

Н. П. Митьковская  
Е. А. Григоренко  
Л. И. Данилова

# СЕРДЦЕ



**У** МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ  
РИСК



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»  
Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Н. П. Митьковская  
Е. А. Григоренко  
Л. И. Данилова

# СЕРДЦЕ



**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ  
РИСК**



Минск  
«Белорусская наука»  
2008

УДК [616.12:616.379-008.64]-08

*Выпуск издания осуществляется по заказу  
Министерства информации Республики Беларусь*

**Митьковская, Н. П.** Сердце и метаболический риск /  
Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск :  
Беларус. наука, 2008. – 277 с. – ISBN 978-985-08-1010-6.

В монографии изложены кардиологические аспекты метаболического синдрома: современная концепция, влияние основных его компонентов на развитие и прогрессирование атеросклероза, пути реализации атеротромбогенного риска, клинические проявления ишемии миокарда, роль воспаления в развитии коронарного атеросклероза и прогрессировании инсулинорезистентности. Предложен алгоритм ранней диагностики коронарного атеросклероза на основании комплексного изучения сердечно-сосудистой системы, анализа результатов исследования гемостаза, состояния липидного и углеводного обмена, секреторной активности жировой ткани и гормонального статуса у больных при наличии метаболического синдрома и традиционных факторов риска.

Предназначена для терапевтов и кардиологов, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Табл. 38. Ил. 27. Библиогр.: 309 назв.

#### Р е ц е н з е н т ы:

академик НАН Беларуси, профессор, доктор медицинских наук,  
главный научный сотрудник-консультант Республиканского  
научно-практического центра «Кардиология» *Г. И. Сидоренко*,  
профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии БелМАПО *Е. А. Холодова*

*Охраняется Законом Республики Беларусь об авторском праве.  
Воспроизведение всей книги либо любой ее части воспрещается  
без письменного разрешения авторов. Любые попытки нарушения  
закона будут преследоваться в судебном порядке.*

**ISBN 978-985-08-1010-6**

© Митьковская Н. П., Григоренко Е. А.,  
Данилова Л. И., 2008

© Оформление. РУП «Издательский дом  
«Белорусская наука», 2008

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	7
Условные обозначения .....	9
Введение .....	11
<b>Глава 1. Кардиологические аспекты метаболического синдрома</b> .....	<b>16</b>
1.1. Современная концепция метаболического синдрома .....	16
1.2. Диагностические критерии метаболического синдрома .....	23
1.3. Клинические аспекты метаболического синдрома .....	25
1.4. Влияние основных компонентов метаболического синдрома на развитие и прогрессирование атеросклероза .....	28
1.4.1. Инсулинорезистентность .....	32
1.4.2. Нейроэндокринные и иммуноцитоклиновые аспекты инсулинорезистентности .....	34
1.4.3. Причины развития абдоминального ожирения .....	52
1.4.4. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме .....	56
1.4.5. Гемореология и дисфункция эндотелия .....	58
1.5. Особенности гормонального статуса у лиц с метаболическим синдромом .....	61
1.6. Менопаузальный метаболический синдром .....	63
1.7. Коронарный атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом .....	66
1.7.1. Клинические проявления ишемии миокарда при метаболическом синдроме .....	66
1.7.2. Роль воспаления в развитии коронарного атеросклероза и прогрессировании инсулинорезистентности .....	68
1.7.3. Диагностика коронарного атеросклероза при наличии метаболического синдрома .....	73
<b>Глава 2. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца при наличии метаболического синдрома и традиционных факторов риска</b> .....	<b>85</b>
2.1. Клиническая характеристика больных .....	85
2.1.1. Характеристика объектов исследования .....	85
2.1.2. Основная группа обследуемых лиц .....	86
2.1.3. Группа сравнения .....	92
2.1.4. Группа контроля .....	93
2.1.5. Антропометрические показатели .....	94

2.1.6. Методы статистической обработки результатов исследования . . . . .	94
2.2. Структурно-функциональные особенности сердца и центральной гемодинамики у больных метаболическим синдромом	96
2.2.1. Методы ультразвукового исследования сердца . . . . .	96
2.2.2. Результаты эхокардиографического исследования больных ишемической болезнью сердца при наличии метаболического синдрома . . . . .	98
2.3. Функциональная проба с физической нагрузкой . . . . .	103
2.3.1. Диагностика стресс-индуцированной ишемии миокарда и определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке . . . . .	103
2.3.2. Результаты функциональной пробы с физической нагрузкой у больных ИБС с метаболическим синдромом . . .	105
2.4. Скрининг коронарного кальция . . . . .	108
2.4.1. Патоморфологические особенности кальциноза артерий, влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения . . . . .	108
2.4.2. Визуализация коронарного кальциноза . . . . .	111
2.4.3. Исследование кальциноза коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	115
2.5. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием . . . . .	119
2.5.1. Методика проведения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий . . . . .	119
2.5.2. Результаты мультиспиральной компьютерной ангиографии с контрастированием коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом . . . . .	121
2.6. Корреляционные взаимоотношения между показателями нагрузочных проб, мультиспиральной компьютерной томографии и структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка . . . . .	124
2.7. Сравнительная оценка мультиспиральной компьютерной томографии и коронароангиографического исследования . . .	127

**Глава 3. Функциональное состояние некоторых биохимических и гормональных систем у лиц с метаболическим синдромом . . .** 132

3.1. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме . . . . .	132
3.1.1. Методы исследования липидного спектра крови . . . . .	137
3.1.2. Показатели липидограммы у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	141

3.2. С-реактивный белок при метаболическом синдроме, ассоциированном с ишемической болезнью сердца . . . . .	143
3.2.1. Определение концентрации С-реактивного белка . . .	143
3.2.2. Результаты определения концентрации С-реактивного белка у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	144
3.3. Состояние некоторых гормональных систем у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	145
3.3.1. Гормональные исследования . . . . .	147
3.3.2. Состояние глюкокортикоидной функции надпочечников . . . . .	149
3.3.3. Метаболизм гипофизарно-тиреоидных гормонов . . .	150
3.4. Результаты исследования углеводного обмена . . . . .	151
3.4.1. Определение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина . . . . .	151
3.4.2. Нагрузочный тест толерантности к глюкозе. . . . .	152
3.4.3. Оценка инсулинорезистентности . . . . .	153
3.4.4. Результаты исследования углеводного обмена. . . . .	156
3.5. Корреляционные взаимоотношения между показателями мультиспиральной компьютерной томографии, структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, нарушениями углеводного и липидного обмена . . . . .	160
<b>Глава 4. Состояние системы гемостаза . . . . .</b>	<b>164</b>
4.1. Исследование системы гемостаза . . . . .	164
4.2. Показатели коагулограммы пациентов с метаболическим синдромом . . . . .	165
<b>Глава 5. Секреторная активность жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при метаболическом синдроме . . . . .</b>	<b>168</b>
5.1. Определение секреторной активности жировой ткани . .	168
5.2. Оценка лептинорезистентности . . . . .	170
5.3. Сывороточная концентрация адипонектина . . . . .	174
5.4. Корреляционные взаимоотношения между показателями диагностических исследований, нарушениями коагуляционного гемостаза, уровнем С-реактивного протеина и секреторной активностью жировой ткани . . . . .	175
<b>Глава 6. Особенности поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом . . . . .</b>	<b>178</b>
6.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при развитии коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом и наличием традиционных факторов риска . . . . .	178

6.2. Анализ результатов исследования коагуляционного гемостаза, состояния липидного и углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом	185
6.3. Секреторная активность жировой ткани и гормональный статус лиц с метаболическим синдромом на фоне поражения коронарных артерий . . . . .	192
<b>Глава 7. Основные принципы лечения метаболического синдрома</b>	<b>198</b>
7.1. Лечение ожирения . . . . .	201
7.2. Коррекция нарушений углеводного обмена. . . . .	209
7.3. Современные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа	209
7.4. Гиполипидемическая терапия . . . . .	239
7.5. Гипотензивная терапия. . . . .	242
7.6. Назначение дезагрегантов . . . . .	246
7.7. Лечение менопаузального метаболического синдрома . .	247
Заключение . . . . .	248
Рекомендации по практическому использованию результатов . .	251
Этапы скрининга с целью выявления лиц с метаболическим синдромом . . . . .	253
Алгоритм выявления, коррекции нарушений и наблюдения лиц с проявлениями метаболического синдрома . . . . .	255
Литература . . . . .	256

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит феномен инсулинорезистентности, неизбежно приводит к снижению и утрате трудоспособности. Несмотря на стремительное развитие методов диагностики, совершенствование алгоритмов профилактики и лечения, ишемическая болезнь сердца остается ведущей патологией в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира.

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его осложнений, продолжается поиск новых маркеров заболевания. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки традиционных факторов риска при метаболическом синдроме диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики коронарного атеросклероза и подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска. Углубленное изучение и ранняя диагностика ишемической болезни сердца, развивающейся на фоне метаболического синдрома, – основные способы улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета 2-го типа.

Учитывая негативное влияние изменений гормонального статуса, секреторной активности жировой ткани на структурно-функциональные характеристики миокарда левого желудочка, коагуляционный гемостаз, углеводный и липидный обмен, авторами обсуждается целесообразность включения



дополнительных диагностических методов в стандартный протокол обследования пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Доступно изложена и аргументирована необходимость широкого внедрения скрининга коронарного кальция в работу учреждений практического здравоохранения.

Информация, изложенная в монографии, а также результаты проведенных исследований представляют интерес для широкого круга читателей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов, врачей-гигиенистов и эпидемиологов.

## ВВЕДЕНИЕ

Важным достижением в изучении проблемы роста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии стала разработка концепции метаболического синдрома (МС), при котором сочетание таких факторов риска, как инсулинорезистентность (ИР), ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, оказывает выраженный атерогенный эффект, увеличивающий повреждающий потенциал каждого компонента в конечном итоге в 2–3 раза [36, 47, 60, 77, 95, 106, 109, 131, 191, 196, 200]. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит феномен инсулинорезистентности, неизбежно приводит к снижению и утрате трудоспособности. Несмотря на стремительное развитие методов диагностики, совершенствование алгоритмов профилактики и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей патологией в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира [62, 74, 79, 94, 110, 132, 138, 203].

С учетом высокой распространенности метаболического синдрома его выявление и коррекция симптомов не могут быть задачей только одной области медицины – эндокринологии. Согласно концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основным исходом метаболического синдрома является развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [205, 227, 307]. Каждый третий пациент, госпитализированный в стационар по поводу стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ), потенциально имеет все основные признаки метаболического синдрома [23, 54]. При этом, несмотря

на накопление в течение последних 15 лет научных данных о патогенезе и клиническом течении атеросклероза при метаболическом синдроме, в кардиологии отсутствует единый методологический подход к его ранней диагностике и лечению. Существующий разрыв между теоретическими данными и клинической практикой в конечном счете негативно влияет на качество оказываемой помощи пациентам с метаболическим синдромом, которых редко выделяют в группу особого риска развития коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, а обычно принимают за людей, страдающих только артериальной гипертензией или сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) [31, 57, 206].

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его осложнений, продолжается поиск новых маркеров заболевания [213, 297, 298]. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки факторов риска при метаболическом синдроме диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики коронарного атеросклероза и подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска. Углубленное изучение и ранняя диагностика ишемической болезни сердца, развивающейся на фоне метаболического синдрома, – основные способы улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета 2-го типа [2, 9, 76, 206, 221].

Эталонным методом диагностики ишемической болезни сердца остается коронароангиография (КАГ). Корреляция данных ангиографического исследования с реальным морфологическим субстратом считается исключительно высокой [78, 222, 226]. Тем не менее, несмотря на неоспоримую точность метода и его достаточную безопасность, ввиду наличия четких показаний к применению и низкой пропускной способности к нему редко приходится в настоящее время прибегать с чисто диагностическими целями. В подавляю-

щем большинстве случаев коронароангиография проводится пациентам, у которых диагноз ишемической болезни сердца сомнений не вызывает. Определение локализации и тяжести коронарных стенозов в этих случаях необходимо для решения вопроса о проведении внутрисосудистого либо кардиохирургического вмешательства.

Выявление ранних стадий коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом до сих пор является нерешенной задачей [193, 236, 249, 300]. В белорусской популяции потребность в визуализации коронарного русла огромна, но рентгеноконтрастная коронароангиография не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней. У лиц с метаболическим синдромом вопрос раннего выявления ишемической болезни сердца приобретает витальную окраску, так как влечет за собой коррекцию симптомов, определяющих дальнейшее прогрессирование атеросклероза [63, 92].

В 1998 г. произошел качественный скачок в лучевой диагностике патологии сердца. В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывается, что скрининг коронарного кальция с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) является важной методикой выявления ишемической болезни сердца и может быть рекомендован для обследования пациентов с промежуточным риском развития осложнений этого заболевания. Данный тест позволяет определить, относятся ли на самом деле подобные лица, которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет, к группе высокого или низкого риска [116, 123].

На сегодняшний день до конца не изучены особенности гормонального статуса при поражении коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом. Остается актуальной и значимой потребность выявления биохимических факторов агрессии, влияющих на злокачественное течение кардиоваскулярной патологии, поиска неинвазивных способов ранней диагностики атеросклероза как возможной альтернати-

вы ангиографическому исследованию, теряющему свое безоговорочное и абсолютное преимущество «золотого стандарта» для категории пациентов с наиболее неблагоприятным сочетанием факторов риска, приводящим к ранней манифестации ишемической болезни сердца.

В монографии представлены результаты комплексной оценки состояния коронарного русла, углеводного и липидного обмена, гормонального статуса лиц, имеющих метаболический синдром в сочетании с ишемической болезнью сердца, установлены взаимосвязи изучаемых инструментальных и лабораторных параметров, определяющие оптимальную диагностическую и лечебную тактику ведения пациентов. Степень новизны проведенного исследования обуславливает возникшая практическая необходимость оценки диагностической значимости инструментальных и биохимических маркеров ишемии миокарда у больных, имеющих метаболический синдром, отсутствие оптимального алгоритма ранней диагностики коронарного атеросклероза в случае неблагоприятной кластеризации факторов риска и низкой информативности нагрузочных тестов.

Авторы выражают огромную благодарность Белорусскому республиканскому фонду фундаментальных исследований, председателю Научного совета фонда академику В. А. Орловичу за оказанное доверие и финансовую поддержку фундаментальной (поисковой) научно-исследовательской работы «Комплексная оценка поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом» (договор № Б07М-109 от 1 апреля 2007 г.), а также доктору медицинских наук, профессору, проректору по научной работе Белорусского государственного медицинского университета С. Л. Кабаку, главному врачу УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска В. С. Кушниренко, главному врачу УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» А. В. Толкачеву, сотрудникам 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, старшему научному сотруднику лаборатории иммунохимических

и радиоизотопных методов исследования ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета Л. В. Картун, заведующей отделением лучевой диагностики Минского консультационно-диагностического центра кандидату медицинских наук Л. Л. Авдей, сотрудникам УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска: заведующей клинической лабораторией Е. Г. Огановой, заведующей отделением функциональной диагностики Э. И. Шкробневой, заведующей инфарктным отделением И. В. Головач, врачам и среднему медицинскому персоналу инфарктного отделения за сотрудничество в работе и поддержку при подготовке материала для монографии.

## **КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Indocti discunt et ament meminisse  
periti. Незнающие пусть научатся,  
а знающие вспомнят еще раз.

*Сенека*

### **1.1. Современная концепция метаболического синдрома**

В последнее время словосочетание «метаболический синдром» стало встречаться все чаще: о нем говорят кардиологи и эндокринологи, научные издания пестрят названиями исследований, посвященных данной проблеме, не обошли стороной этот вопрос и средства массовой информации. Однако до сих пор практическому врачу амбулаторного звена, который непосредственно сталкивается с лицами, имеющими МС, при их первичном обращении за медицинской помощью сочетание этих слов несет мало информации, поэтому есть необходимость разъяснения терминологии.

Метаболический синдром – это комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [55, 95, 270].

Интерес к проблеме метаболического синдрома возник более 80 лет назад.

В 1922 г. профессор Г. Ф. Ланг отмечал наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. Длительное время МС считали приобретением геронтологического образа жизни в связи с преимущественной распространенностью его компонентов среди лиц пожилого и старческого возраста [35, 49].

В 1973 г. D. Kemp впервые описал «кардиологический синдром X», или «микрососудистую» стенокардию, включавший в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на ЭКГ после стимуляции предсердий, положительные результаты нагрузочного теста и отсутствие ангиографически подтвержденного атеросклеротического стеноза коронарных артерий [273].

В 1988 г. американский ученый G. Reaven объединил ожирение, артериальную гипертензию, нарушение липидного и углеводного обмена в единый причинно связанный «синдром X», предложив гипотезу, согласно которой в основе этих сочетаний лежит снижение чувствительности тканей к инсулину [263].

В 1989 г. N. Kaplan ввел в кардиологию образное понятие «смертельный квартет» (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеролемиа), при котором значительно увеличиваются показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [124].

В 1992 г. S. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности» как оптимальный механизм «смертельного квартета» [36, 309].

В 1993 г. L. Resnick представляет понятие «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь» – свое видение «синдрома X», – которая проявляется артериальной гипертензией, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка [241].

С середины 1990 годов в медицинских публикациях начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г. [107, 306].

В марте 2005 г. Международная федерация диабета (IDF) опубликовала новое определение метаболического синдрома, учитывающее этнические и региональные вариации в распределении факторов риска, поскольку критерии, верные для белого населения Северной Америки и Европы, не соот-



ветствовали истине в отношении жителей Африки, Индии, Китая, Полинезии и др. [139, 145, 158, 252]. Следом Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Американская диабетическая ассоциация (ADA) выступили с пресскрелизом, определяя круг проблем и спорных моментов. Помимо основных положений ADA/EASD консенсуса были опубликованы следующие вопросы [172]:

*метаболический синдром – что это такое?*

*существующие в мире различные критерии метаболического синдрома – в чем их противоречия?*

*метаболический синдром – это самостоятельная клиническая нозология?*

*последнее IDF определение метаболического синдрома – это «конец пути»?*

Согласно положениям ADA/EASD консенсуса, метаболический синдром (МС) – это номенклатура, используемая для описания кластера кардиоваскулярных факторов риска у индивидуумов с инсулинорезистентностью (Grundy S. M. et al., 2004).

В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам (рис. 1.1). В отличие от «механического скопления» факторов риска метаболический синдром имеет единое патогенетическое основание – наличие инсулинорезистентности, связующего звена между АГ, нарушением липидного и углеводного обменов [51, 75, 108, 150].



Рис. 1.1. Компоненты метаболического синдрома [54]

В конце 90-х годов были существенно расширены рамки представлений о нарушениях углеводного обмена и границах нормального АД, а также наряду с классическими компонентами в современное определение МС были включены гиперурикемия, повышение свертываемости крови, гипофибринолиз, микроальбуминурия и поликистоз яичников [9, 175, 278].

Традиционно гиперурикемия ассоциировалась с повышенным риском развития подагрических артритов, уратных тофусов и нефролитиаза. Ее выделение в качестве составляющей части метаболического синдрома не является общепризнанным. Однако нарушение пуринового обмена может играть важную роль в патогенезе формирования развернутой клинической картины МС. Связь между инсулинорезистентностью и уровнем мочевой кислоты обусловлена способностью инсулина замедлять ее выведение в проксимальных канальцах почек. У пациентов с метаболическим синдромом концентрация мочевой кислоты в крови 415 мкмоль/л и выше достоверно коррелирует с массой тела, показателями углеводного обмена, триглицеролиемией и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 25, 109].

Данные исследований, которые указывают на корреляцию между сочетанием факторов риска и вероятностью возникновения ИБС, очень противоречивы. Сам факт существования множества определений МС и различных подходов к формированию диагностических критериев подразумевает необходимость дальнейшего изучения этой патологии, тщательного определения ее практической клинической значимости.

Эпидемиологические исследования внесли весомый вклад в признание того, что МС следует рассматривать, с одной стороны, как целостное нарушение обмена веществ, а с другой – как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом [173, 251, 254, 295].

В разных этнических группах не все составляющие метаболического синдрома выражены в одинаковой степени.

Очевидно, что и генетические, и средовые факторы (диета, потребление алкоголя, образ жизни) определяют экспрессию отдельных компонентов МС [255].

Проспективные исследования, проведенные в Австралии, Финляндии, Франции, выявили наличие достоверной прямой связи между уровнем в крови инсулина и вероятностью развития ИБС в будущем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе [185, 219, 304]. Общим для всех южноазиатских популяций является сочетание абдоминального ожирения и гиперинсулинемии с высокой распространенностью ИБС и СД 2-го типа, причем половые различия в риске развития ИБС выражены в меньшей степени, чем среди европейцев [254, 296]. У японских мужчин установлена взаимосвязь гиперинсулинемии не только с повышением уровня триглицеролов в крови, сочетающимся с низким содержанием холестерина ЛПВП, но и с концентрацией общего ХС, холестерина ЛПНП; выявлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью, гиперкоагуляцией и гипофибринолизом [154].

При метанализе многих эпидемиологических исследований в Италии (24 558 мужчин, 20 558 женщин) было обнаружено, что частота встречаемости полного кластера компонентов МС является очень низкой: в среднем 2,4% у мужчин и 3,1% у женщин, сочетание трех компонентов отмечается в 10,6 и 10,5% соответственно. На основании полученных данных авторы сделали заключение о сравнительно малом вкладе полного МС в смертность от ССЗ [152]. Более того, если считать маркером инсулинорезистентности необходимость наличия всего набора метаболических нарушений, лежащих в основе общепризнанных диагностических критериев, это приведет к ошибочной недооценке ее роли.

Последнее десятилетие характеризовалось не только масштабными многоцентровыми клиническими исследованиями, фундаментальными открытиями молекулярно-генетических основ столь частой ассоциации артериальной гипертензии и ожирения, но и продолжающейся пандемией избыточного веса у населения разных континентов, сопровождаю-

щейся развитием нарушений углеводного обмена [131, 132, 139, 150, 151, 166, 173, 203, 209, 226, 248, 255, 270, 277, 278, 284, 288, 305]. Именно феномен инсулинорезистентности оказался лидирующим механизмом формирования артериальной гипертензии и ряда сердечно-сосудистых факторов риска. Инсулинорезистентность рассматривают как нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный), нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, изменение синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток, тканей организма. ИР с точки зрения E. Fabian et al. (2004) и многих других авторов имеет место в 100% случаев при наличии избыточной массы тела и в 80% случаев сахарного диабета 2-го типа [208, 209, 211, 219, 270, 279].

Сахарный диабет является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. Частота возникновения этого заболевания значительно превысила ожидаемые параметры и в настоящий момент характеризуется Международной диабетической федерацией как эпидемия. По данным экспертной оценки, количество больных СД в 2007 г. может составить 246 млн (около 6% населения в возрасте 20–79 лет), а к 2025 г. увеличится до 380 млн (Diabetes Atlas IDF, 2006). В структуре сахарного диабета прогнозируется, что около 90–95% заболевших окажутся лица с СД 2-го типа. При этом эксперты говорят о том, что количество невыявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2–3 раза [156, 180, 186, 269]. Следует учитывать тот факт, что еще больше пациентов будут иметь ранние изменения углеводного обмена: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ).

Выделяют несколько уровней поломок, вызывающих нарушения углеводного обмена и приводящих в конечном итоге к формированию симптомокомплекса инсулинорезистентности (пререцепторный, рецепторный и пострецепторный) [252]. Для пререцепторного уровня нарушений верифицированы мутации, в результате которых образуются аномаль-

ные молекулы инсулина, рецепторного – дефекты, редуцирующие число рецепторов к инсулину, приводящие к аномальным формам инсулиновых рецепторов (IR) и инсулинрецепторного сигнала (IR/IRS-1), нарушениям аффинности IR. Для пострецепторного уровня описаны молекулярно-генетические дефекты, лежащие в основе аномальной трансдукции инсулинового сигнала [7, 66]. Таким образом, гипергликемия и гиперлипидемия потенцируют нарушения экспрессии множества генов, в том числе регулирующих биосинтез инсулина, его секрецию, передачу инсулинового сигнала [153, 296]. Неожиданным оказалось открытие Y. Shi et al. (2003) факта многократного возрастания числа генов, регулируемых инсулином, в условиях высокой концентрации глюкозы по сравнению с нормогликемией. С другой стороны, гипергликемия и гиперлипидемия – причины и одновременно следствия  $\beta$ -клеточной дисфункции при разнообразных нарушениях параметров гликемии у больных метаболическим синдромом – от нарушения гликемии натощак (FPG) или нарушения толерантности к глюкозе (IGT) до СД 2-го типа (табл. 1.1).

**Таблица 1.1. Показатели углеводного обмена (критерии, рекомендованные ВОЗ, 1999), ммоль/л**

Концентрация глюкозы в сыворотке крови	Нарушение гликемии натощак	Нарушение толерантности к глюкозе	СД 2-го типа
Базальная	6,1–7,0	< 7,0	$\geq 7,0$
Через 2 ч после приема 75 г глюкозы	< 7,8	7,8–11,1	$\geq 11,1$

В свете эволюционно-генетических закономерностей последовательность нарушений при метаболическом синдроме дебютирует с развития хронической гиперинсулинемии в ответ на систематически избыточное питание, что вызывает переполнение жировой ткани липидами, снижение числа рецепторов инсулина (защитная реакция клетки), развитие дислипидемии и гипергликемии, отложение липидов в сосудистой стенке (рис. 1.2).