

Метаболический синдром

Доц. Залевская А.Г.

Кафедра факультетской терапии

ПСПбГМУ им. И.П.Павлова



Метаболический сердечно-сосудистый синдром

- Инсулинорезистентность
- Гиперинсулинемия
- Нарушения толерантности к глюкозе
- Гипертриглицеридемия
- Снижением ЛПВП и повышение ЛПНП
- Артериальная гипертензия

«Смертельный квартет»

- Андроидное ожирение
 - Нарушение толерантности к глюкозе
 - Гиперинсулинемия
 - Артериальная гипертензия
- + гиперурикемия, ГЛЖ,
гиперфибриногенемия, и др.

Метаболический синдром: определение ВОЗ - 1

1. Нарушение регуляции обмена глюкозы (нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак) или сахарный диабет
2. Инсулинорезистентность (скорость утилизации глюкозы при клемптесте меньше чем 4 квартиль в референтной популяции)

Метаболический синдром: определение ВОЗ- 2

- 2 или более компонентов:
3. $\uparrow\uparrow$ артериального давления
4. $\uparrow\uparrow$ РГипертриглицеридемия (≥ 1.7 ммоль/л)
и/или \downarrow ЛПВП (< 0.9 ммоль/л у мужчин;
 < 1.0 ммоль/л у женщин)
5. Центральное ожирение (ОТБ > 0.90 у мужчин и > 0.85 у женщин) и/или ИМТ > 30 кг/м²
6. Микроальбуминурия (≥ 20 мкг/мин или альбумин:креатинин ≥ 20 мг/г)

Различия в уровнях показателей по различным критериям

Критерии	Показатели	WHO, 1999		NCEP ATP III, 2001*		IDF, 2005	
		муж	жен			муж	жен
Ожирение	ОТ, см	> 102	> 88			≥ 94	≥ 80
	ОТ/ОБ			муж > 0,9	жен > 0,85		
	ИМТ, кг/м ²			> 30			
Дислипидемия	ТГ, ммоль/л			≥ 1,7			
	Хс-ЛПВП, ммоль/л	муж < 0,9	жен < 1,0	муж < 1,0		жен < 1,3	
АД	Систолическое	≥ 140				≥ 130	
	Диастолическое	≥ 90				≥ 85	
Нарушение УВ обмена	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л			≥ 6,1		≥ 5,6	
	Инсулинорезистентность	+					
	Микроальбуминурия	+					

* В 2004 году рекомендованы Всероссийским научным сообществом кардиологов для применения в клинической практике

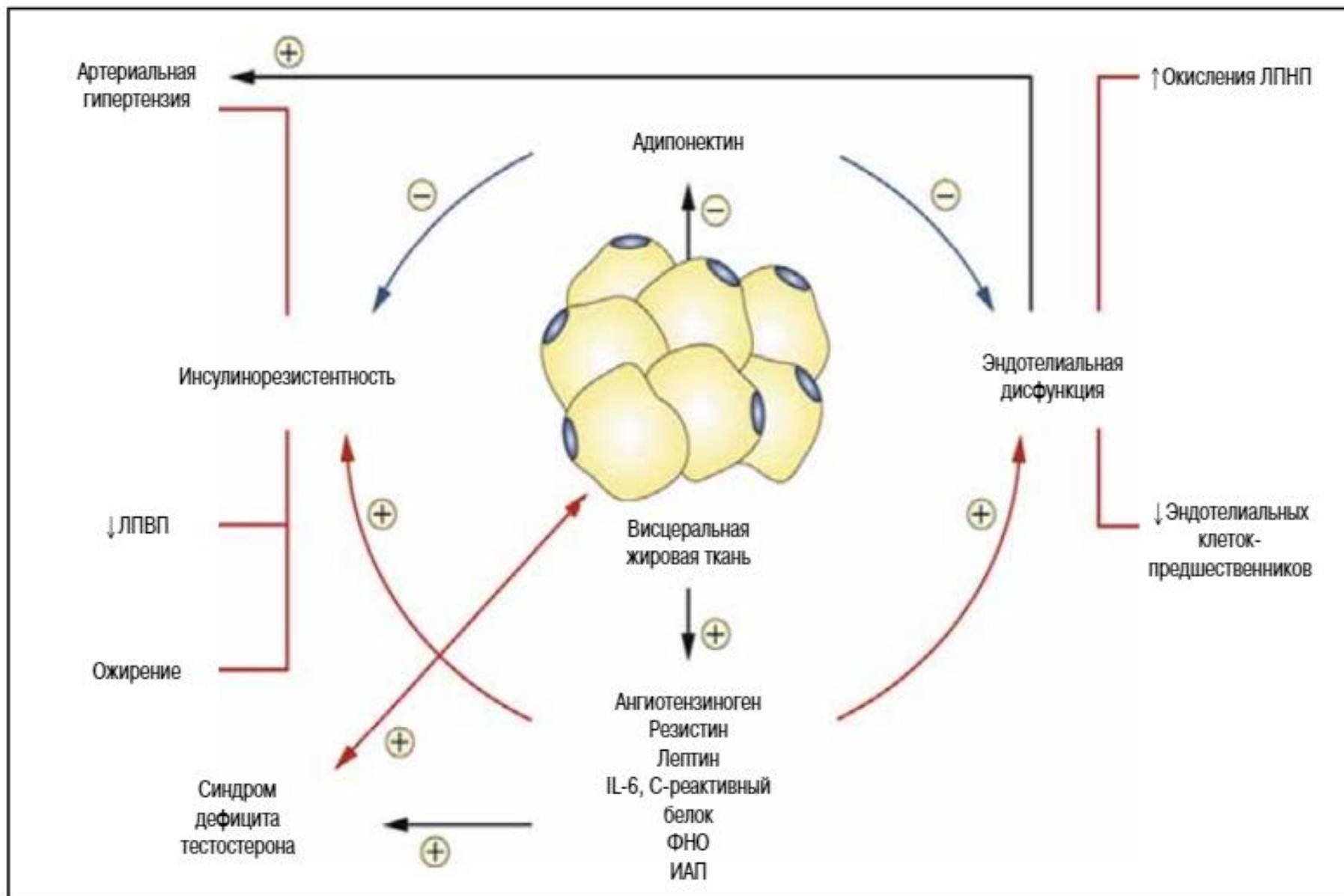
** Критерии ADA = WHO + NCEP ATP III

*** Критерии EGIR (1999): инсулинорезистентность или гиперинсулинемия натощак + дважды глюкоза плазмы натощак ≥ 6,1 ммоль/л, но не СД, АД (≥ 140/90 мм рт.ст.), дислипидемия (ТГ > 2,0 ммоль/л или Хс-ЛПВП < 1,0 ммоль/л), центральное ожирение (ОТ муж ≥ 94см, жен ≥ 80 см)

Метаболический синдром (консенсус от 2011)

- Увеличение окружности талии (прежние)
- Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л
- Уровень ЛПВП $< 1,05$ ммоль/л у мужчин, и $< 1,20$ ммоль/л у женщин
- Уровень АД $> 130/85$ мм.рт.ст
- Уровень глюкозы натощак $> 5,6$ ммоль/л

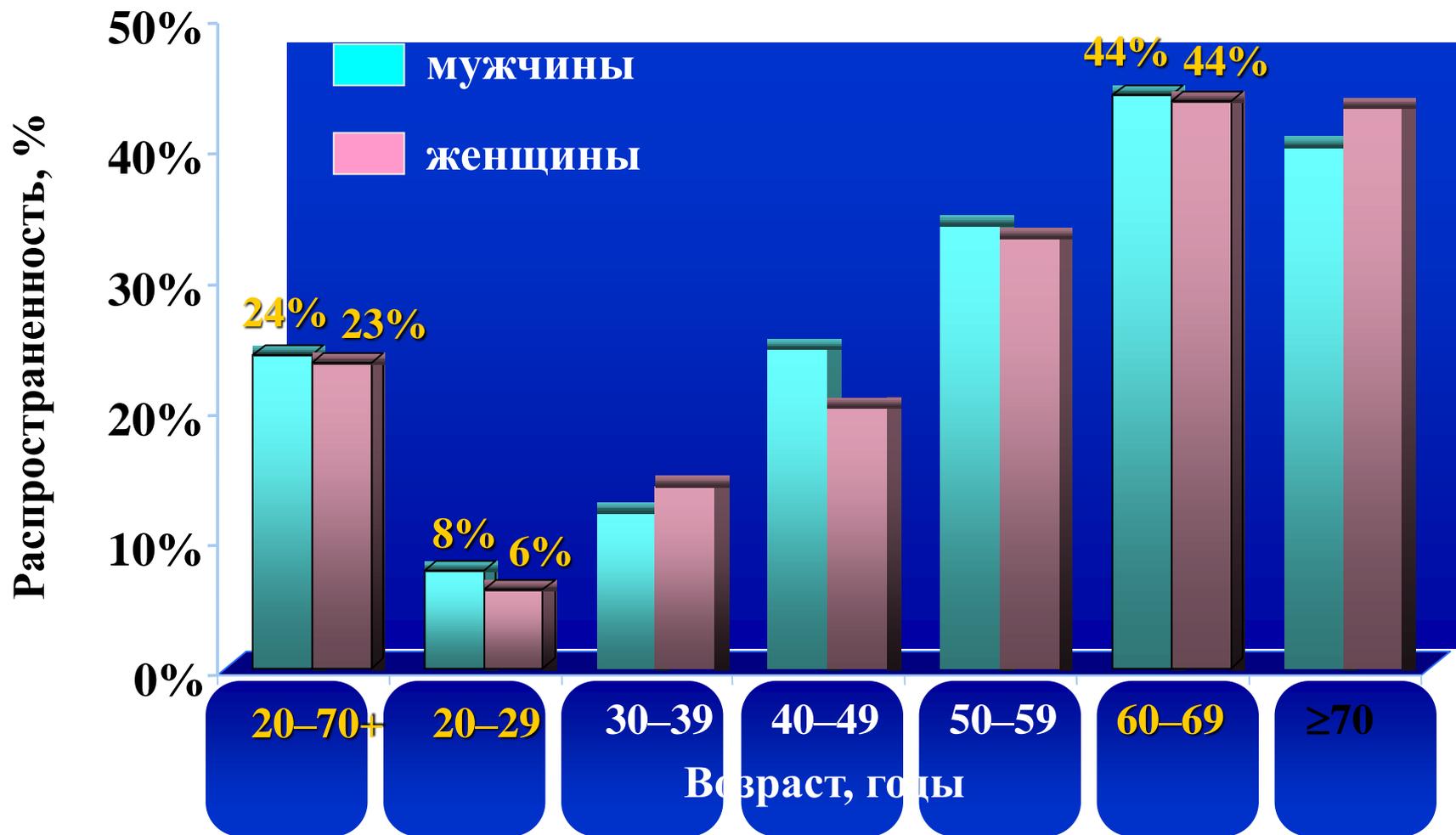
(К настоящему времени сосуществует 8 критериев для определения метаболического синдрома у взрослых)



Эпидемия метаболического синдрома

- ~ 90% случаев сахарного диабета 2 типа связано с ожирением (“DIABESITY”)
- У большинства отмечается инсулинорезистентность
- В настоящее время развивается у детей и подростков
- Необходима активная стратегия профилактики и лечения

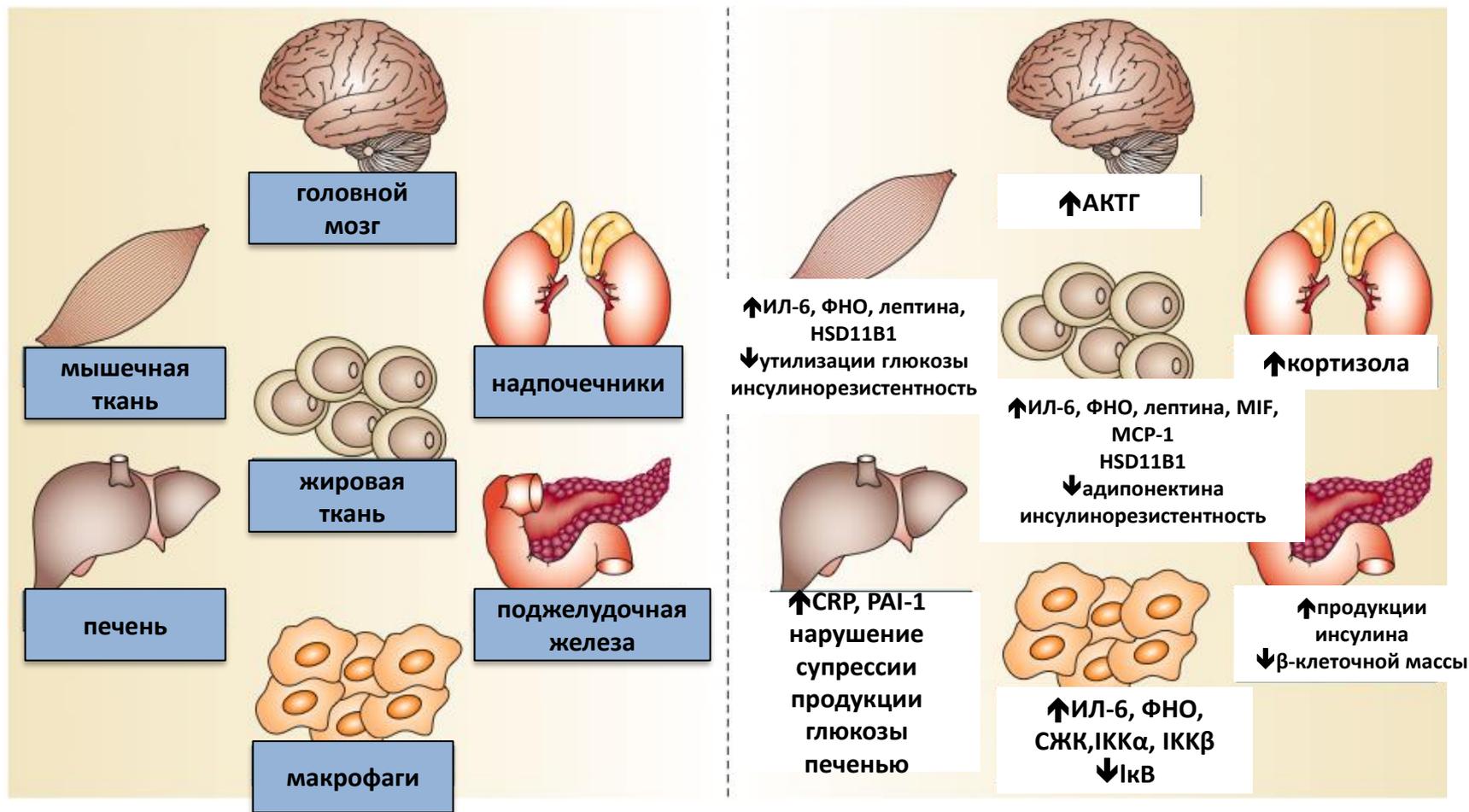
Распространенность метаболического синдрома (NCEP) по возрастам (NHANES III)



Метаболический синдром: этиология

- Простое сочетание сердечно-сосудистых факторов риска (гипотеза общей “земли”)
- Имеется ли какая-то одна причина, являющаяся пусковым фактором например - генетика, центральное ожирение, дисфункция эндотелия, воспаление?
- Возможно имеется несколько взаимоусугубляющих причин?

Ткани и органы, вовлеченные в формирование метаболического синдрома

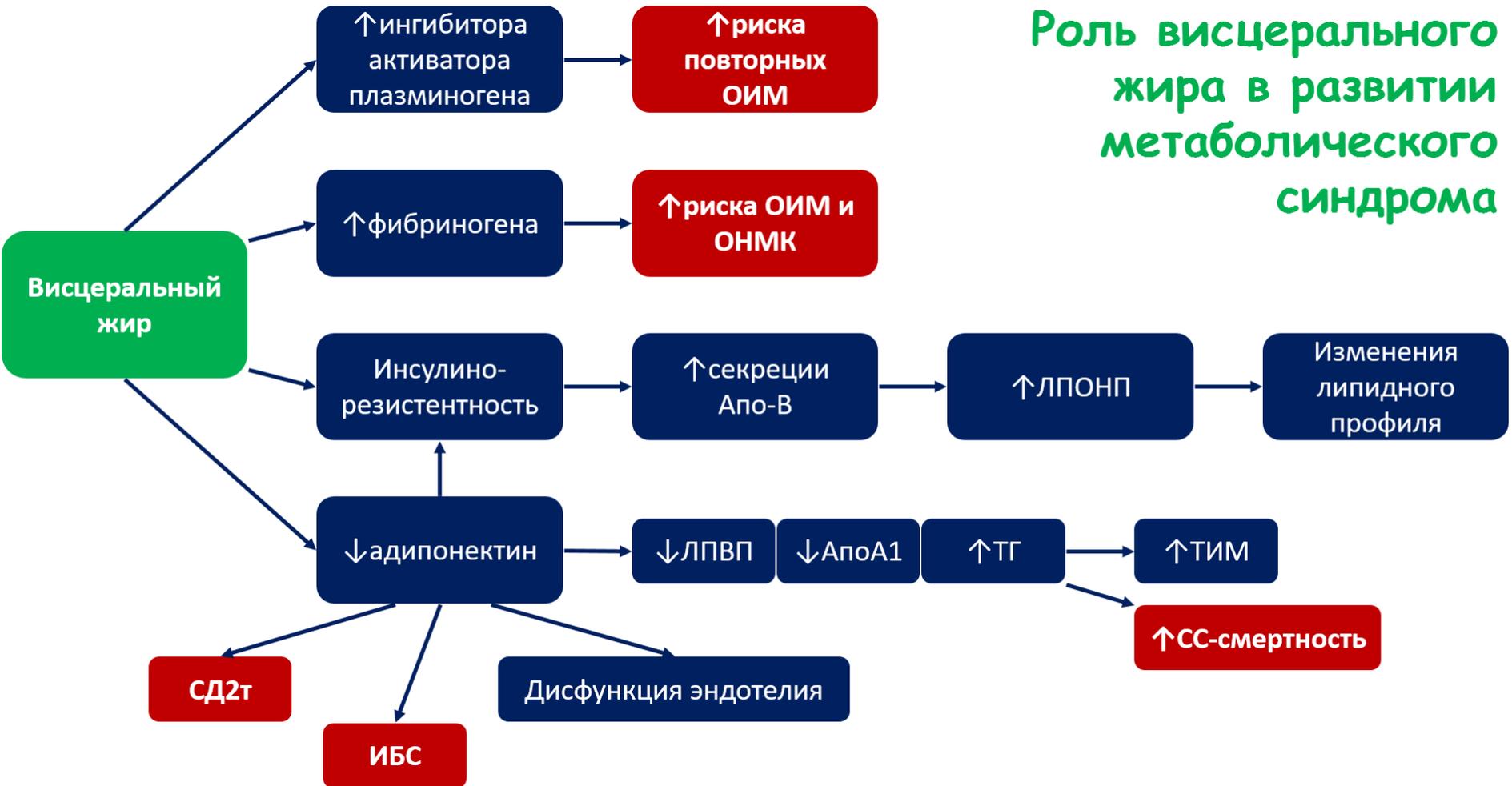


Норма

Ожирение



Роль висцерального жира в развитии метаболического синдрома



Метаболический синдром: гены и окружающая среда

Факторы окружающей среды

Раннее детство

- Низкий вес при рождении
- Недостаток питания

Зрелось

- Сидячий образ жизни
- Питание
- Стресс

Метаболический
синдром

← ГЕНЫ

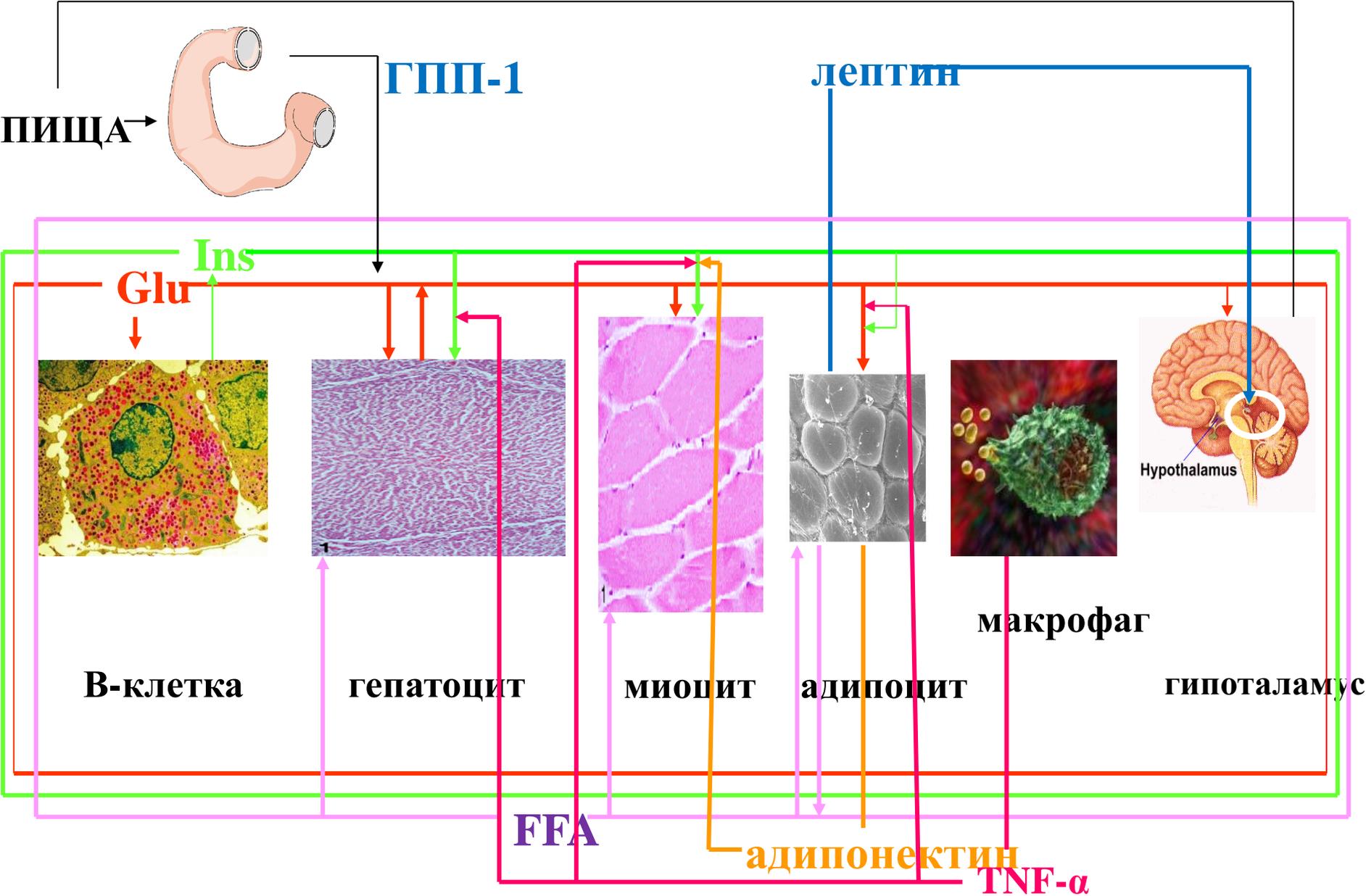
Сердечно-сосудистые осложнения

Psammomys obesus: модель метаболического синдрома

- При смене диеты от низкокалорийной к высококалорийной у *Psammomys* развивается весь спектр метаболического синдрома:
 - инсулинорезистентность
 - центральное ожирение
 - сахарный диабет 2 типа

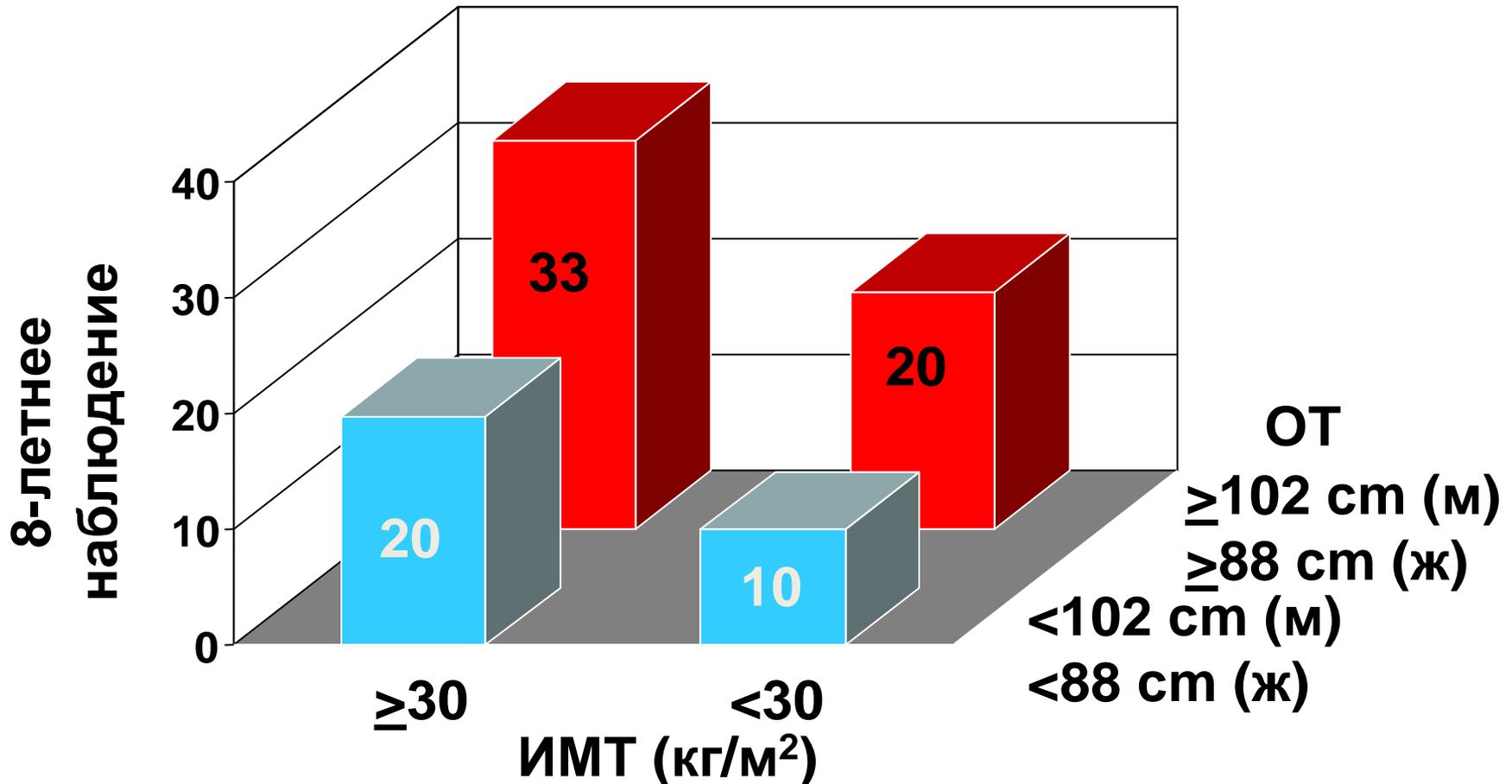


Регуляция системы контроля энергии



Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома

San Antonio Heart Study



Андроидное ожирение

Ожирение - увеличение жировой массы вследствие увеличения потребления калорий и/или снижения энергозатрат

Распределение жира

Непропорционально большая доля жира откладывается в центральных, интраабдоминальных областях (кушингоподобное ожирение)



«Size, sites and cytes»

Matthias Blucher, Stockholm, EASD 17.09.2015

Изменение представлений о жировой ткани в последние 20 лет



До 80-х годов

- депо энергии
- органопротекция
- защита тела

1994 год

- лептин
- адипонектин
- адипсин

2015 год

- более 600 адипокинов, метаболиты, сфинголипиды...
- бурая жировая ткань

Эффекты СЖК (печень)

Эффект

Результат

- | | |
|--------------------------------------|------------------------|
| 1. ↑ Образования TG | Дислипидемия |
| 2. Ингибиция связывания инсулина | Гиперинсулинемия |
| 3. Пострецепторное нарушение функции | Инсулинорезистентность |
| 4. ↑ Глюконеогенеза | Гипергликемия |



adipogenic precursor commits

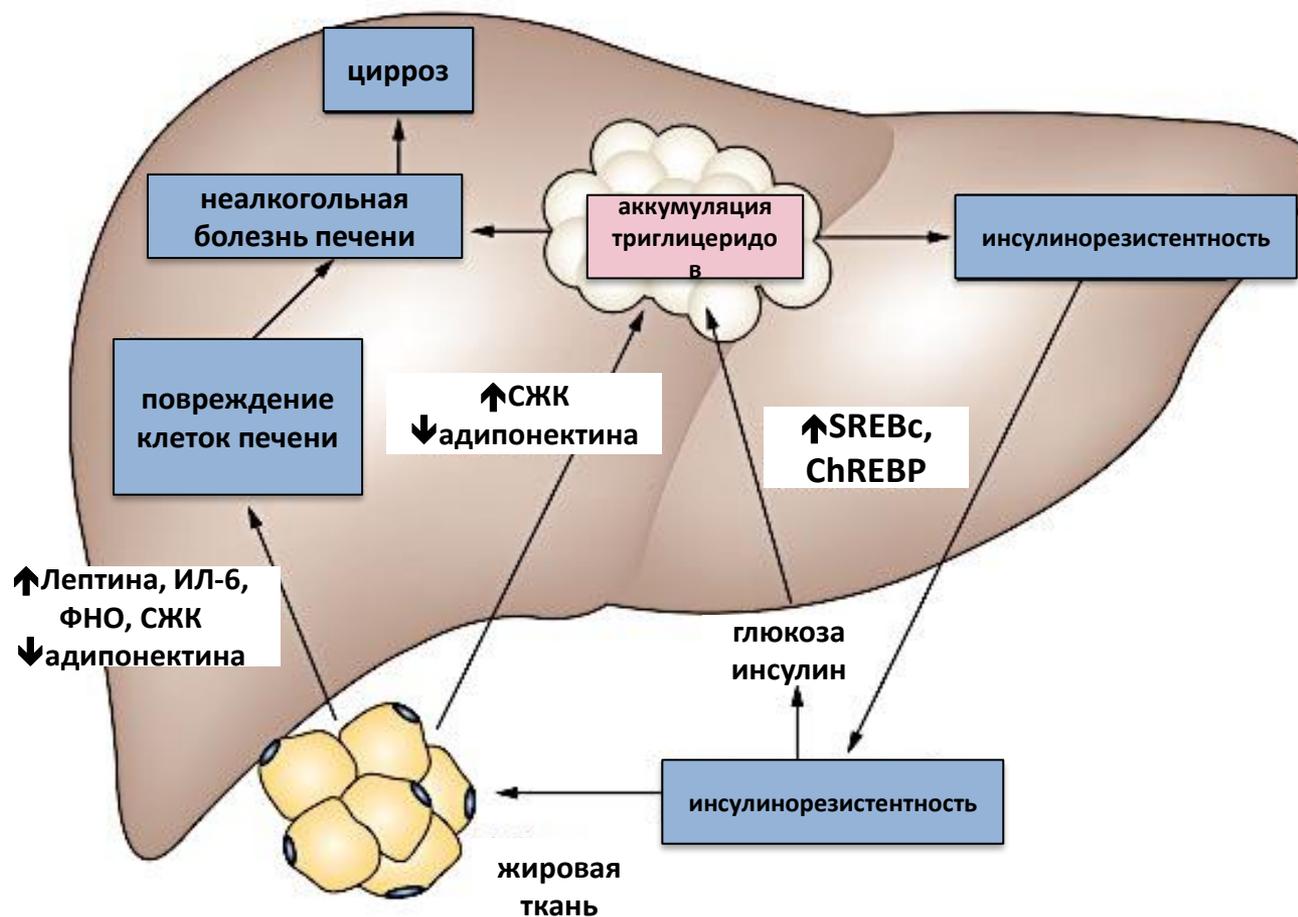
?

small adipocyte

accumulating lipid stores

single, unilocular lipid droplet
characteristic of a mature
adipocyte

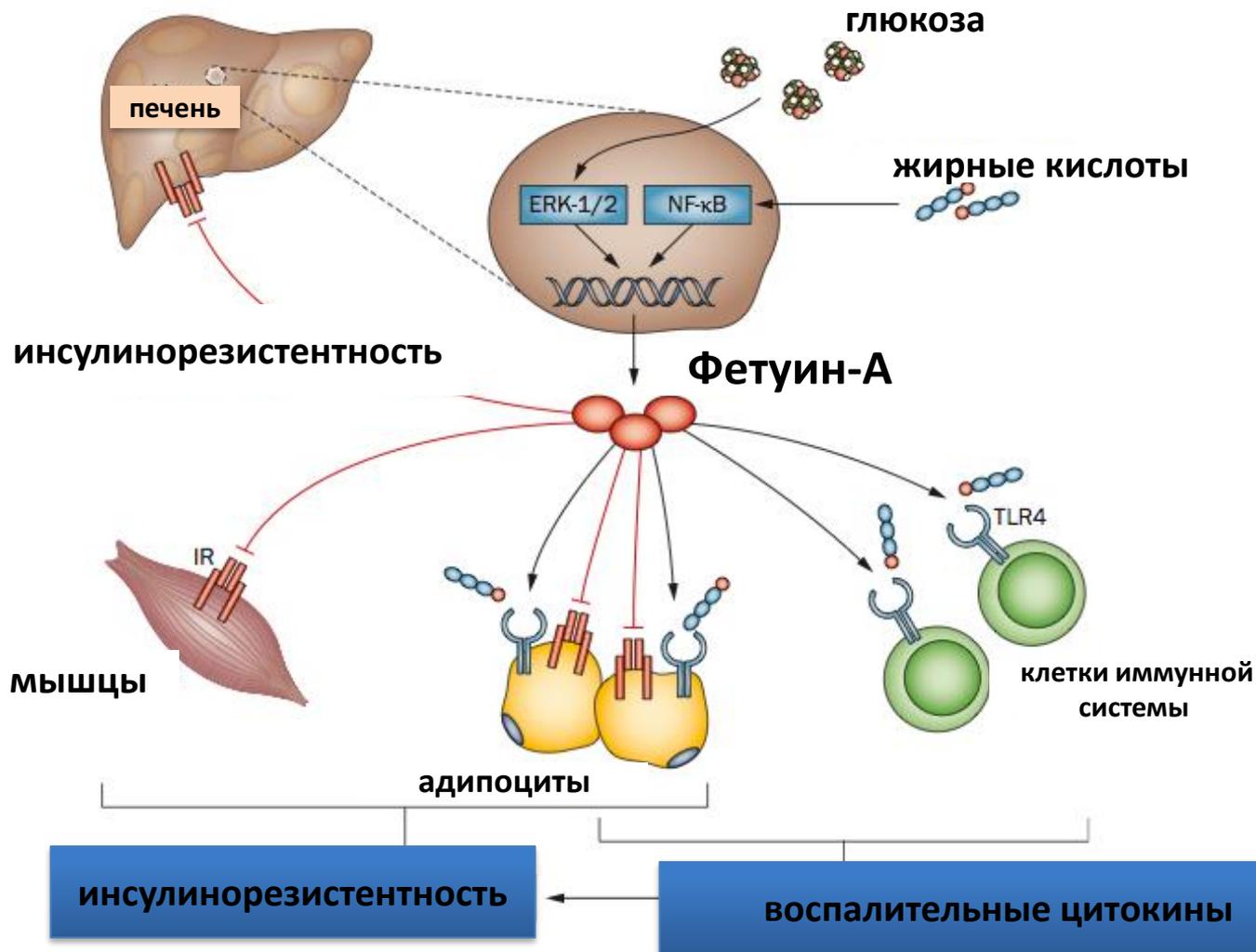
Взаимосвязь инсулинорезистентности и процесса аккумуляции триглицеридов в печени



Функции ключевых гепатокинов

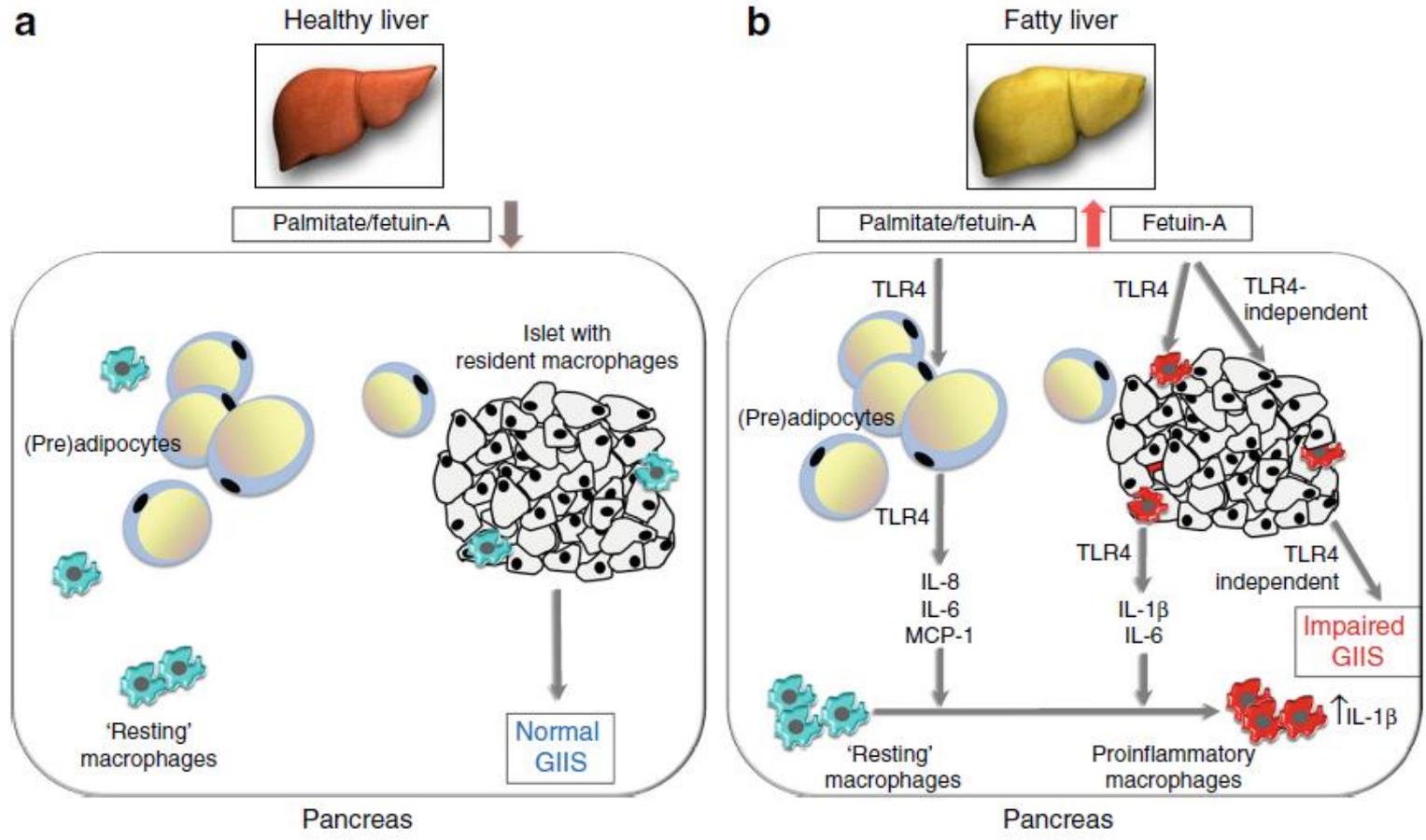
гепатокин	эффект	
	<i>in vitro/ животные модели</i>	<i>исследования на пациентах</i>
Фетуин-А	ожирение↑/- инсулинорезистентность ↑ субклиническое воспаление ↑	ожирение - NAFLD ↑ инсулинорезистентность ↑ субклиническое воспаление ↑ СД2 ↑ Сердечно-сосудистые заболевания↑
Фактор роста фибробластов 21	↑ расхода энергии ↓инсулинорезистентности ↑выживания β-клеток	ожирение↑ NAFLD ↑ инсулинорезистентность ↑
ИФР, ИФР-связывающий протеин	инсулинорезистентность ↑/↓/-	инсулинорезистентность ↑/↓
Ангиопоэтин-связанный протеин	↓ ожирения ↓ выраженности NAFLD ↓ инсулинорезистентности ↑ расхода энергии	↑инсулинорезистентности
Селенопротеин Р	инсулинорезистентность ↑	инсулинорезистентность ↑ субклиническое воспаление ↑
Секс-связывающий глобулин	биодоступность половых гормонов↑	ожирение↓ NAFLD↓ инсулинорезистентность ↓ субклиническое воспаление↓ СД2↓ Сердечно-сосудистые заболевания↓

Причины и следствия увеличенной продукции Фетуина-А



Новые представления о роли печени и жировой ткани в развитии нарушений обмена веществ





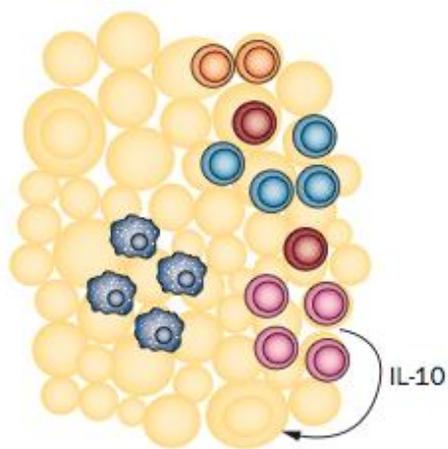
Взаимоотношения печени и поджелудочной железы в норме и при висцеральном ожирении

Потенциальные механизмы ассоциации неалкогольной болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний

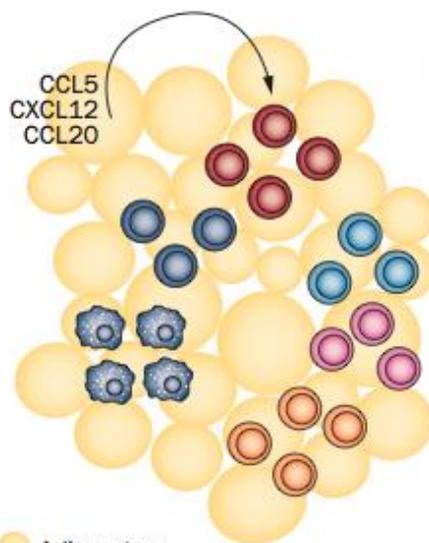


Развитие процесса воспаления в жировой ткани при ожирении

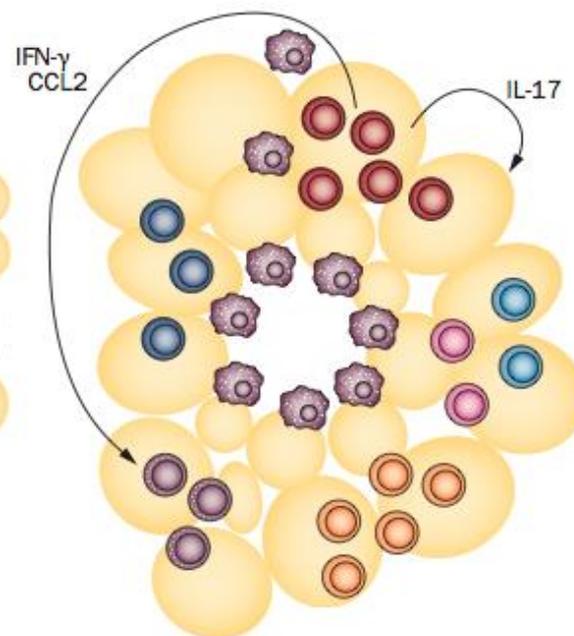
Нормальный вес



Начальное ожирение



Выраженное ожирение



- | | | |
|---------------------------|---------------------------|------------|
| M ₂ macrophage | M ₁ macrophage | Adipocytes |
| T _H 2 | T _H 1 | NK cell |
| T _{REG} | CD8 ⁺ T cells | B cell |

Lipid and lipoprotein metabolism

- lipoprotein lipase
- acylation stimulating protein (ASP)
- prostaglandins, lysophosphatidic acid
- autotaxin (phospholipase D)
- cholesteryl ester transfer protein (CETP)
- retinol binding protein (RBP)

Metabolism and energy homeostasis

- leptin
- adiponectin
- resistin
- interleukin-6

Immune system and acute phase reactants

- tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- interleukin-6 and -8 (IL-6 and -8)
- factors C3, B and D of alternate complement system
- monocyte chemoattractant protein (MCP-1)
- α 1-acid glycoprotein
- serum amyloid A3 (SAA3)
- pentraxin 3
- lipocalin 24p3
- metallothionein

Food intake and SNS activation

- leptin

ADIPOCYTES

Vasculature and angiogenesis

- vascular endothelial growth factor (VEGF)
- monobutyrin
- leptin
- FIAF/PGAR/angiopoietin like-4
- angiopoietin-2
- angiotensinogen/angiotensin II.

Extracellular matrix metabolism

- type VI collagen
- plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
- metalloproteases (MMP-2 and MMP-9)
- tissue inhibitors of metalloproteases (TIMP-1 and 2).

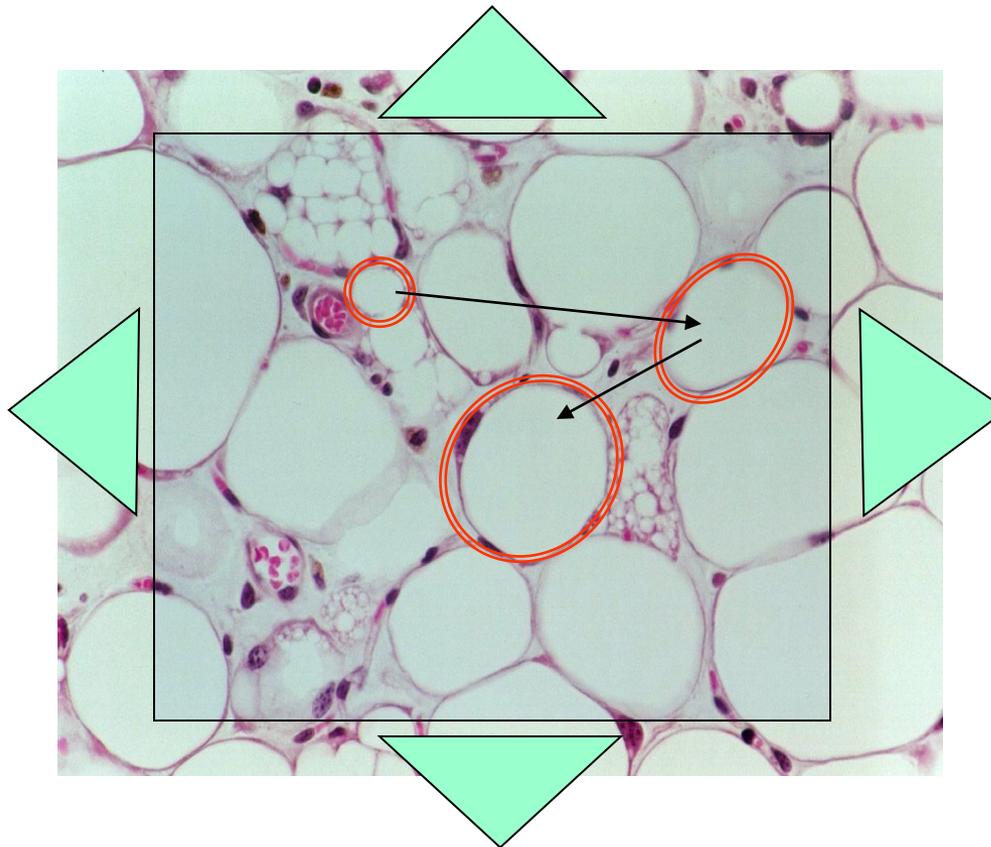
Жировая ткань

↑ PAI-1, Angiotensinogen, IGF-1, TGF- β

↑ Leptin

↓ Adiponectin

↑ Resistin



↑ IL-6

↑ TNF- α

↑ MCP-1

↑ MIF

↑ Free fatty acids, Steroids, Prostaglandins, Complement factors

Контроль липолиза

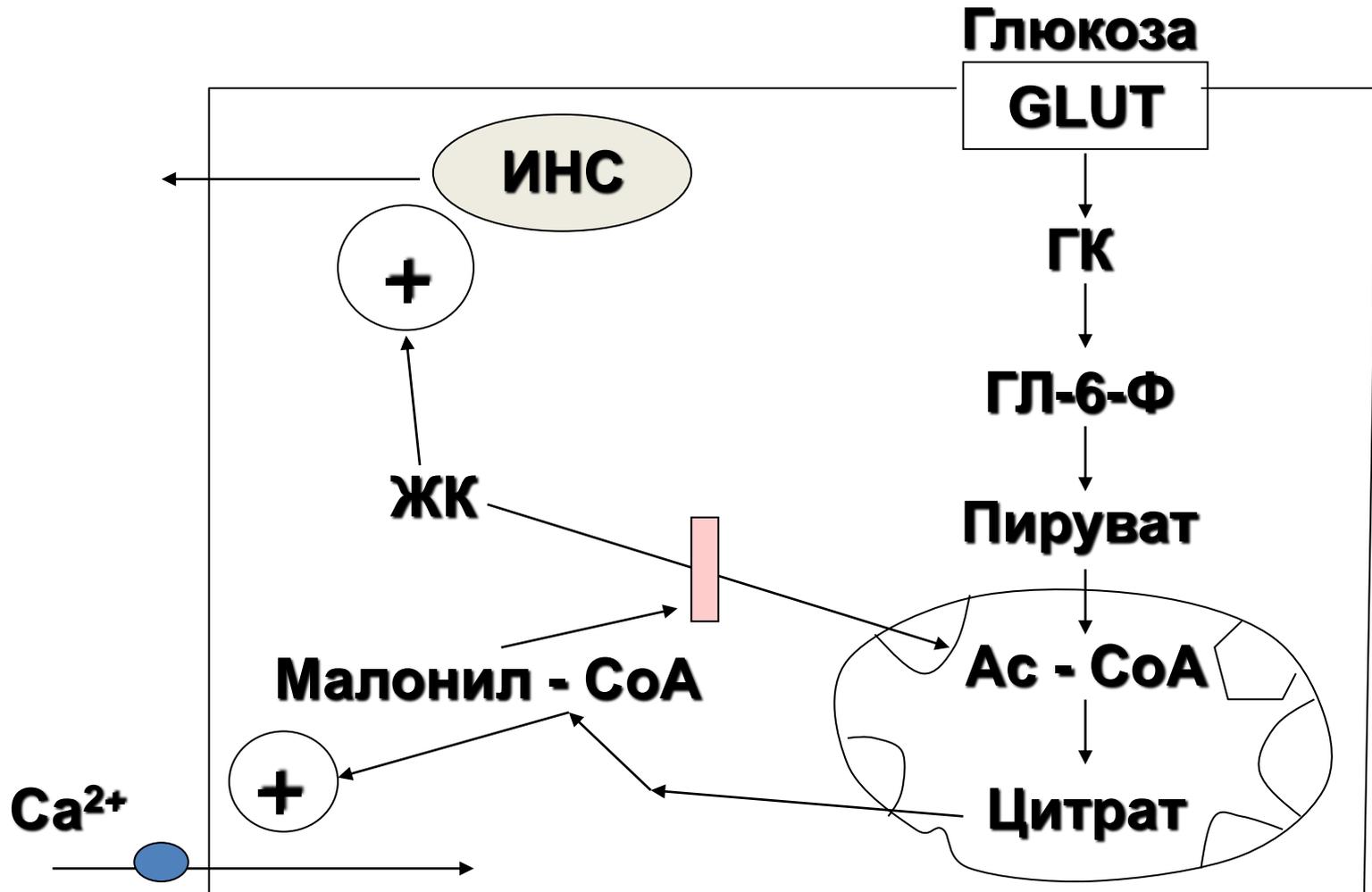


Экспрессия бета-3-адренорецепторов варьирует в зависимости от жировой массы и выраженности инсулинорезистентности.

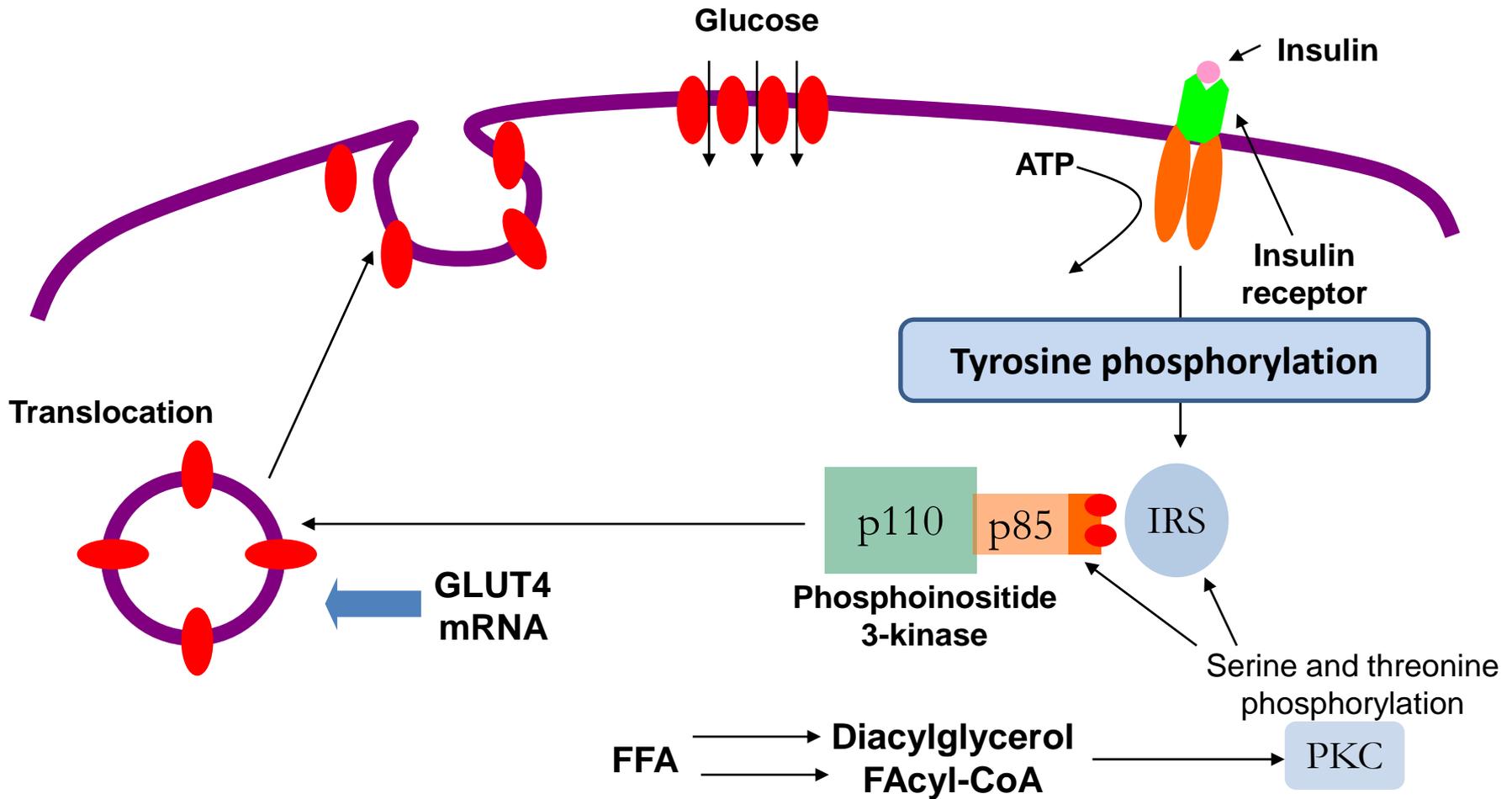
Полиморфизм генов этих рецепторов приводит к различиям в способности людей терять жировую массу.

Влияние СЖК на секрецию инсулина

Феномен "липотоксичности"



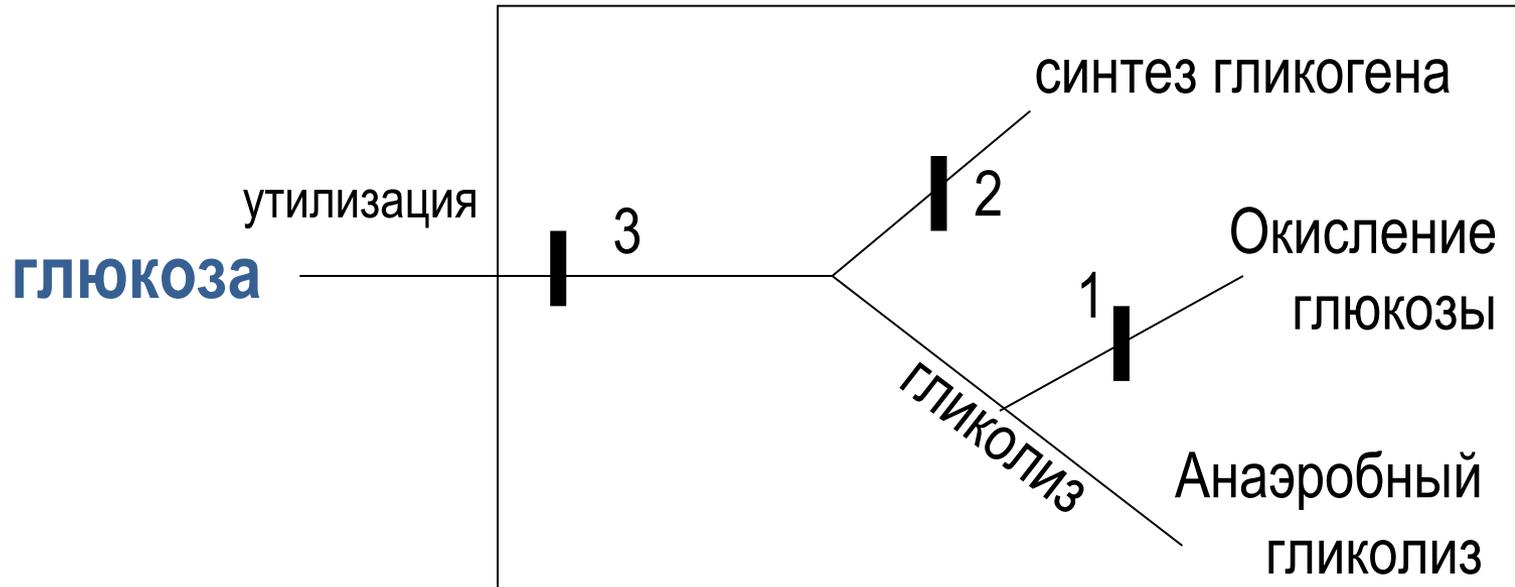
Эффекты FFA на действие инсулина



Free fatty acid products activate protein kinase C (PKC), which causes serine and threonine phosphorylates to enzymatically phosphorylate serine and threonine residues of URS and PI 3-kinase. The phosphorylated molecules resist tyrosine phosphorylation stimulated by the activated insulin receptor. The insulin signal is stopped at the level of IRS and PI 3-kinase

Ингибиторный эффект СЖК на утилизацию и обмен глюкозы

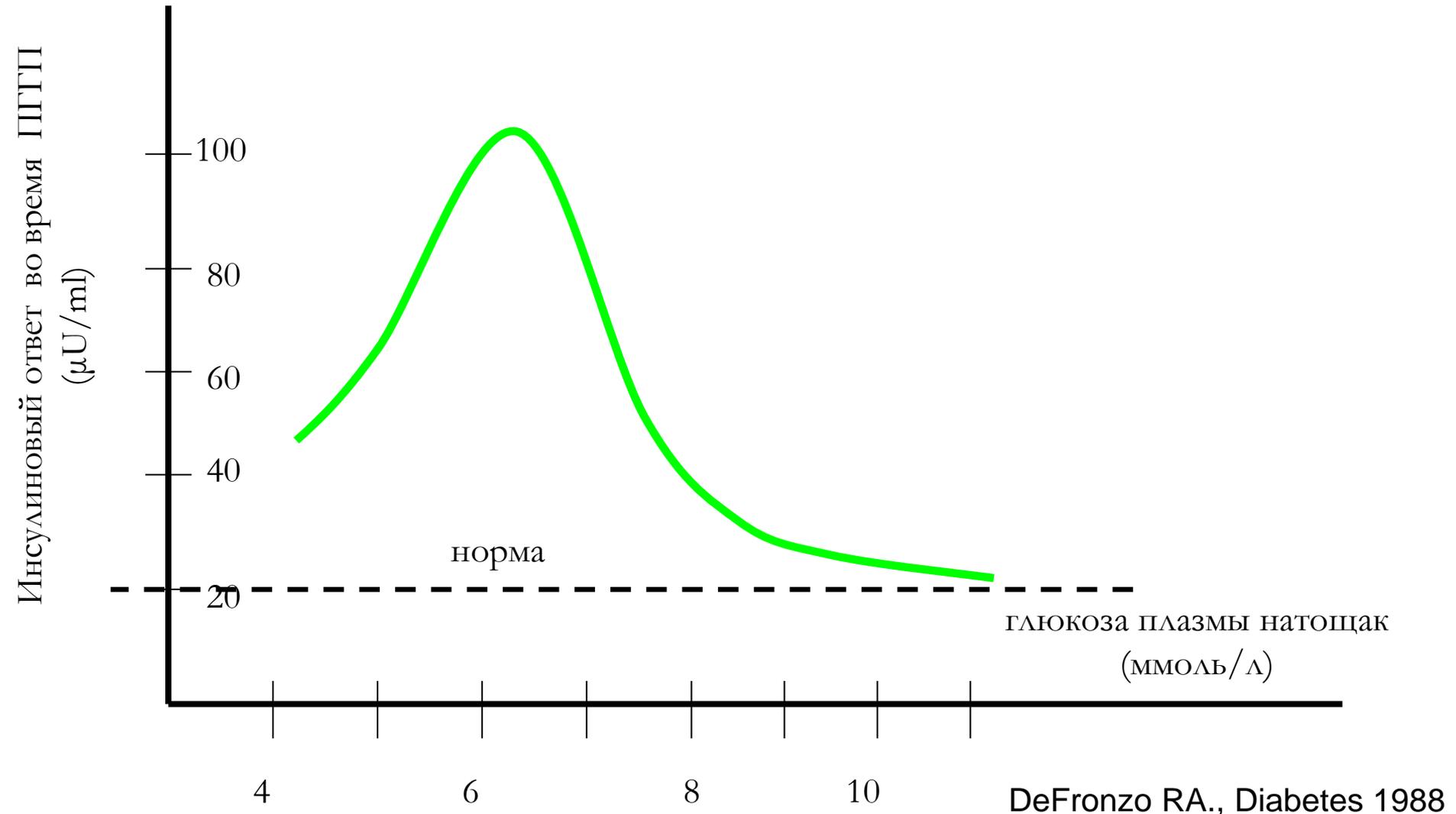
Внутриклеточно



Роль свободных жирных кислот в ИР

Печень	глюконеогенез ЛПОНП, клиренс инсулина
Скелетные мышцы	ИР уменьшение утилизации глюкозы
Плазма	Снижение липопротеинлипиды ЛПОНП
бета-клетки	снижение ответа на глюкозу

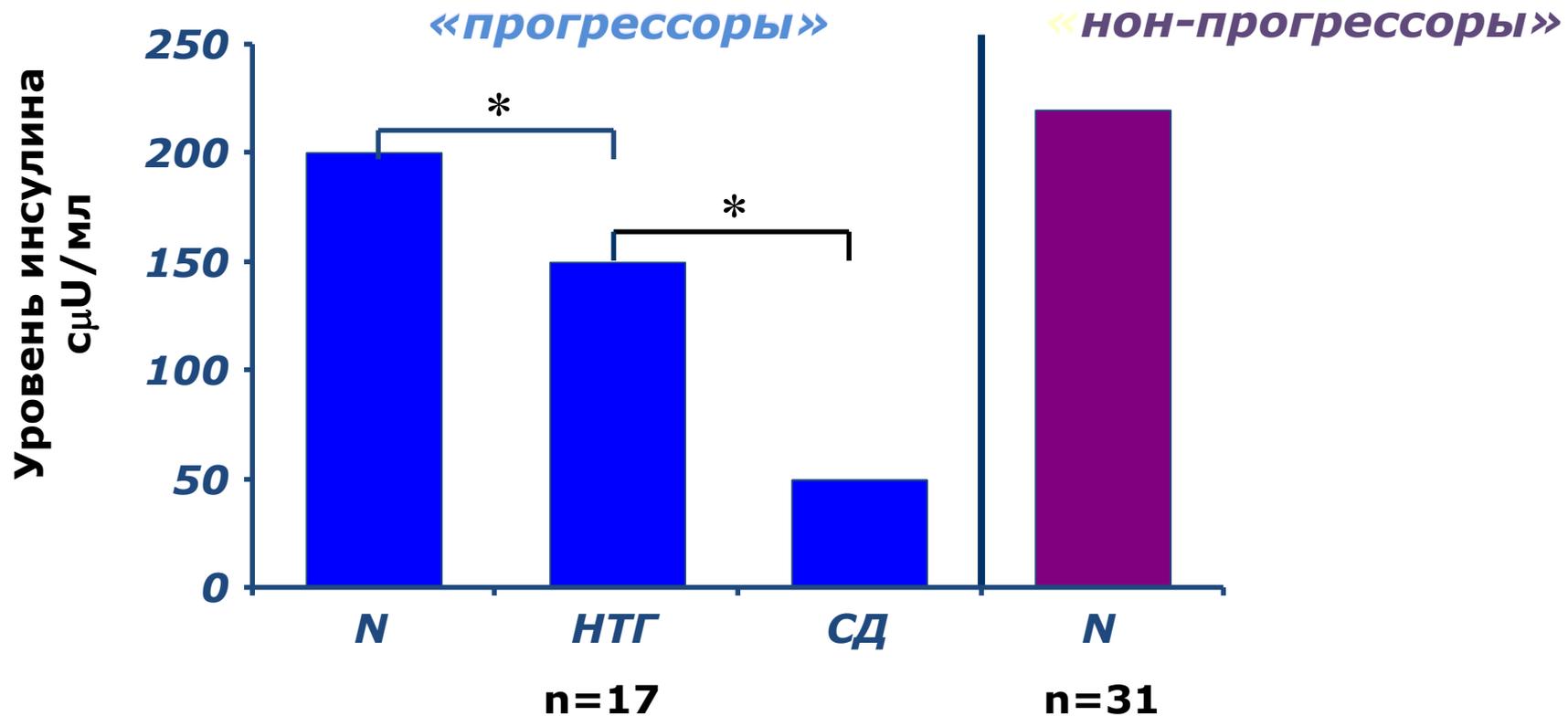
Кривая Старлинга



Длительность наблюдения: 5 ± 2 года

Популяция: индейцы Пима

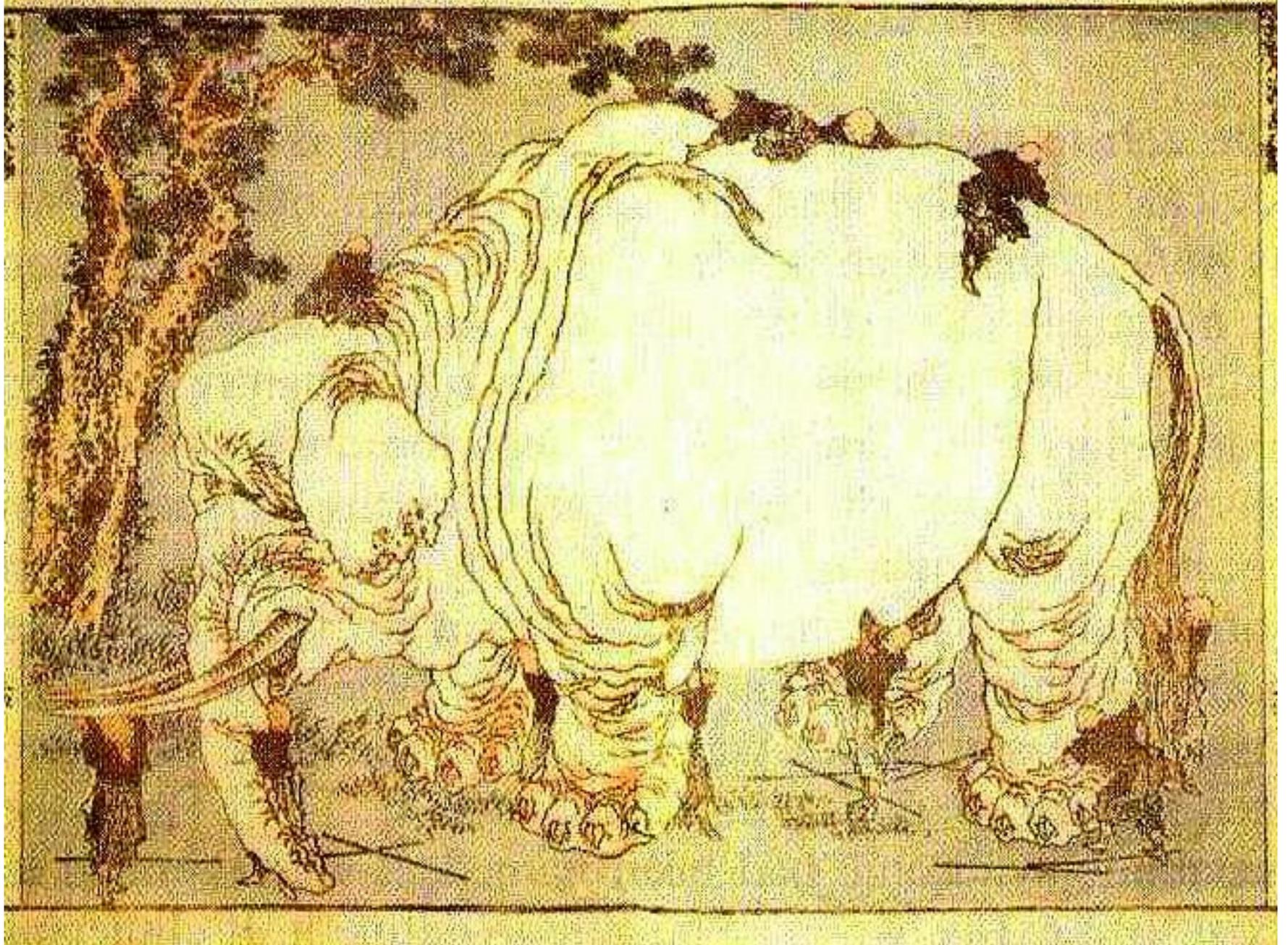
Динамика A1R в двух популяциях индейцев Пима



Инсулинорезистентность
может быть определена как
ситуация, в которой
физиологическое
количество инсулина не
обеспечивает адекватного
биологического эффекта

Insulin resistance is defined by the decreased ability of insulin to stimulate glucose disposal into target tissues, resulting in a compensatory increase in circulating insulin concentration

Reaven G. M., 1988



Hokusai Katsushika, 1830

Липотоксичность

это тканевая патология

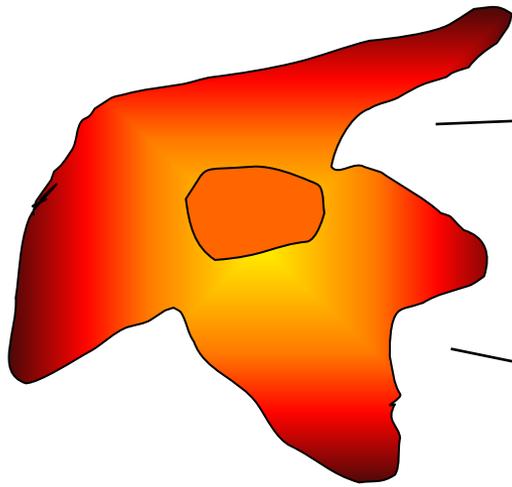
Стимуляция процессов апоптоза β -клеток может происходить в результате большого скопления триглицеридов внутри островковых клеток.

Lee et al., 1994; Unger et al., 2001

Это токсическое действие зависит от величины и длительности дисбаланса между поступлением жирных кислот и их окислением в тканях.

TNF α + IFN γ \rightarrow

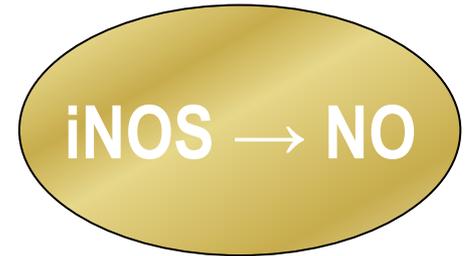
островок



**Активированный
макрофаг**

IL - 1

NO



β - клетка

**Внутриостровковое высвобождение цитокинов
обуславливает β – клеточную цитотоксичность**

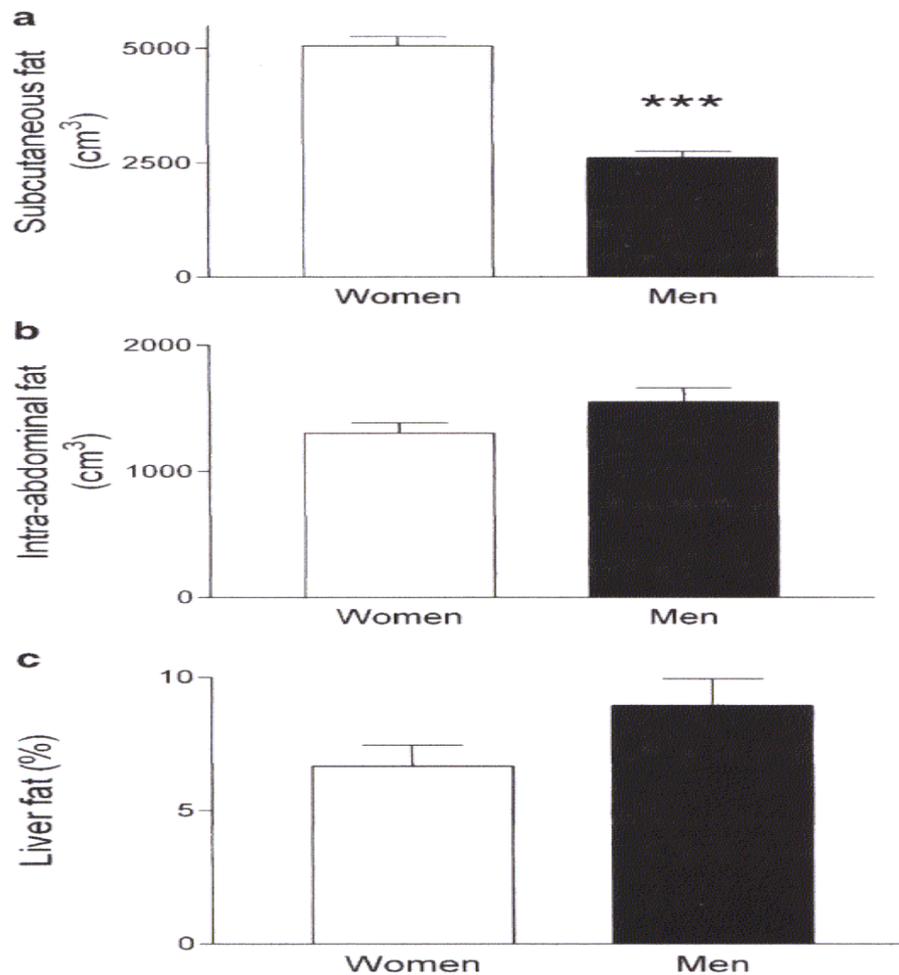
Триглицериды и инсулинорезистентность мышечной ткани

- Нарушение подавления окисления ТГ инсулином
- Нарушение утилизации глюкозы (транслокация GLUT – 4)
- Нарушение фосфорилирования IRS -1

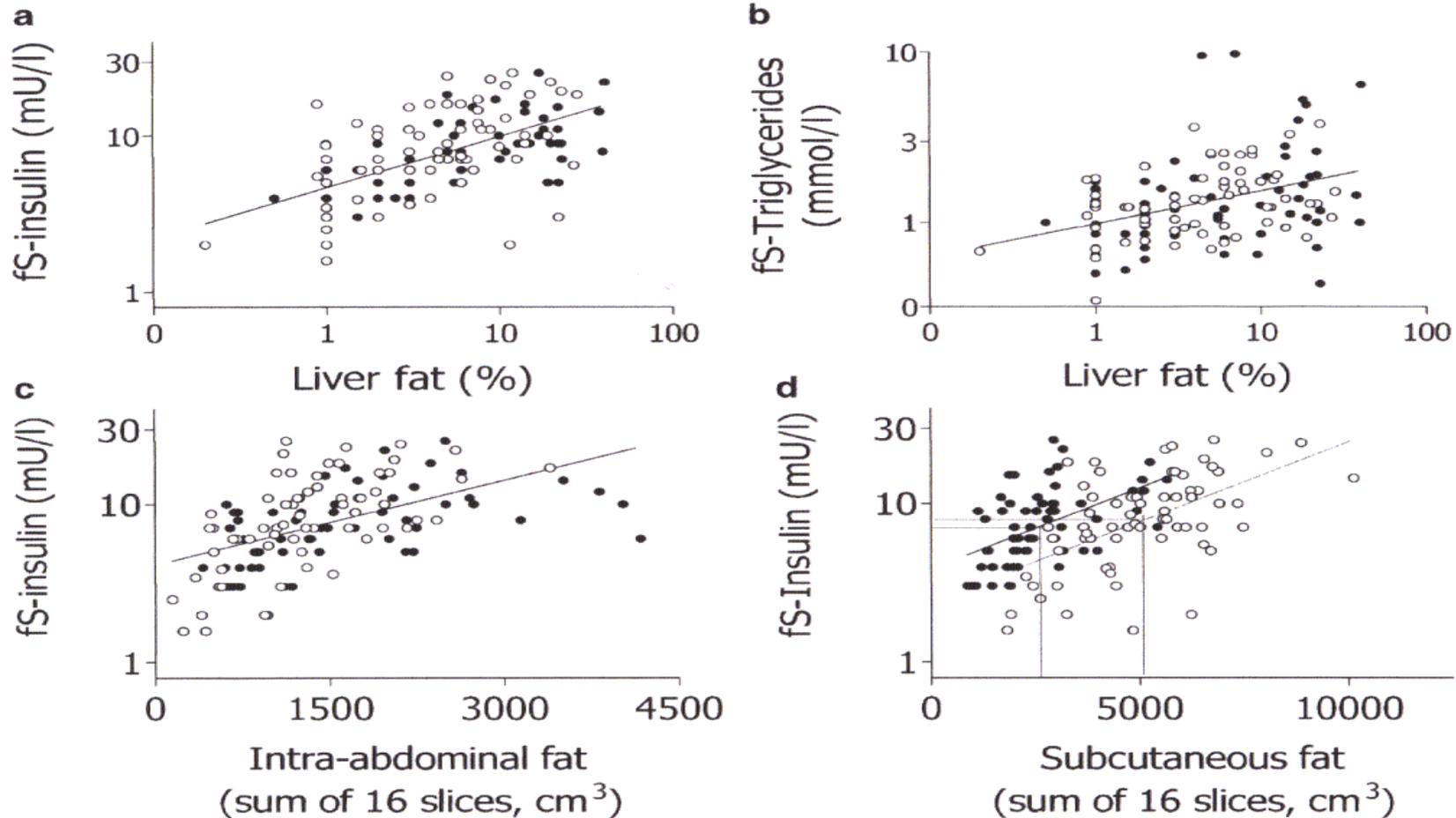


Снижение биологического эффекта инсулина

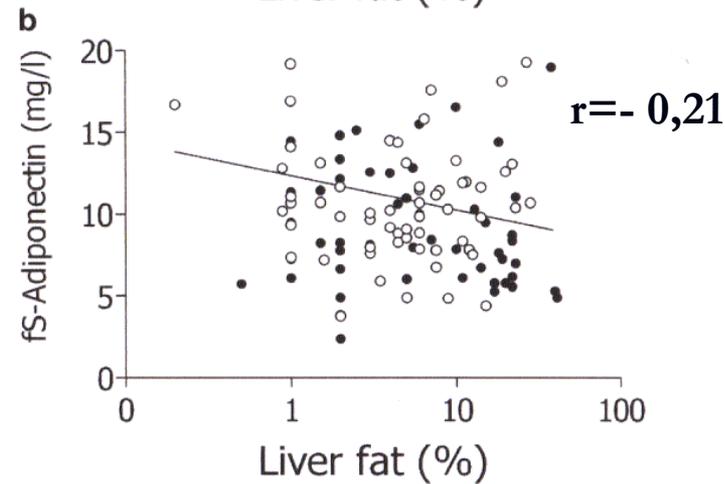
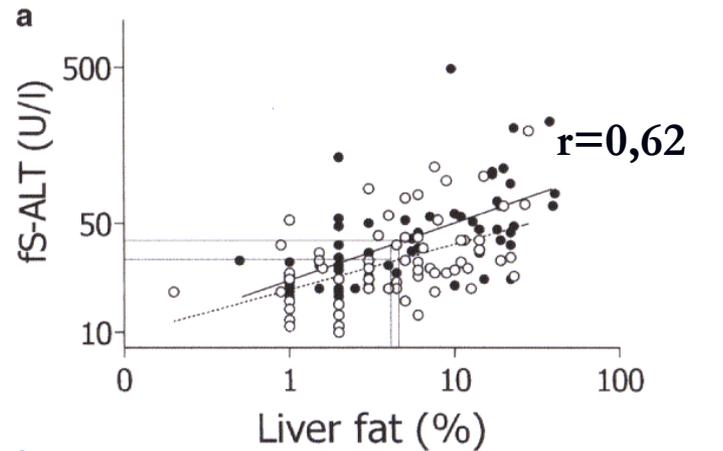
Оценка количества подкожного (а), интраабдоминального (b) и внутрипеченочного (с) жира МРТ



Связь различных параметров с накоплением жира



Связь между количеством внутрипеченочного жира, уровнем S-ALT и S-адипонектина



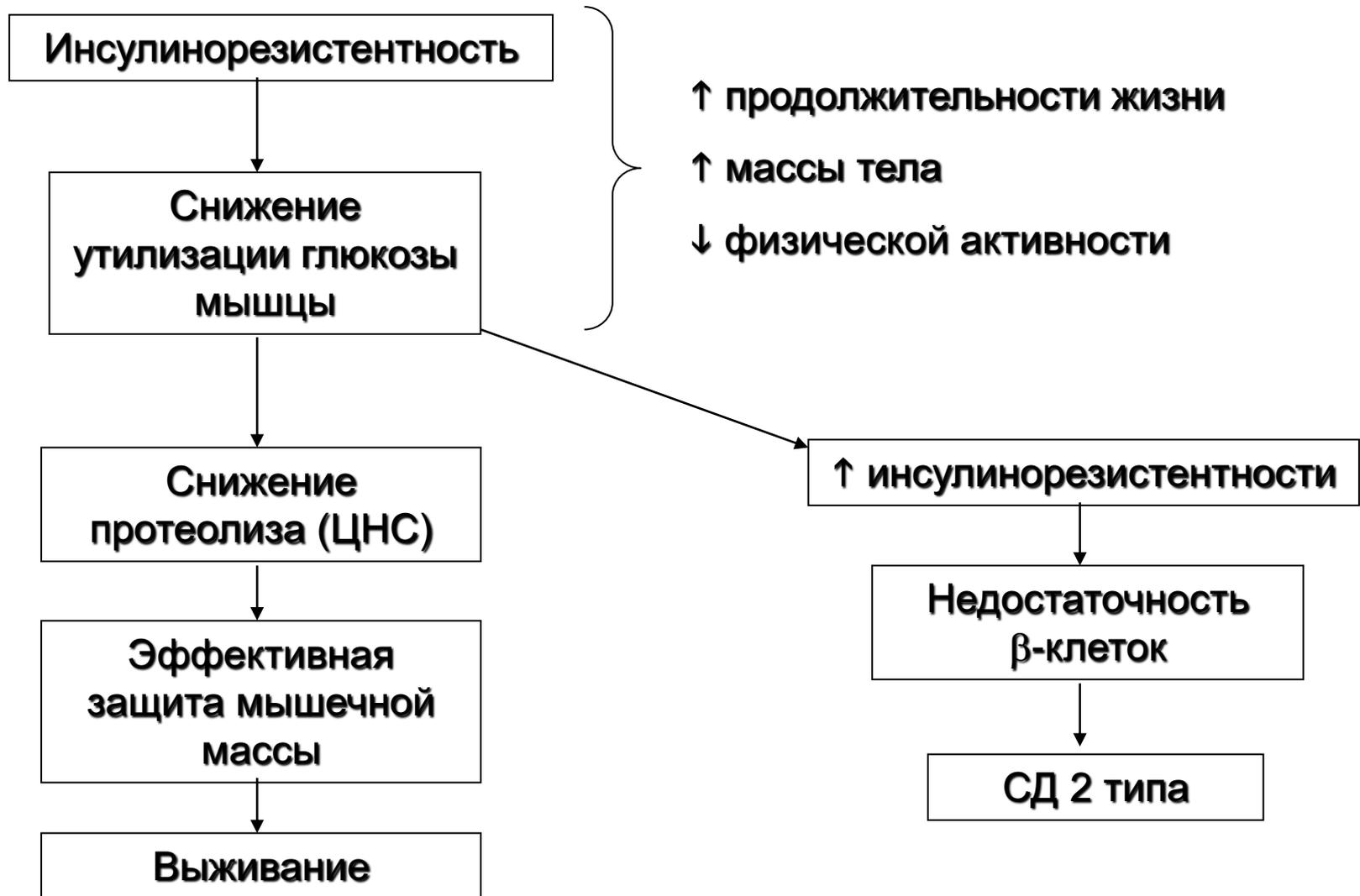
«Глюколипотоксичность»

- ↑ уровень СЖК ↑ секрецию инсулина (базальную) при низком уровне глюкозы (постабсорбтивное состояние)
- Когда ↑ ↑ и уровень глюкозы, и уровень СЖК - вместе они прогрессивно поражают функцию различных клеток (мышца, печень, нейрон, β – клетка, эндотелий)

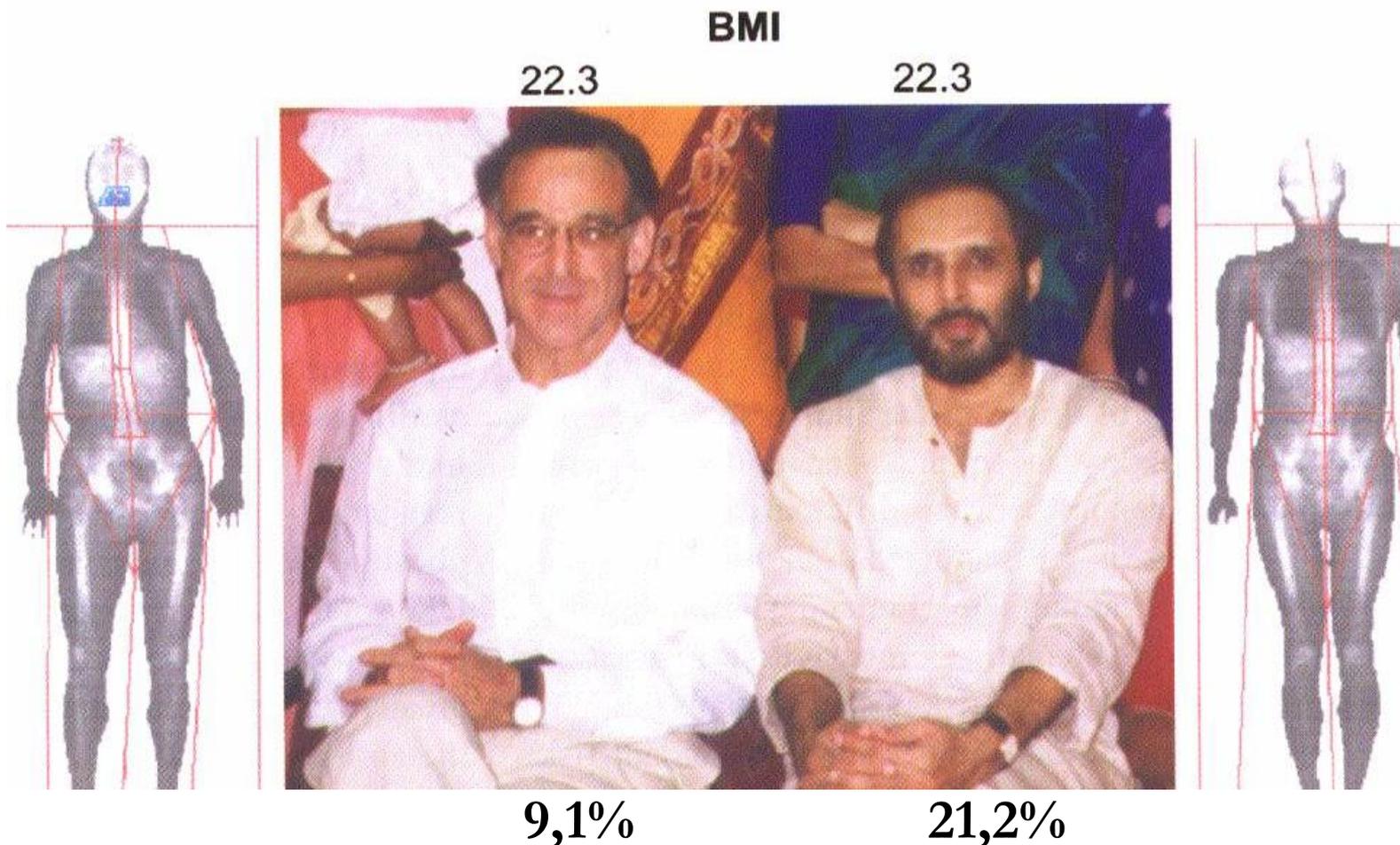
Гипотеза «экономного» генотипа

Дополнительные калории и их отложение в виде триглицеридов способствовало выживанию → селекция генов, ответственных за депонирование энергии в организме.

“Не настолько экономный генотип”



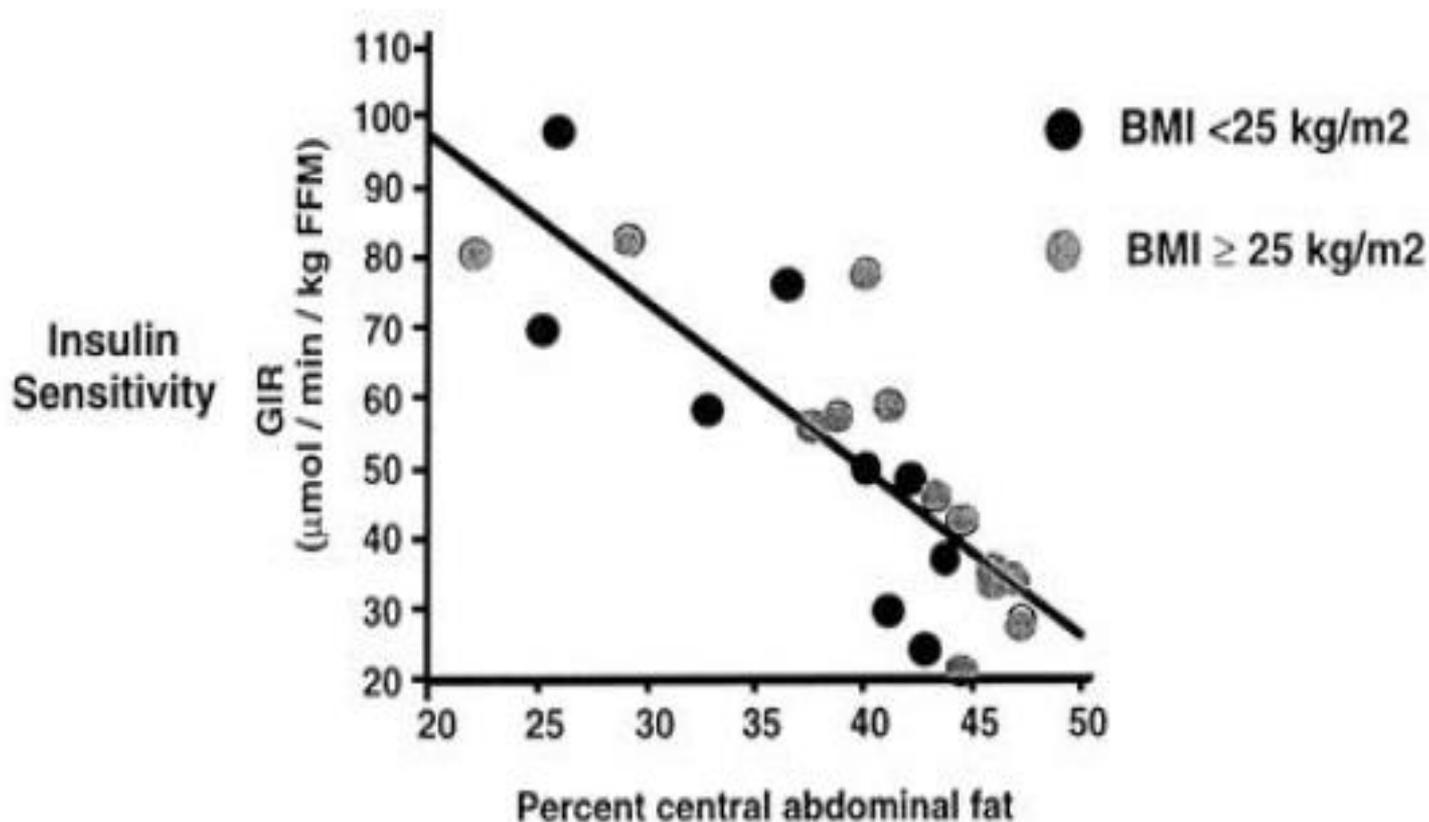
ИМТ и содержание жировой ткани



Ожирение с нормальной массой тела (Normal Weight Obese Syndrome)

	Норма	Ожирение с нормальной массой тела	Ожирение
Масса тела	N	N	Больше N
ИМТ, кг/м ²	Меньше 25	Меньше 25	Больше 25
Кол-во жира, %	Меньше 30	Больше 30	Больше 30

Связь между количеством висцерального жира и чувствительностью к инсулину

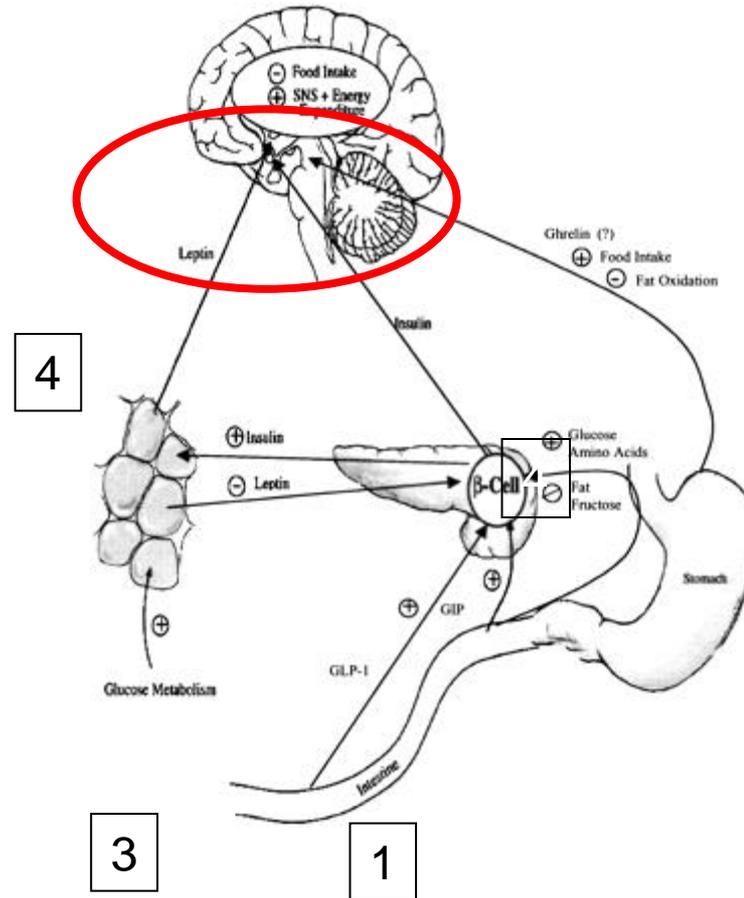


Роль лептина в патогенезе МС

- Лептин - продукт (гормон) жировой ткани (ob ген)
- Концентрация прямо пропорциональна степени ожирения
- Связь с уровнем АД у больных с ожирением
- Регуляция центра насыщения (торможение аппетита при ожирении утрачивается)
- Симпатическая стимуляция (в ЦНС)
- Повышение содержания кортизола
- Стимуляция почечных нервов
- Влияние на GH-RH и GnRH

Влияние лептина на прием пищи, энергетический обмен

Long-Term Signals Regulating Feeding



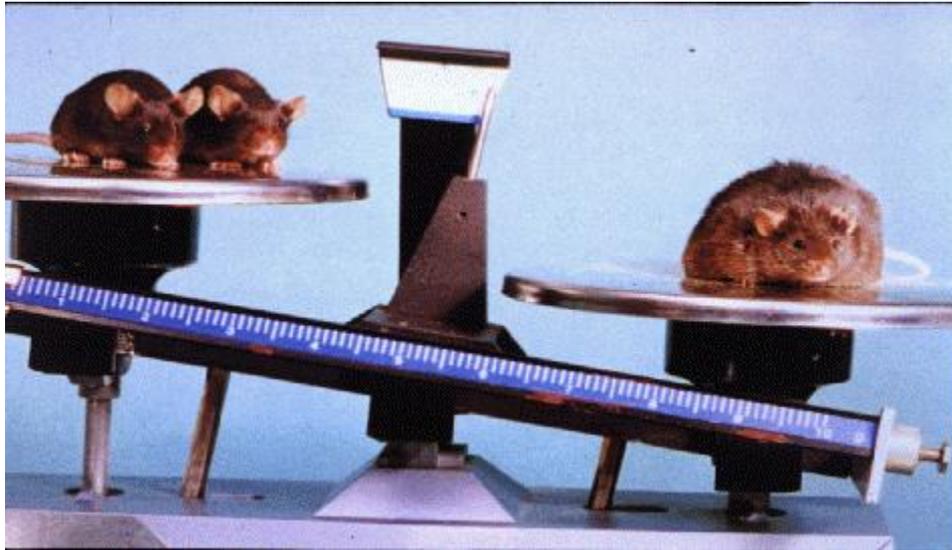
Лептин - НРУ



НРУ – 36 АК; ↑ аппетита, антилиполитическое действие и др.

Факторы, влияющие на секрецию лептина





Эффект заместительной терапии Лептином в отношении массы тела

- **Доказанный дефицит лептина**
- **Начальный вес 125 кг (в среднем)**
- **Ежедневные инъекции лептина (10 мес)**
- **J. Licinio, M. Ozata, E. Ravussin, et al.**

До лечения



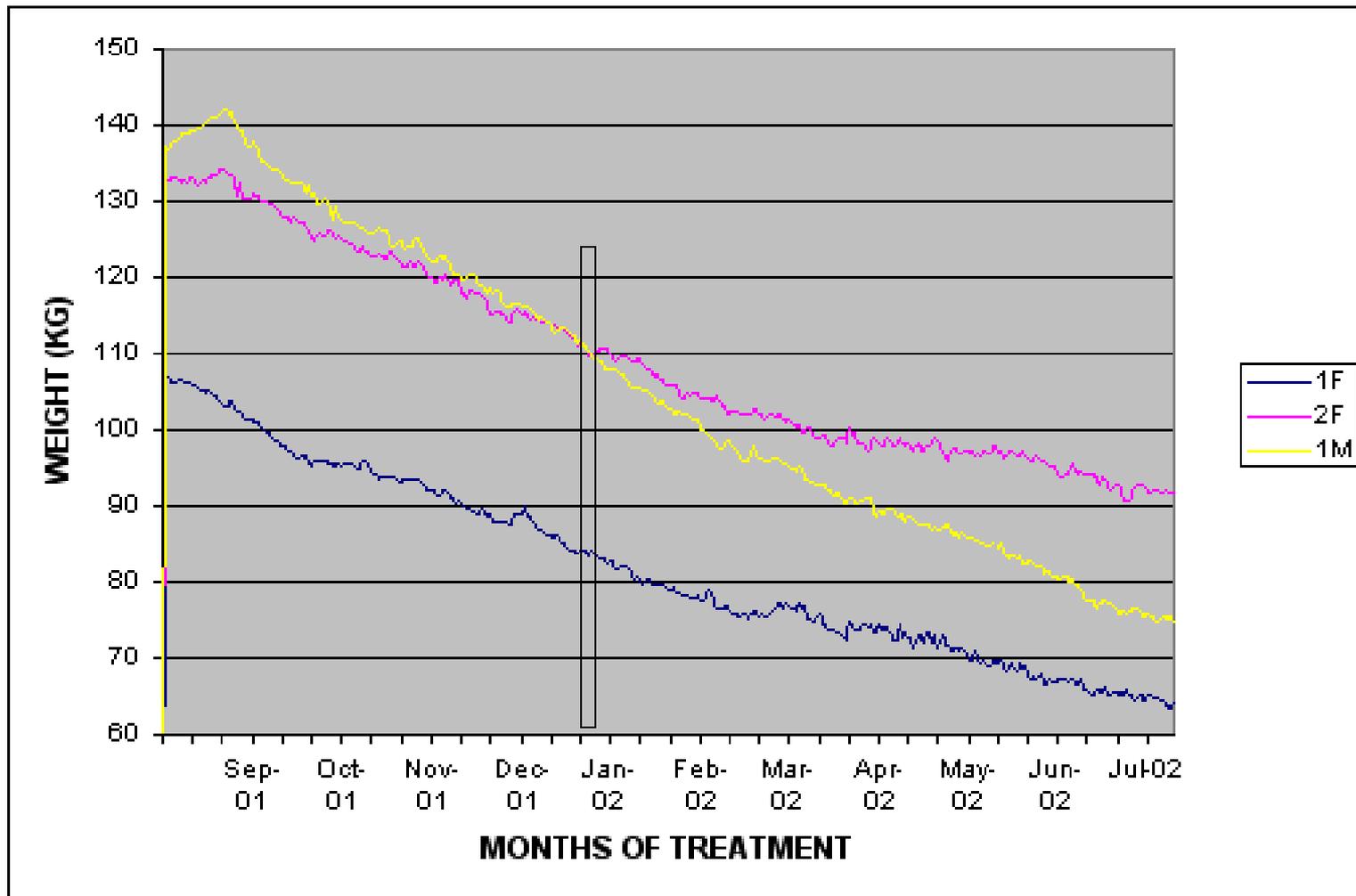
Через 3 месяца



Через 10 месяцев



Снижение веса через 10 месяцев лечения



АДИПОНЕКТИН

Антиатерогенные эффекты

Снижение экспрессии молекул адгезии

Снижение адгезии моноцитов к эндотелию

Снижение захвата окисленных LDL частиц

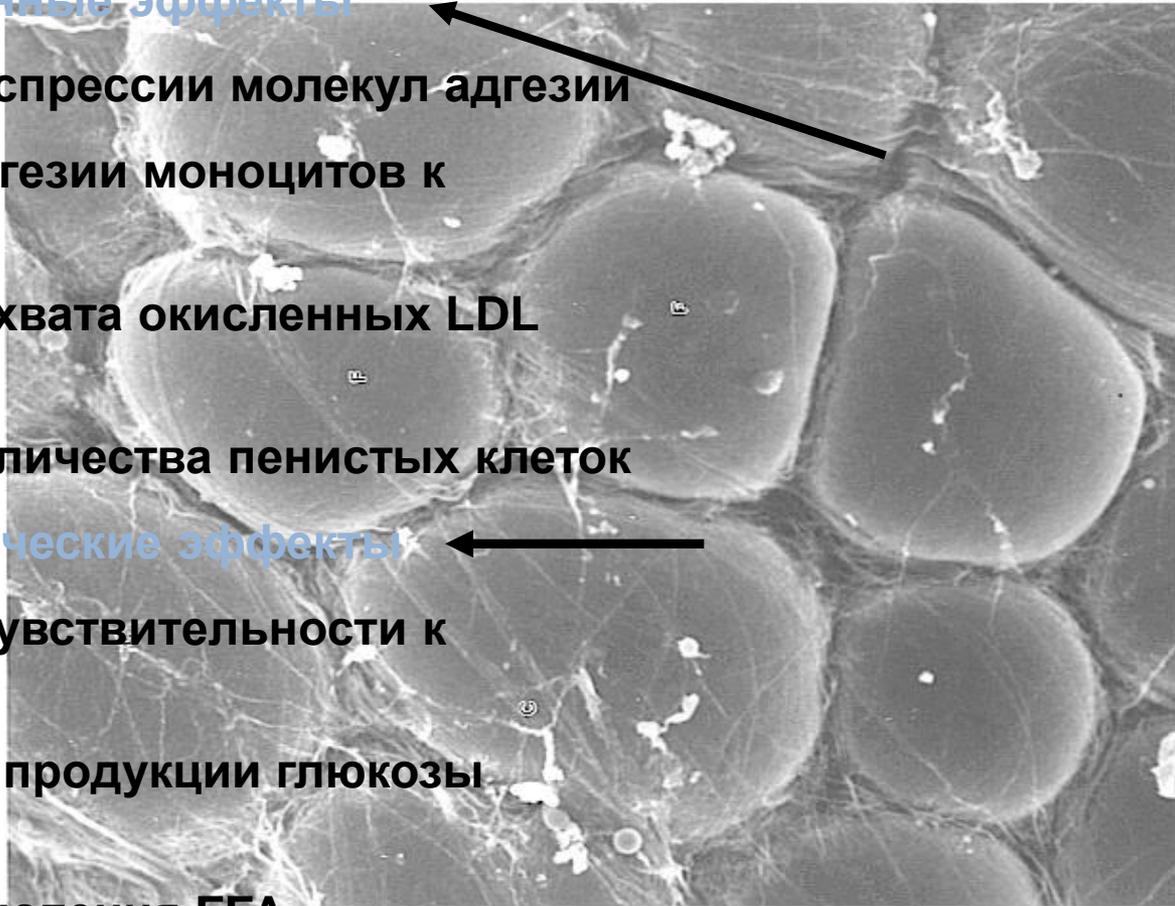
Снижение количества пенистых клеток

Антидиабетические эффекты

Улучшение чувствительности к инсулину

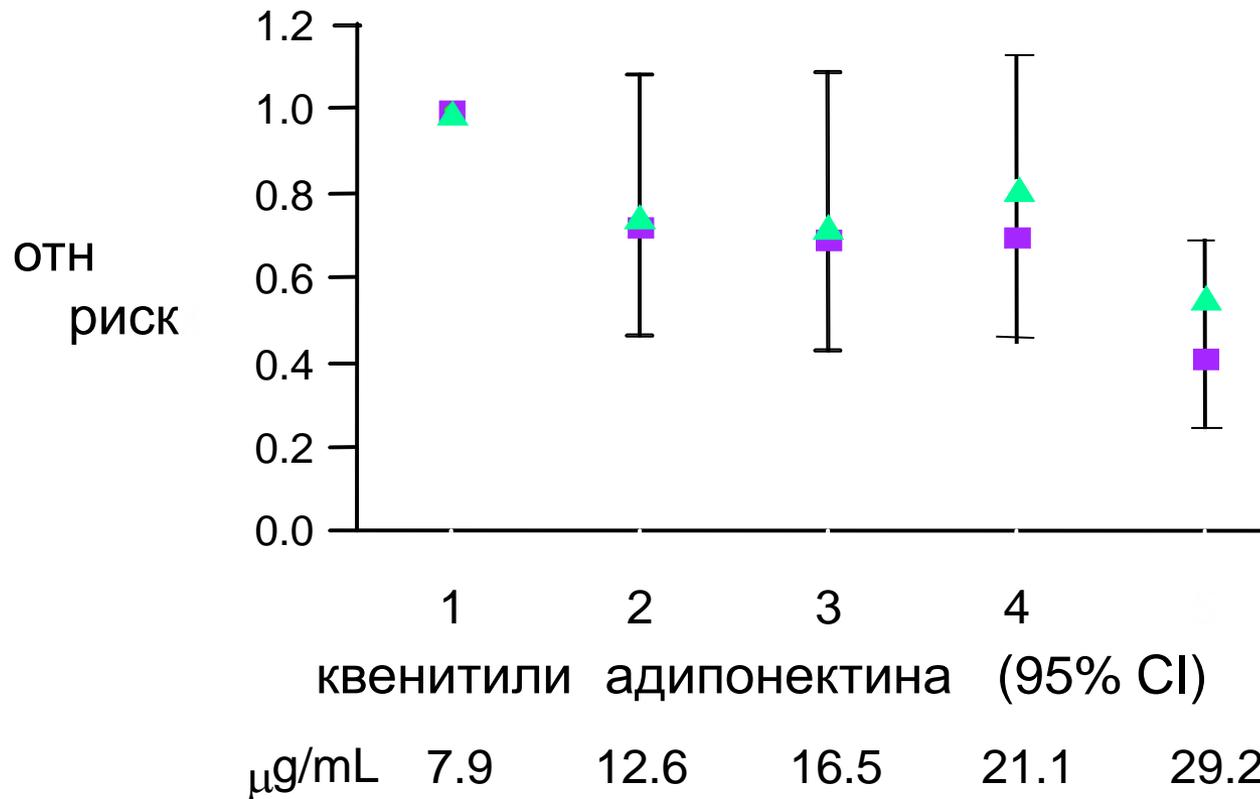
Уменьшение продукции глюкозы печенью

Усиление окисления FFA



Корреляция между уровнем адипонектина и риском ИМ

N = 18,225 M; 6 лет наблюдения

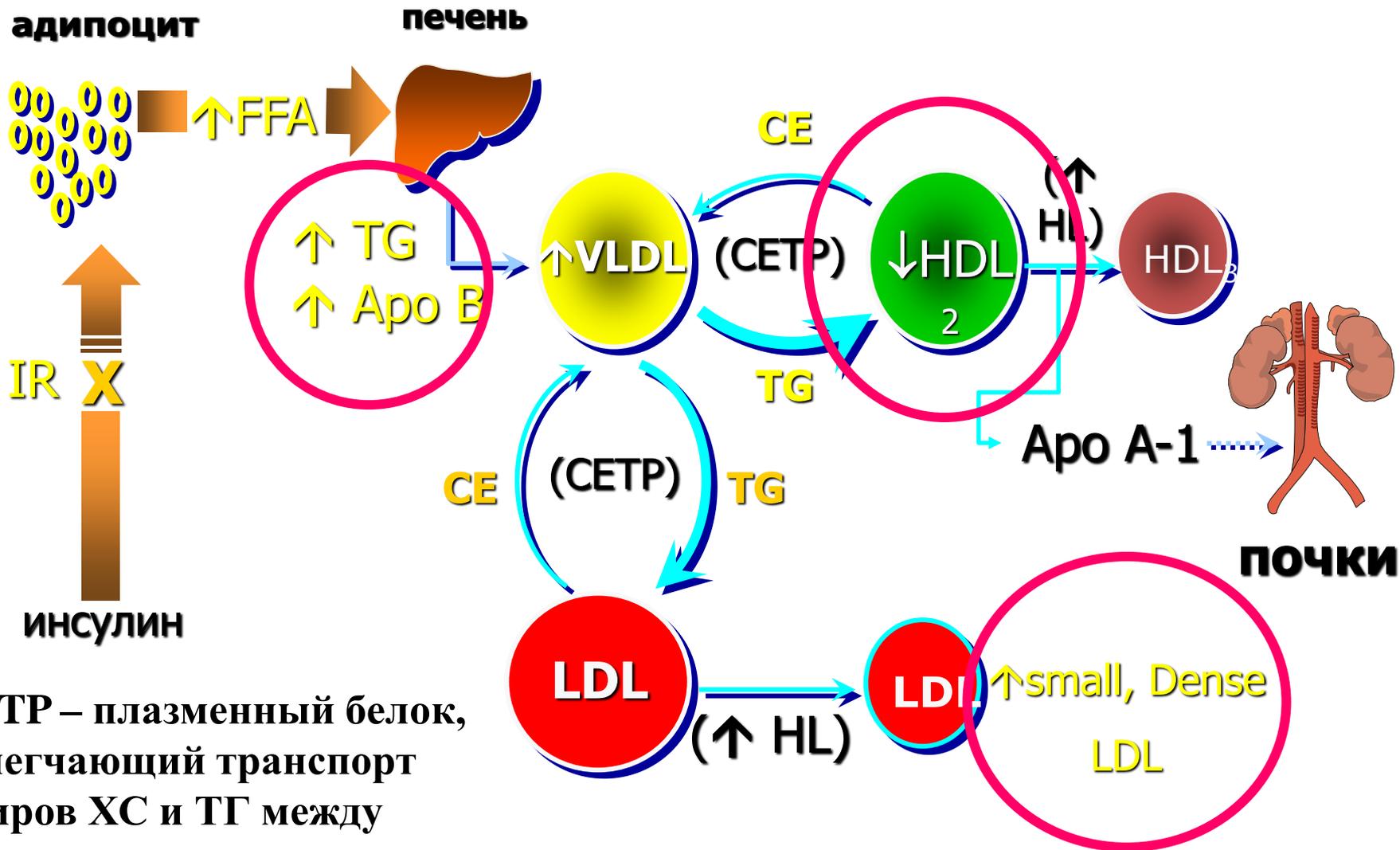


■ Adjusted relative risk (P < 0.001) ▲ Lipid-adjusted relative risk (P < 0.02)

TNF- α и адипоциты:

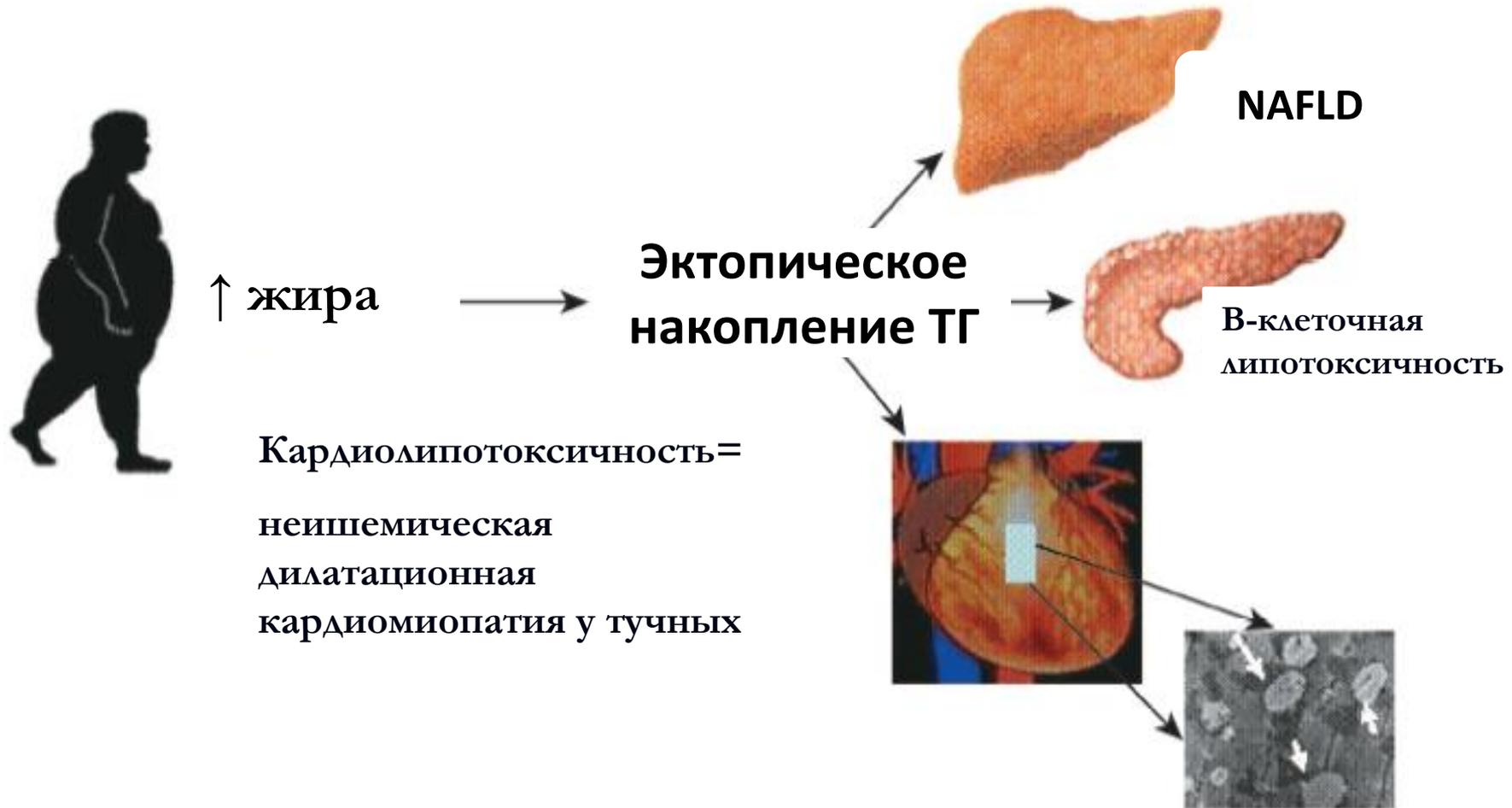
- Ингибция дифференцировки, делипидация :
- \downarrow Периферического эффекта инсулина:
 - ✓ \downarrow активности ф-тов гликолиза
 - ✓ \downarrow пострецепторной передачи
 - ✓ \downarrow фосфорилирования IRS-1
 - ✓ \downarrow экспрессии GLUT-4
- \uparrow Липолиза
- \uparrow Высвобождение лептина
- \downarrow Липогенеза (опоср. ф-тами)

Инсулинорезистентность и диабетическая дислипидемия

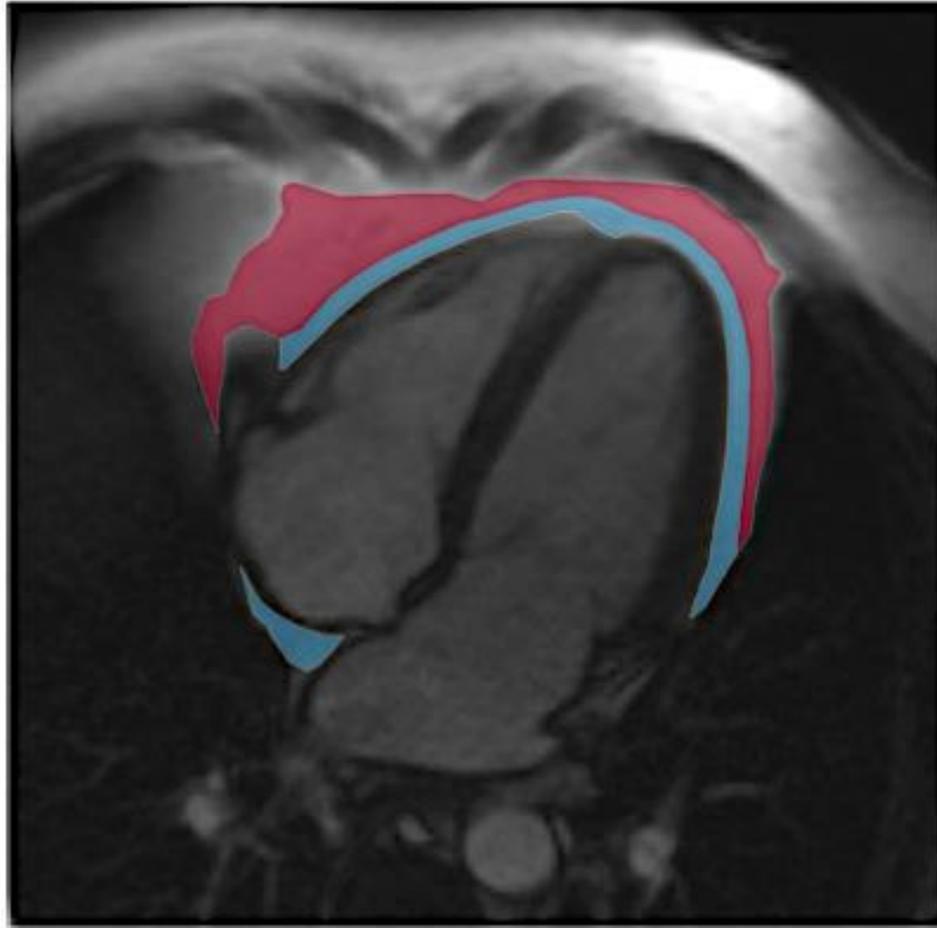


СЕТР – плазменный белок, облегчающий транспорт эфиров ХС и ТГ между липопротеинами

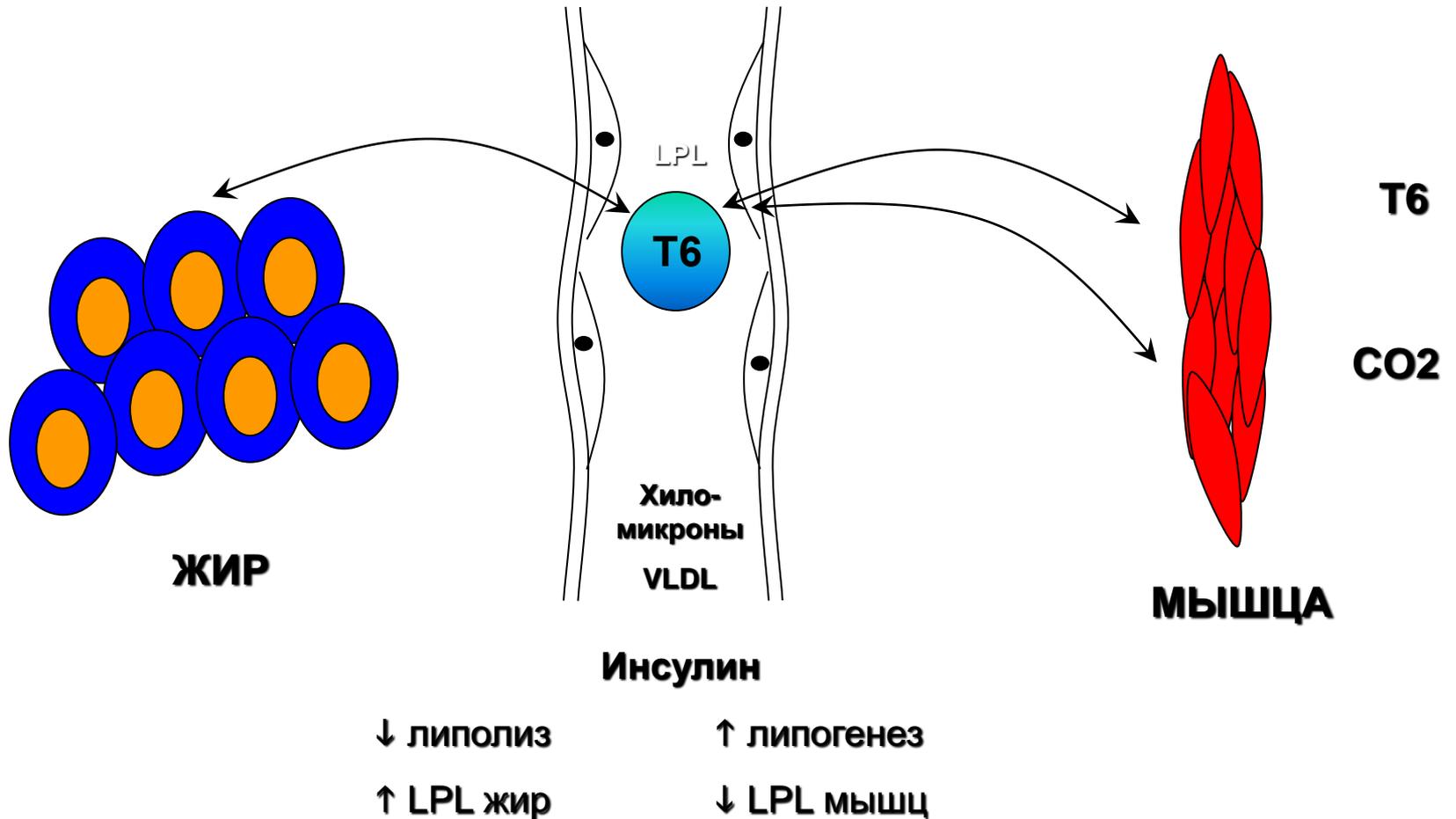
Пути распространения висцерального жира



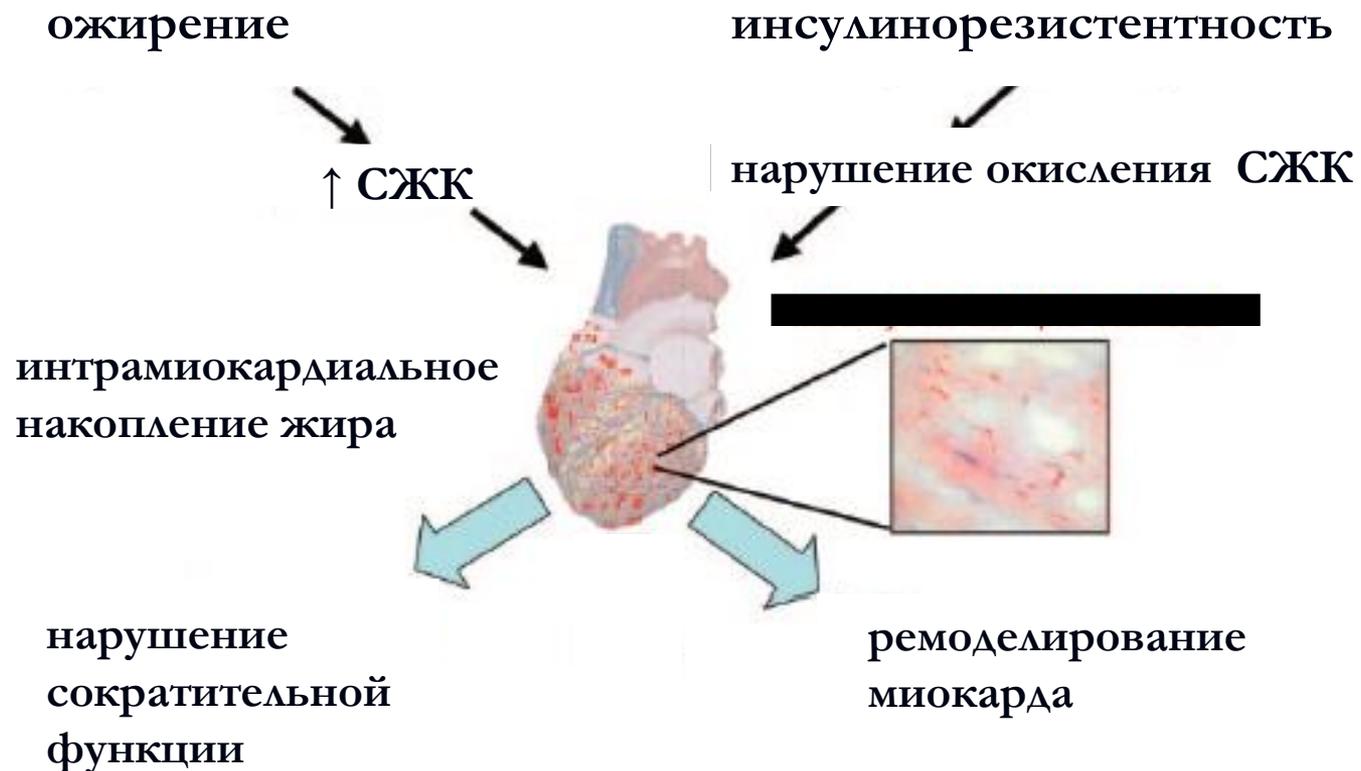
Эпиардиальная и перикардальная жировая ткань



Действие липопротеинлипазы в адипоцитах



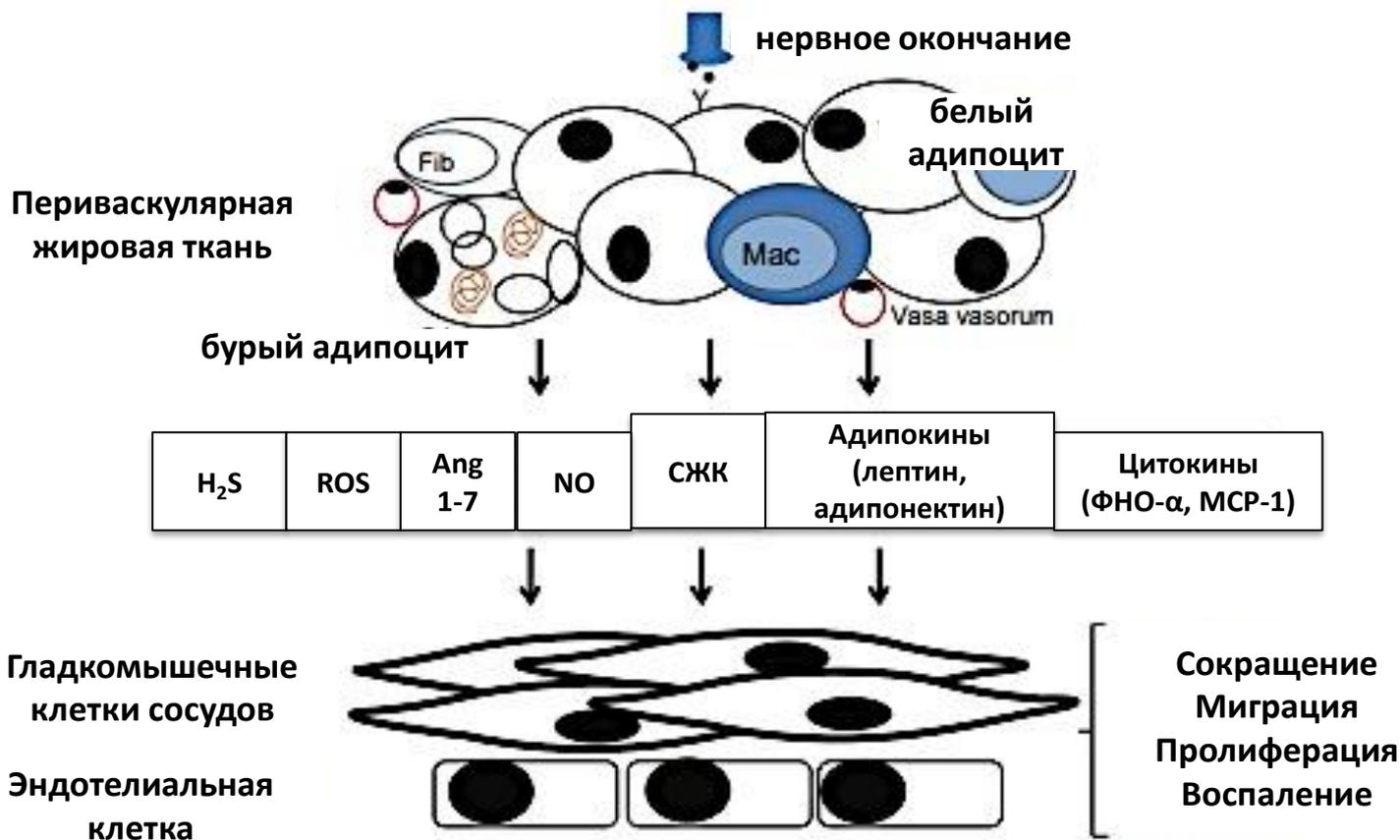
Механизм формирования липотоксической кардиомиопатии



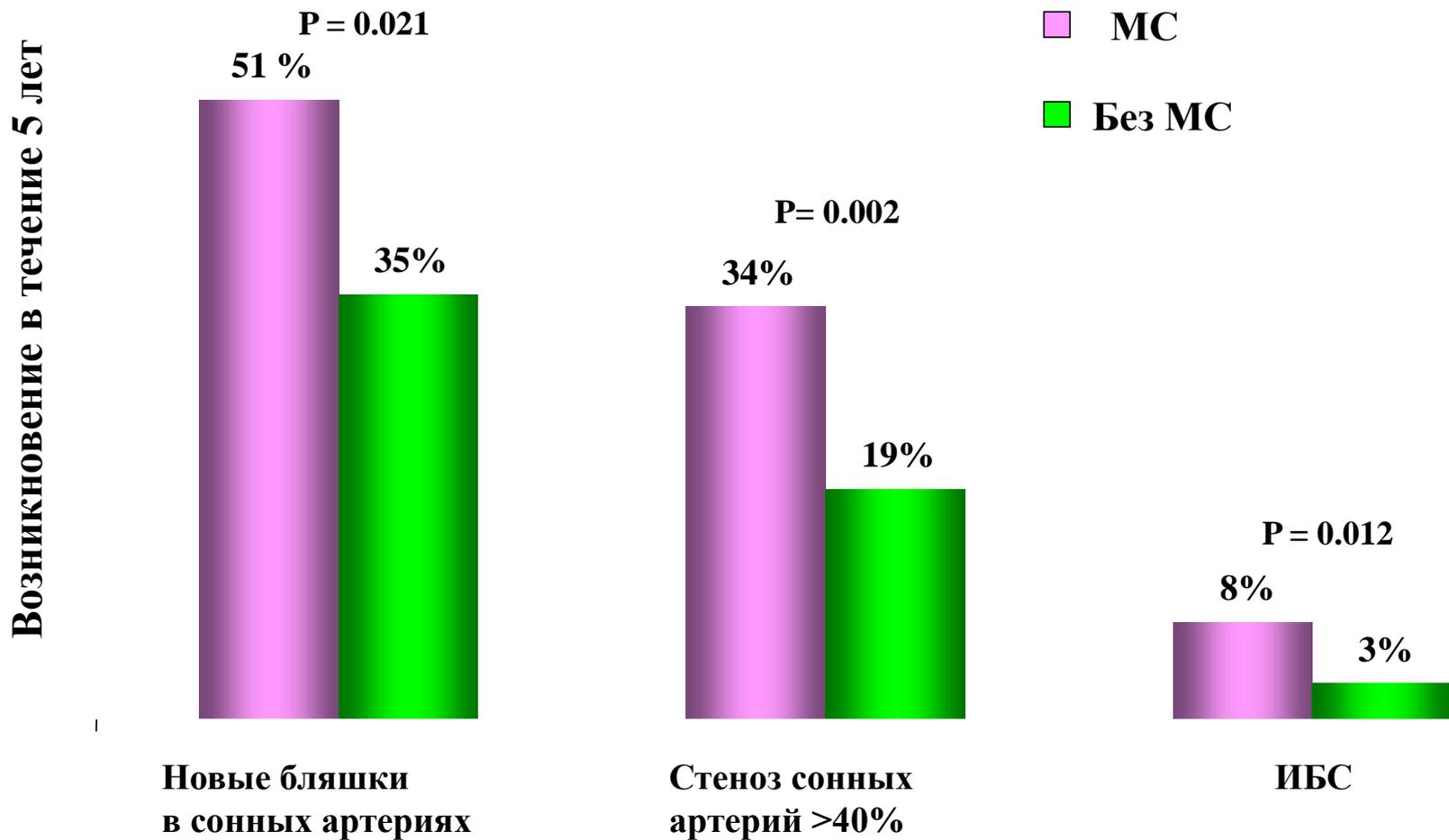
Влияние ожирения на поражение сердца

- Эктопическое накопление жира КМЦ
- Увеличение ИМТ на 5 кг/м² сопровождается увеличением массы миокарда на 10-15%
- Увеличение содержания жира на 1% увеличивает риск диастолической дисфункции левого желудочка на 10% (Fischer, 2002)

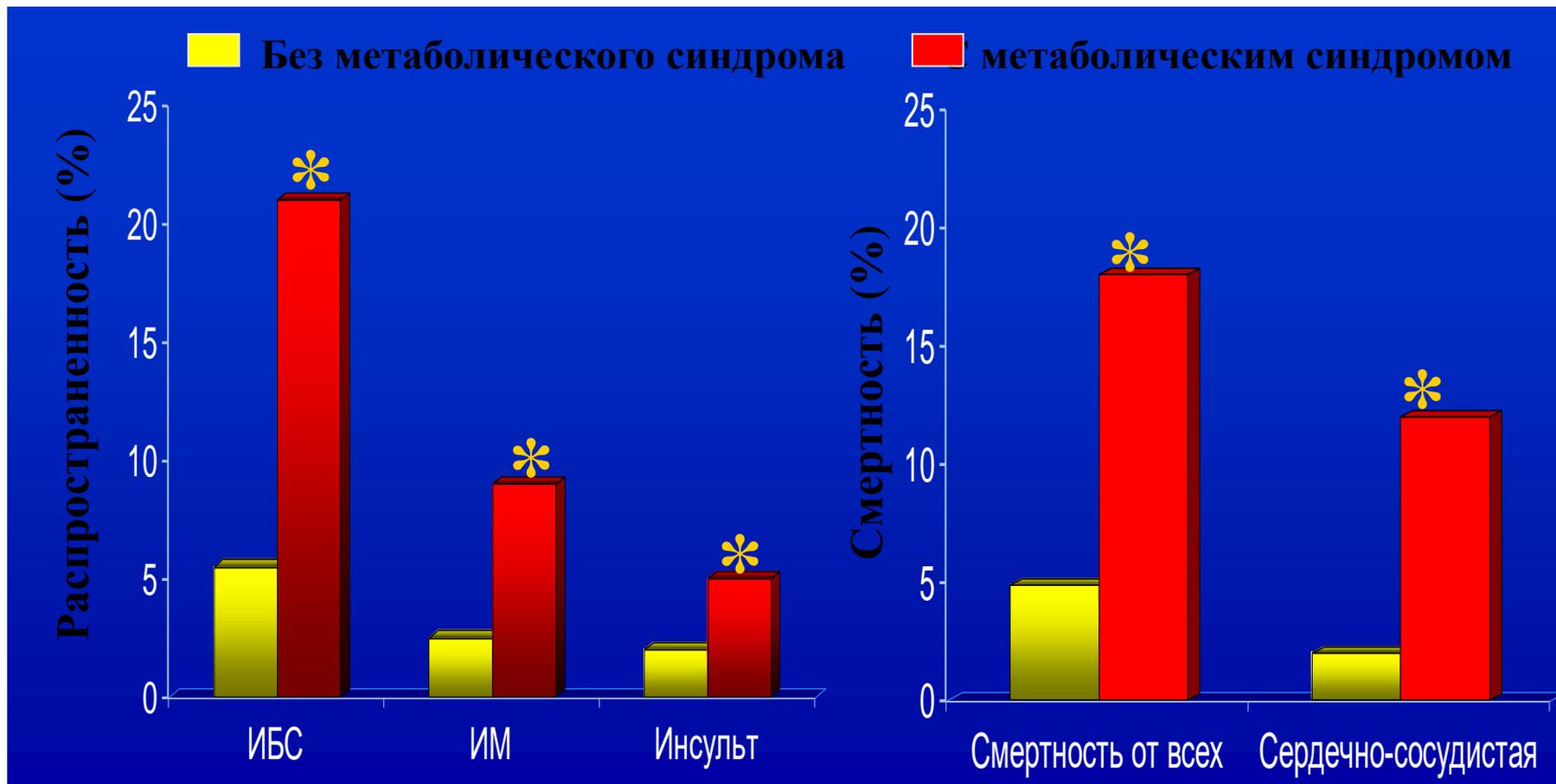
Периваскулярная жировая ткань



Субклинический атеросклероз и ИБС при метаболическом синдроме

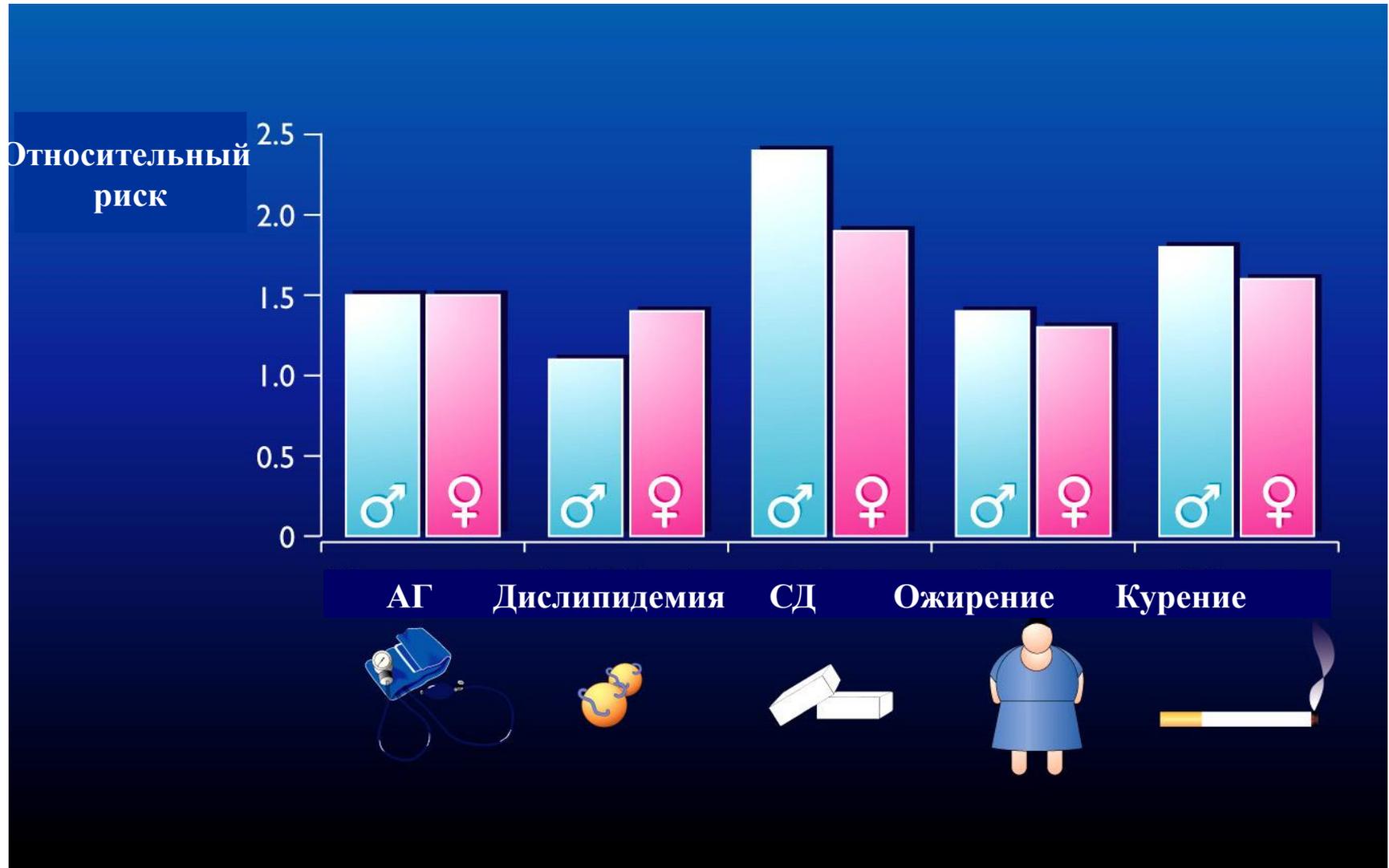


Метаболический Синдром: влияние на сердечно-сосудистое здоровье и смертность

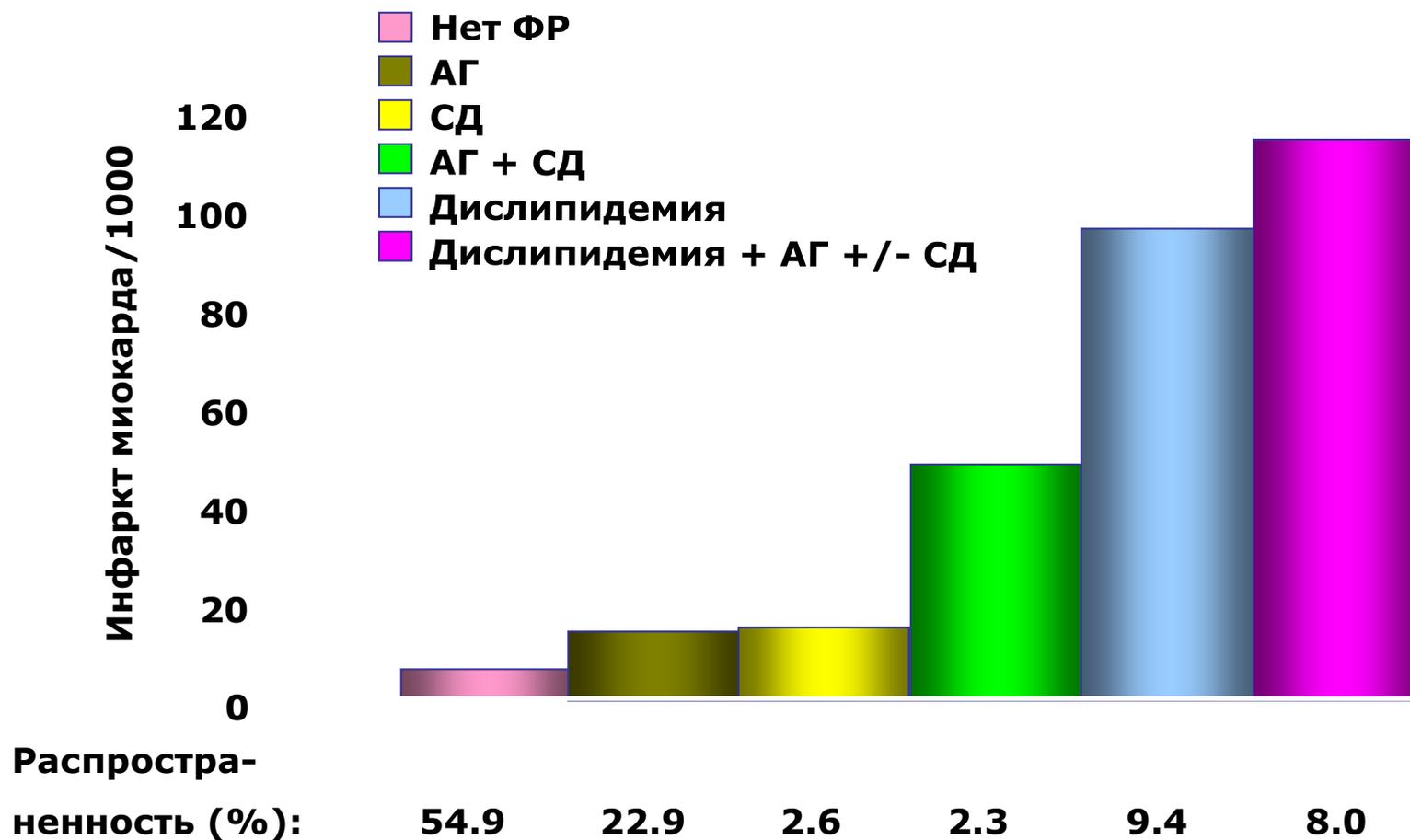


*** $P < 0.001$.**

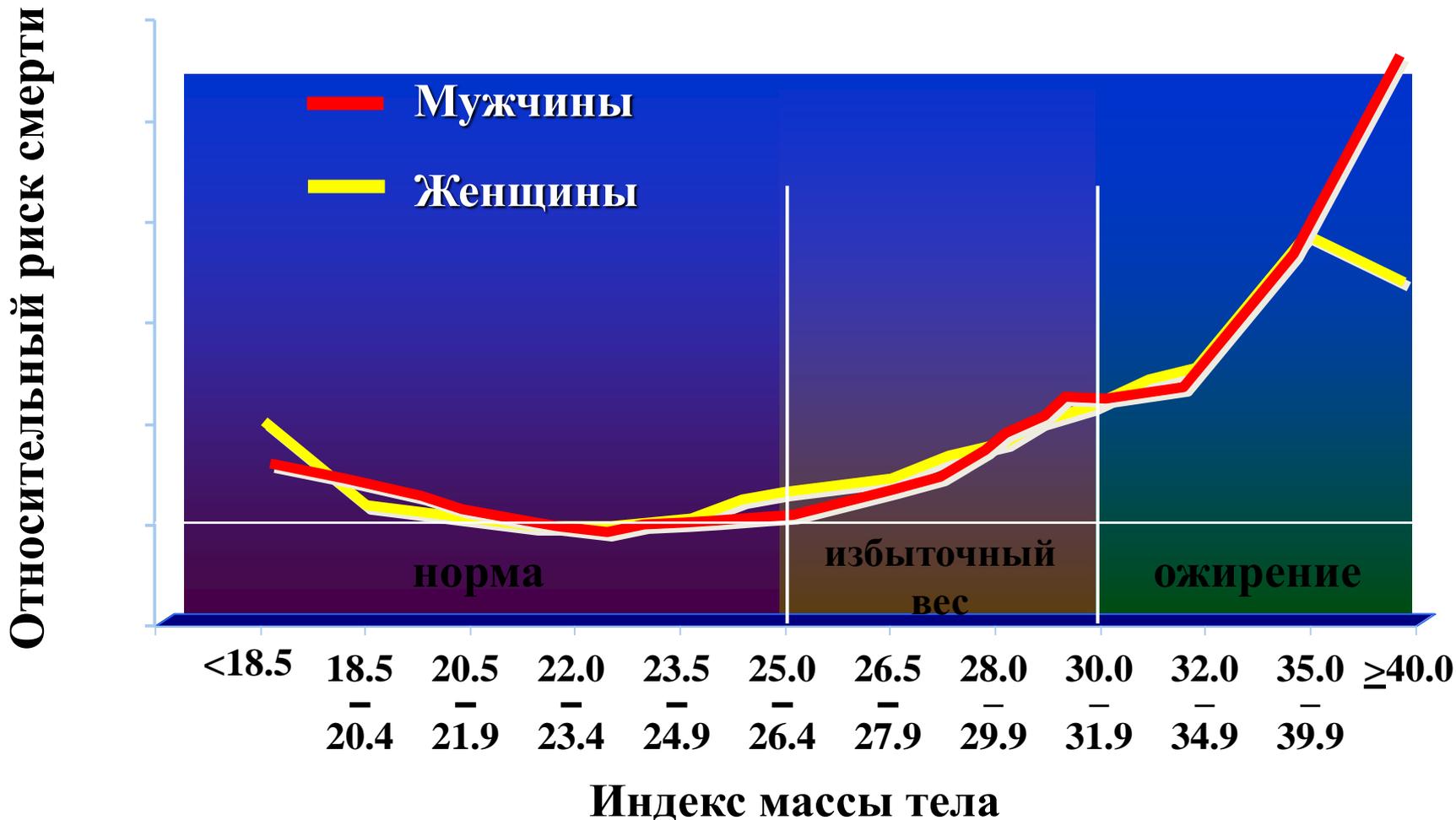
Основные факторы риска развития ИБС



Риск ИМ в зависимости от сочетания факторов риска ССЗ: *PROCAM study*



Взаимосвязь между ИМТ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний



Увеличение энергоёмкости пицци

Изменение размера стандартной порции за последние 20 лет

20 лет назад

210 ккал



500 ккал



333 ккал



Сейчас

610 ккал

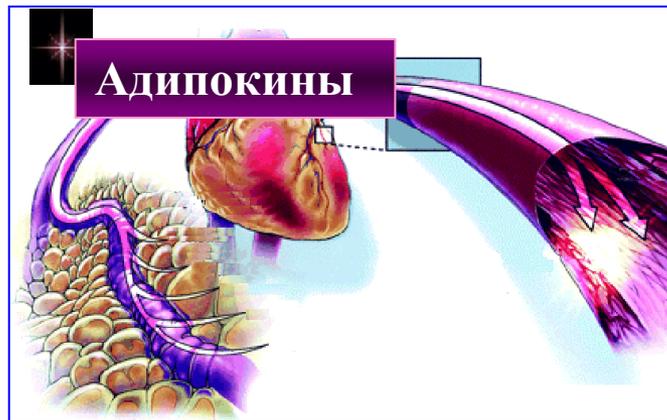
850 ккал

590 ккал

Висцеральный жир как ...



Роль адипокинов в развитии метаболических нарушений и острого коронарного синдрома



Коронарная артерия

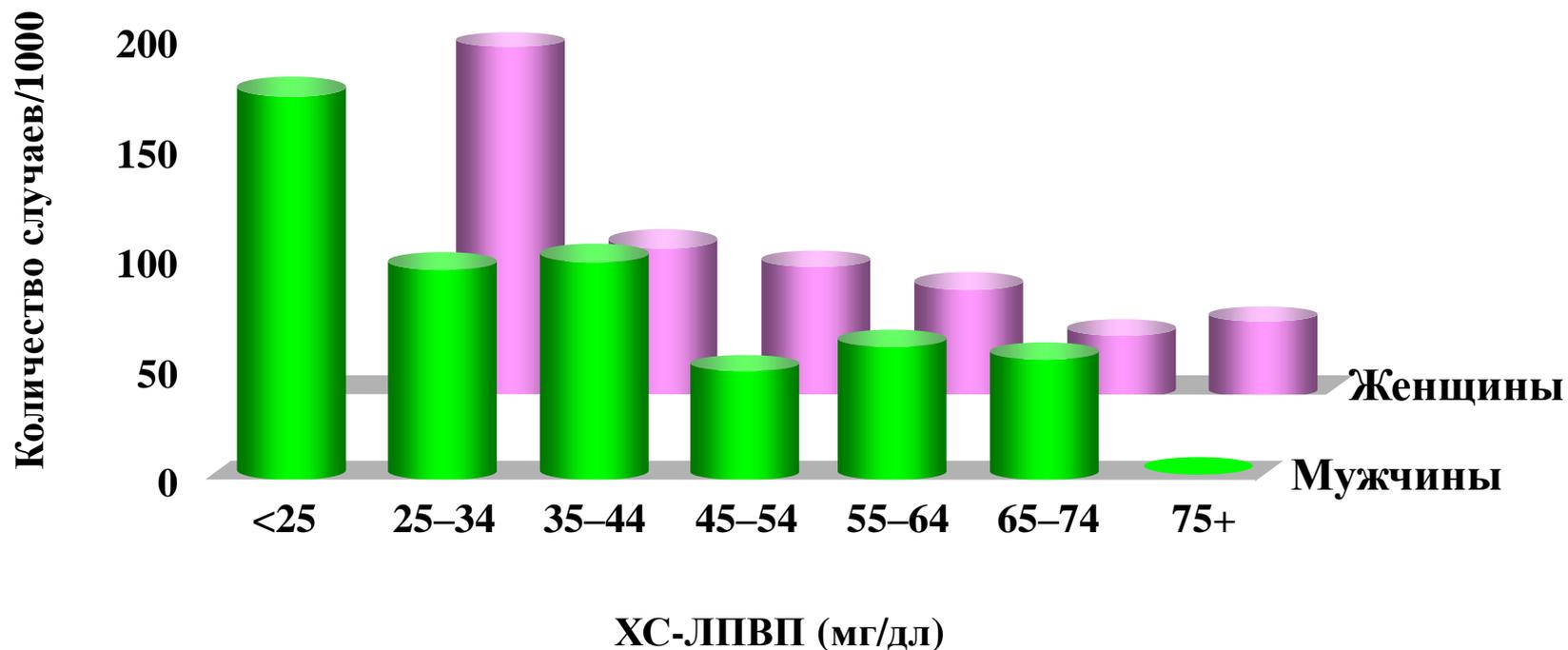
- резистин
- α -ФНО
- ИАП-1
- лептин

Висцеральный жир

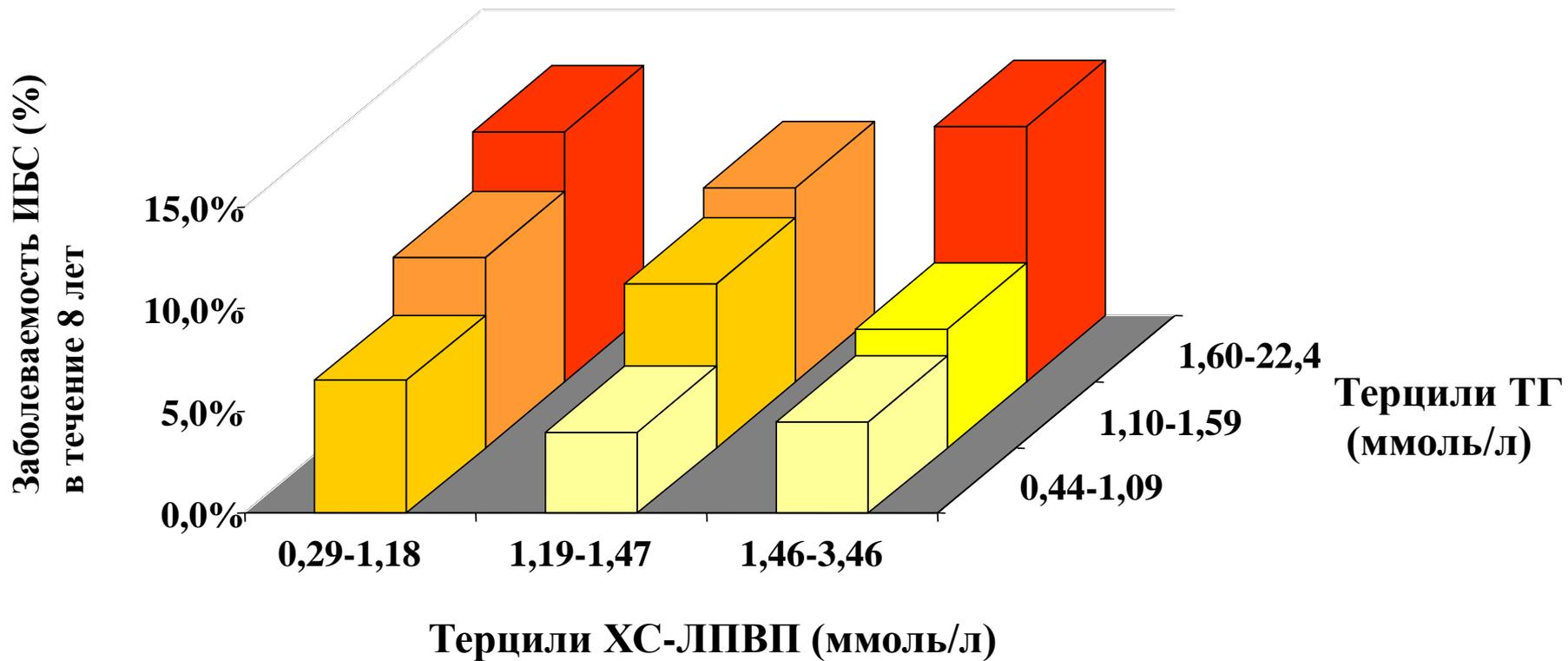
адипонектин

Нарушение функции эндотелиальных клеток

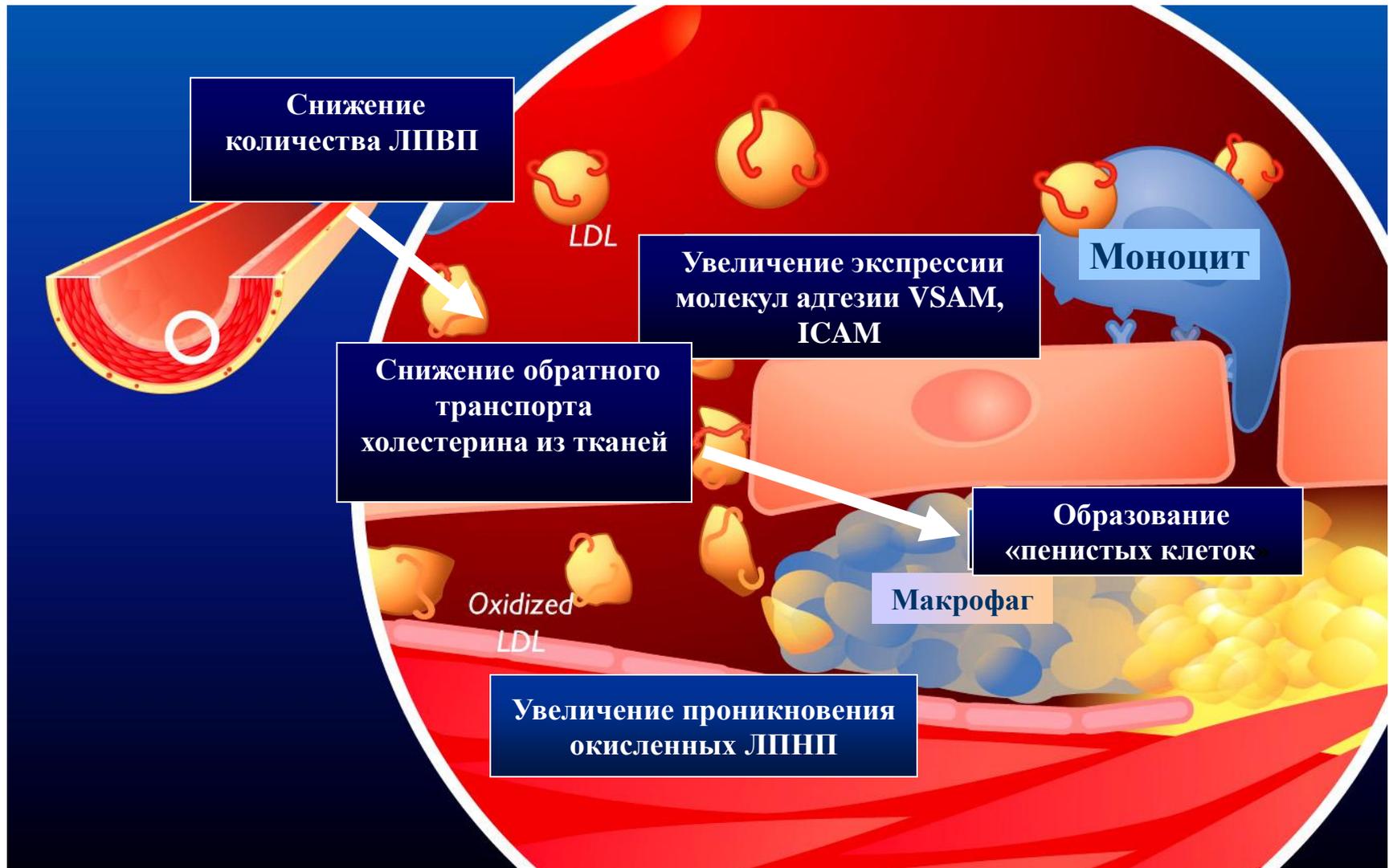
Уровень ХС-ЛПВП и ИБС: Framingham Heart Study



Уровень ХС-ЛПВП, ТГ и ИБС: Copenhagen Male Study

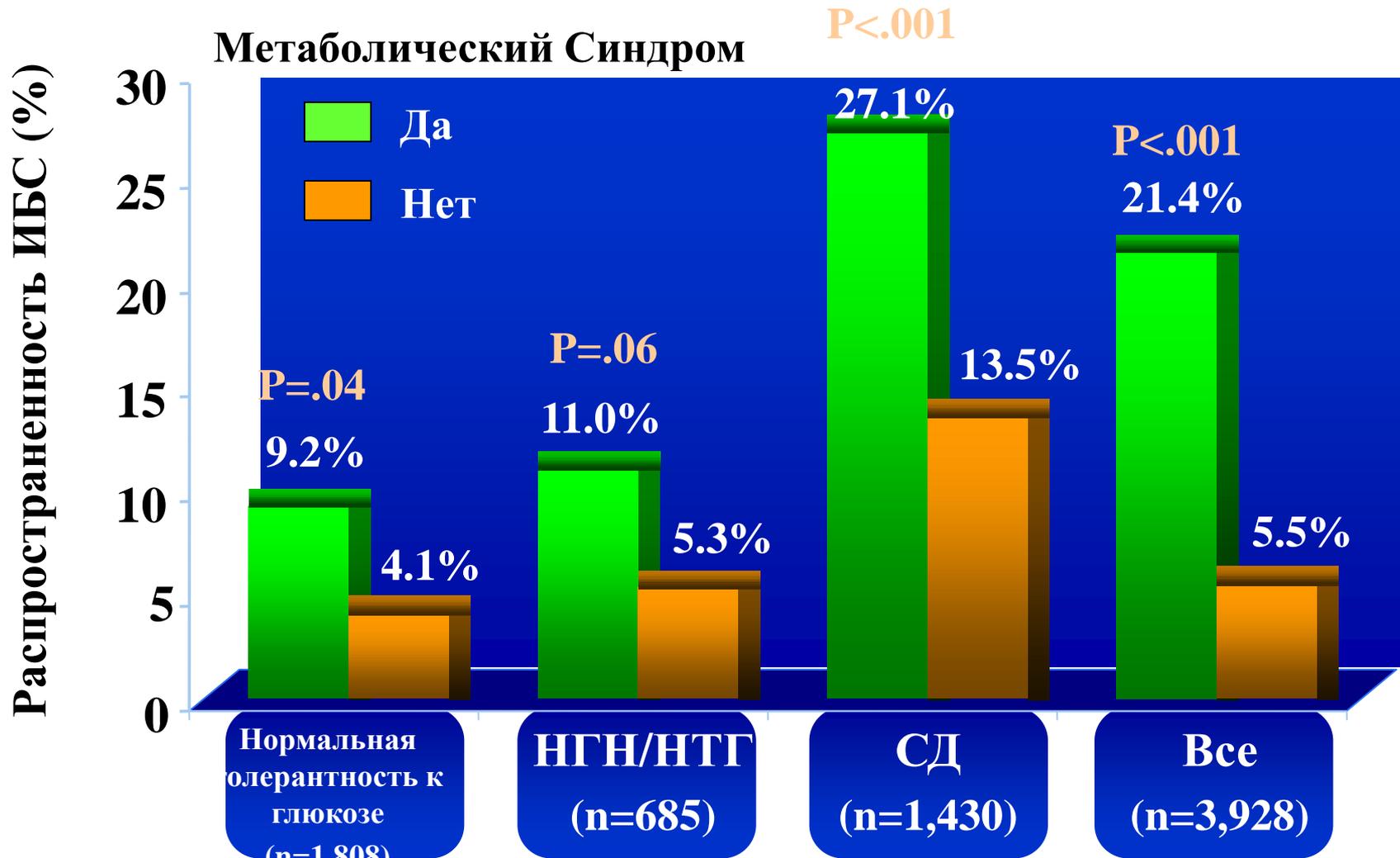


Дислипидемия и атерогенез

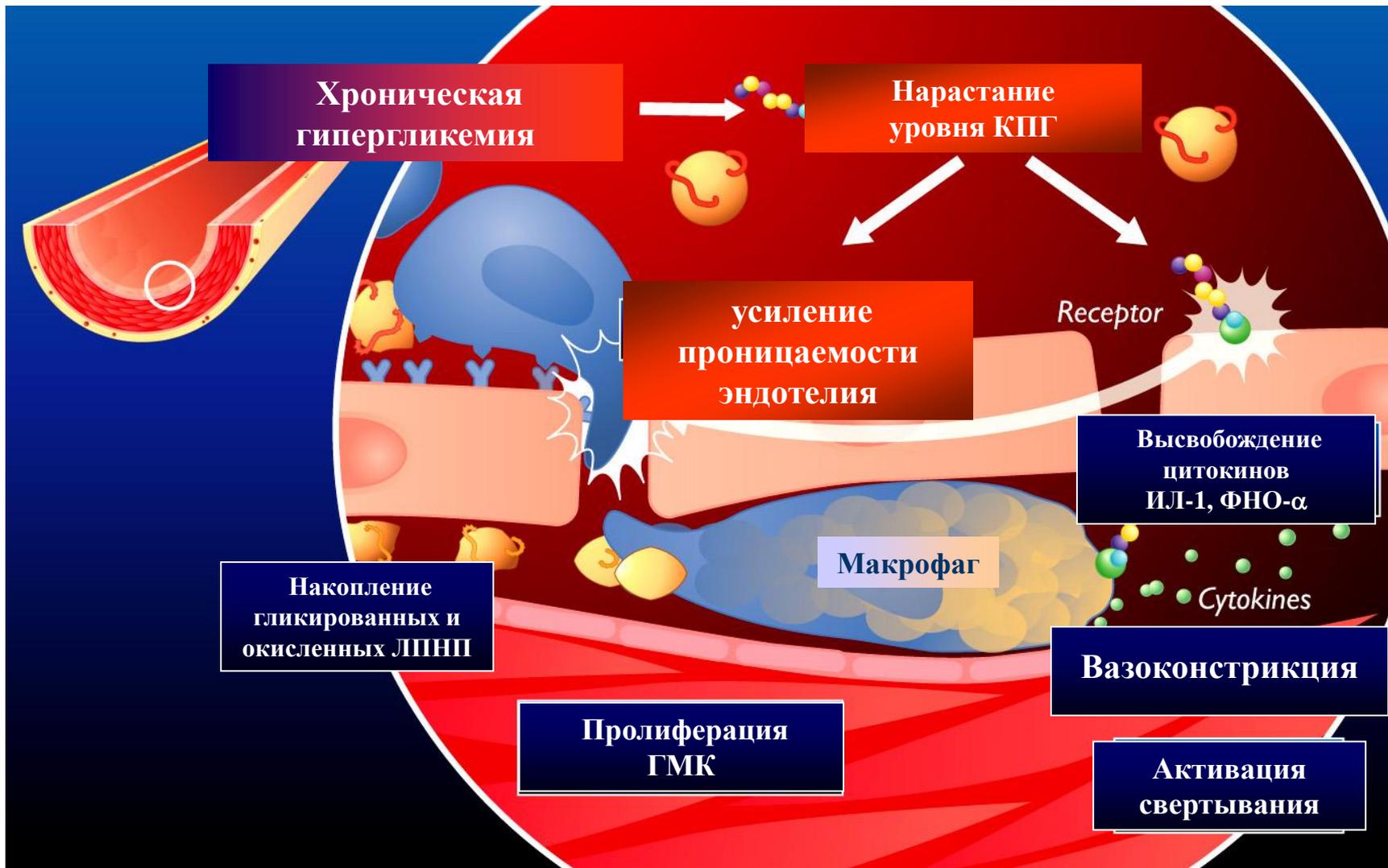


Исследование Votnia

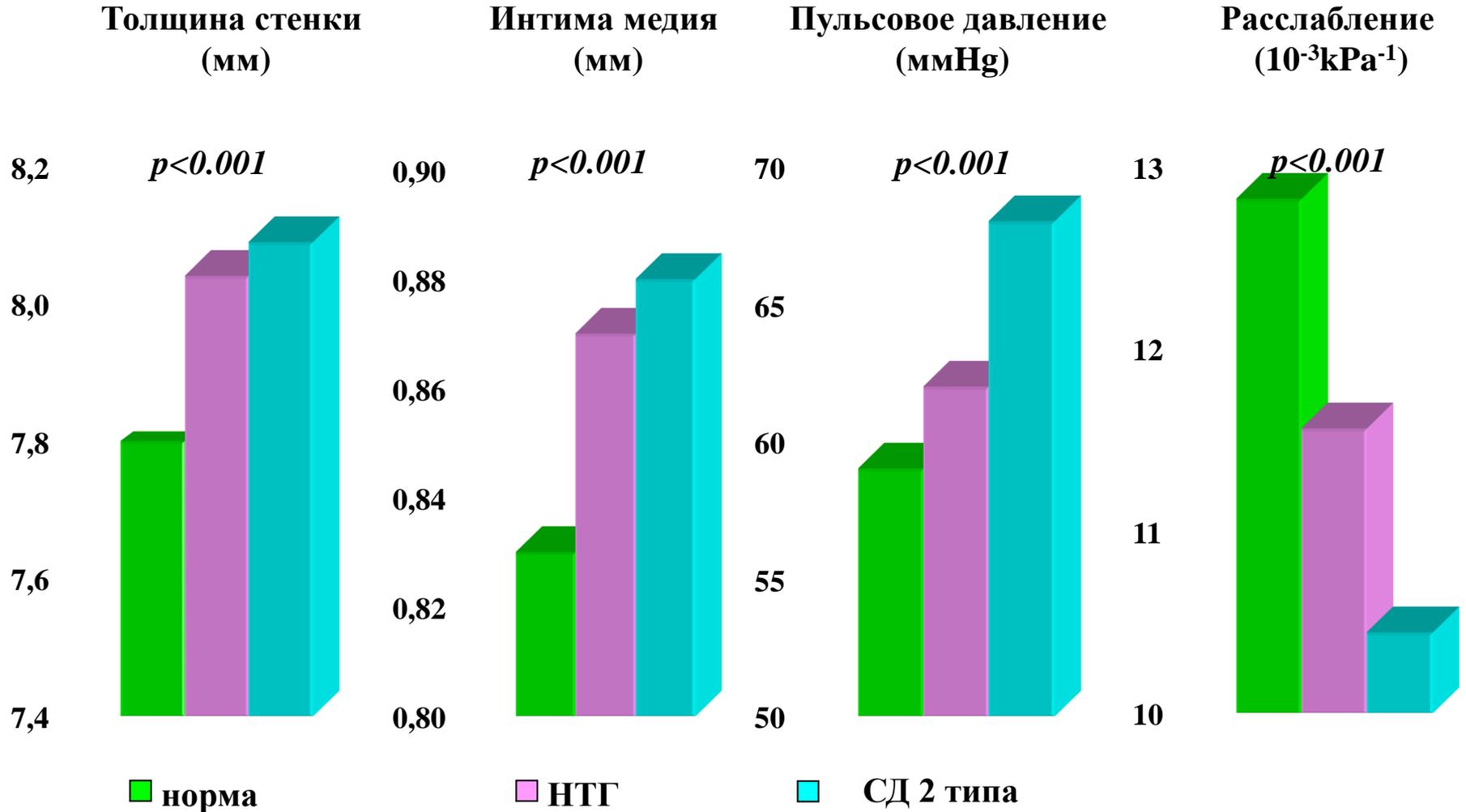
Распространенность ИБС у пациентов с Метаболическим Синдромом



Гипергликемия и атерогенез



Влияние гликемии на сосудистое ремоделирование



Артериальная гипертензия и атерогенез



«Классические» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Компоненты метаболического синдрома

синдрома

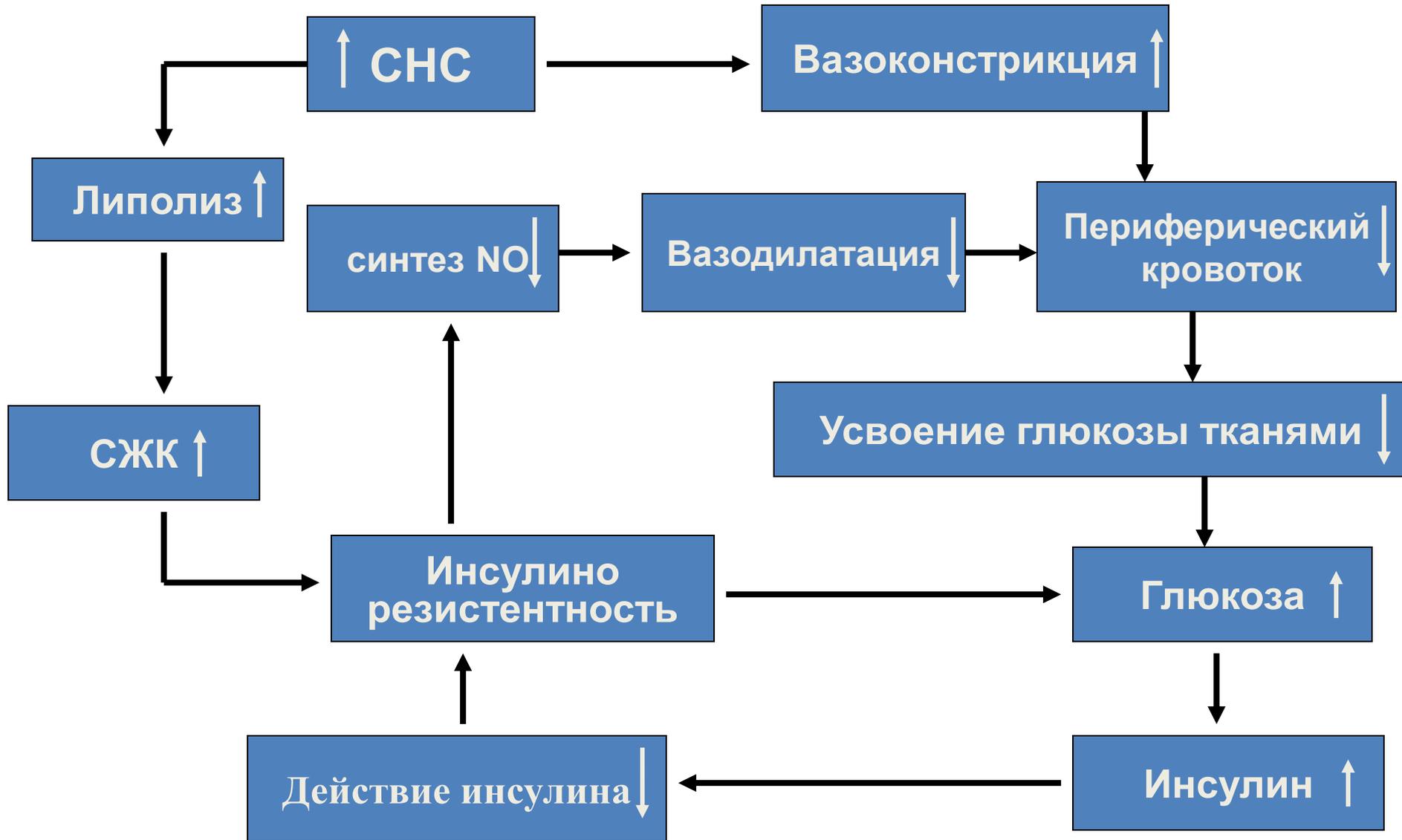
- **Модифицируемые**

- Курение
- Дислипидемия
 - а. Повышение ХС-ЛПНП
 - б. Снижение ХС-ЛПВП
 - в. Повышение ТГ
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Особенности питания
- Протромботический статус
- Гиподинамия
- Избыточное потребление алкоголя

- **Немодифицируемые**

- Наличие ИБС
- Семейный анамнез ИБС
- Возраст
- Пол

Порочный круг инсулинорезистентности и гиперинсулинемии



Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия

Инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия

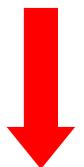
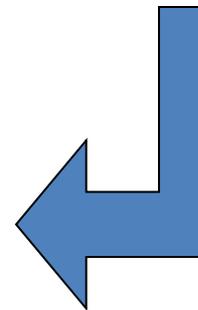
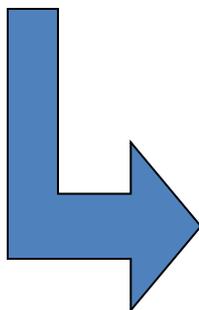
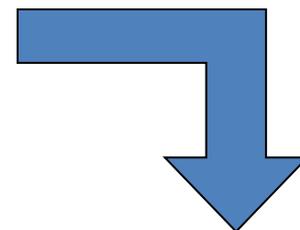
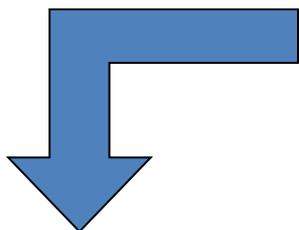
Сосуды

(гиперреактивность,
гипертрофия)

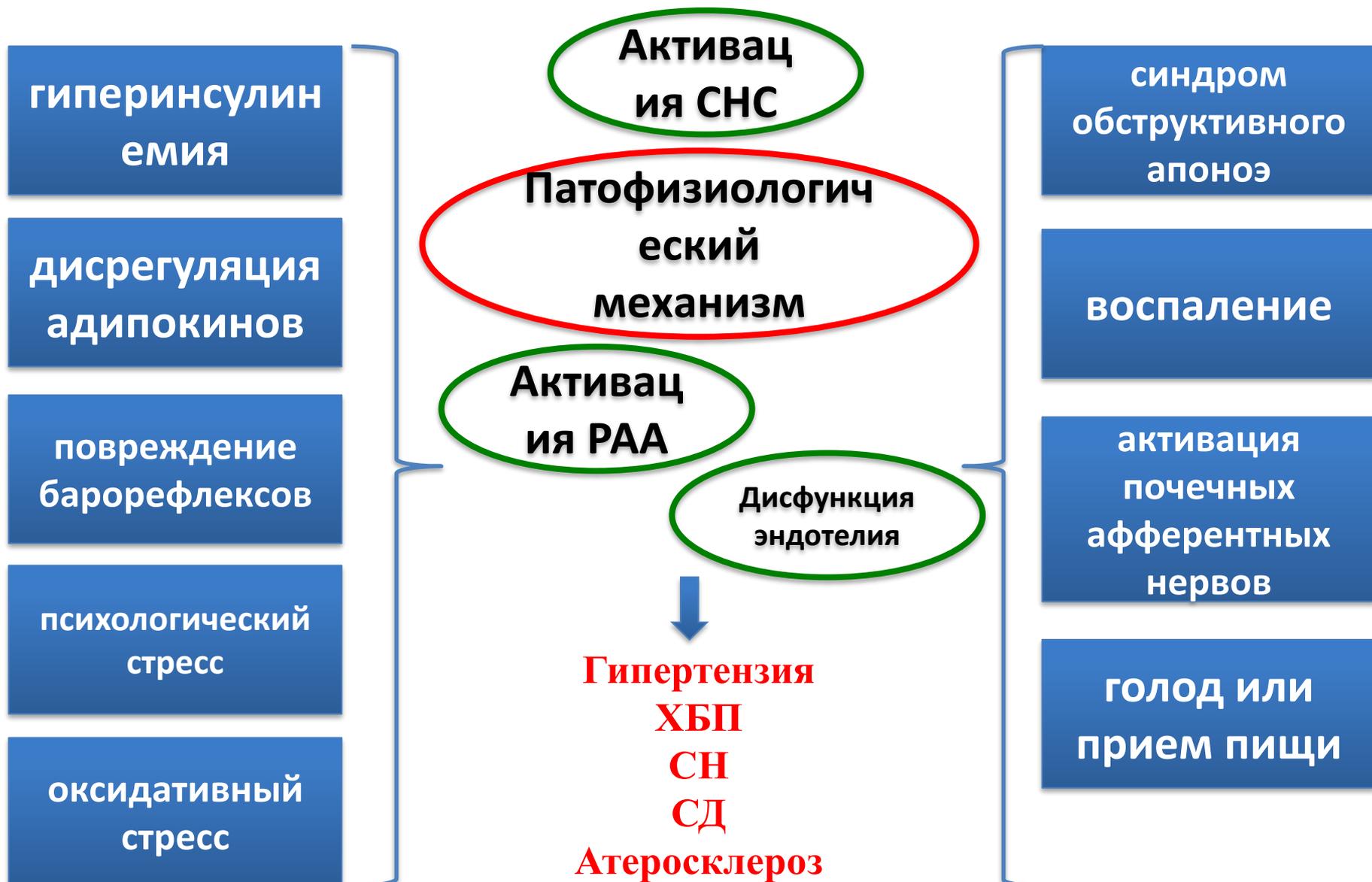
Активация
симпатической
нервной
системы

Увеличение
реабсорбции
натрия в почках

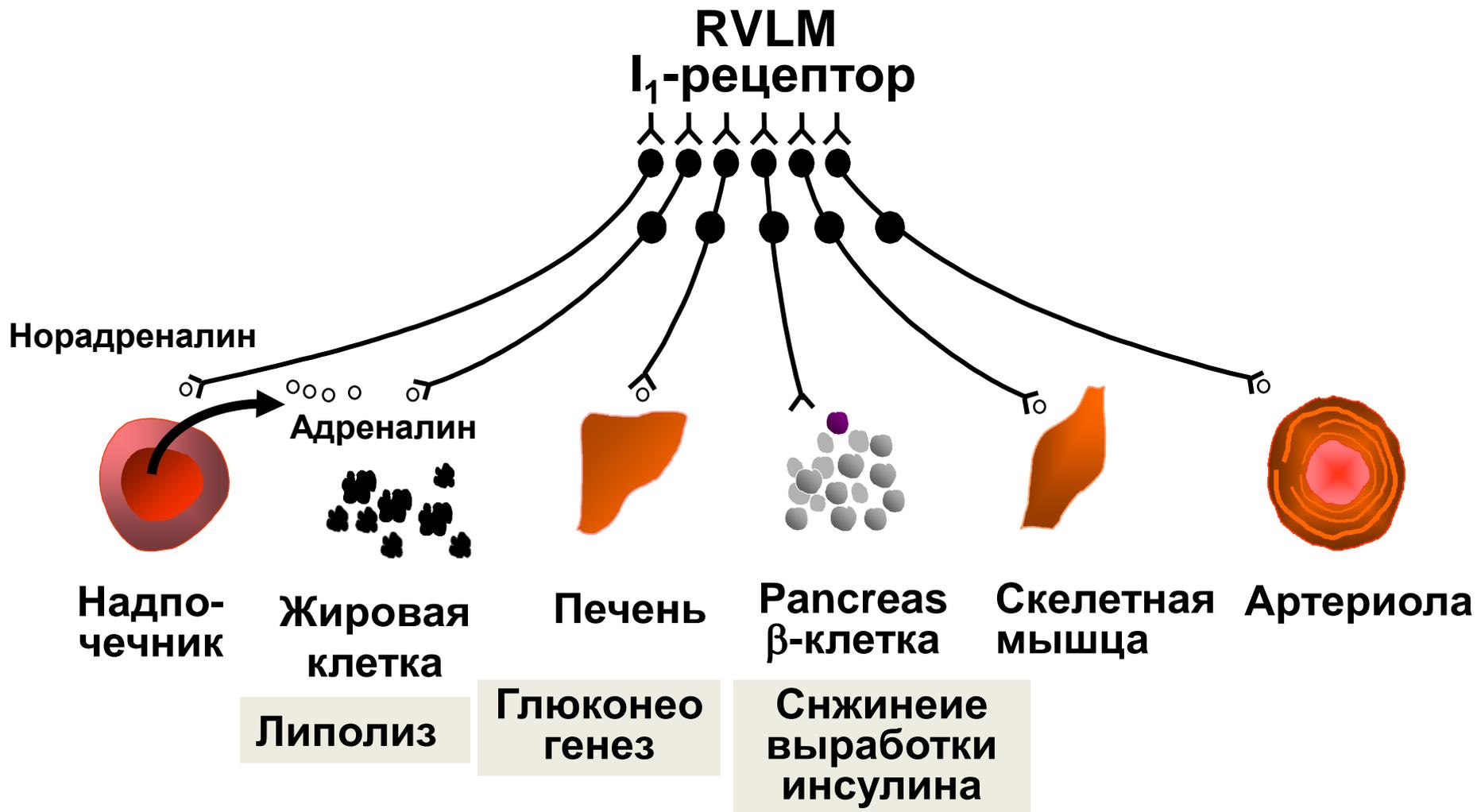
Артериальная гипертензия



Ожирение, жировая ткань и воспаление

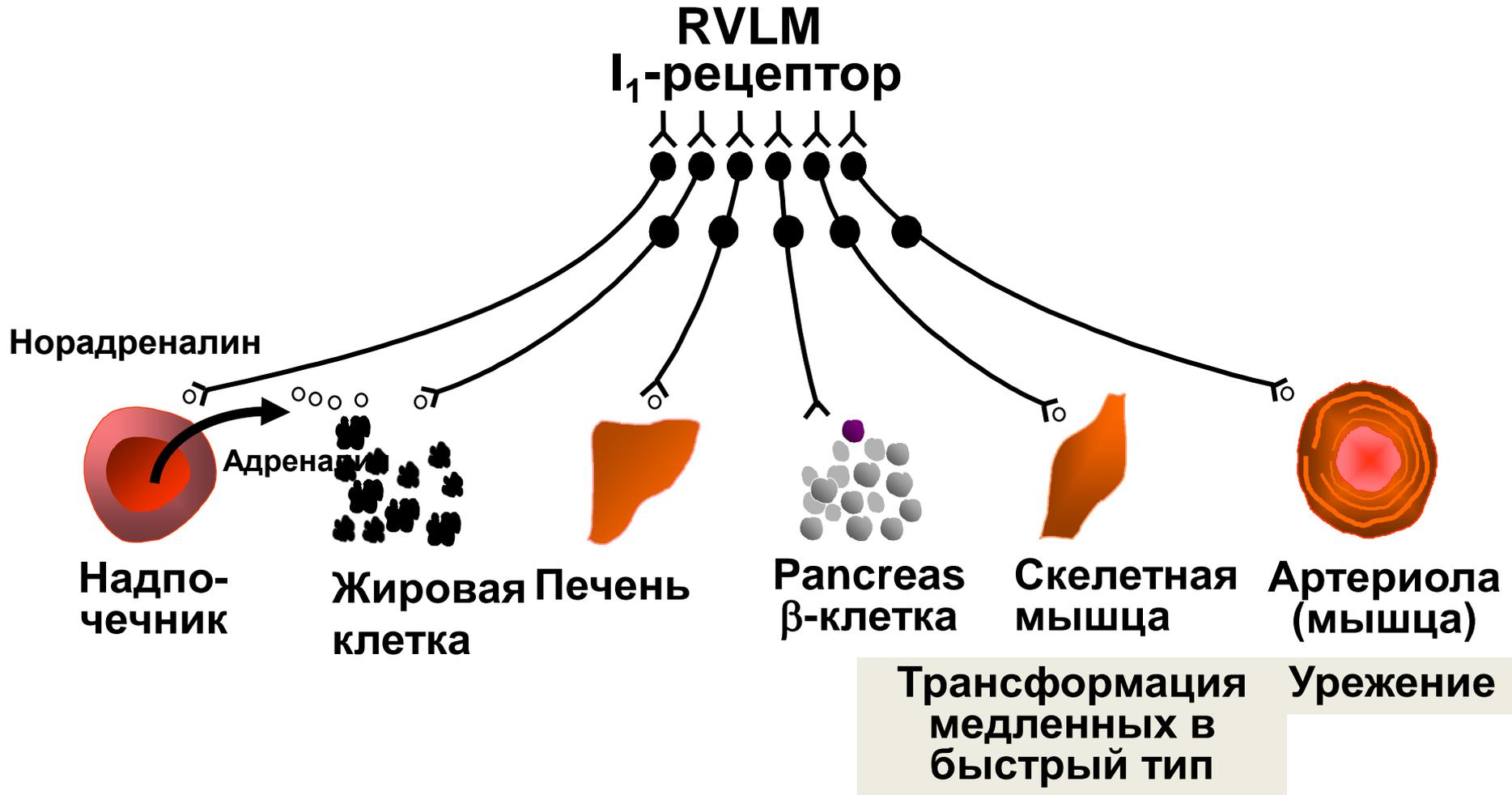


Гиперактивность СНС: Острые метаболические эффекты



Гиперактивность СНС:

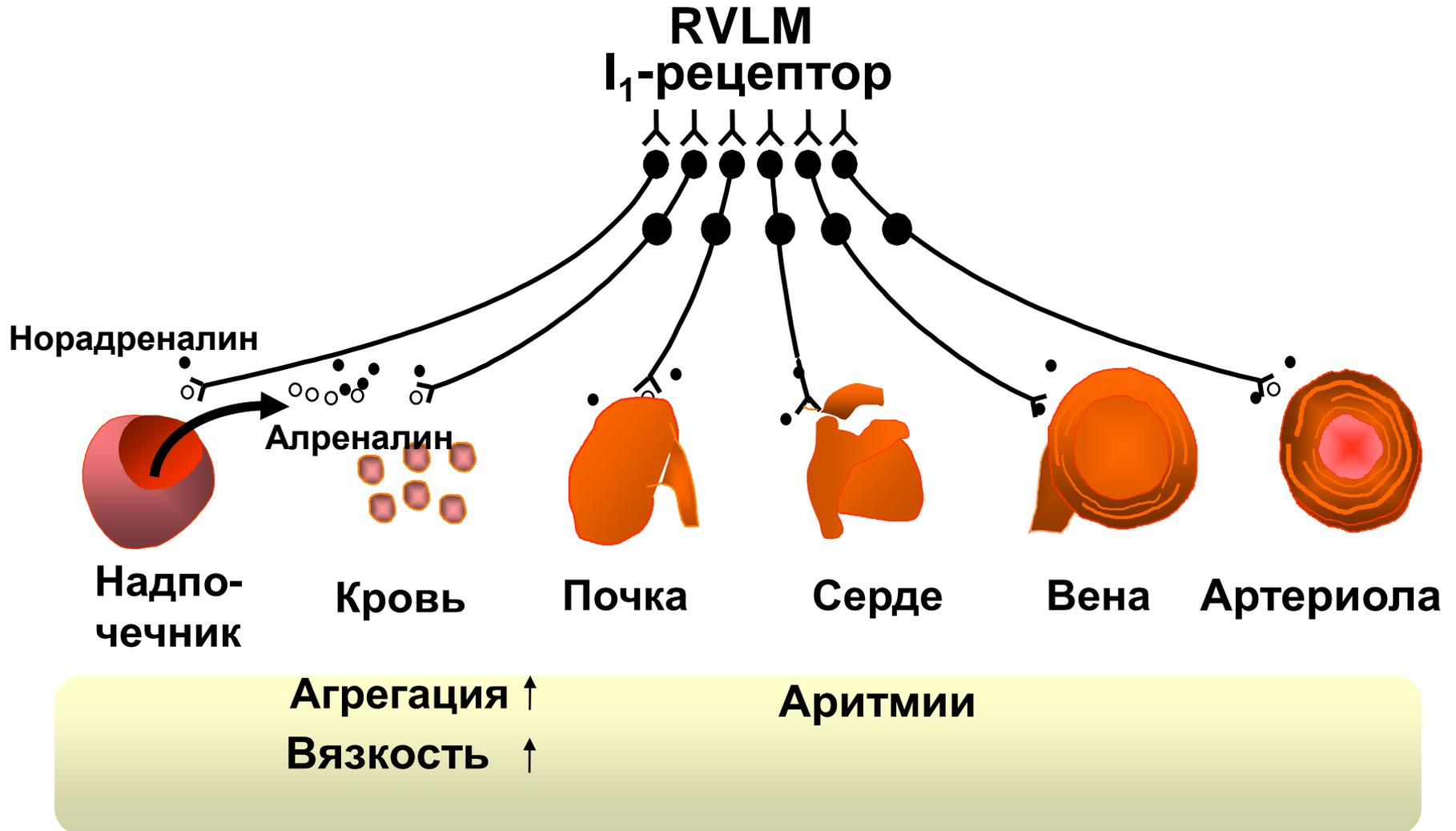
хроническое ремоделирование скелетных мышц с формированием инсулинорезистентности



Гипертриглицеридемия Инсулинорезистентность

Гиперактивность СНС:

хроническое ремоделирование скелетных мышц с формированием инсулинорезистентности



Идеальный эффект лечения

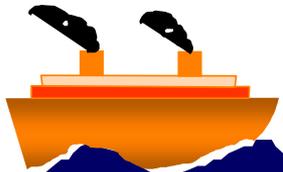
Артериальная
гипертензия

Инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия

Ожирение

Гиперурикемия



Снижение массы тела и физическая активность- реальные эффекты

- Снижение АД
- Коррекция нарушений углеводного и липидного обмена
- Уменьшение поражения органов-мишеней (ГЛЖ, дисфункция эндотелия)
- Профилактика сахарного диабета
- Уменьшение риска СС осложнений, независимое от влияния на АД

Совместное заявление Американской Диабетологической Ассоциации и Европейской Ассоциации по Изучению Диабета (2008)

- **Проведенный нами анализ показывает, что в настоящее время не хватает слишком большого количества существенно важной информации, чтобы называть это «синдромом»**
- **До тех пор, пока необходимые исследования не будут завершены, клиницисты должны оценивать и лечить все имеющиеся у конкретного пациента факторы риска ССЗ, независимо от того, соответствует пациент критериям «метаболического синдрома» или нет**

Метаболический синдром

Преимущества:

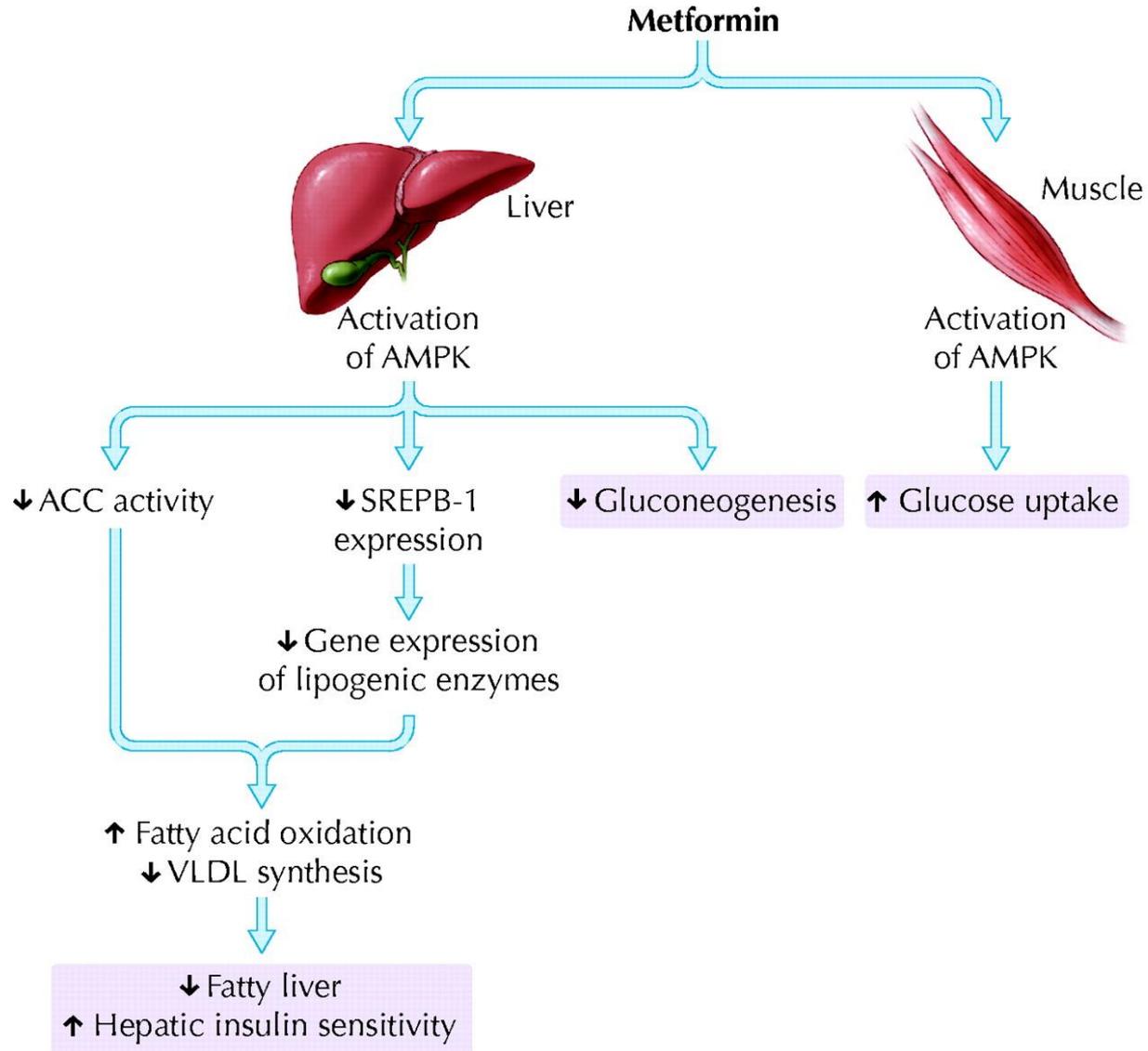
- Используется в клинике как эквивалент «кардио-метаболического риска»
- При выявлении врачами одного компонента МС способствует активному поиску других компонентов
- Способствует изменению образа жизни, а не только коррекции отдельных факторов риска
- В большей степени, чем ССЗ, предсказывает развитие сахарного диабета

Метаболический синдром

Недостатки:

- Наличие у пациента лишь одного компонента МС автоматически относит его в группу «низкого риска» ССЗ
- «Игнорирует» другие значимые факторы риска ССЗ (в т.ч. курение, ХС-ЛПНП)
- Компоненты МС различаются по способности предсказывать
- Неизвестно, имеет ли МС единственную этиологию (т.к. это является критерием для синдрома)
- Отличается ли лечение МС от лечения отдельных его компонентов?

Негликемические эффекты метформина



Возможная терапия

- Изменение образа жизни
 - Прекращение курения
 - Низкокалорийная диета
 - Физическая активность
- Индивидуализация лечения
 - Метформин (?)
 - иАПФ/АРА
 - Статины
 - Бариатрическая хирургия (?)

Коррекция образа жизни



<http://mets.health-outcomes-policy.ufl.edu/calculator/>