

Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром

Доц. Владимир Христов,¹ доц. Нина Гочева,² доц. Малина Петкова,³
проф. Сабина Захариева,⁴ доц. Цветалина Танкова,⁴
доц. Мария Орбецова,⁵ проф. Цветана Кътова,² д-р Борислав Георгиев² –
от името на Работна група към БИМС

¹Медицински център „Про Вита“ – София, ²Национална кардиологична болница,

³Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Анна“ – София,

⁴Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София,

⁵Клиника по ендокринология, Медицински университет, Пловдив

Резюме

Съчетанието на рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2, които се наблюдават в комбинация по-често, отколкото поотделно, е известно като метаболитен синдром. Тези рискови фактори включват повишено артериално налягане, дислипидемия (повишени нива на триглицериди и понижен HDL-холестерол), повишена плазмена глюкоза на гладно и централно затлъстяване. През последното десетилетие от различните организации са предложени разнообразни диагностични критерии. Последните такива критерии са на Международната диабетна федерация (IDF) и American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI). Основната разлика между тях е свързана с централното затлъстяване, което е задължителен компонент за IDF, горната му граница е по-ниска в критериите на AHA/NHLBI и е специфична за различните етнически групи. Настоящият консенсус обобщава препоръките на няколко от водещите организации в опита им да унифицират критериите за поставяне на диагнозата и да систематизират терапевтичния подход. Ние подкрепяме становището, че не трябва да има задължителен компонент, макар че измерването на обиколката на талията ще продължи да бъде полезно средство за предварителен скрининг. Наличието на три от общо пет критерия при даден пациент го определя като страдащ от метаболитен синдром. За всички показатели, с изключение на обиколката на талията, за която са необходими допълнителни проучвания, са въведени единни горни граници. В настоящия консенсус са разгледани основните подходи за терапевтично поведение, като е обърнато особено внимание на ранната терапия за предотвратяване появата на диабет 2 тип и усложнения на ИБС.

Въведение

Метаболитният синдром представлява комплекс от взаимосвързани рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Те включват дисгликемия, повишено артериално налягане, повишени нива на триглицеридите, понижени нива на HDL-холестерола (HDL-хол) и затлъстяване (по-специално централно затлъстяване). Съчетанието на тези рискови фактори е познато от десетилетия. Напоследък интересът

е насочен към възможното участие на инсулиновата резистентност като свързващ елемент, въпреки че патогенезата ѝ все още подлежи на изясняване. Това се отнася и за точното дефиниране на диагностичните критерии. С идентифицирането на посочените рискови фактори ясно се демонстрира, че този синдром е широко разпространен и честотата му се увеличава непрекъснато в световен мащаб, което до голяма степен е във връзка със затлъстяването и заседналият начин на живот. В резултат

на това, понастоящем метаболитният синдром е както клиничен, така и обществен здравен проблем. В областта на публичното здравеопазване трябва да се наблегне на промяната в начина на живот на общото население във всички страни, за да се намали честотата на затлъстяването и да се повиши степенята на физическа активност. От клинична гледна точка е необходимо да се идентифицират отделните пациенти с метаболитен синдром, за да могат да бъдат контролирани тех-

ните рисков фактори, включително и тези, свързани с начина на живот.

Досега са предложени няколко клинични дефиниции на метаболитния синдром. Това води до известно объркване по отношение на това как да се идентифицират пациентите със синдрома. Съществуват и противоречия дали метаболитният синдром е истински синдром или само съчетание на несвързани помежду си фенотипни характеристики. По дефиниция синдромът представлява съчетание на фактори, които се наблюдават по-често в комбинация, отколкото поотделно, причината за което често остава неизвестна. Метаболитният синдром изпълнява тези критерии. Той не е индикатор за абсолютния риск, тъй като не съдържа много от факторите, които го определят, като например възраст, пол, тютюнопушене, нива на LDL-холестерола (LDL-хол). Независимо от това, пациентите с метаболитен синдром са изложени на два пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания през следващите 5 до 10 години, отколкото индивидите без синдрома. Рискът за цялата продължителност на живота несъмнено е дори още по-голям. Освен това, метаболитният синдром е свързан с петкратно повишен риск за изява на захарен диабет тип 2. Най-добре известните метаболитни рискови фактори са атерогенната дислипидемия, повишеното артериално налягане и повишената плазмена концентрация на глюкозата. При пациентите, при които са налице тези характеристики, често се наблюдава протромботично и проинфламаторно състояние. Атерогенната дислипидемия включва комбинация от промени в липопротеините, като повишени нива на триглицеридите, аполипопротеин В и малките LDL-частици, както и понижено на HDL-холестерола. Повечето лица с метаболитен синдром имат абдоминално затлъстяване и инсулинова резистентност.

Тези две състояния изглежда допринасят за развитието на метаболитните рискови фактори, въпреки че механизмите за това все още не са напълно изяснени.

Метод за развитие на препоръките, базирани на доказателствата

Българският институт по метаболитен синдром смята терапията на метаболитния риск за приоритетна сфера в практическите препоръки и излъчи 8-членна Работна група, която да формулира препоръките, базирани на доказателства. Работната група избра подход, препоръчан от групата GRADE – международна експертна група за разработване и приложение на препоръки, базирани на доказателствата, използван от The Endocrine Society в Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Работната група направи преглед на наличната литература, запозна се изчерпателно със съществуващите към момента препоръки и използва съвместими езикови и графични описания както на мощността на препоръките, така и на качеството на наличните доказателства. Мощността на препоръките се означава с числото 1 (силна препоръка, асоциирана с фразата „препоръчваме“) или 2 (слаба препоръка, асоциирана с фразата „предлагаме“). Качеството на доказателствата се обозначава чрез знак пресечена окръжност, който качествено съответства на много ниско качество (⊘⊘⊘⊘), ниско качество (⊘⊘⊘⊘), умерено качество (⊘⊘⊘⊘) и високо качество (⊘⊘⊘⊘). Препоръките са допълнени с описание на доказателствените данни, а в някои случаи и със стойности, които Работната група е преценила като важни при изготвяне на препоръките.

Дефиниция

Метаболитният синдром (МС)

е описан за първи път през 1988 г. от G. Reaven. В последните години това състояние се разрасна като клиничен и обществен-здравен проблем. Този синдром е наричан с много имена, между които:

- синдром на инсулинова резистентност;
- синдром X;
- „смъртоносен квартал“ и др.

Компонентите на метаболитния синдром са:

- дислипидемия;
- артериална хипертония;
- затлъстяване;
- хиперинсулинемия и инсулинова резистентност;
- отклонения в глюкозната хомеостаза (НГТ, повишена гликемия на гладно, захарен диабет тип 2);
- дефекти в хемореологията (повишен фибриноген), фибринолизата (повишена концентрация на PAI-1) и хронично възпаление (CRP).

Метаболитният синдром не винаги се наблюдава в пълния му вид. Изброените компоненти на метаболитния синдром представляват самостоятелни рискови фактори и водят до повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2 (ЗД2) и ССЗ. Затова ранното откриване и управление на метаболитния синдром може да окаже влияние не само върху превенцията на захарния диабет, но и на сърдечно-съдовите заболявания.

Названието и характеристиките на метаболитния синдром са били обект на множество дискусии, симпозиуми и работни срещи по целия свят. Първата публикация на дефиниция на метаболитния синдром от международна организация е направена от СЗО през 1998 г. (табл. 1), малко по-късно същата година и EGIR публикува модифицирани критерии за диагностициране на метаболитния синдром. През 2001 г. NCEP ATP-III въвежда своя, широко използвана дефиниция на мета-

болитния синдром. Впоследствие ААСЕ предлага своето виждане относно дефинирането на метаболитния синдром. В десетата ревизия на международната класификация на болестите (МКБ-10) метаболитният синдром получава собствен МКБ код – 277.7, което показва, че за него се мисли като за единно заболяване.

Дефиницията на Световната здравна организация (СЗО) подчертава ролята на инсулиновата резистентност като основен подлежащ рисков фактор и изисква доказателство за наличие на инсулинова резистентност за пос-

тавяне на диагнозата. Така диагнозата метаболитен синдром по критериите на СЗО може да се постави на базата на няколко маркера за инсулинова резистентност плюс два допълнителни рискови фактора, включващи затлъстяване, артериална хипертония, повишени нива на триглицеридите, понижени нива на HDL-хол и микроалбуминурия. Пациентите с диабет тип 2 не се изключват от диагнозата.

Другите основни критерии идват от National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (АТР III). Критериите на

АТР III не изискват доказването на инсулинова резистентност. Освен това, не е задължително присъствието на определен рисков фактор за поставяне на диагнозата, а наличие на поне 3 от следните 5 фактора: абдоминално затлъстяване (което показва значима корелация с инсулиновата резистентност), повишени нива на триглицеридите, понижени нива на HDL-хол, повишено артериално налягане и повишена плазмена глюкоза на гладно (нарушена гликемия на гладно или захарен диабет тип 2). В отсъствието на сърдечно-съдово заболяване или диабет метаболитният синдром обикновено е техен предвестник. След тяхната изява метаболитният синдром често вече е налице и броят на компонентите му допринася за риска и прогресията на посочените заболявания.

Международната диабетна федерация (IDF) и American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (АНА/ННЛБИ) правят опит да обединят различните клинични дефиниции. Въпреки това, отделните им препоръки съдържат разлики, свързани с обиколката на талията. IDF изключва изискването на СЗО за доказване на инсулинова резистентност, но прави абдоминалното затлъстяване задължително като един от петте фактора, необходими за диагнозата, като наляга на ролята на измерването на обиколката на талията като прост метод за скрининг. Останалите критерии съвпадат с тези на АТР III. АНА/ННЛБИ модифицират до известна степен критериите на АТР III, но не изискват абдоминалното затлъстяване като задължителен компонент. Останалите 4 рискови фактора по дефиницията са идентични с тези на IDF. Наред с това има разлика в дефиницията на абдоминалното затлъстяване между IDF и АНА/ННЛБИ. IDF препоръчва горна граница за обиколката на талията, над която се приема абдоминал-

<p>Дефиниция на СЗО Диабет, нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс или измерена чрез НОМА инсулинова резистентност и най-малко два от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Съотношение талия/ханш >0.90 при мъже и >0.85 при жени • Серумни триглицериди (ТГ) >1.7 mmol/l • HDL-хол <0.9 mmol/l при мъже и <1.0 mmol/l при жени • АН $\geq 140/90$ mmHg • Екскреция на албумин с урината >20 $\mu\text{g}/\text{min}$ или съотношение албумин/креатинин >30 mg/g
<p>Критерии на EGIR Хиперинсулинемия на гладно ($>25\%$) и най-малко два от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плазмена глюкоза ≥ 6.1 mmol/l (изключва се диабетът) • АН $\geq 140/90$ mmHg или антихипертензивно лечение • Серумни ТГ >2.0 mmol/l или HDL-хол <1.0 mmol/l или лечение за дислипидемия • Обиколка на талията ≥ 94 cm при мъже и >80 cm при жени
<p>Критерии на NCEP-АТРIII Най-малко три от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обиколка на талията >102 cm при мъже и >88 cm при жени • Серумни ТГ >1.7 mmol/l • HDL-хол <1.0 mmol/l при мъже и <1.3 mmol/l при жени • АН $\geq 135/85$ mmHg • Серумна глюкоза ≥ 6.1 mmol/l
<p>Дефиниция на ААСЕ Наличие най-малко на един от следните фактори:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диагноза на сърдечно-съдово заболяване, хипертония, поликистозен овариален синдром, акантозис нигриканс • Фамилна анамнеза за ЗДЗ, артериална хипертония или сърдечно-съдово заболяване • Анамнеза за гестационен диабет или нарушен въглехидратен толеранс • Не-кавказка раса • Заседнал начин на живот • ИТМ >125 kg/m² и/или обиколка на талията >102 cm при мъже и >88 cm при жени • Възраст >40 години <p>И най-малко два от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серумни ТГ >1.7 mmol/l • HDL-хол <1.03 mmol/l при мъже и <1.3 mmol/l при жени • АН $\geq 135/85$ mmHg • Серумна глюкоза на гладно между 5.6 и 6.9 mmol/l или на 120 минута след обременяване с глюкоза <11 mmol/l и >7.8 mmol/l (диабетът се изключва от критериите на ААСЕ)

Табл. 1. Дефиниции на метаболитния синдром

но затлъстяване при европеидната раса 94 cm за мъжете и 80 cm за жените. АНА/NHLBI приема други горни граници – съответно 102 cm и 88 cm. Последните са в съответствие с дефиницията на абдоминалното затлъстяване в National Institutes of Health obesity guidelines, които отговарят на индекс на телесната маса (ИТМ) приблизително 30 kg/m² за мъжете. Препоръките на IDF също така подчертават необходимостта от използването на различни горни граници за обиколката на талията при различните етнически групи на базата на връзката между обиколката на талията и компонентите на метаболитния синдром и проучванията на риска от диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.

Големият брой определения на метаболитния синдром са свързани с объркване и невъзможност да бъдат сравнявани резултатите от клинични проучвания, както и да бъдат определяни точно пациентите с повишен риск за ССЗ и диабет тип 2. Това наложи необходимостта от създаването на единна унифицирана дефиниция.

Наскоро представители на Международната диабетна федерация (International Diabetes Federation), National Heart, Lung, and Blood Institute, Американската сърдечна асоциация (American Heart Association), Световната сърдечна федерация (World Heart Federation), Международното общество по атеросклероза (International Atherosclerosis Society) и Международната асоциация за изучаване на затлъстяването (International Association for the Study of Obesity) проведоха дискусия с цел да премахнат съществуващите различия в дефинициите на метаболитния синдром. Беше постигнато съгласие, че абдоминалното затлъстяване не трябва да бъде задължителен фактор за поставяне на диагнозата, но то е част от общо 5 рисков фактора, наличието на

Показател	Граници на нормата
Повишена обиколка на талията*	Специфични за отделните популации и националности – Вж. таблица 3
Повишени нива на триглицериди	≥1.7 mmol/l (или прием на медикаменти за повишени триглицериди*)
Намалени нива на HDL-хол	<1.0 mmol/l за мъже <1.3 mmol/l за жени (или прием на медикаменти за намалено ниво на HDL-хол**)
Повишено артериално налягане	Систолно ≥130 и/или диастолно ≥85 mmHg (или прием на антихипертензивни медикаменти при анамнеза за хипертония)
Повишена плазмена глюкоза на гладно	≥5.6 mmol/l (или прием на медикаменти за повишена плазмена глюкоза***)

* Препоръчва се за лица, които не принадлежат към европеидната раса, да се използват стойностите, предложени от IDF, а за европеидната раса – от IDF или АНА/NHLBI докато се съберат повече данни по въпроса.

** Най-често използваните медикаменти за повишени триглицериди и понижен HDL-хол са фибратите и никотиновата киселина. Предполага се, че пациент, който приема някой от тези медикаменти, има повишени триглицериди и понижен HDL-хол. Високите дози омега-3 мастни киселини предполагат високи триглицериди.

*** Повечето пациенти с диабет тип 2 имат метаболитен синдром според посочените критерии.

Табл. 2. Критерии за клинична диагноза на метаболитния синдром

Популация	Организация	Препоръчителни прагови стойности за обиколката на талията за дефиниране на абдоминално затлъстяване	
		Мъже	Жени
Европеидна	IDF, БИМС	≥94 cm	≥80 cm
Кавказка	СЗО	≥94 cm (повишен риск) ≥102 cm (още по-висок риск)	≥80 cm (повишен риск) ≥88 cm (още по-висок риск)
САЩ	АНА/NHLBI (АТР III)*	≥102 cm	≥88 cm
Канада	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Европа	European Cardiovascular Societies	≥102 cm	≥88 cm
Азия (включително Япония)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Азия	СЗО	≥90 cm	≥80 cm
Япония	Japanese Obesity Society	≥85 cm	≥90 cm
Китай	Cooperative Task Force	≥85cm	≥80 cm
Среден изток, Средиземноморски регион	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Суб-Сахарска Африка	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Етнически централно- и южно-американци	IDF	≥90 cm	≥80 cm

* Най-новите препоръки на АНА/NHLBI за метаболитен синдром определят повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет при прагови стойности за обиколката на талията ≥94 cm при мъже и ≥80 cm при жени и ги смятат за подходящи при индивиди и популации с повишен риск от инсулинова резистентност

Табл. 3. Текущи препоръчителни прагови стойности за обиколката на талията от различните организации

3 от които е достатъчно за диагностицирането на метаболитен синдром. Това води до обобщена дефиниция, представена в табл. 2,

която ние препоръчваме като основна и за България.

Нито критериите на АТР III, нито тези на IDF изключват хи-

пергликемията в диабетния диапазон като един от петте критерия за диагноза на метаболитния синдром. По тези критерии повечето пациенти с диабет тип 2 имат метаболитен синдром. Освен това, пациентите с диабет тип 2 са изложени на по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Това се отнася и за пациентите с диабет тип 1. Ето защо всеки пациент с диабет, който има някой от останалите метаболитни рискови фактори, трябва да бъде подложен на интервенция, свързана с промяна в начина на живот, последвана от медикаментозна терапия, ако е необходимо, за да могат да бъдат благоприятно повлияни останалите компоненти на синдрома.

Табл. 3 показва текущите международни препоръки за прагови стойности за дефиниране на абдоминалното затлъстяване като първи компонент на метаболитния синдром, предложени от IDF. Представени са също така и праговете стойности за обиколка на талията, препоръчвани за различни популации и етнически групи. Препоръките на IDF за обиколка

на талията са еднакви за всички жени, отчасти поради липсата на достатъчно данни, а стойностите за мъже от европейски произход са малко по-високи, отколкото за мъжете от азиатски произход. Стойностите за азиатските популации се основават на препоръките на СЗО.

СЗО идентифицира две нива на абдоминално затлъстяване при лица с европейски произход в зависимост от риска за метаболитни усложнения. Повишен риск има при обиколка на талията ≥ 94 cm при мъже и ≥ 80 cm при жени, но рискът е значително по-висок при стойности ≥ 102 cm при мъже и ≥ 88 cm при жени. За дефиниране на абдоминалното затлъстяване в САЩ и Канада се използват по-високи прагови стойности. Тези по-високи прагови стойности на обиколката на талията се използват и за диагностициране на метаболитния синдром в САЩ.

Ние предлагаме общи критерии за клинична диагноза на метаболитния синдром на базата на критериите, представени в табл. 2. По отношение на праговете стойности, които да определят

повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет за България, ние препоръчваме да се следват предложените от СЗО и АНА/NHLBI стойности за европейската раса за обиколката на талията ≥ 94 cm при мъже и ≥ 80 cm при жени.

Епидемиология

Честотата на метаболитния синдром достигна епидемични размери. По данни на американски учени около 35–40% от възрастните американци са засегнати от това състояние.

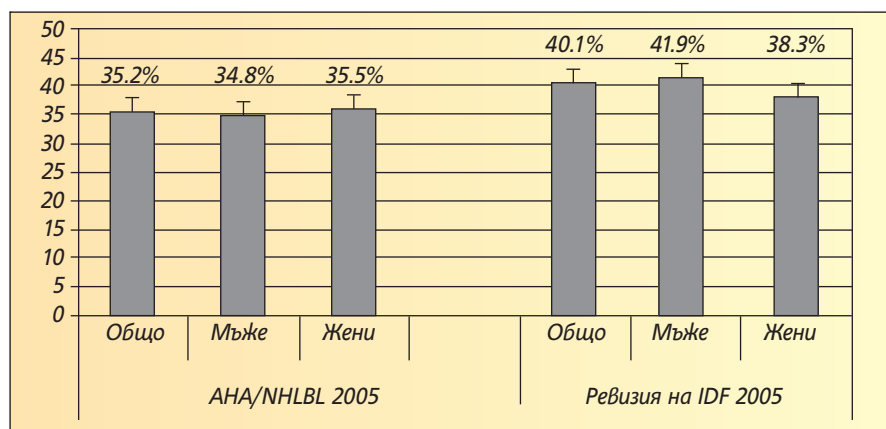
За европейската популация има публикувани аналогични данни, базирани на метаанализ на 7 големи епидемиологични проучвания, представени в табл. 4. При болните с МС 91% от мъжете и 90% от жените имат хипертония; процентите на хипергликемия са съответно 73% и 64%; за повишени ТГ и/или нисък HDL-хол 77% и 77% съответно. Общата честота на МС е 38% за мъжете и 36% за жените. По отношение на разпределението във възрастовите групи, при мъжете честотата нараства до 60 години и след това остава стабилна, а при жените трайно нараства с възрастта, без ясно дефиниран праг.

Причините за това са промяна в стила на живот – намалена физическа активност, промяна в режима на хранене и все повече увеличаващата се честота на затлъстяването.

Създаването на нова дефиниция на метаболитния синдром налага и провеждането на нови проучвания във връзка с неговата честота, както и оценка на болестността и смъртността, свързани с това състояние. Понастоящем липсва съвременно епидемиологично проучване за разпространението на метаболитен синдром в нашата страна.

Диагноза

Нараства доказателствената база, че много пациенти, развиващи сърдечно-съдова болест



Фиг. 1. Честота на метаболитния синдром (95% доверителен интервал) при възрастното население (>20-годишна възраст) в САЩ по данни на National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 г. Ревизираната дефиниция на IDF от 2005 г. елиминира обиколката на талията като задължителен критерий за поставяне на диагнозата метаболитен синдром. И в двете дефиниции – тази на NHLBI/AHA от 2005 г. и ревизираната на IDF от 2005 г., наличието на три от общо пет рискови фактора е достатъчно за диагнозата метаболитен синдром. Анализ, направен от E.S Ford от Centers for Disease Control and Prevention

Възраст (години)	30–39	40–49	50–59	60–69	70–74	75–89
Мъже (талиа >94 cm)	13.2	29.7	40.1	42.7	44.5	39.4
Жени (талиа >80 cm)	10.3	20.2	35.6	45.9	54.2	58.4

Табл. 4. Честота на МС (%) в европейската популация

или диабет тип 2, имат общи предразполагащи метаболитни състояния. Въпреки че подлежащите патологични основи на тези метаболитни състояния не са напълно проучени, рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания и предиабет (нарушение на глюкозното ниво на гладно или нарушен глюкозен толеранс) в голяма степен се припокриват. Следователно, има основание за диференциране на общо състояние, наречено метаболитен риск. Работната група на БИМС възприе дефиницията на метаболитния риск като отражение на риска на индивида за развитие на сърдечно-съдово заболяване и захарен диабет тип 2.

При лицата с висок метаболитен риск често се установява: 1) повишение на нивото на липопротеините, съдържащи аполипопротеин В (апо В) – липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с много ниска плътност (VLDL), и повишение на нивото на триглицеридите; 2) понижено ниво на холестерин в състава на липопротеините с висока плътност (HDL-хол); 3) повишение на плазмената концентрация на глюкозата; 4) хипертония; 5) повишена обиколка на талията; 6) протромботично състояние; и 7) провъзпалително състояние.

Доказателства

От всички предложени дефиниции за метаболитния синдром, понастоящем в клиничната практика се прилагат само две АНА и IDF. Въпреки че има множество анализи на отделните компоненти на тези дефиниции, които независимо прогнозираха риска за развитие на сърдечно-съдово заболяване и диабет тип 2, много малко анализи изследват дефинициите като цяло или извършват сравнителен анализ между отделните дефиниции по отношение на тяхната ефективност. Основната разлика между дефинициите на АНА/NHLBI (Новата консенсусна дефиниция) и Международ-

• Работната група нямаше за цел да постигне консенсус върху определена дефиниция на метаболитния синдром предвид факта, че в края на 2009 г. бе публикуван Joint statement на 5-те най-големи организации, който постига този консенсус. От най-популярните дефиниции на метаболитния синдром, предлагаме на лекарите при скрининг за наличие на компоненти на метаболитния синдром да използват именно дефиницията от този консенсус, която и ние приемаме за основна в нашите препоръки (табл. 2), тъй като е удобна за приложение и имплементация в условията на амбулаторната практика. Установяването на поне 3 компонента на метаболитния синдром трябва да бъде алармиращ признак за клинициста – то показва повишен метаболитен риск на пациента (при повишен риск за сърдечно-съдово заболяване и диабет тип 2) (21 0000).

Критерии за клинична диагноза на метаболитен синдром

Показател	Граници на нормата
Повишена обиколка на талията	Мъже ≥ 94 cm Жени ≥ 80 cm
Повишени нива на триглицериди	≥ 1.7 mmol/l (или прием на медикаменти за повишени триглицериди)
Намалени нива на HDL-хол	< 1.0 mmol/l за мъже < 1.3 mmol/l за жени (или прием на медикаменти за намален HDL-хол)
Повишено артериално налягане	Систолно ≥ 130 и/или диастолно ≥ 85 mmHg (или прием на антихипертензивни медикаменти при пациент с анамнеза за хипертония)
Повишена плазмена глюкоза на гладно	≥ 5.6 mmol/l (или прием на медикаменти за повишена плазмена глюкоза)

ната диабетна федерация (IDF) е, че първата възприема наличието на 3 от 5 възможни компонента, докато втората изисква централно затлъстяване, установено чрез обиколката на талията, като задължителен фактор, при наличието на който се извършва изследване за останалите компоненти на метаболитния синдром. Тъй като някои индивиди с риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване и захарен диабет тип 2 нямат наднормено тегло, а голям брой от лицата със затлъстяване може да нямат повишен риск, ние смятаме, че дефиницията на АНА/NHLBI и новата консенсусна дефиниция могат да идентифицират по-добре популацията, нуждаеща се от допълнителен целеви скрининг за сърдечно-съдово заболяване и диабет. При използване на Консенсусната дефиниция метаболитният синдром е често срещано състояние и се асоци-

ра с повишен риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване и диабет тип 2 и при двата пола, което възлиза на около половината от случаите на новопоявил се диабет и около 1/3 от случаите на новодиагностицирано сърдечно-съдово заболяване за 8-годишен период.

Концепцията за метаболитния синдром е много полезна в медицинската практика за поддържане на повишено внимание към асоциацията на рисковите фактори и за промоция чрез скрининг при индивиди с налични рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2. Въпреки че ползата от такъв подход изглежда ясна, до момента няма проведени проучвания по този въпрос. Фокусът върху метаболитния синдром не би трябвало да отклонява вниманието на клиницистите от другите големи сърдечно-съдови фактори, като

• Препоръчваме скрининг за компонентите на метаболитния синдром на регулярни интервали, поне веднъж годишно при пациентите с един или повече рискови фактори, но не отговарящи на условията на дефиницията за метаболитен синдром. Параметрите, подлежащи на изследване, са артериално налягане, обиколка на талията, липиден профил и глюкоза на гладно.

LDL-хол и фамилна анамнеза. Следователно, концепцията за метаболитния риск има стойност само при вземане в съображение на допълнителните клинични фактори от страна на клинициста.

Доказателства

Предложените периоди за скрининг са базирани на клиничен консенсус без доказателства от контролирани клинични проучвания. Епидемиологичните данни показват, че около 30% от хората с диабет тип 2 в Съединените щати нямат поставена диагноза за заболяванията си и че регулярният скрининг на нивото на глюкозата на гладно може да идентифицира лицата, нуждаещи се от лечение, което да доведе до регресия или до забавяне на прогресията на свързаните със заболяването усложнения. Освен това, идентификацията на индивидите с предиабет (нарушение на глюкозното ниво на гладно или нарушен глюкозен толеранс) позволява състоянието да бъде повлияно чрез промяна на начина на живот и физически упражнения и да бъде предотвратена прогресията му в диабет.

• Препоръчваме обиколката на талията да бъде измервана от клинициста като рутинна процедура в хода на клиничния преглед. Това измерване не замества рутинното измерване на теглото и изчисляването на индекса на телесната маса (ИТМ), но може да предостави допълнителна информация за риска от развитие на сърдечно-съдова болест и захарен диабет тип 2 (1|Ø000).

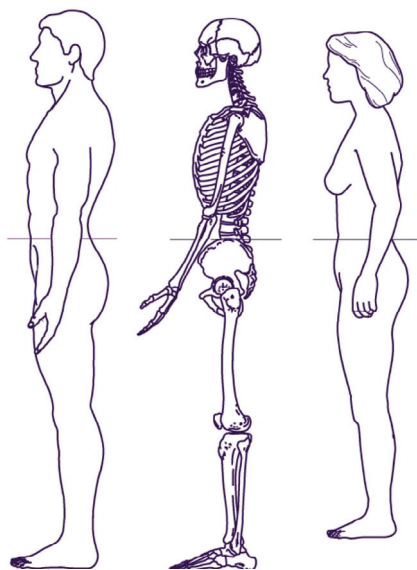
• Препоръчваме гранична стойност за обиколката на талията 94 см за мъже и 80 см за жени от европеидната раса (1|Ø000).

Доказателства

Резултатите от много проучвания потвърдиха, че обиколката на талията и отношението талия/бедро са по-добри предиктори на риска за сърдечно-съдово заболяване и диабет в сравнение с теглото и индекса на телесна-

та маса. Препоръчваме измерване на обиколката на талията поради лесното изпълнение в клинични условия. Понастоящем обиколката на талията рядко се използва от клиницистите в първичната здравна помощ. Повишеното внимание към този параметър би спомогнало за идентифициране на индивидите с повишен риск, при които има нужда от допълнителни изследвания. То не може да замени измерването на теглото и изчисляването на индекса на телесната маса, тъй като продължителното проследяване на теглото е важен параметър на всяка клинична стратегия за лечение на затлъстяването.

И АНА/NHLBI, и IDF отчитат, че дефиницията за наднормена обиколка на талията е различна при различните популации. (вж. табл. 3).



Фиг. 2. Анатомични маркери за измерване на обиколката на талията

Забележка

Обиколката на талията се измерва лесно в условията на клиничната практика по протокола на NHANES III. За определяне на нивото, на което се измерва талията, първо се локализира и маркира костна референтна точка. Пациентът е в изправен строеж и изследваният, стоящ отгядно, палпира горния ръб на *crista iliaca*. Точно над горния латерален ръб на дясната *crista iliaca* се маркира хоризонтален знак и се пресича с вертикален знак, съответстващ на средната аксиларна линия. Мерителната лента се позиционира в хоризонталната равнина и опасва корема на нивото

на маркираните знаци, равнината на лентата е паралелна на пода и лентата минава в плътен контакт с кожата, но не я притиска. Измерването се извършва при минимална респирация (фиг. 2).

• Предлагаме при индивидите с диагностициран предиабет (нарушение на глюкозното ниво на гладно или нарушен глюкозен толеранс) скрининг за прогресия до клинично изявен диабет тип 2 да бъде провеждан всяка година (2|Ø000). Той може да бъде извършен въз основа на плазмената концентрация на глюкозата на гладно или, където е възможно, с перорален глюкозотолерантен тест (ПГТТ). При индивиди с метаболитен риск без нарушен глюкозен толеранс няма консенсусно становище по отношение на скрининговия период.

Доказателства

Естественият хог на нарушението на глюкозното ниво на гладно и на нарушения глюкозен толеранс може да се дефинира по отношение на прогресията на тези състояния до захарен диабет тип 2. Преобладаващата част от хората с нарушение на глюкозното ниво на гладно или нарушен глюкозен толеранс отговарят на критериите за поставяне на диагноза захарен диабет тип 2. Ранната диагноза на захарен диабет тип 2 води до понижаване на зависимите от продължителността на диабета и свързаните с него микросъдови усложнения и редуциране на повишения риск за развитие на сърдечно-съдова болест.

Оралният глюкозотолерантен тест (ОГТТ) е по-чувствителен, но и отнемаш повече време и по-скъпо струващ в сравнение с определянето на плазменото ниво на глюкозата на гладно. Съществуват данни, че оралният глюкозотолерантен тест е по-чувствителен за идентифицирането на индивиди с повишен сърдечно-съдов риск, но не винаги е практичен като скринингов тест за установяване на сърдечно-съдовия риск в клинични условия. Днес използването на ОГТТ се препоръчва при пациентите с висок риск за развитие на диабет, например па-

циентите с хипертония. Основна причина за тази препоръка е високата честота на метаболитни нарушения на глюкозния метаболизъм при пациентите с хипертония в клиничната практика и ниската чувствителност на теста за определяне на плазменото глюкозно ниво. Добре известна е относително ниската чувствителност на теста за определяне на плазменото ниво на глюкозата за диагностициране на диабет, но сам по себе си този факт не е причина за универсална имплементация на пероралния глюкозолерантен тест в клиничната практика.

За прогресията на метаболитния синдром към диабет при различните популации засега има относително малко информация. В проучването Framingham Offspring Study, включващо 2848 възрастни мъже и жени без диабет или сърдечно-съдова болест в началото на проучването, бе установено, че 12.5% от жените и 21.4% от мъжете имат метаболитен синдром (или метаболитен риск, според дефиницията, използвана в това проучване) по критериите на National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. При изследването на тези пациенти 8 години по-късно тези проценти са нараснали до 23.6 и 33.9% (след директно коригиране към началната възраст) или съответно с 47 и 56%. При проследяване на пациентите от Framingham Offspring Study, удовлетворяващи критериите на ATP III за метаболитен синдром, в продължение на 11 години се установява, че критериите за метаболитен синдром повишават 6-кратно риска за развитие на диабет, независимо от степента на инсулинова резистентност. В допълнение, в скорошната публикация в *Circulation* на новата дефиниция, метаболитният синдром е свързан с петкратно повишен риск за изява на захарен диабет тип 2.

Въз основа на тези данни се предлага при пациентите с нарушение на глюкозното ниво на гладно или нарушен глюкозен толеранс да бъде провеждан скрининг за рисковите фактори за метаболитен синдром веднъж на година, така че новопоявилите се рискови фактори да бъдат идентифицирани бързо и съответно лекувани.

• С метаболитния риск са асоциирани няколко допълнителни биологични маркери: апо В, адипонектин, лептин, глюкоза на гладно или проинсулин, свободни мастни киселини, хомоцистеин, инхибитор на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1), фибриноген, аланин-трансфераза (ALT) като маркер за мастната хомеостаза в черния дроб, С-реактивен протеин (CRP), инфламаторни цитокини (напр. IL-6), мастно съдържание в чернодробните и мускулните клетки при магнитно-резонансна спектроскопия и микроалбуминурия (при пациенти без диабет). Ограничени са данните, че тези маркери са индикатори за метаболитен риск в допълнение към установените му параметри. Оценката на тези фактори не се предлага в рутинната оценка на метаболитния риск в клиничната практика (2|0000).

Някои от посочените биомаркери могат да бъдат полезни при оценката на вида или тежестта на метаболитния риск, но трябва да се приемат като допълнителна възможност на избор в допълнение към рутинната клинична оценка. Въпреки че оценката на тези параметри не се препоръчва за рутинно приложение, един или повече от тях могат да бъдат в полза на лекаря за потвърждение или диференциране на метаболитния риск. Най-информативният мултимаркерен панел за определяне на риска от ДТТ включва кръвна захар, гликиран хемоглобин, ИРИ, С-реактивен протеин, феритин, интерлевкин-2-рецептор-алфа и адипонектин. В това съчетание той превъзхожда останалите рискови маркери.

Доказателства

Установени са голям брой различни маркери на сърдечно-съдовия риск. Някои от тях са идентифицирани и като маркери за повишен риск за развитие на диабет. Към този момент не можем да препоръчаме определяне на тези маркери в рутинната клинична практика по няколко причини.

Така наречените класически рискови фактори се използват в клиничната практика за оценка на абсолютния риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване. За тази цел най-често се използва системата за оценка на риска Framingham risk score (CAH) или SCORE на ESC (Европа). Тези системи не са така добре валидирани за пациенти с диабет тип 2. Валидирана за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2 е системата за оценка на риска UKPDS. Всички изброени методи се базират на лесни за клинична оценка параметри, например възраст, тютюнопушене, артериално налягане и серумни липидни нива. Системата за оценка на риска UKPDS взема в съображение и давността на диабета и гликемията, допълнения, базирани на по-ранни наблюдения в това проучване.

Основният въпрос е дали добавянето на един или повече нови маркери би повишило предиктивната мощност на тези прости уравнения. Друг важен въпрос е дали тези маркери биха могли да повлияят върху терапевтичната интервенция. Възможността за оценка на риска от сърдечно-съдов инцидент повлиява решението дали на пациента да бъде назначена интервенция за понижаване на риска. Ако маркерът е каузално свързан с патологичния процес, той може да определи вида и индикацията на дадена терапевтична интервенция.

Пример за широко дискутиран маркер е С-реактивният протеин (CRP). Високото ниво на CRP е индикатор за повишен сърдечно-

съдов риск. Основното правило е, че общата терапия за понижаване на сърдечно-съдовия риск при дадено ниво на риска по Framingham risk score трябва да започне по-рано при наличие на повишено ниво на CRP, отколкото при нормално ниво на протеина. В този случай може да е необходима интервенция за понижаване на нивото на LDL-C и артериалното налягане до по-ниски таргетни цели, но все още няма налични доказателства за ефекта от постигане на по-ниски целеви стойности.

Дали тези нови маркери, и CRP в частност, са способни да оптимизират риска, оценен чрез добре познатите системи за оценка на риска? Наскоро проведени проучвания хвърлиха светлина върху този въпрос от голяма клинична важност. Основното заключение на тези проучвания е, че добавянето на CRP или други нови рискови фактори към основните рискови модели не подобрява предиктивната им стойност по отношение на сърдечно-съдовия риск. Тези резултати не са изненадващи. Повечето от рисковите фактори са взаимно свързани и сами по себе си не са надеждни предиктивни фактори. Това означава, че в клинични условия можем да разчитаме на прости, по-евтини диагностични интервенции, като например снемане на фамилен анамнез за заболяването, тютюнопушене и нива на артериалното налягане и серумни липиди. Тези прости интервенции ни позволяват да идентифицираме пациентите с повишен сърдечно-съдов риск – тоест пациентите, които биха имали най-голяма полза от медикаментозна терапия за понижаване на риска.

Традиционно възприетите рискови фактори (включени в алгоритмите за калкулиране на сърдечно-съдовия риск) обясняват голяма част от вариациите в сърдечно-съдовия риск при различните индивиди. Изследователите демонстрираха асоциация меж-

ду нарушенията в други биологични маркери и повишения метаболитен риск. Към тях се отнасят апо В, фракциите на LDL-липопротеините, адипонектин, лептин, инсулин на гладно и проинсулин, свободни мастни киселини, хомоцистеин, PAI-1, фибриноген, ALT като маркер за мастния метаболитизъм в черния дроб, CRP, провъзпалителни цитокини (напр. IL-6), мастното съдържание на чернодробните и мускулните клетки чрез магнитно-резонансна спектроскопия и микроалбуминурия (при пациенти без диабет). Измерванията са опростени, удобни за приложение, цената им е ниска и повишават възможността за идентифициране на пациентите с повишен сърдечно-съдов риск. Те предоставят допълнителна информация в сравнение с традиционните рискови фактори, което ще определи и мястото им в клиничната практика в бъдеще.

• Препоръчваме оценка на глобалния 10-годишен риск за развитие на коронарна болест на сърцето или сърдечно-съдова болест при пациенти с установен метаболитен риск. 10-годишният риск за поява на коронарна болест на сърцето може да се оцени с помощта на калкулатора на Framingham и Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM). 10-годишният риск за смърт от коронарна болест на сърцето може да се оцени от системата SCORE. Оценката на рисковите фактори с тези алгоритми е лесно изпълнима. Според нашата експертна група най-точна за европейската популация и най-лесна за широко приложение е SCORE и затова я препоръчваме като основна система за оценка на 10-годишния риск. Оценката на глобалния риск за настъпване на сърдечно-съдов инцидент или смърт се препоръчва преди започване на превантивна терапия (1|0000).

В заключение, нито един от метаболитните маркери не може да бъде препоръчан за рутинно клинично приложение. Традиционните рискови фактори имат по-проста и по-евтина техника за

оценка и предоставят достоверна оценка на риска, която подпомага решението на клинициста за назначаване на терапия.

Оценка на абсолютния риск

Доказателства

Публикувани са няколко алгоритъма за оценка на 10-годишния риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване или за смърт от СС заболяване. Към тях се отнасят Framingham risk score, използван в Съединените щати, и PROCAM (риск от развитие) и SCORE (риск от смърт) за Европа. Тези методи се базират на параметри, лесни за оценка в клинични условия, например възраст, тютюнопушене, артериално налягане и серумни липидни нива. Публикувани са и други, по-рядко използвани системи за оценка на риска. Системата UKPDS е валидирана за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти със захарен диабет тип 2, но популацията от пациенти с вече диагностициран диабет е извън целевата популация за първична превенция според тези препоръки. Ние препоръчваме 10-годишния риск за смърт от сърдечно-съдово заболяване да бъде оценяван с помощта на алгоритми, които са най-подходящи за съответната популационна група. Такъв за България е високо-рисковият вариант на SCORE.

Понастоящем рискът при пациентите с метаболитен синдром се категоризира в три групи – много висок риск, висок риск и умерен риск. Абсолютните стойности за 10-годишния риск, дефиниращи границите на тези категории, варират в известна степен между отделните страни. Ние смятаме, че за България следва да се възприемат следните стойности при системата за оценка на риска SCORE за пациентите с метаболитен синдром: много висок риск (10-годишен риск за настъпване на смърт >15%), висок риск (10–15%) и умерен риск (5–10%).

Оценка на контрола на липидите, кръвната захар, артериалното налягане, обиколката на талията и телесното тегло

• Липиден профил (общ холестерол, LDL-хол, HDL-хол, не-HDL-хол, триглицериди) ежегодно при нормални стойности, а при отклонения и/или терапия: по преценка.

Показател	Прицелно ниво
Серумен общ хол	<4.5 mmol/l (желателно <4)
Серумен LDL-хол	<2.5 mmol/l (желателно <2)
Серумен HDL-хол	Мъже >1 mmol/l Жени >1.2 mmol/l
Серумен не-HDL-хол	<3.4 mmol/l
Серумни триглицериди	<1.7 mmol/l

• Кръвна захар: след 12-часов глад, ежегодно при нормални стойности, при необходимост ОГТТ (вж по-горе). При установен захарен диабет прицелни нива.

Показател	Прицелно ниво
Кръвна захар на гладно (след 12-часов глад)	<5.6 mmol/l
Кръвна захар 2 часа след прием на храна	<7.8 mmol/l
HbA _{1c} Гликиран хемоглобин	<6.5%

• Контрол на артериалното налягане: ежегодно при >130/85 mmHg, но под 140/90 mmHg. И при всяко посещение при лекар и в хода на терапията при данни за хипертония. Прицелна стойност <130/80 mmHg.

• Обиколка на талията и телесно тегло: веднъж годишно. Прицелни стойности: мъже <94 cm, жени <80 cm, ИТМ <25 kg/m².

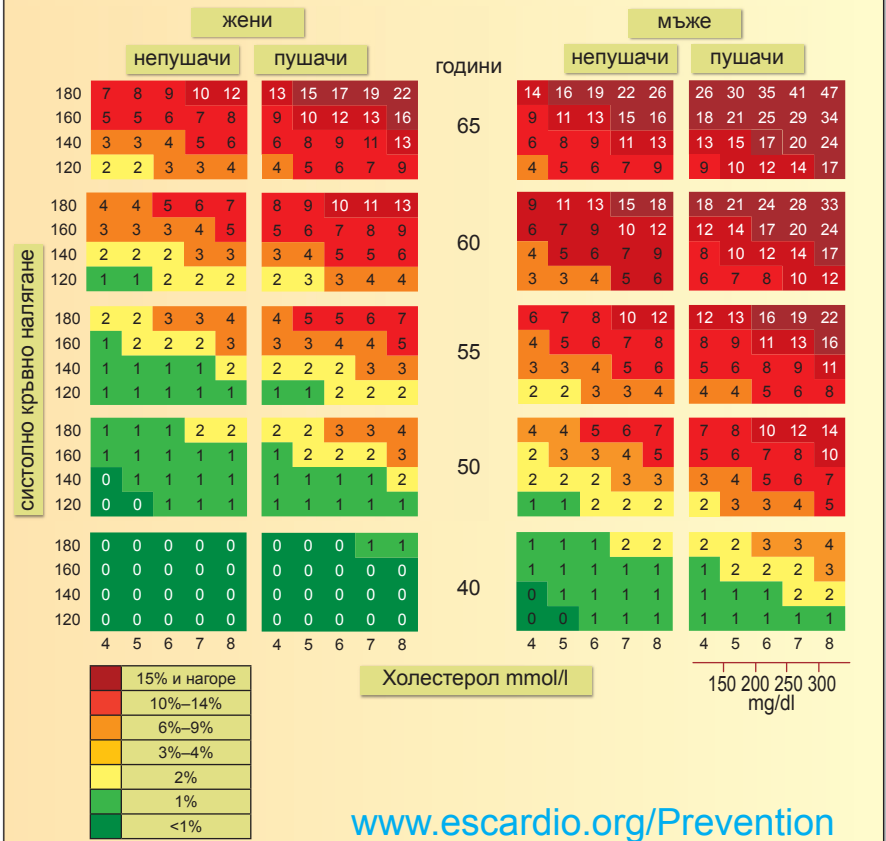
Лечение на метаболитния синдром

Принципи на лечение:

- редукция на телесното тегло и трайно поддържане на нормално тегло;
- нискокалорична диета;
- редовна физическа активност;

Региони с висок риск в Европа

10 годишен риск за фатална ИБС в региони с висок риск според пол, възраст, систолно артериално налягане, общ холестерол и тютюнопушене



• медикаментозна терапия.

След поставяне на диагнозата метаболитен синдром следва да се предприемат агресивни мерки за намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания и ЗДЗ. Пациентите трябва да бъдат подложени на цялостна оценка на сърдечно-съдовия риск, както и да се предприемат стъпки за лечение.

Нашата консенсусна група препоръчва промяната в стила на живот като първа мярка за повлияване на метаболитния синдром. Това включва:

- умерено намаляване на калорийния прием (за постигане на 5–10% загуба на телесно тегло за 1 година);
- умерено увеличаване на физическата активност;
- промяна на хранителните навици/диетата.

При хора, при които промяната в стила на живот не е достатъчна, или при тези с повишен сърдечно-съдов риск (от категор-

рията „умерен риск“ нагоре) препоръчваме в допълнение медикаментозна терапия. Налице е ясна нужда за лечение, което да повлияе механизмите за възникване на метаболитен синдром като цяло и по този начин да намали влиянието на всички рискови фактори и дългосрочните метаболитни и сърдечно-съдови последици. За съжаление, тези механизми за момента не са известни и затова не съществуват специфични фармакологични агенти за лечение на метаболитния синдром. Както е показано в следващата таблица, на този етап е възможно и необходимо да се повлияват индивидуалните компоненти на метаболитния синдром с цел да се намалят отделните рискови фактори, което да намали общия сърдечно-съдовия риск или риска от ЗДЗ. Нашата експертна група очаква с интерес резултатите от проучванията с тиазолидиндиони и фибрати, както и публику-

ването на клиничните данни за новото поколение PPAR-агонисти, които взаимодействат както с PPAR α -, така и с PPAR γ -рецепторите, като комбинират липидните и гликемичните ефекти. В допълнение, нови терапевтични възможности, като инкретиновите миметици, DPP4-инхибиторите, PTP 1B-инхибиторите и ендоканабиноид-рецепторните блокери, имат потенциал да станат бъдещата терапия за метаболитния синдром.

В допълнение към горната таблица, предвид голямата социална значимост на заболяванията и наличните доказателства, бихме искали да обърнем по-голямо внимание на две насоки в терапията на метаболитния синдром: превенцията на ЗД2 и ИБС и мозъчния инсулт.

Терапия за превенция на захарен диабет тип 2

- За първична превенция на захарен диабет тип 2 препоръчваме при пациентите с повишен метаболитен риск, оценен въз основа на наличието на компоненти на метаболитния синдром, да бъде стартирана клинична програма за редукция на телесното тегло (или поддържане на телесното тегло при пациенти с нормално тегло) чрез програми за правилно балансиране на физическата активност, калорийния прием и промяната на начина на живот за постигане на редукция на телесното тегло/обиколката на талията по таргетните стойности. Въпреки че достигането на тези таргетни стойности е важно, понижението на телесното тегло/обиколката на талията в каквато и да е степен е полезно; за тази цел препоръчваме назначаване на програми за промяна на начина на живот (1|ØØØ).

- При индивиди с метаболитен риск и абдоминално затлъстяване предлагаме редукция на телесното тегло с 5–10% през първата година от стартиране на терапията (2|ØØØ). Трябва да бъдат насърчавани усилията за достигане и поддържане на оптимално телесно тегло в дългосрочен план.

- Препоръчваме на пациентите с метаболитен риск да бъде назначена програма за регулярна физическа активност с умерена интензивност (1|ØØØ). Физическите упражнения трябва да са с минимална продължителност 30 минути, за оптимална се приема продължителност от 45–60 минути, 5 пъти седмично. Това натоварване може да се постигне чрез бързо ходене или поинтензивна активност и може да бъде допълнено от повишение на ежедневната физическа активност.

- Препоръчваме всички индивиди с метаболитен риск да следват диетичен режим с понижено съдържание на общите и наситените мастни киселини, на транс-мастните киселини и оптимално съдържание на фибри (1|ØØØ). Предлагаме количеството на наситените мазнини да не надвишава 7% от общия калоричен прием, а нивото на хол, приет с храната, да бъде под 200 мг/ден (2|ØØØ). Препоръчваме транс-мастните киселини в диетата да бъдат напълно избягвани (1|ØØØ). Съществуват противоречиви мнения по отношение на количеството въглехидрати, приемани с храната. Все още не е постигнато съгласие относно оптималното отношение въглехидрати/мазнини в диетата. Препоръчваме повишено процентно отношение на фибрите, пълнозърнестите храни и ненаситените мастни киселини в хранителния режим. Ограничаването на храни с висок гликемичен индекс може да понижи метаболитния риск.

Доказателства

През последните 20 години бяха проведени голям брой проучвания за ефектите на стратегиите за редукция на телесното тегло и повишената физическа активност върху развитието на захарен диабет тип 2 в популацията с висок риск. Преглед на тези проучвания бе направен от Norris et al. и от Yamaoka et al. Резултатите от поне 3 от тези проучвания – Da Qing Study, Finnish Diabetes Prevention Study и DPP 6

Атерогенна дислипидемия

Първични цели на терапията:

1. Намаляване на ТГ (вкл. намаляване на Аров-съдържащите липопротеини и не-HDL-холестерола)
2. Повишаване нивото на HDL-хол
3. Намаляване нивото на LDL-хол (ако е повишен)

Терапевтични възможности:

1. Фибратите подобряват всички компоненти на атерогенната дислипидемия и намаляват сърдечно-съдовия риск при пациенти с МС
2. Статини за намаляване на Аров-съдържащите липопротеини и достигане на таргетните стойности на LDL-хол според ESC, както и за не-HDL-хол
3. Комбинация статин+фибрат

Артериална хипертония

Хипертонията следва да се третира според последните препоръки на ESC/ESH. При пациенти с вече изявен диабет 2 тип антихипертензивно лечение трябва да се започне при стойности на АН >130/80 mmHg.

Терапевтични възможности:

1. ACE-инхибиторите и АРБ са подходящи медикаменти, с клинични проучвания, подкрепящи наличието на известни предимства при болни с диабет. Към настоящия момент обаче повечето клинични проучвания показват, че намаляването на риска, свързан с антихипертензивната терапия, е резултат от намаляване на кръвното налягане *per se*, а не поради използването на определен клас медикаменти. За момента не са идентифицирани медикаменти, които да се препоръчат като медикамент на избор при пациенти с хипертония и метаболитен синдром

Инсулинова резистентност и хипергликемия

Нараства интересът към възможността медикаментозно да се повлияе инсулиновата резистентност, за да се отложи във времето началото на ЗД2 или да се намали сърдечно-съдовият риск. Програмата за превенция на диабета (DPP) показва, че терапията с метформин при болни с предиабет предотвратява или отлага във времето развитието на диабет. Подобни проучвания има и за акарбоза и орлистат при болни с нарушен глюкозен толеранс. За момента няма убедителни данни, които да препоръчат тиазолидиндионите за намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациентите с МС, нарушен глюкозен толеранс или диабет.

Табл. 5. Препоръки за медикаментозна терапия на индивидуалните компоненти на метаболитния синдром

САЩ, потвърдиха, че понижението на телното и повишената физическа активност сигнификантно понижават риска от прогресия на нарушения глюкозен толеранс към диабет с >50%. В проучването Da Qing Study пациенти с нарушен глюкозен толеранс бяха разпределени в 4 терапевтични групи: режим с ограничен калориен прием, режим на физически упражнения, режим на ограничен калориен прием и физически упражнения и контролна група. По време на 6-годишния период на проучването е наблюдавано сигнификантно забавяне на прогресията на диабета и в трите терапевтични групи: 44% в групата на ограничен калориен прием, 41% в групата на физически упражнения и 46% в групата на диета и физически упражнения в сравнение с 68% в контролната група.

Проучването Finnish Diabetes Prevention Study е рандомизирано клинично проучване, включващо мъже и жени с нарушен глюкозен толеранс и висок риск. Участниците са рандомизирани към стандартна терапия или към индивидуализирана програма за промяна на начина на живот с акцент върху редуцията на телното тегло – поне с 5%, чрез редуция на калорийния прием, понижен прием на мазнини и особено на наситени мазнини, повишение на приема на фибри и физическа активност с умерена интензивност в продължение на 4 часа седмично. След среден период на проследяване от 3.2 години е установено понижение на риска от развитие на диабет с 58% в групата на интензивна промяна на начина на живот. При пациентите, постигнали редуция на телното над 5%, понижението на риска е 74%, а при пациентите с продължителност на физическите тренировки, надвишаваща 4 часа седмично, понижението на относителния риск е 80%. В края на 3-годишния период на проследяване благоприятният ефект от промяната на начина на живот се запазва – с редуция на риска 36%.

Проучването DPP, проведено в 27 центъра в САЩ, рандомизира 3234 индивиди с нарушен глюкозен толеранс към групи с интензивна промяна на начина на живот, терапия с метформин или плацебо. Проучването стартира с допълнителна група – на терапия с троглитазон, която обаче е преустановена след период на проследяване, по-кратък от 1 година, в сравнение с периодите на проследяване от 2.8 години в останалите терапевтични групи, всяка от които включва над 1000 участника. Терапевтична цел за групата на интензивна промяна на начина на живот е редуция на телното тегло с поне 7% от първоначалното в продължение на 24-седмичната програма на ограничен калориен прием и физически упражнения и задържане на това тегло за периода на проучването. Стратегията е базирана основно на редуциран калориен прием – понижен прием на мазнини (до 25% от общия калориен прием, особено на наситените мазнини), повишение на количеството приема ни фибри и повишена физическа активност (физически упражнения с умерен интензитет, еквивалентен на бързо ходене, и продължителност поне 150 минути седмично). Интензивната промяна на начина на живот понижава риска за развитие на диабет с 58% в сравнение с плацебо-групата. Стратегията за интензивна промяна на начина на живот е сигнификантно по-ефективна от медикаментозната стратегия с метформин, 850 mg, при която е постигнато понижението на риска за развитие на диабет с 31%.

В проучването DPP при включването си в проучването 53% от участниците отговарят на критериите за метаболитен синдром на NCEP ATP III. Това разпределение на метаболитния синдром в популацията на проучването дава възможност за оценка на ефективите на терапевтичните стратегии по отношение на превенция

и обратимост на характеристиките на метаболитния синдром и други метаболитни рискови фактори в тази популация на висок риск. *Post hoc* анализи показва, че 60% от индивидите без метаболитен синдром в началото на проучването го развиват за 4-годишен период. Терапията с метформин редуцира този риск със 17%, а интензивната промяна на начина на живот го понижава с 41%. Още повече, при 32% от участниците с метаболитен синдром в началото на проучването в групата на интензивна промяна на начина на живот се наблюдава обратно развитие на синдрома спрямо 18% за контролната група.

Други анализи на резултатите от проучването DPP показват наличие на хипертония при 30% от участниците в началото на проучването. Честотата на хипертонията се повишава за 4-годишен период в групите на терапия с метформин и плацебо, но сигнификантно се понижава в групата на интензивна промяна на начина на живот. Серумното ниво на триглицеридите се понижава и в трите групи на проучването, но понижението е сигнификантно по-изразено в групата на интензивна промяна на начина на живот. В тази група е сигнификантно и повишението на нивото на HDL-хол и понижението на нивото на малките плътни частици LDL-хол. След период от 3 години количеството на медикаментите, използвано за контрол на артериалното налягане и дислипидемията, е редуцирано с 25–28% в групата на интензивна промяна на начина на живот. В началото на проучването е установено повишено ниво на високо-сензитивния CRP и в трите групи, с корелация между нивото му и индекса на телесната маса, обиколката на талията, нарушението на глюкозния толеранс и инсулиновата резистентност. След 1 година е наблюдавана умерена редуция на високо-сензитивния CRP в група-

та на метформин – със 7–14%, и висока редукция в групата на интензивна промяна на начина на живот – с 29–33%.

Следователно, съществуват убедителни данни, представени от добре контролирани, рандомизирани клинични проучвания, че редукцията на телесното с 5–10% от първоначалната му маса при индивиди с наднормено тегло и метаболитен риск е ефективна стратегия за понижаване на риска за развитие на захарен диабет тип 2, а така също и за редукция на множествените сърдечно-съдови рискови фактори. По правило в програмите за редукция на телесното тегло е заложен енергиен дефицит от 500–1000 kcal дневно, което води до загуба на 0.5–1.1 kg седмично. И DPP, и Finnish Diabetes Prevention Study използват диета, при която количеството мазнини възлиза на 25% от общия калориен прием (от които 7% наситени мазнини), а е повишен приемът на фибри. Консумацията на напитки с високо съдържание на фруктоза е асоциирана със затлъстяването и захарния диабет тип 2 и повечето програми за редукция на телесното тегло препоръчват ограничението им. Значително противоречие съществува по отношение на количеството приемани с храната въглехидрати в диетата, което се отнася до консумацията на храни с нисък гликемичен индекс, гликемичното натоварване и количеството енергия, получено от въглехидратните храни.

Оценка

Поставяме висока стойност на препоръката за промяна на хранителния режим и повишена физическа активност с цел понижаване на риска за развитие на диабет, а така също и на имплементацията на тези програми в комбинирания терапевтичен подход с цел подобряване на здравния статус и едновременно редукция на множество рискови фактори. Ниска оценка поставяме на социално-икономическите фактори, които

Препоръки ^a	Цел на терапията
Редукция на телесното тегло	Постигане и поддържане на редукция на телесното тегло, възлизаща на 7% от първоначалното, с помощта на здравословна диета
Физическа активност	Поддържане на физическа активност с продължителност ≥ 150 минути седмично и с умерена интензивност, като ходене или колоездене

Табл. 6. Препоръки за промяна на начина на живот с цел понижаване на плазменото ниво на глюкозата и понижаване на риска за развитие на захарен диабет тип 2
^aПрепоръките съответстват на условията в интервенционното рамо на проучването DPP

понастоящем възпрепятстват имплементацията на тези програми. Ние смятаме, че правилното приложение на тези програми изисква излизане отвъд рамките на амбулаторната практика и навлизане в областта на общественото здраве.

• Препоръчваме приоритет на редукцията на риска за развитие на диабет с помощта на стратегии за промяна на начина на живот, а не на медикаментозна терапия (1|0000).

Доказателства

Резултатите от големите клинични проучвания, особено DPP, показва, че рискът за развитие на диабет може да бъде редуциран чрез понижаване на плазменото ниво на глюкозата при пациенти с предиабет. Нивото на глюкозата може да бъде понижено чрез промяна на начина на живот или чрез медикаментозна терапия. Промяната на начина на живот включва понижаване на телесното тегло и повишаване на физическата активност (табл. 6). Плазмената глюкозна концентрация може да бъде редуцирана и с някои медикаменти – метформин и тиазолидиндиони. В проучването DPP бе потвърдено, че и метформин, и тиазолидиндионите (троглитазон) забавят прогресията на предиабета до диабет. Това забавяне бе потвърдено и от резултатите на други клинични проучвания с тиазолидиндиони – проучването TRIPOD, използващо троглитазон, и проучването DREAM, използващо розиглитазон. Друго клинично проучване с тиазолидиндиони доказва, че терапията на диабета с ниоглитазон може да редуцира и риска за развитие на сърдечно-съдово заболяване, но тези данни не

са потвърдени при пациенти с метаболитен риск без диабет. Наскоро проведени проучвания с розиглитазон повдигнаха въпроса за дългосрочната сигурност на приложението на този медикамент в превенцията на диабета. Ние отдаваме приоритет на стратегиите за промяна на начина на живот пред медикаментозните стратегии за понижаване на риска за развитие на диабет. Първо, по отношение на забавянето на прогресията на предиабета в диабет промяната на начина на живот е толкова ефективна, колкото и медикаментозната терапия. Второ, съществуват ограничени данни за дългосрочната сигурност на медикаментите за терапия на предиабета. Трето, все още не е детайлно оценено отношението цена/ефективност и дългосрочният риск на медикаментозната терапия при тези популации.

Терапия за превенция на атеросклеротичната болест (по-специално на коронарната болест на сърцето и инсульта)

• Препоръчваме понижаване на нивата на LDL-хол при пациентите с метаболитен риск с цел понижаване на риска за развитие на сърдечно-съдово заболяване (1|0000).

• Препоръчваме нивото на LDL-хол да бъде прието за първична цел на терапията за понижаване на липидните нива (1|0000), а нивата на не-HDL-хол (маркер за всички апо В-съдържащи липопротеини) – за вторична цел (1|0000). Ако нивото на HDL-холестерола остава понижено след терапията за корекция на нивата на не-HDL-хол, трябва да се обмисли терапия за повишаване на концентрацията на HDL-хол (2|0000).

Доказателства

Нивата на не-HDL-хол са в силна корелация с нивата на аполипопротеин В. Нови данни показваха, че не-HDL-хол е по-добър предиктор за бъдещи сърдечно-съдови инциденти в сравнение с LDL-хол. NCEP препоръчва при пациентите с повишени нива на триглицеридите нивото на не-HDL-хол да бъде третирано като вторична цел на холестерол-понижаващата терапия, след понижението на нивото на LDL. **При пациентите с метаболитен риск, повечето от които имат повишени нива на триглицеридите, е целесъобразна терапията за понижаване едновременно на не-HDL-хол и LDL-хол.**

Ниското ниво на HDL-хол е доказан рисков фактор за развитие на сърдечно-съдов заболяване. *Post hoc* анализ на резултатите от проучването Treating to New Targets (TNT) показва, че ниското ниво на HDL-хол е рисков фактор за настъпване на бъдещ сърдечно-съдов инцидент, дори в популацията на пациентите с коронарна болест на сърцето, на терапия със статини и ниво на LDL-хол <1.70 mmol/l. Няма завършени клинични проучвания, които да потвърждават окончателно, че повишението на нивото на HDL-хол редуцира честотата на коронарната болест на сърцето при пациенти на терапия със статини, но такива проучвания са вече в ход.

Данните, че повишението на HDL-хол със специфични методи води до редукция на сърдечно-съдовия риск, не са адекватно документирани в контролирани клинични проучвания. По-малки клинични проучвания предоставят по-добра документация на тези резултати, но те нямат достатъчна статистическа мощност, за да се вземат за база на клиничните препоръки. Въпреки това, на базата на епидемиологичните данни и на резултатите от тези по-малки проучвания, ние препоръчваме назначаване на те-

рапия за повишение на серумните нива на HDL-хол с цел редукция на риска за развитие на коронарна болест на сърцето при пациенти с метаболитен риск.

Нивото на HDL-хол може да бъде повишено както с помощта на стратегия за промяна на начина на живот, така и с медикаментозна терапия. Стратегиите за промяна на начина на живот включват редукция на телесното тегло, повишена физическа активност и ограничаване на приема на мазнини. Медикаментите, които повишават нивото на HDL-хол, са никотиновата киселина и в по-малка степен фибратите и статините. Всички тези медикаменти редуцират нивото на липопротеините, съдържащи апо В, и следователно не може да се изключи възможността ефективността му по отношение на редукцията на сърдечно-съдовия риск да се дължи на механизма им на действие, а не на повишението на нивото на HDL-хол. В съответствие с практическите норми, медикаментозната терапия за повишение на нивото на HDL-хол обикновено се ограничава до пациентите с висок сърдечно-съдов риск.

Наскоро проведеното проучване Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) изследва ефективността на фенофибрат за редукцията на сърдечно-съдовия риск при пациенти с диагностициран диабет тип 2. Резултатите от това проучване не успяха да докажат, че терапията с фенофибрат редуцира честотата на сърдечно-съдовите инциденти като първичен критерий на проучването. Те обаче показаха сигнификантно понижаване на общата честота на сърдечно-съдовите заболявания и микро-съдовите усложнения като вторични критерии на проучването. Обратно, подгруповият анализ на проучването Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) показва, че гемфиб-

розил редуцира риска за коронарни и сърдечно-съдови инциденти при пациенти с диабет. Резултатите от *post hoc* анализ на данните от проучването Coronary Drug Project демонстрираха, че терапията с никотинова киселина редуцира риска за настъпване на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с диабет. Въпреки че никотиновата киселина оказва благоприятен ефект върху липопротеиновия профил, приложението ѝ при пациенти с диабет трябва да бъде внимателно мониторирано, тъй като при някои пациенти води до влошаване на контрола на глюкозното ниво.

Фибратите могат да се използват като допълнително медикаментозно средство към терапията със статини (или LDL-понижаващи медикаменти) при пациенти с персистиращо високо ниво на триглицериди и ниско ниво на HDL след LDL-понижаваща терапия. Мета-анализ на резултатите от проучвания с фибрати показва, че фибратите като медикаментозен клас редуцират риска с 15–20%. При комбинацията на фибрати със статини, фенофибрат е медикаментът на първи избор. Приложението му се препоръчва поради съществуващите за него доказателства за минимално взаимодействие със статини и понижен риск за развитие на миопатия.

• Препоръчваме интензитетът на терапията за понижаване на нивата на липопротеините да бъде коригиран по отношение на абсолютния 10-годишен риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване (1|0000); предлагаме допълнително коригиране на интензитета на терапията да бъде извършено съобразно абсолютния доживотен риск за развитие на сърдечно-съдова болест (2|0000).

Доказателства

Приема се, че пациентите с метаболитен риск се нуждаят от терапия за редукция на сърдечно-съдовия риск. Препоръчваме интензитетът на терапията

за понижаване на липидните нива да бъде да бъде съобразен с абсолютния 10-годишен риск за развитие на сърдечно-съдова болест. Цел на тази препоръка е да оптимизира редукцията на риска, сигурността и отношението цена/ефективност. NCEP приема нивото на LDL-хол за първична цел, а нивата на не-HDL-хол – за вторична цел на липидо-понижаващата терапия при пациенти с повишена плазмена концентрация на триглицеридите. NCEP препоръчва балансиране на тези три параметъра с цел достигане на целевите стойности въз основа на прогнозата за 10-годишния сърдечно-съдов риск. Нашата Работна група възприе тези препоръки като резонни терапевтични цели при повишение на нивата на липопротеините, съдържащи апо В.

Една от основните цели на тези препоръки е редукцията на доживотния риск за сърдечно-съдово заболяване при пациенти с повишен метаболитен риск. Резултатите от проспективните проучвания показват, че метаболитният риск е асоцииран с повишение на доживотния сърдечно-съдов риск. Предлагаме интензивността на терапията за понижаване на нивата на липопротеините да бъде съобразен с абсолютния доживотен риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване.

Прицелни нива за LDL-хол

- **Висок риск:**^a <2.5 mmol/l за пациенти с много висок риск^{a1} в тази категория прицелното ниво на избор може да бъде <2 mmol/l;
- **Умерен риск:**^b <3.4 mmol/l

Прицелни нива за не-HDL-хол

- **Висок риск:**^a <3.4 mmol/l,
- **Умерен риск:**^b <4.1 mmol/l

Табл. 7. Терапевтични цели на терапията за понижаване на нивата на липопротеините, съдържащи апо В

^a Пациенти с висок риск в тази категория са онези с диагностицирана атеросклеротична коронарна болест на сърцето, диабет или 10-годишен риск за смърт между 10 и 15%.
Високият риск по отношение на мозъчно-съдовата болест включва епизоди на преходни нарушения или инсулт с каротиден произход или каротидна стеноза >50%.

^{a1} Пациентите с много висок риск в тази категория са онези с вероятност за настъпване на голям сърдечно-съдов инцидент в следващите няколко години, а диагнозата им е в зависимост от клиничната находка. Фактори, които превръщат риска в много висок, са клинично изявена атеросклеротична болест – напр. преживени коронарни инциденти или диагностицирана коронарна болест на сърцето, захарен диабет и метаболитен синдром (риск >15%).

^b Пациентите с умерен риск са онези с поне два големи рискови фактора и 10-годишен сърдечно-съдов риск 5–10%.

вата на липопротеините да бъде съобразен с абсолютния доживотен риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване.

Доказателства в подкрепа на тези препоръки идват от проспективни епидемиологични и генетични проучвания, но не от лонгитудинални, контролирани клинични проучвания. Ако оценката на абсолютния риск на пациента покаже наличие на умерено висок или висок метаболитен риск (тоест 10-годишен сърдечно-съдов риск ≥10%), цел на терапията е постигането на целевите стойности, посочени в табл. 7 – ниво на LDL-хол <3.4 mmol/l, но целева стойност на избор може да бъде и ниво на LDL-хол <2.5 mmol/l. Съответните стойности за нивото на не-HDL-хол са с 0.7 mmol/l по-високи спрямо нивото на LDL-C. Ако 10-годишният сърдечно-съдов риск е <10% (умерен риск за пациентите с наличие на метаболитен синдром), за контрол на терапията могат да се възприемат стойностите за нивата на LDL-хол и не-HDL-хол, предложени от NCEP – ниво на LDL-хол <3.4 mmol/l и ниво на не-HDL-хол <4.1 mmol/l.

За постигането на терапевтичните цели препоръчваме съобразяване на интензивността на терапията за понижаване на липопротеиновите нива по отношение на оптимална редукция на риска, сигурност и отношението цена/ефективност. В зависимост от нивото на риска са налични различни терапевтични подходи.

За пациенти с умерен 10-годишен риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване (<10%) стратегията за промяна на начина на живот (антиатерогенна диета и редукция на телесното тегло) може да бъде достатъчна за понижаване на нивата на LDL-хол и не-HDL-хол и понижаване на дългосрочния риск. В табл. 8 са представени стратегиите за промяна на начина на живот с цел редукцията на апо В-съдържащите липопротеини в клиничната практика. Таблицата показва и степента на редукция на нивото на LDL-хол, съпътстваща всяка модификация

Хранителен фактор	Препоръчителна промяна	Редукция на LDL-хол (%)	Редукция на коронарната болест на сърцето ^b (%)
Наситени мазнини	Понижение до <7% от общия енергиен прием	8–10	>8–10
Транс-мазнини	Понижение до <1% от общия енергиен прием	2	~2
Алиментарен внос на холестерол	Понижение до <200 mg дневно	3–5	>3
Растителни станоли/стероли	Допълнителна добавка 2 g дневно	6–10	>6
Хранителни вискозни фибри	Допълнителна добавка 5–10 g дневно	3–5	>3
Телесното тегло	Редукция със 7-10%	5–8	>5
Общо		~25–35	~25

Табл. 8. Препоръчителни промени в хранителния режим за понижаване на плазмените нива на липопротеините, съдържащи апо В, и очаквана редукция на коронарната болест на сърцето^a

^a Нивото на LDL-хол се използва като маркер за нивото на липопротеините, съдържащи апо В, тъй като най-много директни доказателства са налични за този маркер.

^b Оценката е базирана на резултатите от контролирани клинични проучвания; установено е, че редукция на нивото на LDL-хол с 1% съответства на редукция на коронарния риск с приблизително 1%.

на хранителния режим. Същевременно се препоръчва и повишение на физическата активност – резултатите от проспективни проучвания показваха, че повишената физическа активност редуцира сърдечно-съдовия риск. При всички пациенти е задължителен отказът от тютюнопушене за редукцията на сърдечно-съдовия риск.

При пациентите с умерен сърдечно-съдов риск АТР III препоръчва назначаване на медикаментозна терапия за понижаване на нивото на холестерола само при пациентите с най-високи нива на холестерола – ниво на LDL-хол ≥ 4.1 mmol/l и ниво на не-HDL-хол ≥ 4.9 mmol/l. Въз основа на резултатите от новите клинични проучвания много експерти смятат, че медикаментозна терапия може да бъде започната, ако стратегиите за промяна на начина на живот с максимална интензивност не понижават нивото на LDL-хол под 3.4 mmol/l.

При пациентите с най-висок

сърдечно-съдов риск (10-годишен сърдечно-съдов риск $>15\%$) има основание за приложение на стратегия за промяна на начина на живот с цел оптималното понижаване на липопротеиновите нива. При тази група пациенти обаче има индикации за назначаване на медикаментозна терапия при ниво на LDL-хол ≥ 3.4 mmol/l, с цел постигане на ниво <2.5 mmol/l. Трябва да се има предвид, че медикаментите, понижаващи нивото на холестерола, не са проучени при всички популационни подгрупи, но ефективността им по отношение на редукцията на риска за сърдечно-съдови заболявания при широк кръг индивиди е извън съмнение. Поради тази причина Работната група не изключва пациенти по етнически, полов или възрастов признак. Въпреки това приложението на медикацията при отделните подгрупи изисква да се вземат в съображение специални условия, които ще бъдат обсъдени по-долу.

Жени. При жените коронар-

ната болест на сърцето започва развитието си с 10–15 години по-късно в сравнение с мъжете. Контролът на риска обаче е от съществено значение както при мъжете, така и при жените. За превенцията на коронарната болест на сърцето (напр. преди 65-годишна възраст), метаболитният синдром при жените трябва да бъде лекуван както при мъжете.

Млади хора. В най-младата популация коронарната болест на сърцето се среща рядко. Параметърът загуба на живот в години, дефиниран като разликата между броя години очакван живот при липса на затлъстяване, показва по-висока стойност за най-младата популация в сравнение с възрастната популация. Следователно, терапията при младата популация трябва да бъде по-стриктна в сравнение с възрастната популация. В табл. 9 са представени наличните медикаменти за понижаване на нивото на холестерола, а така също и очакваната степен на редукция на LDL-хол и на коронарната заболеваемост при всеки терапевтичен режим.

• Препоръчваме редукция на повишеното ниво на артериалното налягане с цел редукция на риска за развитие на сърдечно-съдова болест (1|0|0|0). Изцяло подкрепяме препоръките на ESC и ESH от 2008 г.

Медикаментозен клас	Стандартна гоза		Висока гоза	
	Редукция на нивото на LDL-хол (%)	Редукция на коронарната болест ^a (%)	Редукция на нивото на LDL-хол (%)	Редукция на коронарната болест ^a (%)
Статини	30–40 ^b	30–40	45–55 ^h	45–55 (при по-мощните статини)
Блокери на абсорбцията на холестерол	18–25 ^c	18–25		
Секвестранти на жлъчните киселини	15–20 ^d	15–20	20–25 ⁱ	20–25
Ниацин	10–15 ^e	10–15 ^g	15–20 ^j	15–20
Фибрати	5–15 ^f	11–27 ^g		

Табл. 9. Ефективност на медикаментите, понижаващи нивата на липопротеините, съдържащи апо В

^a Оценката е базирана на резултатите от контролирани клинични проучвания; установено е, че редукция на нивото на LDL-хол с 1% съответства на редукция на коронарния риск с приблизително 1%. Тъй като медикаментите, понижаващи нивото на LDL, понижават и нивото на VLDL-хол, част от редукцията на риска може да се дължи и на понижението на нивото на VLDL-хол.

^b Lovastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, simvastatin 20–40 mg, fluvastatin 40–80 mg, atorvastatin 10 mg, rosuvastatin 5–10 mg.

^c Ezetimibe 10 mg.

^d Cholestyramine 4–16 g, colestipol 5–20 g, colestesevelam 2.6–3.8 g.

^e Ниацин с удължено освобождаване 2 g.

^f Gemfibrozil 1200 mg, fenofibrate 145–200 mg.

^g Част от редукцията на коронарния риск вероятно се дължи на повишението на нивото на HDL.

^h Simvastatin 80 mg, atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg.

ⁱ Cholestyramine 24 g, colestipol 30 g, colestesevelam 4.4 g.

^j Кристална никотинова киселина 4.5 g.

Категория артериално налягане	Систолно/диастолно артериално налягане (mmHg)
Оптимално	<120 и <80
Нормално	120–129 и/или 80–84
Високо нормално	130–139 и/или 85–89
Хипертония I степен	140–159 и/или 90–99
Хипертония II степен	160–179 и/или 100–109
Хипертония III степен	>180 и/или >110
Изолирана систолна хипертония	140 и <90

Табл. 10. Категоризиране според нивото на артериалното налягане (базирано по ESH 2007)

• Препоръчваме типът и интензитетът на антихипертензивната терапия да бъде подбран съобразно оптималната редукция на риска, сигурността и отношението цена/ефективност. При болните с метаболитен синдром препоръчваме прицелни стойности на артериалното налягане, пониски от 130/80 mmHg. Ако режимът за редукция на телесното тегло и промяната на начина на живот не е успешна, следва назначаването на медикаментозна антихипертензивна терапия и коригиране на дозите на използваните медикаменти до таргетните нива (1|0000).

Доказателства

Артериалното налягане може да бъде понижено както с помощта на стратегии за промяна на начина на живот, така и чрез медикаментозна терапия. Препоръчваме типът и интензитетът на антихипертензивната терапия да бъдат избрани въз основа на оптималната редукция на риска, сигурността и отношението цена/ефективност. Ако стойностите на повишеното артериално налягане са в хипертензивната област, стратегията за промяна на начина на живот не трябва да бъде преустановена, но може да бъде целесъобразно назначаването и на медикаментозна терапия. Ограничението на приема на сол с храната е важен компонент на стратегиите за промяна на начина на живот с цел контрол върху артериалното налягане и се присъединява към препоръките на ESH 2007 за ограничен прием на сол. Изборът и принципите на медикаментозната терапия за лечение на хипертонията е извън целите на настоящия документ и е разгледан детайлно в ESH 2007. Все още не е постигнато съгласие по въпроса дали някои антихипертензивни медикаменти предоставят предимства пред други при пациентите с метаболитен риск. Някои изследователи отдават предпочитания към приложението на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхиби-

тори) и ангиотензин-рецепторни блокери пред диуретици и бета-блокери. В практиката обаче терапията на хипертонията често изисква мултимедикаментозна терапия с цел достигане на таргетните стойности и предпочитанията трябва да отстъпят пред приоритета за постигане на целевото ниво на артериално налягане.

• Препоръчваме промяната на начина на живот да бъде предприета като терапевтичен подход на първи избор при пациентите с повишен метаболитен риск (1|0000).

Доказателства

Стратегиите за промяна на начина на живот (понижение на телесното тегло, повишение на физическата активност и антиатерогенна диета) доказано редуцират нивата на всички параметри на метаболитния синдром едновременно. Единствените медикаменти, които показват подобна ефективност, са медикаментите за редукция на телесното тегло. Наличните понастоящем медикаменти от този вид обаче провокират нежелани странични ефекти, които ограничават приложението им при много пациенти. Освен това, медикаментите, които повлияват отделните компоненти на индивидуалния риск, не модифицират и другите компоненти, следователно не въздействат върху глобалния риск. Поради тези причини приоритет се отдава на стратегиите за промяна на начина на живот пред медикаментозната терапия. Въпреки това, при пациенти с повишен риск за сърдечно-съдово заболяване и пациенти с клинично значими рискови фактори (напр. повишено ниво на холестерола или хипертония) може да бъде необходимо назначаването и на медикаментозна терапия с цел достигането на таргетните нива на тези специфични рискови фактори.

Пълният отказ от тютюнопушенето и избягването на експозицията на цигарен дим в средата

са важни цели на стратегиите за промяна на начина на живот с цел редукция на риска за настъпване на сърдечно-съдов инцидент или инсулт. По отношение на тютюнопушенето се придържаме към препоръките на ESC.

Оценка

С висока стойност оценяваме препоръките за промяна на начина на живот като терапия на първи избор и избягването на потенциалните рискове и странични ефекти на терапията с тиазolidиониди и метформин в общата популация, където отношението риск/потенциална полза все още не е установено. С висока оценка оценяваме и препоръката за сигурност и обществено благосъстояние на стратегиите за промяна на начина на живот в клиничната практика, а с ниска стойност – трудностите по приложението на тези препоръки в амбулаторната практика.

• Препоръчваме протромботичното състояние да бъде лекувано чрез промяна на начина на живот с цел редукция на риска за настъпване на сърдечно-съдово заболяване (1|0000).

Доказателства

Протромботичното състояние е доказан сърдечно-съдов рисков фактор със значимостно значение. При пациентите с метаболитен синдром се наблюдава повишение на коагулационните и фибринолитичните фактори. Нивото на тези фактори може да бъде редуцирано чрез понижаване на телесното тегло. Освен това, терапията с аспирин понижава вероятността за развитие на сърдечно-съдова тромбоза (коронарна тромбоза и инсулт). Препоръчваме терапия на протромботичното състояние с цел понижаване на сърдечно-съдовия риск. Стратегия за промяна на начина на живот трябва да бъде назначена на всички пациенти с метаболитен риск с цел редуциране на нивата на коагулационните и антифибринолитичните фактори.

• При индивиди с метаболитен риск на възраст над 40 години и при индивиди с 10-годишен риск над 10% препоръчваме ниско-дозова профилактика с аспирин за първична превенция на сърдечно-съдово заболяване (75–162 mg/ден) при липса на противопоказания (1|0000). Няма консенсус върху специфична препоръчителна доза в този интервал.

СЪКРАЩЕНИЯ

- (AHA/NHLBI) American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
- AHA – American Heart Association (Американска сърдечна асоциация)
- ATP III – Adult treatment panel III (панел за лечение на възрастни)
- EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейска група за изучаване на инсулиновата резистентност)
- IAS – International Atherosclerosis Society (Международното общество по атеросклероза)
- IASO – International Association for the Study of Obesity (Международна асоциация за изучаване на затлъстяването)
- IDF – International Diabetes Federation (Международна диабетна федерация)
- NCEP – National Cholesterol Education Program (Национална програма за изучаване на холестерола)
- PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1 (инхибитор на плазминогеновия активатор 1)
- WHF – World Heart Federation (Световна на сърдечна федерация)
- AACE – American Association of Clinical Endocrinologist (Американска асоциация на клиничните ендокринолози)
- НОМА – Homeostasis Model Assessment (Хомеостатичен модел за оценка на инсулиновата чувствителност)
- АДА – Американска диабетна асоциация
- АН – артериално налягане
- АРБ – ангиотензин II-рецепторни блокери
- ДАН – диастолно артериално налягане
- ДС – дихателна система
- ЗД2 – захарен диабет тип 2
- МС – метаболитен синдром
- НГТ – намален глюкозен толеранс
- САН – систолно артериално налягане
- СЗО – Световна здравна организация
- ТГ – триглицериди
- ОГТТ – Орален глюкозотолерантен тест
- ИРИ – Имунореактивен инсулин

Доказателства

Няколко анализа показаха, че при ниво на 10-годишния риск за развитие на коронарна болест на сърцето над 10% отношението риск/полза е благоприятно за превенцията на сърдечно-съдовата болест. Препоръчваме терапия с аспирин (при липса на контраиндикации) при пациенти, при които 10-годишният сърдечно-

съдов риск надвишава 10%. Наличните данни показват, че терапията с аспирин редуцира риска за развитие на сърдечно-съдова болест в условия на първична превенция. От друга страна, страничните ефекти на терапията с аспирин – големи кръвоизливи, включително инсулт, се изявяват при малка част от пациентите.

Литература

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735–2752.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059–1062.
3. 1998 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* [Erratum (1998) 6:464] 6 (Suppl 2):51S–209S.
4. GamiAS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM 2007 Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49:403–414.
5. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D’Agostino Sr RB, Wilson PW Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30:1219–1225.
6. Wilson PW, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066–3072.
7. Ferrannini E, Stern MP Primary insulin resistance: a risk syndrome. In: Leslie RDG, Robbins DC, eds. *Diabetes: clinical science in practice*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995; 200–220.
8. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’Agostino Sr RB, Wilson PW Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005; 54:3252–3257.
9. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1263–1268.
10. Lebovitz HE, Banerji MA Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28:2322–2325.
11. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES Can we apply the NCEP definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004; 27:1182–1186.
12. Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan; Japan Society for the Study of Obesity New criteria for ‘obesity disease’ in Japan. *Circ J* 2002; 66:987–992.
13. Ko GT, Cockram CS, Chow CC, Yeung V, Chan WB, So WY, Chan NN, Chan JC High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese: comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69:160–168.
14. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V 2004 Low risk threshold for acquired diabetogenic factors in Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract* 65:189–195.
15. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 1996 NHANES III anthropometric procedures video. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
16. Salmasi AM, Alimo A, Dancy M Prevalence of unrecognized abnormal glucose tolerance in patients attending a hospital hypertension clinic. *Am J Hypertens* 2004; 17:483–488.
17. Salmasi AM, Dancy M. The glucose tolerance test, but not HbA1c, remains the gold standard in identifying unrecognized diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. *Angiology* 2005; 56:571–579.
18. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D’Agostino RB Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2906–2912.
19. Meigs JB, Williams K, Sullivan LM, Hunt KJ, Haffner SM, Stern MP, Gonzalez Villalpando C, Perhanidis JS, Nathan DM, D’Agostino Jr RB, D’Agostino Sr RB, Wilson PW Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27:1417–1426.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.