які харчують м'язову тканину, що також сприяє зменшенню кровотоку [4] і призводить до значного підвищення периферичного судинного опору. У хворих на АГ, котрі не страждають АО, встановлено зниження чутливості до інсуліну (на 30%), не дивлячись на нормальну толерантність до глюкози [12,14].

Вважається, що важливим дефектом, який лежить в основі розвитку ІР, є дисфункція ендотеліоцитів [4,19]. При гіперглікемії в ендотеліо-

цитах активується фермент протеїназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків та порушує ендотелій-залежну релаксацію судин. Окрім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окислення, продукти якого пригнічують судинорозширюючу функцію ендотелію. АГ підвищує механічний тиск на стінки судин і призводить до порушення архітекстоники ендотеліоцитів, ремоделювання стінки судин, підвищує їх проникність для альбуміну, підсилює секрецію ендотеліну-1. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліоцитів, що ставить початок формуванню атеросклерозу [17,20]. Запідозрити наявність синдрому ІР у пацієнта можна за наявності деяких діагностичних клінічних та лабораторних ознак (таб. 1) [1,2,16].

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники метаболічного синдрому Х.

Показник	Наявність метаболічного синдрому діагностується за наступних умов
ІНЦД	+
Артеріальна гіпертензія	+
Рання ІХС у батьків	+
Ожиріння /ІМТ/	>30 кг/м ²
Об'єм талії/об'єм стегон	>0,85 у жінок; > 1 у чоловіків
Рівень А/Т	>140/90мм рт.ст.
Тригліцериди	>2,2 ммоль/л
ЛПВЩ	<1,0 ммоль/л у жінок; <0,9 ммоль/л у чоловіків

Примітка: ІМТ - індекс маси тіла

Інформативними методами скринінгу є пряме, безпосереднє визначення чутливості до інсуліну і особливостей секреції інсуліну. Ці методи включають інфузію глюкози (GІТ, GІGMA), внутрішньовенний тест толерантності до глюкози, використання еуглікемічної, гіперглікемічної помпи, комбіновану інфузію інсуліну і глюкози, тест супресії інсуліну ("золотий стандарт"). Найбільш адекватним способом визначення ІР є "клемп-тест", коли в вену одночасно вводять розчин глюкози та інсуліну і в динаміці визначають рівень інсуліну. Показник співвідношення глюкоза (мг/дл) / інсулін (мкд/мл) менше 6,0 натще характерна для хворих із метаболічним синдромом.

В клінічній практиці частіше використовуються пероральний тест толерантності до глюкози (ГТТ) із одночасним визначенням вмісту імунореактивного інсуліну (ІРІ) і С-пептиду в крові натще і через 2 години після вживання 75 г глюкози [11,15].

Базисом для проведення скринінгу предіабетичних стадій є наявність сімейного анамнезу по ІНЦД. Пацієнти, схильні до розвитку ІНЦД, фенотипово характеризуються наявністю нормоглікемії, ГІ натще, гіперсекрецією інсуліну під час проведення ГТТ, збільшенням концентрації ТГ натще, ожирінням, тенденцією до прогресування абдомінального ожиріння [9,13].

Профілактика та особливості лікування метаболічного синдрому Х включають як медикаментозні, так і нефармакологічні методи.

Зниження маси тіла - обґрунтований крок на шляху лікування МС. Зменшення споживання

повареної солі (не більше 3-5 г/добу) є достатнім для лікування м'якої АГ [16]. Помірні регулярні динамічні фізичні навантаження на свіжому повітрі (по 30-60 хв. 3-7 разів на тиждень) також справляють позитивний вплив на рівень сироваткових ліпідів, підвищують чутливість тканин до інсуліну. Для лікування МС використовують фітотерапевтичні засоби [7]. Якщо при дотриманні дієти, зменшенні маси тіла і задовільній компенсації вуглеводного обміну рівень загального холестерину перевищує 6,5 ммоль/л, а тригліцеридів – 2,2 ммоль/л, рекомендується призначення препаратів, що нормалізують ліпідний спектр крові (при гіперхолестеринемії – призначають статини, при гіпертригліцеридемії - фіbrates): нікотинова кислота – 3-5 г/добу (починають з 0,1 г); холистирамін – адсорбент жовчних кислот, добова доза 12-18 г; клофібрат – 0,5г 3р/добу, курсами по 20-30 днів; ловастатин (мевакор) – 20-40 мг/добу; симвостатин (зокор), правостатин, флювостатин (лескал) та ін. – приймають статини впродовж року в підтримуючій дозі [21].

При вираженій гіперліпідемії слід уникати призначення неселективних бета-блокаторів і тiazидних діуретиків, оскільки вони сприяють розвитку гіперліпідемії.

При лікуванні хворих на МС із надлишковою масою тіла призначають цукрознижуючі засоби, які підвищують чутливість тканин до інсуліну та гальмують процеси глюконеогенезу в печінці: сіофор, метформін (група бігуанідів); гліоренорм, Ново-Норм, амарил (препарати сульфонілсечовини II-III покоління); аскарбоза,

глюкобай, троглітазон (інгібітори α -глюкозидази) [1,20].

Препаратами вибору для лікування АГ при МС застосовують засоби першої лінії (ВООЗ, 1999), які знижують АТ, покращують чутливість тканин до інсуліну, володіють ренопротекторною дією, нормалізують ліпідний профіль крові, чи є метаболічно нейтральними. Перспективним антигіпертензивним препаратом центральної дії є Моксонідин (цинт) – вибірково інгібітор імідазолінових α 2-рецепторів, знижує активність симпатичного відділу вегетативної нервової

системи [1,19].

Для жінок групи ризику серцево-судинними захворюваннями препаратами вибору є ГЗТ (при відсутності протипоказів до її застосування): Діане-35, естрадіол, естріол [3,18].

Таким чином, патогенез формування метаболічного синдрому є складним багатокомпонентним процесом, який призводить до зміни вуглеводного, жирового та білкового обмінів, нейроендокринних та гуморальних зсувів і може стати предиктором розвитку фатальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Боцорко В.І., Оринчак М.А., Скрипник Н.В. та ін. Метаболічний синдром Х. Методичні рекомендації. – Івано-Франківськ. – 2000. – 20с.
2. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология. – 2000. – №2. – С. 83-89.
3. Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome-a systemic disorder? // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):263-74.
4. Brian P. Nolan, Patti Senechal, Sadaf Wagar, Justin Myers. Altered Insulin-Like Growth Factor-1 and Nitric Oxide Sensitivities in Hypertension Contribute to Vascular Hyperplasia//Am J Hypertens, May 2003; 16(5): 393-400.
5. Choi K.M, Lee J, Kim Y.H, Kim K.B, Kim D.L, Kim S.G, Shin D.H, Kim N.H, Park I.B, Choi D.S, Baik S.H. Relation between insulin resistance and hematological parameters in elderly Koreans-Southwest Seoul (SWS) Study//Diabetes Res Clin Pract. 2003 Jun;60(3):205-12.
6. Cubeddu L.X, Hoffmann I.S, Aponte L.M, Nunez-Bogesis R, Medina-Suniaga H, Roa M, Garcia R.S. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population// Am J Hypertens. 2003 May;16(5):343-9.
7. De Kleijn M.J, van der Schoof Y.T, Wilson P.W, Grobbee D.E, Jacques P.F. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S.women: the Framingham study //J Nutr. 2002 Feb;132(2):276-82.
8. Hu F.B. Overweight and Obesity in Women: Health Risks and Consequences // J Womens Health (Larchmt).2003;12(2):163-172.
9. Lerner D.J., Kannel W.B. Pattern of coronary disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham Population// Am.Heart J.-1986,#111.-P.383-390.
10. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Schersten B. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study // Metabolism. 2002 Feb;51(2):267-70.
11. Onaf A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders//Atherosclerosis. 2003 May;168(1):81-9.
12. Park Y.W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M.R, Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 //Arch Intern Med. 2003 Feb 24;163(4):427-36.
13. Parker L, Lamont D.W, Unwin N, Pearce M.S, Bennett S.M, Dickinson H.O, White M, Mathers J.C, Alberti K.G, Craft A.W. A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years// Diabet Med. 2003 May;20(5):406-415.
14. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults-a population study using modified ATP III criteria// Diabetes Res Clin Pract. 2003 Jun;60(3):199-204.
15. Reynolds R.M, Syddall H.E, Walker B.R, Wood P.J, Phillips D.I. Predicting cardiovascular risk factors from plasma cortisol measured during oral glucose tolerance tests//Metabolism. 2003 May;52(5):524-527.
16. Slama G, Picard S. Metabolic syndrome: to observe or to act?//Diabetes Metab. 2003 Apr;29(2 Pt 3):5-10.
17. Sniderman A.D, St-Pierre A.C, Cantin B, Dagenais G.R, Despres J.P, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk//Am J Cardiol. 2003 May 15;91(10):1173-7.
18. Tremollieres F.A, Pouilles J.M, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women//Osteoporos Int. 2001;12(5):385-90.
19. Velliquette RA, Ernsberger P. The role of 11-imidazole and {alpha}2-adrenergic receptors in the modulation of glucose metabolism in the SHROB model of Metabolic Syndrome X //J Pharmacol Exp Ther. 2003 May 19: 269-274.
20. Wong N.D, Sciammarella M.G, Polk D, Gallagher A, et.al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium//J Am Coll Cardiol. 2003 May 7;41(9):1547-53.
21. Worz C.R, Bottorff M. Treating dyslipidemic patients with lipid-modifying and combination therapies// Pharmacotherapy. 2003 May;23(5):625-37.

Sydorchuk L.P., Kazantseva T.V., Chomko O.Y., Yermiya-Kuchuk O.V., Ketsa V.I., Griga Y.V. Some peculiarities of metabolic syndrome forming. // Український медичний альманах. - 2003. – Том 6., № 4. - С. 143-145.

Some metabolic syndrome forming peculiarities are presented in the article. The principal pathogenesis's questions, structure of metabolic disorders and the therapeutic strategies of General Practice Doctor are discussed.

Key words: metabolic syndrome, hyperinsulinemia, dislipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Надійшла 21.05.2003 р.