

Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування

В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, цитокіни

Розв'язання проблеми ефективного лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) полягає, перш за все, в орієнтації на ранню діагностику атеросклерозу на етапі розвитку його патогенетичних механізмів, у проведенні цілеспрямованих коригувальних впливів на ці механізми ще до виникнення незворотних структурних змін у серцево-судинній системі, які лежать в основі порушень центрального та периферійного кровообігу. Подібний підхід привів до формування концепції метаболічного синдрому (МС), який поєднує найважливіші фактори патогенезу атеросклерозу: дисліпідемію, інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), системне запалення, оксидантний стрес, активацію системи зсідання крові [14, 29].

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що клінічно виражений атеросклероз більш як у 50 % випадків спостерігають у осіб без гіперхолестеринемії, а тяжкий клінічний перебіг ІХС і навіть розвиток інфаркту міокарда (ІМ) характерні й для гемодинамічно незначущого стенозу вінцевих артерій. Ці дані спонукали переглянути класичні уявлення про патогенез атеросклерозу та його клінічних виявів [17, 18].

Вже понад 20 років тому висловили припущення про патогенетичну єдність і взаємозв'язок провідних чинників серцевого ризику. Показано, що їх поєднання значно підвищує ризик виникнення, прогресування ІХС та розвитку її кінцевих точок [40, 42]. Якщо наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу або АГ ізольовано підвищує ризик розвитку ІМ у чоловіків

віком 40–65 років у 2,5 разу, то при їх поєднанні ризик зростає у 8 разів, а при супутніх порушеннях спектра ліпопротеїнів крові ризик підвищується в 19 разів. Верхнім значенням нормального артеріального тиску (АТ) вважають рівень 140/90 мм рт. ст., проте в осіб із ЦД або МС критерієм діагностування АГ визнано рівень АТ близько 130/80 мм рт. ст. [15]. Згідно з рекомендаціями Hypertension Writing Group особи повинні розглядатися як такі, що мають АГ, навіть при випадкових або транзиторних підвищеннях АТ за наявності навіть одного із додаткових чинників серцево-судинного ризику (ЦД, ожиріння, дисліпідемії, куріння тощо).

Значна увага, яку приділяють у теперішній час клінічним та експериментальним дослідженням з проблем патогенезу, клінічних виявів, профілактики та лікування МС, зумовлена його високою поширеністю, яка досягає в середньому 40 % серед осіб віком понад 60 років, а також прогресивним зростанням його поширеності серед населення різного віку всіх континентів зі швидким розвитком ускладнень – ІХС та ЦД 2-го типу [27].

Проте ці показники досить відносні, оскільки дотепер не вирішено питання основного принципу діагностики МС, що породжує значні відмінності між даними щодо його поширеності при застосуванні різних критеріїв. Існує близько десяти різних варіантів визначення МС, що суттєво різняться між собою. Тож, у середньому частота виявлення МС становить від 10 до 25 % залежно від обраних критеріїв діагностики, віку,

національності, гендерних відмінностей та врахування наявності ЦД [6]. Так, при обстеженні 39 998 чоловіків та 20 756 жінок віком 53–55 років поширеність МС за критеріями NCEP становила 10,3 %, за NCEP-R – 17,7 %, при застосуванні критеріїв Міжнародної федерації діабету – 23,4 %. У дослідженні, в якому діагноз МС визначали за критеріями ВООЗ, його поширеність серед осіб віком 40–55 років становила 7–36 %. Інші дані отримано за критеріями EGIR: 1–22 % для чоловіків та 1–14 % для жінок [9, 26].

Аналогічну тенденцію спостерігали, оцінюючи вплив МС на ризик розвитку ІХС, ЦД 2-го типу та смерті від серцево-судинної патології. За результатами метааналізу 37 досліджень, проведених за період 1971–1997 рр. за участю 172 573 учасників, МС, діагностований за критеріями ВООЗ, поєднувався зі зростанням ризику розвитку ІХС у 2,86 разу в чоловіків та в 2,06 разу в жінок, тоді як при використанні критеріїв ATP III цей показник зменшувався до 1,67 [16].

Суттєві розходження у визначенні поширеності МС при застосуванні різних діагностичних підходів призвели до дещо настороженого ставлення до використання поняття МС для стратифікації серцево-судинного ризику та визнання його як самостійної нозологічної форми. Тож сфера застосування терміну МС досі обмежується ідентифікацією осіб з високим ризиком розвитку серцево-судинної патології на тривалий термін (10–30 років) на противагу Фремінгемської бальній оцінці чинників ризику [3].

Проте значна кількість провідних вітчизняних та зарубіжних науковців схильні розглядати МС як передумову розвитку атеросклерозу та ЦД 2-го типу – як доклінічну форму їх перебігу. Ці погляди базуються на результатах низки популяційних досліджень, в яких МС був значно більш достовірним предиктором розвитку коронарних захворювань та загальної смертності, ніж сумація окремих чинників серцево-судинного ризику [20, 29]. Вагомим аргументом на доказ такої думки стали результати 8-річного спостереження за участю 3323 осіб у Framingham Offspring Study, в якому наявність МС у більш ніж 25 % випадків супроводжувалася розвитком серцево-судинних захворювань та більш ніж у 50 % – ЦД 2-го типу [22].

Враховуючи припущення, що кількість осіб з ознаками МС у 2030 р. досягне 360 млн, проблема профілактики, діагностики та лікування МС серед широких верств населення набула в теперішній час надзвичайно високої актуальності,

великої наукової та практичної значущості. Це зумовлює необхідність більш удосконаленого принципу виявлення МС, більш поглибленого визначення його етіологічних чинників, питань патогенезу та можливостей запобігання виникненню ускладнень – ІХС та ЦД 2-го типу [7].

Дотепер ще чітко не встановлено роль низки важливих аспектів МС – субклінічного хронічного запалення, ендокринної патології, ендотеліальної дисфункції, генетичних та етнічних чинників [31]. Подальші наукові пошуки в цих напрямках можуть запобігти прогресивному поширенню МС, зменшити інтенсивність його наслідків – серцево-судинної та ендокринної патології, знизити показники захворюваності серед населення [30].

Незважаючи на велику увагу до визначення різних аспектів розвитку МС, до теперішнього часу ще остаточно не вирішено проблему його патогенетичної основи. Значна частина фахівців вважає, що головна причина розвитку МС – ожиріння. Така думка заснована на тому, що жирова тканина характеризується вираженою ендокринною активністю, й адипокіни, які вона продукує, долучені до всіх процесів, котрі формують основні компоненти синдрому [65]. Результати багатьох популяційних досліджень свідчать про те, що між ризиком розвитку МС та поширеністю ожиріння існує чіткий кореляційний зв'язок, і при зростанні індексу маси тіла (ІМТ) до 35 кг/м² ризик підвищується в 42 рази в чоловіків та в 92 рази – у жінок [57]. Більше того, тенденція до розвитку МС та ІХС зростає зі збільшенням ІМТ навіть у межах нормальних показників. Так, ризик розвитку ІХС у жінок з ІМТ у межах 22–23 кг/м² при тривалому спостереженні був підвищений в 2,1 разу, 23–24 кг/м² – в 3,1 разу, 24–25 кг/м² – в 3,6 разу порівняно з жінками з ІМТ на рівні 22 кг/м² [56]. Особлива роль у розвитку МС належить вісцеральному ожирінню та накопиченню жирових клітин у так званих ектопічних зонах: інтраперикардіально, навколо судин, у печінці та скелетних м'язах [70]. До продуктів синтезу абдомінальної жирової тканини відносять фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інгібітор тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1), резистин та практично всі компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що мають значний вплив на активність системного запалення та на вміст вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. Встановлено, що особливо інтенсивний синтез ФНП- α характерний для вісцерального жирового

депо, де утворюється в 2–3 рази більше ФНП- α порівняно з таким у підшкірній жировій тканині [33, 68].

Адипоцити сальника та мезентеріальної ділянки характеризуються підвищеною ліполітичною здатністю, внаслідок чого масивний потік вільних жирних кислот та адипокінів через порталну систему потрапляє в печінку з розвитком ІР та дисліпідемії. За умов вираженої гіпертрофії вісцеральної жирової тканини спостерігають її інфільтрацію макрофагами поряд з підвищеним виділенням прозапальних цитокінів. Контроль цих процесів у нормі проходить завдяки рецептору активації проліферації пероксисом γ (PPRA- γ), який експресується головним чином у жировій тканині та регулює проліферацію і диференціацію адипоцитів, виступаючи основним чинником розвитку їх гіперплазії та гіпертрофії [59]. Крім того, в абдомінальному жировому депо значно менше утворюється адипонектину – природного регулятора ожиріння та чутливості до інсуліну. В дослідженні, проведеному із залученням 306 пацієнтів без ЦД 2-го типу, тривалістю 11 років було встановлено, що маса вісцеральної жирової тканини є предиктором розвитку ІР та МС незалежно від інших показників регіонарного чи загального ожиріння. Водночас зв'язку між масою загальної жирової тканини та зниженням чутливості до інсуліну не виявлено [23].

Значення надлишку абдомінальної жирової тканини в розвитку дисліпідемії та ІР особливо чітко простежувалося в осіб з нормальними показниками ІМТ та збільшеною окружністю талії [21]. У популяційному дослідженні, проведеному в Мексиці за участю 1918 осіб без ЦД 2-го типу, МС констатовано в 55,2 % випадків. Три або більше компонентів МС реєстрували лише у 4,8 % досліджених осіб з нормальною окружністю талії, і між окружністю талії та кількістю компонентів МС встановлено пряму залежність [28]. На підставі цих та інших подібних досліджень Міжнародна федерація діабету відводить вирішальну роль у діагностиці МС центральному ожирінню.

З іншого боку, надлишок жирової тканини в організмі, навіть у вісцеральній зоні, далеко не завжди є чинником розвитку ІР та пов'язаних з нею метаболічних розладів [10]. Під час обстеження 1146 добровольців з нормальним АТ без ЦД 2-го типу тільки в 25 % осіб з ожирінням було констатовано ІР. При цьому не спостерігали зв'язку між ступенем ожиріння та рівнем чули-

вості до інсуліну [32]. В іншому дослідженні із залученням 2902 осіб віком у середньому 53 роки у 983 (33,8 %) пацієнтів була нормальна маса тіла та не було ознак МС, у 406 (13,9 %) – реєстрували ожиріння. У 37 % осіб з ожирінням не спостерігали ознак МС, тоді як його констатували в 7,1 % учасників з нормальною масою тіла.

Крім того, результати низки досліджень свідчать про відсутність залежності між ступенем ожиріння та ступенем вираження ІР. У дослідженні, проведеному E. Ferrannini та співавторами, зниження чутливості тканин до інсуліну більш ніж у 2,5 разу спостерігали в осіб з масою абдомінальної жирової тканини 0,5–2,0 кг, а подальше її зростання супроводжувалося лише незначним приростом ІР [12]. Проти провідного значення ожиріння в розвитку ІР свідчить також відсутність значного відновлення чутливості печінки до інсуліну в осіб з ожирінням після видалення жиру з абдомінальної зони шляхом ліпосакції. Водночас суттєве відновлення чутливості до інсуліну однаково часто спостерігали у пацієнтів як за умови зниження маси тіла при низькокалорійній дієті, так і в разі приросту ІМТ на тлі лікування глітазонами [66].

На відміну від поглядів про вирішальну роль ожиріння у розвитку МС, низкою досліджень встановлено високу поширеність МС серед пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит, сепсис, навіть за нормальної маси тіла. Більше того, виражену ІР з різкою метаболічною розбалансованістю та високим серцево-судинним ризиком спостерігали в осіб з ліподистрофією під час тривалого голодування, в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, при застосуванні антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих. В умовах ліподистрофії, незважаючи на те, що ні підшкірного, ні абдомінального жирового депо практично не було, спостерігали різкий підйом рівня ВЖК у крові з масивною ліпідною інфільтрацією скелетних м'язів та печінки зі зниженням їх чутливості до інсуліну. Водночас при застосуванні глітазонів у пацієнтів з ліподистрофією, незважаючи на приріст жирової маси, відзначали відновлення чутливості до інсуліну та нормалізацію ліпідного спектра крові.

Встановлено, що причина розвитку МС в умовах системного запалення – здатність медіаторів запалення, зокрема ФНП- α , інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6), С-реактивного протеїну (СРП), ІТАП-1 та інших, викликати розвиток ІР з каскадом пов'язаних метаболічних порушень.

Прямий зв'язок між маркерами запалення та компонентами МС простежено в низці багаточентрових популяційних досліджень. В одному з них встановлено чітку зворотну залежність між чутливістю до інсуліну та рівнем СРП, збільшення вмісту якого у плазмі крові на 2,7 мг/л поєднувалося зі зростанням ризику розвитку МС на 50 % [13]. У дослідженні за участю 528 осіб з ожирінням в рамках Framingham Offspring Study наявність ІР реєстрували в 41–61 % випадків, у яких зафіксовано найвищі показники активності оксидантного стресу та системного запалення. Цей зв'язок зберігав свою силу навіть після врахування ІМТ [61]. На підставі цих даних та результатів інших досліджень сформульовано концепцію, згідно з якою системне запалення – це одна із найважливіших причин розвитку ІР, МС та чинник, що пов'язує ожиріння, порушення ліпідного та вуглеводного обміну.

Проте поєднання компонентів МС часто спостерігають саме за наявності ожиріння, що може пояснюватися притаманними їм спільними патогенетичними механізмами. Встановлено, що ІР та компенсаторна гіперінсулінемія поєднуються з ожирінням лише за умови персистенції хронічного системного запалення та підвищеного рівня СРП [69]. За даними багатьох досліджень, зв'язок ступеня вираження ІР з вмістом СРП у крові значно сильніший, ніж з показниками ожиріння. Цей зв'язок пояснюється тим, що жирова тканина має велике значення в розвитку хронічного запалення низької градації та є потужним джерелом його медіаторів, продуктів вільнорадикального окиснення [67]. При надмірному накопиченні жирової тканини відбувається її посилення інфільтрація макрофагами, які своєю чергою спричинюють хронічну активацію імунної системи шляхом продукції прозапальних сполук, таких як ФНП- α , ІЛ-6, трансформівний фактор росту β , індуцибельна синтаза оксиду азоту та СРП [35, 36, 64], що зумовлюють розвиток ІР як безпосередньо, так і через порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів з розвитком вираженої гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії.

Встановлено, що зв'язок ожиріння та підвищення прозапальної активності більшою мірою зумовлений порушенням функціональних властивостей адипоцитів та їх гіпертрофією, ніж зростанням маси жирової тканини. Відомо, що в гіпертрофованих адипоцитах, перевантажених тригліцеридами, активується мембранна НАДФ-оксидаза і внаслідок цього посилена продукція активних форм кисню. Підвищення концентрації

вільних радикалів кисню активує ядерний фактор κB у макрофагах, який індукує активацію більше 400 генів, відповідальних за розвиток запальної відповіді з подальшим розвитком ІР та додатковою активацією ліполізу [24, 45].

Значення оксидантного стресу в розвитку ІР та інших компонентів МС підтверджено у дослідженні 11 чоловіків з ознаками ожиріння (ІМТ > 35 кг/м²). Застосування в них низькокалорійної дієти та регулярних аеробних фізичних навантажень протягом 3 тиж приводило до суттєвої нормалізації рівня ліпідів та інсуліну в крові, АТ, відношення холестерину ліпопротеїнів високої щільності до загального холестерину паралельно зі зменшенням вмісту в сечі 8-ізопростанів – маркерів оксидантного стресу. Характерно, що ці зміни не корелювали зі змінами ІМТ [44]. Зв'язок між рівнем у плазмі крові маркерів оксидантного стресу та ІР підтверджено і в багатьох інших дослідженнях [52, 58, 60].

Один із важливих чинників зниження чутливості до інсуліну при ожирінні – значне підвищення рівня ВЖК у крові, і експериментальне відтворення ІР у тварин та людей навіть без ожиріння призводить до розвитку системного запалення та практично всіх метаболічних ефектів, притаманних МС. Ці ефекти виникають унаслідок внутрішньоклітинного накопичення токсичних метаболітів ВЖК (ацетил-КоА, цераміду, діацилгліцеролу), які пригнічують β -окиснення як у мітохондріях, так і в пероксисомах та мікросомах. Крім того, ВЖК здатні активувати макрофаги та адипоцити через toll-like рецептори (TLR4) із зростанням синтезу в них ФНП- α , який реалізує свій потужний прозапальний вплив опосередковано через активацію ядерного фактора κB з подальшою експресією генів, відповідальних за розвиток запалення.

ФНП- α – це потужний індуктор синтезу основного прозапального цитокіну ІЛ-6, і близько 25–30 % його концентрації в крові забезпечується продукцією в жировій тканині організму. Результати низки досліджень свідчать про те, що ІЛ-6 порушує дію інсуліну в жировій тканині, знижуючи здатність адипоцитів захоплювати та депонувати жирні кислоти і, навпаки, сприяє ліполізу й вивільненню ВЖК у циркуляцію [19].

ФНП- α пригнічує експресію GLUT-4 – переносника глюкози – на мембрані інсулінозалежних клітин, що є головною причиною розвитку їх ІР. У тканинах печінки ФНП- α та ІЛ-6 активують ліпогенез та блокують окиснення ВЖК. У результаті посилюється продукція білка апоВ і секреція

ліпопротеїнів дуже низької щільності. Паралельно з цим, ФНП- α та ІЛ-6 пригнічують активність ліпопротеїнової ліпази, затримують катаболізм хіломікронів та ліпопротеїнів дуже низької щільності, що призводить до розвитку значної гіпертригліцеридемії.

Одним з найважливіших білків – медіаторів гострої фази запалення, що має безпосереднє відношення до патогенезу ІР, ІХС та ЦД 2-го типу і розглядається як предиктор їх розвитку, вважають ІТАП-1. Його продукція в жировій тканині і вміст у сироватці зростають прямо пропорційно зі ступенем вираження абдомінального, але не загального ожиріння [4, 11] і різко активуються під впливом ФНП- α , ІЛ-6, кортизолу та інсуліну [25, 62]. В експерименті на мишах з генетичним ожирінням блокада рецепторів ФНП- α супроводжувалася суттєвим зниженням рівня ІТАП-1 у крові [38]. Застосування блокатора ІТАП-1 у мишей з ожирінням призводило до зменшення маси тіла, об'єму адипоцитів, відновлення чутливості до інсуліну та зменшення вмісту глюкози, тригліцеридів, лептину в плазмі крові [8]. Крім того, ІТАП-1 – це один із ключових чинників атеротромбозу при ожирінні, розвитку ІХС та її гострих клінічних форм шляхом активації протромботичних механізмів.

Один із загальноновизнаних та, безумовно, найпоширеніший компонент МС – це АГ з активацією РААС. Суттєве підвищення ризику розвитку ІХС у пацієнтів з АГ практично завжди спостерігають за умови наявності дисліпідемії та ІР, і це поєднання зберігається після врахування віку, статі та ІМТ. Існує припущення, що патогенетичний зв'язок між ІР та АГ реалізується через активацію РААС [41, 55]. Ангіотензин II сприяє не тільки зростанню опору судин і підвищенню АТ, а й активує ядерний фактор транскрипції κB з розвитком запальної відповіді, що призводить до розвитку ІР та активації глюконеогенезу в печінці. До метаболічних ефектів ангіотензину II належить також активація синтезу ліпідів та їх накопичення в адипоцитах з розвитком ожиріння [50, 51, 53].

Розвиток АГ при ІР реалізується зокрема через здатність інсуліну активувати вивільнення ендотеліну-1 з ендотелію та посилювати його вплив на гладеньком'язові клітини судин. Таку думку неодноразово підтверджували в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [46].

У багатьох клінічних дослідженнях встановлено зв'язок між персистенцією хронічного субклінічного запалення та підвищенням рівня АТ. У 20 225 жінок під час спостереження протягом

7,8 року ознаки системного запалення низьких градацій поєднувалися з вірогідно підвищеним ризиком розвитку АГ, особливо в осіб з низьким початковим рівнем АТ без інших серцевих чинників ризику. В іншому дослідженні за участю 379 осіб середнього віку з нормальним АТ протягом року спостереження у 33 % випадках реєстрували розвиток АГ. У досліджуваних з початковим рівнем СРП вище 3 мг/л ризик розвитку АГ був підвищений в 2,8 разу порівняно з тими, в яких рівень СРП не перевищував 1 мг/л, і ця залежність зберігалася після врахування інших компонентів МС, способу життя та куріння [34].

Поєднання ожиріння, АГ, ІР та атерогенезу в єдиний симптомокомплекс значною мірою пов'язане з тим, що ці патологічні процеси відображають дію системного запалення низької градації. Встановлено, що ожиріння, особливо за вісцеральним типом, нерозривно пов'язане з розвитком системного запалення та супроводжується підвищенням рівня ІЛ-6, який здатний посилювати активність системи гіпоталамус – гіпофіз – наднирники. Як наслідок, збільшується синтез адренокортикотропного гормону і кортизолу з розвитком їх впливу на АТ, ліпідний і вуглеводний обмін, розподілення жирової тканини [63].

Крім того, системне запалення призводить до пригнічення продукції ендотеліоцитами оксиду азоту, який, окрім прямої функції вазодилатації, виконує антиатерогенну та протизапальну дію. Він пригнічує продукцію в ендотеліоцитах ангіотензину II, ендотеліну-1, молекул клітинної адгезії, перешкоджає міграції запальних клітин у стінку судини, сприяє підтриманню чутливості до інсуліну.

Вагомим доказом важливої ролі хронічного системного запалення в розвитку МС служать результати лікування пацієнтів з МС. Встановлено, що препарати, які не мають прямого впливу на чутливість до інсуліну, в різних терапевтичних схемах значно сприяли її відновленню. Так, застосування статинів – конкурентних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази – в осіб з МС супроводжувалося не тільки ліпідокоригувальним ефектом і усуненням порушень обміну ліпопротеїнів, а й протизапальною дією зі зниженням рівнів СРП, ФНП- α , ІЛ-6 та підвищенням чутливості до інсуліну [43, 47]. Проте ризик розвитку серцево-судинних явищ у осіб з МС та ЦД 2-го типу на тлі застосування статинів залишається ще достовірно підвищеним порівняно з особами без МС [48].

Іншу терапевтичну групу – агоністи PPAR γ , відомі зараз як глітазони, застосовують пере-

важно як пероральні ліпідознижувальні препарати. Проте результати низки експериментальних та клінічних робіт свідчили про значно ширший діапазон їх впливу на розвиток компонентів МС. Доведено протизапальну, антиоксидантну та ліпідкоригувальну дію глітазонів, їх здатність запобігати прогресуванню атеросклерозу [39]. При застосуванні глітазонів спостерігали виражену нормалізацію концентрації ВЖК та ліпідного спектра крові, АТ, зниження рівнів СРП крові, ФНП- α , ІЛ-6, ІТАП-1 [5]. Свій вплив глітазони реалізують головним чином через активацію PPAR- γ в жировій тканині, що приводить до збільшення в ній кількості дрібних високодиференційованих, чутливих до інсуліну адипоцитів та супроводжується нормалізацією ендокринної функції адипоцитів навіть за умов ожиріння. Не менш важливий механізм терапевтичного впливу глітазонів – здатність усувати системне запалення через пригнічення ядерного фактора κB , блокування синтезу ФНП- α та посилення продукції адипонектину. Він здатний відновлювати чутливість до інсуліну за рахунок нормалізації клітинного метаболізму ВЖК, активації їх β -окиснення і запобігання внутрішньоклітинному накопиченню токсичних продуктів.

Подібну ситуацію спостерігають при застосуванні препаратів, що належать до класу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II. Широке їх застосування обумовлене тим, що РААС має провідне значення в розвитку найважливіших компонентів МС – системного запалення, АГ, дисліпідемії та ІР, і її пригнічення супроводжується значним антигіпертензивним ефектом, нормалізацією метаболічного стану. Значною мірою ці ефекти зумовлені зворотною залежністю між активністю РААС та експресією PPAR- γ [49].

У низці досліджень показана також можливість зменшення ступеня вираження ІР при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у високих дозах.

З огляду на активацію вільнорадикальних процесів, як один із ефекторних механізмів розвитку МС вивчали вплив антиоксидантних агентів на характер метаболічних порушень – в експерименті та в клінічних умовах. У дослідженні, проведеному на мишах з генетичним ожирінням, встановили, що застосування потужного антиоксиданта пентоксифіліну супроводжувалося зниженням рівнів ФНП- α та ІТАП-1 паралельно зі зростанням чутливості до інсуліну. В експери-

менті на мишах з моделлю дієтоіндукованого МС застосування препарату кверцетину сприяло значному відновленню системних метаболічних процесів та функції печінки [37]. Проте в клінічних умовах ефективність антиоксидантної терапії при МС ще остаточно не доведено. В дослідженнях із застосуванням вітаміну Е спостерігали зниження інтенсивності пероксидації ліпідів лише на 11 % за період шестимісячного курсу лікування без істотного впливу на знижену чутливість до інсуліну [54]. Відсутність ефекту більшість дослідників пов'язує з недостатньою антиоксидантною дією наявних на теперішній час антиоксидантів, а також з недостатньо тривалим курсом лікування.

Наведені дані вказують на те, що єдиної стратегії фармакотерапії в осіб з МС, спрямованої на усунення всього комплексу його компонентів, немає. Таким чином, проведений аналіз результатів сучасних досліджень свідчить про високу значущість МС як патогенетичної основи розвитку ІХС та ЦД 2-го типу і чинника посилення тяжкості їх клінічного перебігу. Результати багатьох клінічних та експериментальних робіт дозволили детально визначити механізми розвитку компонентів МС, патогенетичний зв'язок між ними. Водночас поки що немає єдиної патогенетично обумовленої стратегії запобігання розвитку МС та лікування хворих з МС. Незважаючи на достатньо повне визначення патогенезу МС, у його лікуванні поки що домінує симптоматичний підхід із застосуванням препаратів, спрямованих на усунення найбільш виражених у кожному конкретному випадку компонентів синдрому – антигіпертензивних, дієтологічних, ліпідокоригувальних, протизапальних або таких, що підвищують чутливість до інсуліну [1]. Це свідчить про необхідність більш поглибленого вивчення механізмів розвитку МС та розроблення єдиного патогенетичного підходу до лікування осіб з МС [2].

Література

1. Затеищиков Д.А. Сахарный диабет — новое показание для применения статинов. Кто на очереди? // Фарматека. – 2003. – № 2. – С. 1–5.
2. Коваленко В.Н., Мазуров В.И., Стернин Ю.И. и др. Характер и механизмы защитного действия системной энзимотерапии в экспериментальном воспроизведении синдрома инсулинрезистентности // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4 (36–37). – С. 93–98.
3. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (5). – P. 1210–1214.
4. Bastelica D., Morange P., Berthet B. Stromal cells Are the main plasminogen activator inhibitor-1 producing cells in human fat: evi-

- dence of differences between visceral and subcutaneous deposits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2002.– Vol. 22.– P. 173–178.
5. Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs // *Ann. Rev. Med.*– 2002.– Vol. 53.– P. 409–435.
6. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P. Z. et al. Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definitions over 5 years in Mauritius // *Diabetologia.*– 2003.– Vol. 46 (Suppl. 2).– P. A3068.
7. Cefalu W.T. Insulin resistance and cardiometabolic risk // *Atlas of cardiometabolic risk* / Ed. W.T. Cefalu, Ch.P. Cannon.– N-Y, London, 2007.– P. 27–37.
8. Crandall D.L., Qunet E.M., El Ayashi S. et al. Modulation of adipose tissue development by pharmacological inhibition of PAI-1 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2006.– Vol. 26.– P. 2209–2218.
9. Day C. Diagnostic definitions – metabolic syndrome // *Br. J. Diab. Vasc. Dis.*– 2005.– Vol. 5.– P. 115–118.
10. Despres J.-P., Brewer H.B. Metabolic syndrome: The dysfunctional state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 10 (Suppl. B).– P. 1–3.
11. Fan J.G., Zhu J., Li X.J. et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults // *J. Gastroenterol. Hepatol.*– 2005.– Vol. 20, N 12.– P. 1825–1832.
12. Ferrannini E., Sironi A.M., Iozzo P., Gastaldelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 10 (Suppl. B).– P. 4–10.
13. Ford E.S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from The National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000 // *Circulation.*– 2003.– Vol. 108.– P. 1053–1058.
14. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of evidence // *Diabetes Care.*– 2005.– Vol. 28.– P. 1769–1778.
15. Franklin S.S., Barboza M., Pio J.R. et al. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24.– P. 2009–2016.
16. Gan S.K., Krikeos A.D., Poynten A.M. et al. Insulin action, regional fat, and myocyte lipid; altered relationships with increased adiposity // *Obes. Res.*– 2003.– Vol. 11.– P. 1295–1305.
17. Girman. C.J., Dekker J.M., Rhodes T. et al. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes. The Hoorn Study // *Amer. J. Epidemiology.*– 2005.– Vol. 162, N 5.– P. 438–447.
18. Girman. C.J., Rhodes T., Mercuri M. et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary event in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force /Texas Coronary Prevention Study (AFCAPS/TexCaps) // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 136–141.
19. Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle // *Diabetes.*– 2007.– Vol. 56.– P. 1930–1937.
20. Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J. et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the risk atherosclerosis in communities study // *Diabetes.*– 2002.– Vol. 51.– P. 3069–3076.
21. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.A., Kelley D.E. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat // *Diabetes.*– 1997.– Vol. 46.– P. 1579–1585.
22. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109 (3).– P. 433–438.
23. Hayashi T., Boyko E.K., McNeely M.J. et al. Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with an increase in future insulin resistance in Japanese Americans // *Diabetes.*– 2008.– Vol. 57.– P. 1269–1275.
24. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance // *Nature.*– 2006.– Vol. 440.– P. 944–948.
25. Ihara H., Urano T., Takada A., Loskutoff D.J. Induction of plasminogen activator inhibitor 1 gene expression on adipocytes by thiasolidinediones // *FASEB J.*– 2001.– Vol. 15.– P. 1233–1235.
26. Ingleson E., Sullivan L.M., Murabito J.M. et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes // *Diabetes.*– 2007.– Vol. 56.– P. 1718–1726.
27. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA.*– 2002.– Vol. 288.– P. 2709–2716.
28. Lundbye J.B., Thompson P.D. Statin use in metabolic syndrome // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2005.– Vol. 7.– P. 17–21.
29. Malik S., Wong N. D., Franklin S.S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (10).– P. 1240–1245.
30. Matfin G. Challenges in developing therapies for the metabolic syndrome // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*– 2007.– Vol. 7, N 4.– P. 152–156.
31. Matsushita K., Yatsuya H., Tamacoshi K. et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2006.– Vol. 26.– P. 871–878.
32. Meighs J.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W. et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study // *Diabetes.*– 1997.– Vol. 46.– P. 1594–1600.
33. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Trends. Endocrinol. Metab.*– 2000.– Vol. 11.– P. 212–217.
34. Nisoli E., Falcone S., Tonello C. et al. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*– 2004.– Vol. 119.– P. 16507–16512.
35. Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation.*– 2001.– Vol. 103.– P. 1057–1063.
36. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107.– P. 671–674.
37. Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats // *J. Nutr.*– 2012.– Vol. 142 (6).– P. 1026–1032.
38. Pare A., Dumont M., Lemeieux E. et al. Is the relationship between adipose tissue and waist girth altered by weight loss in obese men? // *Obes. Res.*– 2001.– Vol. 9.– P. 526–534.
39. Pflutzner A., Marx N., Lubben G. et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycaemic control: Results from the pioneer study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1925–1931.
40. Reaven G.M. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.*– 1988.– Vol. 37.– P. 1595–1607.
41. Reaven G.M. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome // *Diabetes. Care*– 2004.– Vol. 27.– P. 1011–1012.
42. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*– 2003.– Vol. 88, N 6.– P. 2399–2403.
43. Ridker P.M., Cannon C.P. Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 20–28.
44. Roberts A.W., Thomas A., Rees A., Evans N. Peroxisome proliferator – activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions // *Curr. Opin. Lipidol.*– 2003.– Vol. 14.– P. 567–573.
45. Sakaida I., Okita K. The role of oxidative stress in NASH and fatty liver model // *Hepatol. Res.*– 2005.– Vol. 33.– P. 128–131.
46. Sartipy P., Loskutoff D.J. Monocyte Chemoattractant protein 1 in obesity in insulin resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*– 2003.– Vol. 100.– P. 7265–7270.
47. Schaefer A.J., McNamara J.R., Asztalos B.F. et al. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein – associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects // *Am. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 95.– P. 1025–1032.
48. Schneider C.A. Improving macrovascular outcomes in type 2 diabetes: outcome studies in cardiovascular risk and metabolic control // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2006.– Vol. 22 (Suppl. 2).– P. 15–26.
49. Schupp M. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma activity // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 2054–2057.
50. Sharma A.M., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and adipose tissue-understanding obesity related changes in regulation of lipid and glucose metabolism // *J. Clin.*

- Endocrinol. Metabol.– 2007.– Vol. 92, N 2.– P. 386–395.
51. Shea S., Aymong E., Zybert P. et al. Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children // *Obes. Res.*– 2003.– Vol. 11.– P. 95–103.
52. Shin M.J., Lee J.H., Jang Y. et al. Insulin resistance, adipokines, and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients: leptin as an 8-epi-prostaglandin F2alpha determinant // *Metabolism.*– 2006.– Vol. 55.– P. 918–922.
53. Sowers J.R., Frolinich E.D. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease // *Med. Clin. North. Am.*– 2004.– Vol. 88.– P. 63–82.
54. Sutherland W.H.F., Manning P.J., Walker R.J. et al. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects // *Obesity.*– 2007.– Vol. 15.– P. 386–391.
55. Taittonen L., Uhari M., Nuutinen M. et al. Insulin and blood pressure among healthy children // *Am. J. Hypertens.*– 1996.– Vol. 9.– P. 193–199.
56. Tiikkainen M., Tamminen M., Hakkinen A.M. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes // *Obes. Res.*– 2002.– Vol. 10.– P. 859–867.
57. Tomlinson J.W., Finney J., Hughes B.A. et al. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5 α -reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss // *Diabetes.*– 2008.– Vol. 57.– P. 1536–1543.
58. Tirathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes.*– 2003.– Vol. 52.– P. 2882–2887.
59. Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPRA α) activation increases adiponectin receptor and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPRA α , γ , and their combination // *Diabetes.*– 2005.– Vol. 54.– P. 3358–3370.
60. Urakawa H., Katsuki A., Sumida Y. et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2003.– Vol. 88.– P. 4673–4676.
61. Vita J.A., Keaney J.F. Jr, Larson M.G. et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 3604–3609.
62. Voros G., Maquoi E., Collen D., Lijnen H.R. Differential expression of plasminogen activator inhibitor, tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha converting enzyme and ADAMTS family members in murine fat teritities // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2003.– Vol. 1625.– P. 36–42.
63. Vozarova B., Weyer C., Hanson K. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion // *Obes. Res.*– 2001.– Vol. 9.– P. 414–417.
64. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.*– 2003.– Vol. 112.– P. 1796–1808.
65. Williams P.T., Hoffman K., La I. Weight-related increases in hypertension? Hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners // *Arterioscler. Thromb. Vask. Biol.*– 2007.– Vol. 27.– P. 1811–1820.
66. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance // *J. Clin. Invest.*– 2003.– Vol. 112.– P. 1821–1830.
67. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.*– 2003.– Vol. 112.– P. 1821–1830.
68. Xu H., Uysal K.T., Bercherer J.D. et al. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity // *Diabetes.*– 2002.– Vol. 51.– P. 1876–1883.
69. Ye X., Yu Z., Li H. et al. Distribution Of C-reactive protein in its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 – P. 1798–1805.
70. Yu R., Kim C.-S., Kwon B.-S., Kawada T. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice // *Circ. Res.*– 2006.– Vol. 14.– P. 1353–1362.

Надійшла 19.06.2013 р.

Метаболический синдром: механизмы развития, значимость как фактора сердечно-сосудистого риска, принципы диагностики и лечения

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Представлены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной основным патогенетическим механизмам метаболического синдрома (МС) и его роли в развитии сердечно-сосудистой патологии. Освещены проблемные аспекты в диагностике синдрома инсулинорезистентности и в определении его распространенности среди населения. Подробно описаны патогенетические взаимосвязи между компонентами МС, патологическое влияние каждого из них и значимость их сочетания. Особое внимание уделено системному воспалению низких градаций, как одному из возможных факторов развития и прогрессирования синдрома инсулинорезистентности. Рассмотрены возможные терапевтические подходы с учетом патогенетической основы МС. Очевидной остается необходимость углубленного изучения механизмов МС, что помогло бы сформировать более эффективные подходы к коррекции метаболических нарушений и предупреждению развития клинически выраженных форм ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление, цитокины.

Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment

V.M. Kovalenko, T.V. Talayeva, A.S. Kozliuk

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article reviews contemporary data regarding main mechanisms of the development of metabolic syndrome (MS) and its role as a predictor of cardiovascular diseases. Pathogenetic relationships between components of MS, their separate and combined action, are described in details. Special attention is paid to low intensity systemic inflammation as a possible cause-factor of development and progression of MS. Besides, a review of pathogenetic treatment methods is provided. It is obvious that further investigations may be helpful in formation of new effective approaches in correction of metabolic disorders and prevention of clinical manifestation of coronary artery disease.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, chronic systemic inflammation, cytokines.