

Метаболитен синдром

Доц. д-р Даниела Попова

Клиника по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Резюме

Метаболитният синдром е съчетание от най-значимите сърдечно-съдови рискови фактори – нарушена гликемия на гладно и диабет, висцерално затлъстяване, повишени серумни липиди и повишено артериално кръвно налягане. Около ¼ от възрастните хора в света имат метаболитен синдром и те имат три пъти по-висок сърдечно-съдов риск, два пъти по-висока смъртност от инфаркт и инсулт и пет пъти по-висок риск от диабет, в сравнение с хората без метаболитен синдром. Патогенетични фактори са инсулиновата резистентност, висцерално затлъстяване, генетични фактори, ниска физическа активност, остаряването, проинфламаторни и хормонални промени. Недиагностициран и нелекуван, метаболитният синдром води до бързо и прогресивно развитие на атеросклеротични лезии, сърдечно-съдови заболявания, диабет. Експертите на Международната диабетна федерация (IDF) от 2006 г. създадоха нова единна и приложима в медицинската практика дефиниция за метаболитен синдром, като за епидемиологични и научни проучвания в допълнение са утвърдени допълнителни критерии. Лечението на метаболитния синдром е агресивно и цели да редуцира риска от сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2. IDF препоръчва първична интервенция за здравословен начин на живот. Медикаментозното лечение трябва да повлияе патогенетичните механизми и да редуцира рисковите фактори, метаболитните и сърдечно-съдовите нарушения.

Ключови думи: метаболитен синдром, диабет, затлъстяване, сърдечно-съдов риск.

Metabolic syndrome

Assoc. Prof. Daniela Popova

Clinic of Metabolic diseases and Dietetics, University Hospital „Tsaritsa Yoanna – ISUL“

Abstract

The metabolic syndrome is the association of the important cardiovascular risk factors – impaired glycemia and diabetes, visceral obesity, elevated serum lipids and hypertension. About ¼ of adult people in the world have metabolic syndrome and three times higher cardiovascular risk, twice increased mortality of stroke and infarct and five times higher diabetes risk in comparison to people without metabolic syndrome. The pathogenic factors include insulin resistance, visceral obesity, genetic factors, low physical activity, aging, proinflammation and hormonal changes. Undiagnosed and untreated metabolic syndrome carries to rapid and progressive development of atherosclerotic lesions, cardiovascular diseases and diabetes. In 2006 International Diabetes Federation (IDF) experts have been created new universal definition applicable in general practice with complementary criteria for scientific and epidemiological research. The metabolic syndrome treatment is aggressive and aims to reduce cardiovascular and diabetes type 2 risk. IDF has been recommended the primary intervention for healthy life style. The pharmacotherapy must to influence pathogenic mechanisms and to reduce risk factors, metabolic and cardiovascular disorders.

Key words: metabolic syndrome, diabetes, obesity, cardiovascular risk.

Метаболитният синдром (Metabolic Syndrome) е болестно състояние, при което са налице коремно „ябълковидно“ затлъстяване, отклонения от нормалните нива на липидите в кръвта – високи нива на триглицериди, ниски нива на вискозитетността на холестерол, повишена кръвна

захар, повишено кръвно налягане. Метаболитният синдром представлява съчетание от най-значимите сърдечно-съдови рискови фактори – нарушена гликемия на гладно и диабет, увеличаващо се коремно натрупване на мазнини и абдоминално затлъстяване, повишени серумни

липиди и повишено артериално кръвно налягане. Обикновено той се развива при хора с наднормено тегло и затлъстяване. Понякога, макар и по-рядко, метаболитен синдром може да бъде установен и при лица с нормално тегло.

Още през 1947 г. проф. Jean Vague описва съчетанието на андроидния тип затлъстяване с диабет, хиперлиппротеинемия и хипертония и поставя началото на клиничната концепция за метаболитния синдром. През 1988/1989 г. при научна експедиция в Добричка и Бургаска област под ръководството на проф. Л. Балабански са прегледани 5 328 възрастни лица, от които при 1 370 са изследвани серумни показатели. В 85.40% се установява наднормено тегло и затлъстяване (ИТМ над 25 kg/m²), 63.6% от жените имат и 16.4% от мъжете са с андроидно затлъстяване (съотношение талия/ханш над 0.8 при жени и над 1.0 при мъже), 70.2% са с повишен общ холестерол над 5.2 mmol/L и триглицериди над 1.7 mmol/L, с диабет са 9.6%, с артериална хипертония 58.1%. Тези факти установяват метаболитен синдром в българската популация и насочват към наличието на този проблем у нас.¹

Счита се, че днес около ¼ от възрастните хора в света имат метаболитен синдром. Те имат три пъти по-висок риск за миокарден инфаркт или инсулт, както и два пъти по-висока смъртност от тези заболявания и пет пъти по-висок риск от диабет, в сравнение с хората без метаболитен синдром. Затова индивидите с метаболитен синдром следва да се добавят към групата от 230 милиона в света болни от диабет. При тези пациенти е доказана много висока смъртност. Метаболитният синдром и диабетът заемат едно от първите места по заболеваемост и смъртност в сравнение с другите хронични заболявания и вече са на четвърто или пето място като водеща причина за смъртност в развиващите се страни. В началото на настоящия милениум само директните здравни разходи във връзка с диабет са 7.2% от общите здравни разходи на страните от Европейския съюз. При прогностично увеличаващата се заболеваемост от диабет в близките десетилетия се очаква общо повишаване на разходите за диабетни здравни грижи до 13% и много повече в отделните страни с рязко повишена заболеваемост от диабет. Реалното натоварване на разходите в здравеопазването е още по-високо като се добавят тези във връзка със сърдечно-съдовите заболявания при метаболитен синдром при липса на клинично изявен диабет.^{4,9}

Причините за възникване на метаболитния синдром все още не са напълно изяснени и продължават да бъдат обект на множество научни изследвания. Със сигурност се приема за значимо патогенетичното участие на инсулиновата резистентност и на централното висцерално затлъстяване. Ролята на генетичните фактори, наследствената обремененост, ниската физическа активност, остаряването, проинфламаторни и хормонални промени също оказват съществено влияние, което ва-

рира при различните популации.

Инсулиновата резистентност се развива, когато клетките в черния дроб, мускулите и периферната мастна тъкан започват да са по-малко сензитивни и дори резистентни на инсулиновото действие. Това причинява затруднено метаболизиране на глюкозата в тъканите и последваща хипергликемия, която предизвиква повишена инсулинова секреция, за да се метаболизира глюкозата. Развиващата се хипертриглицеридемия допълнително уврежда инсулиновата чувствителност. Хронично стимулираната инсулинова продукция води до бета-клетъчно изтощение и бета-клетъчна дисфункция. В този етап може да се диагностицира възникването на диабет тип 2.

Затлъстяването се асоциира с инсулинова резистентност и метаболитен синдром. Затлъстяването води до хипертония, повишен серумен холестерол, понижан вископлътностен холестерол и хипергликемия и е признат самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор. Абнормното натрупване на мастна тъкан в гепата влошава инсулиновата чувствителност и води до хиперинсулинемия. Натрупването на висцерална мастна тъкан при централното затлъстяване се последва от специфични метаболитни нарушения, в основата на които са повишените нива на свободни мастни киселини в порталното кръвообращение, дислиппротеинемия, хиперинсулинемия, хипергликемия, чернодробна стеатоза. Увеличаването на индекса на телесна маса се последва от развитие на диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания и някои форми на ракови заболявания. Напоследък се счита, че измерването на коремната обиколка е много по-индикативно за определяне на риска от метаболитен синдром, отколкото определянето на индекса на телесна маса. Резултатите на третото национално проучване на здравето и храненето в САЩ (NHANES III), проведено при около 15 000 възрастни лица, проследени за период от шест години, показват, че индивиди с нормално тегло, индивиди с наднормено тегло и индивиди със затлъстяване, но с еднаква обиколка на талията, имат еднакъв здравен риск.

Дислипидемията при метаболитния синдром има специфична характеристика и се означава с термина „атерогенна“. Клинично лабораторната находка е свързана с повишени TG, понижан HDL и аполипопротеин А1 (apoA-I), повишени малки, плътни LDL, повишен apo-HDL и аполипопротеин В (apoB), което често се свързва клинично с неалкохолна стеатохепатит. Патогенетичният механизъм на атерогенната дислипидемия е свързан с намален катаболизъм на хиломикронните остатъци, намаление на катаболизма на липопротеините с много ниска плътност (VLDL), междинна плътност (IDL) и ниска плътност (LDL) и увеличение на катаболизма на вископлътностните липопротеини (HDL), което е свързано с увеличена активност на чернодробната липаза, увеличена активност на протеина, трансфериращ



холестеролови естери, респективно намалена активност на чернодробните рецептори и намалена активност на липопротеиновата липаза в плазмата. Всичко това резултира в увеличена плазмена концентрация на хиломикронни остатъци, увеличени плазмени концентрации на VLDL, IDL и LDL, които са малки и плътни, и намалена плазмената концентрация на HDL.

Повишеното артериално налягане при метаболитен синдром се потенцира от увеличена активност на симпатикусовата нервна система, която е медирана от хиперкалорийния внос чрез храната, водещ освен до стимулация на симпатикусовата активност и до затлъстяване, което от своя страна води до инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, допълнително стимулиращи симпатикусовата активност. Ефектите на увеличената активност на симпатикуса резултират във вазоконстрикция, увеличен ударен обем на сърцето и задръжка на натрий на ниво бъбрек, водещи до увеличение на плазменния обем и повишено артериално налягане.

Нелекуван и неконтролиран, метаболитният синдром води до бързо и прогресивно развитие на атеросклеротични съдови изменения, сърдечно-съдови заболявания, диабет и диабетни усложнения. Съвременното общество е засегнато от прозрещираща епидемия от затлъстяване, диабет, сърдечно-съдови заболявания, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, хипертония, които инвалидизират и намаляват продължителността на живота.

От изключително важно значение е профилактиката, ранното откриване и ранното лечение на метаболитния синдром. Многочислени експертни групи от СЗО, Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност, Националната обучителна програма на САЩ – Трети панел, разработиха различни клинични критерии за метаболитния синдром и приеха, че основните му компоненти са затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия и хипертония. Съществуващите различни критерии създаваха затруднения в клиничната практика и в научните изследвания за сравняване на получените данни. Поради това експертите на Международната диабетна федерация (IDF) от 2006 г. създадоха нова единна, достъпна и приложима в медицинската практика дефиниция за метаболитен синдром. За епидемиологични и научни проучвания при метаболитен синдром в допълнение са утвърдени допълнителни критерии за дефиниция „платинен стандарт“.^{2,3}

Как днес се поставя диагнозата метаболитен синдром? Тя се поставя при наличие на следните признаци и показатели:

Задължителен определящ критерий е **централно затлъстяване**, определено чрез коремната обиколка (при специфични етнически критерии; за европоиди – над 94 см за мъже и над 80 см за жени, като при ИТМ над 30 kg/m² централното затлъстяване е налице и не е необходимо оценяване на коремната обиколка, в съчетание с 2 от следните 4 показателя:

- **повишени серумни триглицериди** над 1.7 mmol/L (150 mg%) или приложение на специфична хиполипидна терапия;

- **понижен вископлътностен холестерол** под 1.03 mmol/L (40 mg%) при мъжете и под 1.29 mmol/L (50 mg%) при жените или приложение на специфична хиполипидна терапия;

- **повишено кръвно налягане** – систолчно над 130 mmHg или диастолчно над 85 mmHg или нормално налягане под терапия за установена преди хипертония;

- **повишена гликемия на гладно** над 5.6 mmol/L (100 mg%) или установен преди диабет.

Атерогенната дислипидемия включва още повишен аполипопротеин В, малки плътни LDL частици, всеки от които е самостоятелен атерогенен рисков фактор. Инсулиновата резистентност не може да се измерва лесно в ежедневната практика и затова не се включва в задължителните критерии.

В съображение на различните консенсусни групи са и допълнителни метаболитни фактори, които трябва да бъдат проучени и изглежда са свързани с метаболитния синдром (табл. 1).^{3,8}

Настоящите компоненти и характеристики на метаболитния синдром, които се обхващат от експертите в консенсусните групи, ангажирани с проблема, са представени в табл. 2.^{3,8}

Лечението на метаболитния синдром е агресивно и безкомпромисно с цел да бъде редуциран рискът от сърдечно-съдови заболявания и от диабет тип 2. Необходима е пълна оценка на наличния сърдечно-съдов риск, вкл. мютюнопушене. IDF препоръчва първична интервенция за здравословен начин на живот. Диетата трябва да е умерено ниско-енергийна, с намалено съдържание на животински мазнини, сол, алкохол,

Абнормно разпределение на мазнините в тялото	Общо разпределение на мазнините в тялото (DEXA) Централно разпределение (СТ/MRI) Биомаркери на мастната тъкан: лептин, адипонектин Чернодробно мастно съдържание (MRS)
Атерогенна дислипидемия (отвъд повишените TG и ниския HDL-холестерол)	АpoB (или не-HDL-холестерол) Малки, плътни LDL-частици
Дисгликемия	ОГТТ
Инсулинова резистентност (освен повишената кръвна захар на гладно)	Инсулинови нива на гладно/проинсулинови нива НОМА-IR; IP по минималния модел на Бергман Повишени свободни мастни киселини (на гладно и по време на ОГТТ) M-стойност от клампа
Съдова дисрегулация (отвъд повишеното кръвно налягане)	Измерване на ендотелната дисфункция; Микроалбуминурия
Проинфламаторно състояние	Увеличен високосензитивен C-реактивен протеин Увеличени инфламаторни цитокини (TNF-α, IL-6) Намалението в плазмените нива на адипонектина
Протромботично състояние	Фибринолитични фактори (PAI-1 и т.н.) Кръвосъсирващи фактори (фибриноген и т.н.)
Хормонални фактори	Питутарно-адренална ос

Табл. 1. Допълнителни метаболитни фактори

1. Инсулинова резистентност*
2. Хиперинсулинемия*
3. Затлъстяване: висцерално (централно), общо затлъстяване*
4. Дислипидемия: Повишени триглицериди, ниско ниво на HDL, малки плътни LDL*
5. Адипоцитна дисфункция
6. Нарушен глюкозен толеранс или диабет тип 2*
7. Неалкохолна стеатоза, стеатозен хепатит
8. Есенциална хипертония: повишено систолно и диастолно кръвно налягане*
9. Ендотелна дисфункция
10. Бъбречна дисфункция: микро и макроалбуминурия
11. Поликистозен овариален синдром
12. Възпаление: повишени CRP и други инфламаторни маркери
13. Повишен фибриноген и PAI-1
14. Атеросклероза, водеща до повишена СС заболяемост и смъртност*

Табл. 2. Компоненти и характеристики на метаболитния синдром

*Компоненти на метаболитния синдром, които са включени в настоящите дефиниции

сладкарски изделия, повишен прием на пълнозърнест хляб, плодове и зеленчуци и да цели умерена редукция от 5 до 10% от теглото. Хранителният режим може да се суплементира с фибри, омега-3 мастни киселини, флавоноиди, растителни стероли, пробиотици. Физическата активност се повишава, като препоръчителни са упражнения най-малко 30 минути три до пет пъти седмично, а желателна е 60-минутна дневна физическа активност. Важно е намалението на мастната маса с 10% при съхранение на мускулната маса. Тютюнопушенето трябва да се преустанови. Комбинацията на физическа активност и умерено ограничен прием на енергия подобрява рязко липидния профил в серума, намалява коремната тлъстина и повишава инсулиновата чувствителност.⁵

Вторична интервенция е необходима в случаите на липса на достатъчен ефект от немедикаментозна терапия и при висок сърдечно-съдов риск. Медикаментозното лечение трябва да повлияе патогенетичните механизми на метаболитния синдром и да редуцира рисковите фактори, метаболитните и сърдечно-съдовите нарушения. Тъй като механизмите не са напълно изяснени, се третират индивидуалните компоненти на метаболитния синдром, с което се намалява индивидуалният сърдечно-съдов и/или диабетен риск. От значение са и редовният лекарски контрол и честите консултации със специалист.

За лечение на атерогенната дислипидемия се прилагат фибрати (агонисти на PPAR- α), които подобряват всички компоненти на липидните нарушения и редуцират сърдечно-съдовия риск при индивиди с метаболитен синдром. Статините редуцират всички апоВ-съдържащи липопротеини и също намаляват сърдечно-съдовия риск при метаболитен синдром. Комбинацията фибрати и статини може да се усложни от нежелани странични ефекти.

Терапевтични опции за третиране на хипертонията са АСЕ-инхибитори и ангиотен-

зин-рецепторните блокери (АРБ), които в някои клинични студии при диабет тип 2 имат доказани предимства. Повечето проучвания предполагат, че повлияването на риска се дължи на намаляването на кръвното налягане, а не на типа на медикамента. Поради това няма строго специфични препоръки за антихипертензивни медикаменти при хипертоници с метаболитен синдром.

Съществува нарастващ интерес към медикаментите, които редуцират инсулиновата резистентност, с което се стопира развитието на диабет тип 2 и се редуцира рискът от коронарна сърдечна болест при метаболитен синдром. Програмата за превенция на диабета доказва, че лечението с метформин при предиабет профилактира развитието на диабет. Понастоящем метформин е основен медикамент в лечението на метаболитните нарушения при метаболитен синдром.⁶ Клинични проучвания с тиазолидиндиони демонстрираха ефект за превенция на диабет тип 2 при индивиди с нарушен глюкозен толеранс и инсулинова резистентност, но значими нежелани ефекти и повишен лекарствен риск отклониха тяхната употреба.⁷ Намаляване на инсулиновата резистентност е доказана при лечение с акарбоза и орлистат при лица с нарушен глюкозен толеранс. Все още няма доказателства за пряка редукция на сърдечно-съдовия риск при тези терапевтични приложения при метаболитен синдром, нарушен глюкозен толеранс и диабет. Понастоящем в практиката навлезе нова терапия с инкретинови миметици – агонисти на GLP1 и GIP и инхибитори на 4-гипептидил-пептидаза, чиито първи резултати са твърде обещаващи. Очакват се приложения на нови PPAR-агонисти, повлияващи едновременно алфа- и гама-рецепторите с комбинирани гликемични и липидни ефекти. В близкото бъдеще се задават и групи нови терапии с инхибитори на протеин-тирозин-фосфатаза 1В, блокери на ендоканабиноидните рецептори със сериозен терапевтичен потенциал за лечение на метаболитния синдром.

Книгопис

1. Д. Попова, Р. Наумова. Показатели за физическо развитие в Бургаска област и бившия Добричски окръг. В: Нови данни за храненето и епидемиологията на социалнозначимите обменни заболявания. Под ред. Л. Балабански, София, МА-ЦНИМЗ, 1991 г., 83 с., 13–23.
2. Alberti K.G., P.Zimmet, J.Shaw. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366, 1059–62.
3. Alberti K.G., P.Zimmet, J.Shaw. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006 May, 23, 5, 469–80.
4. Robins S.J., H.B.Rubins, F.H.Faas et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial/VA-HIT/. *Diabetes Care*, 2003, 26, 5, 1513–7.
5. Lindstrom J., A.Louheranta, M.Mannelin. The Finnish Diabetes Prevention Study/DPS: Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 2003, 26, 3230–6.
6. Knowler W.C., E.Connor-Barrett, S.E.Fowler et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM*, 2002, 346, 6, 393–403.
7. Durbin R.J. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2004, 6, 280–5.
8. The metabolic syndrome. *Diabetes voice*, special issue, 2006 May, 51.
9. <http://www.cdc.gov/BRFSS>.