

# Противоречия и консенсусы метаболического синдрома. По материалам IV Международного конгресса «Предиабет и метаболический синдром», 6–9 апреля 2011 г., Мадрид

Викулова О.К.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор - академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

**Ключевые слова:** конгресс, метаболический синдром, предиабет

**Metabolic syndrome: Contradictions and Consensuses.**

**Based on the materials of IV International Congress "Prediabetes and Metabolic Syndrome", 6–9 April 2011, Madrid**

Vikulova O.K.

Endocrinological Research Centre, Moscow

**Key words:** congress, metabolic syndrome, prediabet

*«Существуют известные известные — вещи, которые мы знаем, что знаем, есть известные неизвестные — которые мы знаем, что не знаем, но также существуют и неизвестные неизвестные — то, что мы не знаем, что не знаем» — это высказывание D. Rumsfeld может в полной мере характеризовать метаболический синдром.*

**М**етаболический синдром (МС) — одна из самых больших загадок и наиболее спорных проблем современной медицины. Синдром, не имеющий общего названия, единых диагностических критериев и унифицированных пороговых значений для отдельных компонентов (окружности талии, уровня гликемии). До настоящего времени не выработано единого мнения, рассматривать МС как простую комбинацию отдельных компонентов или целостный синдром, объединяющий комплекс взаимоусиливающих факторов риска. Не определен также и центральный патогенетический механизм, хотя на эту роль претендуют инсулинорезистентность (ИР) и центральное ожирение.

МС известен как метаболический синдром X, кардиометаболический синдром, синдром X, синдром инсулинорезистентности и др. Распространенность МС в общей популяции достигает 20–25% в зависимости от региона и этнической принадлежности. Для диагностики МС применяются 4 группы критериев: 1) Всемирной Организации Здравоохранения (WHO, World Health Organization) 1999 г.; 2) Европейской Группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, European Group for the Study of Insulin Resistance), 1999 г.; 3) Национальной Образовательной Программы США по холестерину третьего пересмотра (NCEP ATP III, US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001 г. и 4) Международной Федерации Диабета (IDF, International Diabetes Federation) 2005 г. Определяющие различия этих критериев заключаются в выделении основного компонента — центрального ожирения (ИДФ) или ИР (EGIR и WHO), либо равноправном значении для диагностики МС всех 5 признаков (в критериях NCEP ATP III), а также в отсутствии консенсуса в отношении окружности талии (ОТ) и диагностического уровня гликемии. Так, IDF определяет увеличение ОТ в зависимости от этнической принадлежности, в то время как в критериях NCEP ATP III и EGIR используются одинаковые

пороговые значения ОТ вне зависимости от расы. Поскольку МС является преморбидным состоянием, по мнению ряда исследователей, он не должен включать пациентов с сахарным диабетом (СД), что вступает в явное противоречие с критериями WHO и IDF (табл. 1).

МС является мощным фактором риска развития СД 2 типа (СВ2) и сердечно-сосудистой патологии (ССП), ассоцииро-

Таблица 1

Диагностические критерии метаболического синдрома				
	WHO	EGIR	NCEP ATP III	IDF
ИР	Клэмп	Инсулин натошак*		
СД или НТГ	+			+
ГН, ммоль/л	≥6,1	6,1-6,9	≥6,1	≥5,6**
↑ АД, мм рт.ст.	≥140/90	≥140/90	≥130/85	>130/85
↑ ТГ, ммоль/л	≥1,7	≥2,0	≥1,7	>1,7
↓ ЛПВП, ммоль/л	≤0,9 (1,0)	<1,0	<1,03 (1,29)	<1,03 (1,29)
ОТ, см; м(ж)	-	≥ 94 (80)	≥102 (88)	ОТ этнич. различия***
ОТ/ОБ	>0,9 (0,85)	-	-	или
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	или ИМТ >30	-	-	ИМТ >30#
МАУ, утр., мг/л	≥20			

Сокращения: инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), гликемия натошак (ГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), индекс массы тела (ИМТ), микроальбуминурия (МАУ).

\* ИР определялась по наличию гиперинсулинемии натошак (верхний квартиль значений в недиабетической популяции)

\*\* Если ГН ≥ 5,6 ммоль/л, проведение орального теста толерантности к глюкозе настоятельно рекомендуется, но не является обязательным для диагностики МС

\*\*\* — центральное ожирение верифицируется по ОТ в соответствии с этнической принадлежностью: европеоиды, а также Средиземноморье и Средний Восток ≥94 (80), Южная Азия, Китай, Южная и Центральная Америка ≥94 (80), Япония ≥85 (90)

# у пациентов с ИМТ > 30 — центральное ожирение может быть верифицировано по этому признаку и ОТ может не учитываться.

ванном с сердечно-сосудистой и общей смертностью. В исследовании Framingham Heart Study наличие МС повышало риск ССП в 2,5 раза у мужчин и 1,58 раза у женщин, риск СД2 – в 4,76 и 5,66 раза соответственно. Обнаружена прямая зависимость между риском ССП и СД и количеством компонентов МС. Так, по данным WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), риск сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта возрастал с 1,79 при наличии 1 фактора МС до 3,65, если присутствовали 4/5 компонентов МС.

В своем выступлении G. Alberti, один из ведущих экспертов в области МС и СД, изложил историю развития представлений и критериев диагностики МС. Основные выводы его выступления: 1) концепция МС является основой для понимания, по крайней мере, отчасти, патофизиологических аспектов взаимосвязи метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, дисгликемии), СД и ССП; 2) в клиническом отношении МС представляет собой кластер факторов, позволяющий, вне зависимости от критериев диагностики МС, четко выделять категорию пациентов с повышенным риском развития СД и ССП.

### Парадигма дисгликемии (Н.С. Gerstein)

Дисгликемия – нарушение углеводного обмена (повышение ГН и постпрандиальной гликемии (ППГ)) является предиктором ССП и смертности. Кластер факторов, включающих дисгликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ) повышает риск ССП и тяжелых сердечно-сосудистых исходов в среднем на 20% (табл. 2).

### Генетика МС (О. Pedersen)

Генотип является основной детерминантой, предопределяющей большую или меньшую чувствительность индивидуума к негативному влиянию внешних факторов в течение жизни. В геноме человека выделено 37 локусов, ассоциированных с развитием СД2. Под локусом понимают участок ДНК с определенной хромосомной локализацией, ассоциированный с развитием патологии. Функция ряда генов, расположенных в локусах риска, уже расшифрована: гены *PPARG*, *IRS1*, *ADAMTS9*, *GCKR*, *KLF14* кодируют ИР, *KCNJ11*, *HHEX*, *IGF2BP2*, *CDC123*, *JAZF1* и др. – функцию β-клеток, *TCF7L2*, *WFS1*, *KCNQ1* – снижение инкретинового ответа, ген *FTO* – ожирение. Также установлены около 200 локусов, ассоциированных с различными компонентами МС: 18 локусов, связанных с ожирением, 95 – с уровнем циркулирующих липидов, 16 локусов, кодирующих ГН, 40 – ИМТ или ОТ, 14 локусов – уровень АД и АГ и 18 локу-

сов ССП. Однако сами гены и конкретные мутации, связанные с патологией, как правило, неизвестны.

Существует определенный скептицизм в отношении клинической значимости генетических исследований. Идентифицированные генотипы обладают достаточно низкой прогностической значимостью индивидуального риска и объясняют не более 2–10% гетерогенности кодируемого фенотипического признака. Так, с различиями в генотипе связано лишь 1–2% вариабельности ИР, не более 4% вариабельности секреции инсулина и 1% развития ожирения. Тем не менее, уже сейчас гены являются субстратом фармакотерапии СД2: ген *PPARG* – глитазонов, *KCNJ11* – сульфонилмочевины. Прямая зависимость риска развития СД2 от генетических факторов доказана в клинических исследованиях. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) носители аллельного варианта *TT* гена *TCF7L2* имели достоверно больший риск прогрессирования НТГ до СД 2.

С целью изучения геномики кардиометаболических нарушений в Дании инициирован масштабный проект LuCAMP (Lundbeck Foundation Centre for Applied Medical Genomics in Personalised Disease Prediction, Prevention and Care). В рамках этого исследования будет выполнено полное секвенирование кодирующей части генома (экзома) у 2 тысяч человек – 1000 пациентов с СД2, ожирением и АГ и 1000 лиц группы контроля с нормальной толерантностью к глюкозе, массой тела и уровнем АД. В итоге проекта ожидается идентификация генотипов риска СД2, ожирения и АГ.

### Роль микрофлоры кишечника в генезе МС

Большое внимание на конгрессе было уделено влиянию микрофлоры кишечника на развитие метаболических нарушений. В кишечнике человека содержится 1,5 кг микрофлоры, около 1000 видов,  $10^{14}$  клеток. Микрофлора выполняет ряд очень важных функций: трофическую – контроль пролиферации и дифференцировки эпителия кишечника, защиту от проникновения патогенных агентов и метаболическую – участвует в процессах депонирования в печени и жировой ткани образовавшихся вследствие брожения энергетических субстратов, что составляет до 10% энергетического гомеостаза организма. Липополисахариды (ЛПС) являются структурным компонентом наружной клеточной стенки бактерий. Повреждение флоры при потреблении пищи с высоким содержанием жиров ведет к высвобождению ЛПС и развитию так называемой «метаболической эндотоксемии». Связываясь с CD14-рецепторами лейкоцитов (моноцитов и макрофагов), ЛПС индуцируют образование факторов воспаления и цитокинов, избыточный липогенез и снижение чувствительности к инсулину в органах-мишенях – печени, мышечной и жировой ткани. Таким образом, «метаболическая эндотоксемия» рассматривается в качестве триггерного фактора ИР и ожирения. Показана прямая корреляционная связь «эндотоксемии» с уровнем инсулинемии, гликемии и дислипидемии у пациентов с СД2, а также с развитием ожирения и перераспределения жировой ткани.

Также были представлены исследования, посвященные изучению генотипа микрофлоры. Проект MetaНIT заключался в создании «микробиома» – банка генов микрофлоры. «Микробиом» составил 3,3 млн сиквенсов (кодирующих последовательностей нуклеотидов) – это в 150 раз больше, чем геном человека, что получило название «наш второй геном». Установлены значительные различия «микробиома» у пациентов с нормальной массой тела и ожирением, а также у диабетиков по сравнению с лицами без СД.

Микробиомика (воздействие на геном микрофлоры), а также использование пре- и пробиотиков названы в качестве перспективных направлений коррекции МС, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Таблица 2

Риск сердечно-сосудистых исходов (HR, суммарные данные)					
	↑ ГН/ 1,5 ммоль	↑ НЬА <sub>1с</sub> / 1%	↑ ЛПНП/ 0,5 ммоль	↑ САД/ 5 мм рт ст	↑ ППГ*/ 1 ммоль
Серд.-сосуд. смертность	1,20а				
ИБС**	1,19d	1,19е	1,21b		
Смерть вследствие ИБС				1,16с	1,22f
Смерть вследствие инсульта				1,19с	

\* ППГ через 2 часа после орального теста с 50 г глюкозы, \*\* ИБС – ишемическая болезнь сердца, фатальная и нефатальная, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление

а – NEJM, 2011:829; b – JAMA, 2009:1993; c – Lancet, 2002:1903; d – Lancet, 2010:2215; e – NEJM, 2010:800; f – Diabetes Care, 2006:29.

## Воздействие на энтероинсулярную ось

Кишечник является местом синтеза гастроинтестинальных гормонов, регулирующих углеводный и липидный обмен, потребление пищи и энергетический баланс. В К-клетках, расположенных преимущественно в двенадцатиперстной кишке, секретируется глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). В L-клетках — несколько энтерогормонов: самый мощный инкретин глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), ГПП-1-амид и ГПП-2, а также глицентин — биологически неактивный пептид, и оксиндомодулин, обладающий очень слабой инсулиноотропной активностью. В X/A-подобных клетках слизистой желудка — грелин, стимулирующий потребление пищи и несфатин-1 — с противоположным анорексигенным действием.

При СД2 инкретиновый эффект (инсулиновый ответ на прием пищи) нарушается преимущественно за счет значительного снижения секреции ГПП-1. В последние годы разработка фармакологических препаратов была направлена преимущественно на восстановление эффектов ГПП-1. Агонисты и аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 широко используются для лечения СД2.

Роль второго инкретина менее изучена. Продукция ГИП при диабете сохранена, однако инсулиноотропное действие пептида практически полностью отсутствует. Установлено, что ГИП стимулирует липогенез и блокирует липолиз, секреция и уровень циркулирующего пептида повышены при ожирении. На конгрессе были представлены новые данные, показавшие, что генетическая, химическая или хирургическая блокада ГИП имеет большие перспективы в профилактике ожирения и СД.

В эксперименте мутация рецептора ГИП у трансгенных мышей способствовала перераспределению энергетического баланса с преимущественным использованием жиров в качестве энергетического субстрата, снижению депонирования триглицеридов (ТГ) в печени и мышцах, повышению чувствительности к инсулину и предупреждала развитие индуцированного диетой ожирения. Аналогичный эффект резистентности к развитию индуцированного ожирения вызвала абляция К-клеток, продуцирующих ГИП. У мышей линии ob/ob с ожирением блокада рецептора ГИП посредством введения (Pro)3GIP не оказывала влияния на вес, однако способствовала достоверному снижению гликемии, уровня HbA<sub>1c</sub>, липидов крови и предупреждала развитие СД по сравнению с группой контроля, не получавшей препарат.

У человека снижение уровня ГИП и повышение ГПП-1 показаны после билиопанкреатических вмешательств. На конгрессе были представлены уникальные данные о ремиссии СД после бариатрических операций у 84% пациентов.

## Воздействие на дислипидемию.

### Блокада ингибитора протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ)

Низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) является независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Эффективность стандартной гиполлипидемической терапии в отношении этой фракции липидов достаточно низкая: фибраты — 2–10%, статины — 3–12%.

В последние годы ведутся испытания новой группы препаратов — ингибиторов протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ) [англ. Cholesteryl ester transfer protein (СЕТР)]. Этот белок осуществляет перенос эфиров холестерина (ЭХ) от ЛПВП к липопротеидам очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП и их обмен на триглицериды (ТГ) и наоборот. Следствием блокады ППЭХ является повышение уровня антиате-

рогенных фракций ЛПВП и аполипопротеина А и, напротив, снижение ЛПНП и апо-В. Однако в исследованиях с первым представителем класса ППЭХ — торцетрапибом, несмотря на значимое улучшение липидного профиля, не отмечено снижения проявлений атеросклероза. Более того, в крупном исследовании ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events) было выявлено достоверное повышение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности.

На конгрессе были представлены результаты многоцентрового международного двойного слепого исследования DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of СЕТР INhibition with AnacEtrapib) с новым препаратом этой группы. В исследование было включено 1623 пациента с ИБС или высоким сердечно-сосудистым риском, которые рандомизировались на прием 100 мг анацетрапиба или плацебо в течение 18 месяцев. Все пациенты уже получали терапию статинами и/или другими гиполлипидемическими препаратами и достигли целевого уровня ЛПНП.

В группе пациентов, принимавших анацетрапиб, отмечалось более чем двукратное увеличение уровня ЛПВП — от 1,03 до 2,61 ммоль/л и снижение ЛПНП на 40% (с 2,09 до 1,27 ммоль/л), а также значительное снижение сердечно-сосудистых исходов — инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Прием анацетрапиба не влиял на уровень АД, показатели электролитного баланса и уровень альдостерона (в отличие от ранее изучавшегося торцетрапиба).

С целью изучения влияния анацетрапиба на сердечно-сосудистые заболевания и смертность в 2011 г. стартует широкомащштабное исследование REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification), в котором планируется включить 30 тысяч пациентов с высоким риском ССП.

### Комбинированная терапия статинами и фибратами

На конгрессе были представлены результаты исследования ACCORD Lipid — фрагмента крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином у пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследование было включено 5518 пациентов с СД2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями или субклиническими проявлениями ССП и наличием не менее двух сердечно-сосудистых факторов риска. На фоне терапии симвастатином в течение 1 месяца пациенты рандомизировались на маскированный прием фенофибрата 160 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила 4,7 года.

Частота первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда, инсульт) между группами не различалась: 2,2% в группе фибрата против 2,4% в группе плацебо (HR=0,92; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,08; p=0,32). Не получено статистически значимых межгрупповых различий и для всех вторичных исходов. При анализе подгрупп было выявлено достоверное повышение сердечно-сосудистых исходов у женщин в группе фибрата: 9,1% против 6,6%, p=0,01.

Таким образом, у больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском добавление фенофибрата к симвастатину не только не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но и ухудшило сердечно-сосудистый прогноз у женщин. Согласно результатам данного исследования, назначение комбинированной терапии фибратами и статинами у больных СД2, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нецелесообразно.

Таблица 3

Целевые уровни ЛПНП у больных с различными категориями сердечно-сосудистого риска

Категория риска	Целевой ЛПНП мг/дл (ммоль/л)
Очень высокий риск: 10-летний риск >20% или ССП	<70 (1,81)
Высокий риск: 10-летний риск 10-20%, ≥2 факторов риска	<100 (2,6)
Средний риск: 10-летний риск <10%, ≤2 факторов риска	<130 (3,36)
Низкий риск: 0–1 фактор риска	<160 (4,14)

Расчет риска осуществляется по Фремингемской модели, соответствующий калькулятор на сайте [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol)

### Терапия статинами всем пациентам с СД: за и против

Известно, что при одинаковом уровне липидов смертность при СД в два–три раза выше, чем у пациентов без диабета.

В связи с чем сложилось мнение, что терапия статинами необходима всем больным СД, даже при нормальном уровне ЛПНП. Есть ли необходимость назначения статинов в качестве первичной профилактики?

Установлено, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД без ССП значительно ниже, чем полагалось ранее и составляет менее 10% (UKPDS, Diabetologia, 2011, 54: 264–270). Затраты на первичную профилактику статинами несоизмеримо высоки по сравнению с достаточно низкой эффективностью: для предупреждения 1 смерти необходимо лечение 100 пациентов в течение 10 лет.

Определяющим показанием для терапии статинами должны быть значения индивидуального абсолютного риска. Согласно современным рекомендациям назначение статинов вне зависимости от уровня ЛПНП необходимо у больных коронарной болезнью сердца (КБС), а также при заболеваниях, признанных ее эквивалентами, при которых риск ИМ или смерти в течение 10 лет превышает 20%. К эквивалентам КБС относят пациентов СД с наличием ССП. У пациентов СД с менее высоким риском терапия статинами показана при недостижении целевых значений ЛПНП (табл. 3).

**Викуллова Ольга Константиновна**

к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
E-mail: [olga-vikulova-1973@yandex.ru](mailto:olga-vikulova-1973@yandex.ru)