

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-008.6

Ю.И. Строев, М.В. Цой, Л.П. Чурилов, А.Н. Шишкин

КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. ЧАСТЬ 1. КРИТЕРИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Метаболический синдром (МС) — это своеобразный «перекресток» патохимии, когда сочетаются нарушения обмена липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, белков, воды и электролитов. Эта проблема в современной медицине — и своего рода «перекресток мнений», вызвавший только с 1988 г. по настоящее время свыше 5 тыс. публикаций в мировой литературе. Идут жаркие дискуссии об оптимальных критериях синдрома, о роли различных генетических особенностей в его этиологии, о возможном общем патогенетическом звене, порождающем сочетанные метаболические нарушения, о целесообразности использования данного диагноза в целях оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и о конституциональном характере МС.

С начала XXI в. МС стал едва ли не самой изучаемой формой патологии, интересующей врачей практически всех специальностей (терапевтов, эндокринологов, кардиологов, нефрологов, гепатологов, офтальмологов, хирургов и др.). МС — основа развития инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД), а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые на сегодня являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира. Представления о метаболическом синдроме подошли в настоящее время к кризису, связанному с «перепроизводством» непрерывно обновляющейся информации о его возможных проявлениях и с отсутствием общепринятой доказанной концепции его патогенеза.

В связи с этим есть тенденция трактовать МС как «метаболический симптомокомплекс» без общей этиологии или, напротив (в связи с его широкой распространенностью в популяции), видеть в нем своего рода пограничный вариант конституции индивидов, т.е. своеобразный «метаболический диатез». У теоретиков и клиницистов нет единого понимания МС: так, в недавней монографии Н.А. Беляков [1] указывает, что само понятие «синдром» ограниченно применимо в данном случае и справедливее было бы говорить о «хроническом метаболическом дисбалансе».

В данном обзоре авторы решили дать читателю возможность *постоять и подумать на этом перекрестке*.

История изучения МС. Исследователи уже давно обратили внимание на связь между артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и атеросклерозом (АСК). Современные представления о МС во многом основаны на исследованиях СД в начале XX в. В классическом учебнике Г. Штрюмпеля [2] читаем: «...если артериосклероз появился уже в более раннем возрасте, примерно около 40–50 лет или еще раньше, то необходимо всегда искать особые обстоятельства, которые могли бы обусловить поразительно раннее появление изменений сосудов. Здесь играют роль *внутренние* (конституциональные) причины и *внешние* (эктогенные) вредные моменты. За наличие конституциональных причин говорит влияние *наследственности*... Очень интересна наследственная связь между артериосклерозом, подагрой, диабетом и, пожалуй, также конституциональной тучностью. Все эти болезненные состояния, по-видимому, сродны друг другу, причем сущность сродства их совершенно неясна. Одновременное существование артериосклероза и *подагры*, равно как артериосклероза и *диабета*, наблюдается нередко. При этом в большинстве случаев остается невыясненным, не представляют ли оба болезненных состояния последствия одной конституциональной аномалии или же подагра повела к артериосклерозу или артериосклероз к диабету...»

В 1922 г. основатель ленинградской школы терапевтов Г.Ф. Ланг [3] отметил частое сочетание гипертонической болезни (ГБ) с СД, АСК, ожирением и расстройствами пуринового обмена. Сочетание АГ, гипергликемии и гиперурикемии было описано в 1923 г. и шведским врачом Э. Кюлином [4]. Частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии, ожирения и АГ находили и описывали в своих публикациях классик отечественной терапии А.Л. Мясников и патоморфолог Д.М. Гротель [5]. В 1931 г. в Вене выдающийся австрийский эндокринолог В. Фальта и его коллега Р. Боллер [6] обратили внимание на существование *инсулинчувствительной* и *инсулинрезистентной* форм СД. Вскоре британский диабетолог Г.П. Химсуорт [7] предложил нагрузочный тест, при котором обследуемым лицам глюкоза вводилась перорально, а инсулин — внутривенно. Таким образом, он установил, что у молодых лиц худощавого телосложения чувствительность к инсулину была такой же, как у лиц без СД, в то время как у лиц среднего возраста с избыточной массой тела к вводимому внутривенно инсулину отмечалась выраженная резистентность.

Так сформировалось представление о снижении чувствительности к инсулину при тучности и о самом феномене *инсулинорезистентности*. В 1947 г. Дж. Вор [8] обратил внимание на то, что ожирение мужского типа (андроидное, абдоминальное, «яблочное») чаще встречается у лиц с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Годом позже, в 1948 г., возможность развития АГ на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии показал выдающийся советский терапевт Е.М. Тареев [9]. В монографии «Гипертоническая болезнь» он прямо отмечал: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с нарушением белкового обмена, с застоем крови продуктами неполного метаморфоза — холестерином, мочевой кислотой...»

В 1960–1965 гг. Р. Ялоу и С. Берсон [10, 11], разрабатывая радиоиммунологическое определение гормонов, впервые объективно доказали, что ожирение часто сочетается с *гиперинсулинемией* и *инсулинорезистентностью*, и высказали идею о том, что именно ожирение, протекающее как с СД, так без него, является причиной инсулинорезистентности.

Бурный рост в мире заболеваемости СД, ГБ и АСК во второй половине XX в. стал причиной «рецидива» научного интереса к проблеме взаимоотношения перечисленных заболеваний.

Дж. М. Ривен [12] в начале 60-х гг. минувшего столетия высказал мысль о том, что в основе АСК, СД, АГ и ожирения «может лежать общий фундаментальный дефект». А в 1966 г. французский врач Ж.-П. Камю [13], «реанимировав», по сути, забытые труды цитированных выше российских медиков, ввел в практику медицины новое понятие — «*метаболический трисиндром*», описав у одного больного сочетание гиперлипидемии, СД 2-го типа и подагры. Двумя годами позже Х. Менерт и Х. Кульман [14] выявили подобные метаболические нарушения при АГ и СД, предложив новый термин — «*синдром изобилия*». Современный термин, определяющий сочетание указанных выше заболеваний, — «МС» — ввели в 1980 г. в ГДР М. Ганефельд и В. Леонгардт [15].

Несмотря на то что некоторые звенья патогенеза этого синдрома были давно установлены и изучены (в частности, роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии), в теориях его происхождения до сих пор остаются белые пятна. Это явилось поводом к рождению очередного термина — «*синдром Х*» [12], который, на наш взгляд, не совсем удачен, так как в медицине уже существуют несколько «синдромов Х». Например, этот термин применяют для обозначения одного из вариантов ишемической болезни сердца.

Подход, предложенный Дж. М. Ривеном, основывался на достигнутых к середине 80-х гг. прошлого века более глубоких знаниях в области клинической биохимии. Поэтому «синдром Х», по версии автора, включал *периферическую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, пониженную толерантность к глюкозе, дислипидемию (в основном гипертриглицеридемию и гипо- α -холестеринемию), а также артериальную гипертензию*.

Дж. М. Ривен специально подчеркивал, что этот синдром может возникать у лиц с нормальной массой тела, и поэтому даже не включил ожирение в список его проявлений. Учитывая, что перечисленные заболевания по отдельности и вместе прогностически неблагоприятно сказываются на продолжительности последующей жизни, Н. Каплан [16] пошел дальше, придумав мрачноватый термин — «*смертельный квартет*», который объединяет *ожирение* (особенно верхней половины туловища — андрондное) с *низкой толерантностью к углеводам, гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией*. Сочетание «синдрома Х» и приступов апноэ во сне стали называть «*синдром Z*» [17].

В 1991 г. австралиец П. Циммерт [18] предложил включить в синдром Х центральное ожирение и заменить его термином «*синдром инсулинорезистентности*», а еще лучше — вернуться к термину немецких авторов «МС». Но в США продолжает широко употребляться термин «*синдром инсулинорезистентности*», в частности, по рекомендации Американского общества практикующих эндокринологов.

В своей недавней статье Дж. М. Ривен [19] специально разделяет эти два понятия, указывая на то, что МС — всего лишь удобный клинический инструмент в руках врачей и его прогностическая цель — выявить лиц с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Синдром же инсулинорезистентности — это патогенетически обоснованный термин, используемый для обозначения закономерного комплекса нарушений и связанных с ними клинических исходов у лиц с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией.

Инсулинорезистентность, в понимании Дж. М. Ривена [20], — не болезнь, а скорее предболезнь, т.е. *diatesis*, пограничная аномалия конституции, которая (при наличии гиперкалорийного питания и определенного образа жизни) заметно повышает вероятность развития нарушений толерантности к глюкозе, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, гемодинамических нарушений (включая АГ), нарушений в системе фибринолиза и коагуляции и т.д. [21]. В 1998 г. ВОЗ [22] рекомендовала к использованию

именно европейский термин «МС», так как результаты исследований показали, что инсулинорезистентность не является причиной всех компонентов метаболического синдрома и патогенез последнего не сводится только к ней.

Эпидемиология МС. Распространенность МС в разных популяциях колеблется от 5 до 30%. Дж.М. Ривен [12] считает, что на сегодня в мире 25% лиц среднего возраста имеют инсулинорезистентность и как следствие ее — МС. Синдром несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В США, по данным Э.С. Форд с соавт. [23], он с учетом возраста присутствует в среднем у 23,7% лиц, а в группе старше 60 лет — у 43,5%. Однако МС не должен восприниматься как мужское заболевание, хотя его и связывают с гиперандрогенизмом и симпатикотонией [17]. Установлено, что его частота среди женщин в Иране (43%), Омане (25%) и Турции (40%) выше, чем среди мужчин (25, 20 и 28% соответственно). У афроамериканцев распространенность МС среди женщин более чем наполовину выше, нежели у мужчин, а среди латиноамериканок — на четверть выше, чем у мужчин той же расы. Самой пораженной этнической группой, по данным ВОЗ, являются американские индейцы, особенно — племена пима, среди которых частота МС у женщин доходит до 58% и превышает ее у мужчин (44%). В начале нынешнего столетия выяснилось, что пораженность МС среди женщин растет более быстрыми темпами, чем среди мужчин. Не случайно недавно вышедшая монография Н.А. Белякова и соавт. [1] так и озаглавлена: «Метаболический синдром у женщин».

В Финляндии и Швеции МС наблюдается у 10–15% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, у 42–64% лиц с гипергликемией натощак и у 78–84% лиц с ИНСД [24]. Подробные данные о частоте МС в России приводятся в монографии В.А. Алмазова с соавт. [25] и Н.А. Беляковым и С.Ю. Чубриевой в недавно опубликованном руководстве «Ожирение» [26]. Всего в мире более 310 млн лиц с МС, и их число, согласно существующим тенденциям, превысит к середине текущего столетия полмиллиарда. Вероятность развития МС существенно повышается с возрастом.

Не исключено, что факторы риска, связанные с инсулинорезистентностью, могут воздействовать на организм при наличии предсуществующей конституционально-генетической основы с детства, например, при *гипоталамическом синдроме пубертатного периода* (ожирение с розовыми стриями) — самой частой эндокринной патологии у подростков, *которую мы трактуем как возможную предтечу классического МС* [27].

Развитию МС способствуют как не исправимые (генетические, демографические — пол, возраст), так и исправимые (употребление большого количества жирной пищи, гиподинамия–гипокинезия, стрессы, алкоголь, курение) факторы [28]. Тесно связаны с формированием МС количество и эндокринная активность висцерального жира. Ориентировочным скрининговым показателем висцерального ожирения служит окружность талии [29].

Многие авторы [23, 29, 30] настаивают, что МС значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (в 3 раза) и риск смерти от них (в 2 раза), а также повышает риск развития СД (в 5 раз).

Но в последнее время появились исследования, показавшие, что риск, связанный с МС, не превышает суммарного дополнительного риска сердечно-сосудистой патологии, порождаемого каждым из входящих в него нарушений. На этом основании Б. Кан с соавт. [31] в специальном совместном заключении Европейской и Американской диабетических ассоциаций значимость МС в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ставят под сомнение и критикуют даже саму необходимость использования в широкой практике этого диагноза, впрочем, по-прежнему входящего в Международную классификацию болезней.

Критерии МС. В последние годы понятие «МС» все время расширяется. В него теперь включают (или с его патогенезом увязывают) не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемию, микроальбуминурию, гипертрофию миокарда, повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, дисфункцию эндотелия со снижением продукции окиси азота (NO), повышение концентраций некоторых реагентов острофазного ответа, активности ингибиторов тканевого активатора плазминогена, активацию симпатической нервной системы, гиперандрогенизм и аномалии продукции некоторых регуляторных пептидов адипоцитарного происхождения — *липокинов* [32]. В табл. 1 приводятся метаболические и функциональные показатели, а также расстройства, связываемые разными авторами с МС.

Таблица 1

Лабораторно-диагностические признаки МС

Метаболические и функциональные параметры	Проявления метаболических и функциональных нарушений
Нарушения углеводного обмена	Нарушенная толерантность к глюкозе, или СД 2-го типа
Нарушения липидного обмена	Повышение содержания висцерального жира (по данным МРТ). Увеличение концентрации апо-В-ЛП. Снижение концентрации апо-А-1-ЛП. Появление ЛПНП и ЛПВП малой плотности. Повышение концентрации апопротеина С III. Гипертриглицеридемия
Тромбогенные факторы	Повышение фибриногена. Повышение ингибитора активатора плазминогена I типа. Повышение вязкости крови
Реактанты острофазного (преиммунного) ответа и липокины крови	Повышение ИЛ-6. Повышение кахексина. Повышение резистина. Повышение С-реактивного белка. Повышение белка-стимулятора ацилирования. Гиперлептинемия. Снижение адипонектина
Дисфункция сосудистой стенки	Микроальбуминурия. Повышение продукции несимметричного изомера диметиларгинина. Снижение продукции NO. Увеличение экспрессии молекул клеточной адгезии
Прочие метаболические и функциональные расстройства	Артериальная гипертензия. Гиперурикемия. Повышенное образование свободных радикалов и липоперекисей. Снижение прессорного натрийуреза и тенденция к задержке в клетках катионов натрия и кальция. Гомоцистинемия. Неалкогольное ожирение печени. Синдром поликистозных яичников. Лейкоцитоз. Приступы обструктивного апноэ во сне. Контрактура Дюпюитрена

Наиболее авторитетные исследования *критериев МС* принадлежали группе экспертов ВОЗ [22] и Третьему докладу Экспертной группы национального совета США по определению, оценке и лечению гиперхолестеринемий у взрослых [33]. Эти определения не полностью согласовывались между собой. Эксперты ВОЗ подчеркивали роль нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности, эксперты АТР III — роль нарушений липидного метаболизма и критерии состояния жировой ткани. Ввиду укрепления липокиновой теории патогенеза МС и по организационно-практическим причинам, изложенным в недавнем критическом обзоре [31], Международной диабетической федерации [34] пришлось выработать согласованный и приемлемый для применения в разных этнических популяциях «*общемировой консенсус по критериям МС*» (табл. 2).

Таблица 2

Современные критерии МС*

ВОЗ	АТР III	МДФ
ГЛАВНЫЙ КРИТЕРИЙ: <i>СД 2-го типа или повышенный уровень глюкозы натощак, или нетолерантность к глюкозе, или инсулинорезистентность, верифицированная с помощью клэмп-теста Р.А. де Фронто (1979).</i> ПЛЮС ЛЮБЫЕ ДВА из следующих признаков: – соотношение окружностей талии и бедер больше 0,90 м для мужчин и больше 0,85 м для женщин; – триглицериды сыворотки более 1,7 мМ/л, либо холестерин ЛПВП меньше 0,9 мМ/л для мужчин и меньше 1,0 мМ/л для женщин; – артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст.; – микроальбуминурия выше 20 мкг/мин либо соотношение альбумин/креатинин мочи более 30	ЛЮБЫЕ ТРИ И БОЛЕЕ из следующих признаков: – окружность талии больше 102 см для мужчин и больше 88 см для женщин; – триглицериды сыворотки больше 1,7 мМ/л; – артериальное давление выше 130/85 мм рт. ст.; – холестерин ЛПВП меньше 1,0 мМ/л для мужчин и меньше 1,3 мМ/л для женщин; – глюкоза сыворотки крови натощак больше 5,6 мМ/л	ГЛАВНЫЙ КРИТЕРИЙ: <i>центральное ожирение, подтвержденное у европеоидов окружностью талии от 94 см для мужчин и от 80 см для женщин</i> (для иных рас применяются поправки по специальной таблице, с отсчетом от меньших окружностей). ПЛЮС ЛЮБЫЕ ДВА из следующих критериев: – триглицериды сыворотки от 1,7 мМ/л или специальное лечение гипертриглицеридемии; – холестерин ЛПВП меньше 1,03 мМ/л для мужчин и меньше 1,29 мМ/л для женщин или специальное лечение гипоальфалипопroteinемии; – систолическое АД от 130 мм рт. ст. или диастолическое АД от 85 мм рт. ст. либо специальное лечение артериальной гипертензии; – глюкоза сыворотки крови натощак от 5,6 мМ/л либо ранее установленный диагноз СД 2-го типа

* ВОЗ — Доклад группы экспертов ВОЗ, 1999; АТР III — Третий доклад Экспертной группы национального совета США по определению, оценке и лечению гиперхолестеринемий у взрослых, 2001; МДФ — Согласованный всемирным консенсусом определение Международной диабетической федерации, 2005.

Согласно Н.А. Белякову с соавт. [1], следует выделять обменный, системный и пазологический уровни структуры МС, отделяя при этом вторичные заболевания и осложнения (такие как ИБС и ХПН) от СД, АГ, атеросклероза и синдрома поликистозных яичников, которые составляют первичную пазологическую тетраду МС у женщин. Эти авторы указывают, что «МС — это совокупность нарушений гормональной регуляции углеводного, жирового, белкового и других видов обмена под действием внешних и внутренних факторов с характерным развитием СД 2-го типа, гипертонической болезни, ожирения, атеросклероза и последующих осложнений, преимущественно ишемического генеза».

По мнению Дж.М. Ривена [20], МС объединяет в первую очередь следующие клинические и метаболические расстройства:

- абдоминальное ожирение (*андроидное, гипертрофическое, «яблочное»*);
- инсулинорезистентность и/или гиперинсулинемия;
- нарушение толерантности к глюкозе (*ИНСД 2-го типа*);
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- нарушение гемостаза;
- гиперурикемия;
- микроальбуминурия.

Предложено считать МС *полным*, когда инсулинорезистентность проявляется всем комплексом нарушений, или *неполным*, когда инсулинорезистентность сочетается не со всеми составляющими этого синдрома.

Этиология МС. Существует несколько важных *генетических предпосылок* МС и ряд *эколого-гигиенических факторов*, играющих пороговую роль для развития этого аддитивно-полигенного синдрома.

В каком-то смысле массовое появление МС, ставшего проблемой здравоохранения во второй половине XX в., можно интерпретировать как реакцию человечества на переход к относительно малоподвижному и избыточному образу жизни. По классической гипотезе Дж.В. Нила [35], многие тысячелетия эволюция человека проходила в условиях давления естественного отбора в пользу закрепления *«генов бережливости»*, обеспечивавших повышенную живучесть и экономное расходование энергетического сырья в условиях дефицита еды и подвижного образа жизни крестьян, охотников, собирателей. К этому можно добавить, что климатические факторы тропиков и субтропиков, где сформировался человек, способствовали закреплению аллелей, сберегающих натрий в условиях напряженной адаптации к перегреванию.

Не следует забывать о *«теории узкого горла»*, принимаемой многими антропологами и согласующейся с данными об ограниченном полиморфизме митохондриальных генов. Согласно ей, все ныне живущие люди — потомки весьма ограниченной по размеру группы кроманьонцев, выживших в наиболее экстремальный период, связанный с пищевым дефицитом (Хавеллз У.У., Уилсон А.К., 1987 — цит. по [62]).

По Дж.В. Нилу [35], в новую эпоху именно то, что обеспечивало популяционную адаптацию к голоданию и перерасходу калорий, стало бременем «цивилизованного» человека. Эпидемиология МС свидетельствует о том, что его «вспышки» возникают во 2–3-м поколениях индивидов в сообществах, испытывающих резкую ломку колониально-аграрных стереотипов существования и урбанизацию с повышением уровня жизни, например в ранее отсталых, но быстро богатящихся странах в результате эксплуатации

своих природных ресурсов (тенденция «From West — to the rest»). Известно, что одним из новых центров пандемии МС стал Ближний Восток и страны-цувориши района Персидского залива [36].

Несмотря на то что единый генетический маркер МС в рамках полиэтиологического подхода к МС как конституциональному диатезу еще не определен, ряд генов, сцепленных с повышенной вероятностью развития МС или обуславливающих сниженную толерантность к пищевой нагрузке, перечисляются ниже.

Генетические дефекты инсулинового рецептора в хромосоме 19. Их известно более 50, причем у одного индивида они могут сочетаться, вызывая не только (и не столько!) снижение количества рецепторов на клетках, сколько снижение их аффинитета к гормону [37], нарушение экспрессии их полипептидных цепей, уменьшение тирозин-протеинкиназной активности пострецепторного механизма, ускоренную деградацию рецепторов. Снижение эффективности информационного действия инсулина ведет к компенсаторной гиперинсулинемии и/или гипергликемии, что способствует развитию прочих компонентов МС. По-видимому, мутации гена инсулинового рецептора — не основная причина инсулинорезистентности в популяции [38].

Генетический дефект хромосомы 15q, обуславливающий пострецепторную мультигормональную резистентность при синдроме поликистозных яичников. У пациенток сочетаются *инсулинорезистентность* типа А с *acanthosis nigricans*, гиперандрогенизмом, гиперинсулинемией, гиперпролактинемией и гиперлептинемией и развивается МС. Данное нарушение имеет довольно высокую частоту в популяциях [39].

Ген белка — переносчика длинноцепочечных свободных жирных кислот в хромосоме 4. Данный ген экспрессирован в тонком кишечнике и печени, и его мутации, широко распространенные в популяциях, связаны с инсулинорезистентностью, повышением уровня СЖК в крови, их ускоренным окислением и всасыванием, а также риском развития МС [40, 41]. Один из дефектов у крыс SHR, воспроизводящих эссенциальную гипертензию и другие компоненты МС человека, находится как раз в хромосоме 4.

Возможно, что при МС, как и при наследственной гиперлипотеидемии IV типа, имеется усиленное превращение углеводов в жиры гепатоцитами, что связано *с малой чувствительностью печеночной фосфофруктокиназы* к обратному ее ингибированию продуктами этого синтеза.

Ген β_3 -адренорецептора. Как показано Э. Гарсиа-Руби с соавт. [42], а позже А.В. Жуковой с соавт. [43], мутация Trp64Arg в гене β_3 -адренорецептора может играть определенную роль в формировании нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. При этом снижается активность гормонозависимой липазы и липолиз требует компенсаторной гиперактивности симпатoadреналового механизма, которая достигается под воздействием лептина и инсулина, но провоцирует АГ, гиперлептинемию и гиперинсулинемию. Сниженный липолитический эффект катехоламинов на адипоциты — характерная черта крыс SHR, на которых получена генетическая модель неполного МС [44].

Инсулинорезистентность может обуславливаться *наследственным изменением структуры глюкозопереносящего белка GLUT 1* [45], а также *уменьшением концентрации глюкозного переносчика GLUT 4* в жировой ткани при нормальном его содержании в скелетных мышцах [46].

Получены данные о связи между формированием инсулинорезистентности и высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы. В качестве маркеров предрасположенности рассматриваются полиморфные гены-кандидаты, продукты экспрессии кото-

рых могут влиять на активность этой системы, в частности, *ген ангиотензинконвертазы и ген ангиотензиногена* [47, 48]. Однако роль ренин-ангиотензиновой системы в развитии артериальной гипертензии при СД останется сомнительной до тех пор, пока не появятся данные о развитии АГ при длительной гиперинсулинемии, свойственной *органическому гиперинсулинизму* — инсулиноме. Возможно, гипертензивное действие оказывает не столько гиперинсулинемия, сколько сопутствующая ей высокая продукция гормона амилина.

Значительную роль в формировании МС у индивидов, предрасположенных к нему, играет гиперактивность гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы и симпатoadреналовых реакций. Гиперкортизолемиа и симпатикотония создают предпосылки для усугубления инсулинорезистентности, свойственной МС, снижают выработку адипонектина. Андроидное центрипетальное ожирение при МС похоже на таковое при гиперкортицизме и ювенильном диспитуитаризме, когда отмечаются АГ и снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарного аппарата к обратному ингибирующему кортикостероидному сигналу [49]. В этой связи важно, что у ряда больных с МС имеются *генетические дефекты в 5-м локусе гена глюкокортикоидного рецептора*, снижающие чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гиперкортицизму [50]. Отмечены и особенности полиморфизма генов рецепторов дофамина и лептина, связанные при МС с гиперактивностью симпатической нервной системы [25].

Мембранно-транспортная теория патогенеза нарушений, формирующих МС, придает ключевое значение в его развитии *генетическим особенностям мембранных белков — противопереносчиков ионов* [32]. Нарушение трансмембранного обмена $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, оцениваемого по $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -противотранспорту, является генетическим маркером, связанным с развитием ГБ. При наличии сверхэкспрессивного гена SRC9A1, управляющего натрий-протонным противопереносчиком, возникает внутриклеточное накопление Na^+ и Ca^{2+} , увеличение чувствительности клеток к действию ангиотензина и норадреналина, формируется АГ. Инсулин способствует экспрессии этого гена, а крысы SHR, развивающие спонтанно АГ и другие компоненты МС, обладают генетическим дефектом данного белка. Очевидно, системные мембранные нарушения присутствуют и при МС. Так, при полном МС И.А. Романенко с соавт. [51] обнаружили предельно низкие значения пластичности мембран эритроцитов и наиболее крупные размеры клеточных агрегатов. В 6,8% случаев популяция патологических эритроцитов была представлена мишеневидными, фрагментированными и каплеобразными формами, а переходные формы эритроцитов выявлялись в 46,9% случаев. При исследовании красной крови у больных СД 2-го типа Ю.И. Строевым с соавт. [52] выявлено статистически высоко достоверное ($p < 0,001$) уменьшение объема эритроцитов при наличии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что может иметь мембранно-генетические предпосылки.

Ген ADD1/SREBP1 влияет одновременно на дифференцировку фибробластов в липоциты, экспрессию рецепторов ЛПНП и на синтез жирных кислот и стероидов в печени, что позволило К. Йокояме с соавт. [53] связать его полиморфизм с предрасположенностью к МС. Продукт гена опосредует влияние СЖК и инсулина на липогенез.

Генетические расстройства, вызванные полиморфизмом генов субстратов инсулинового рецептора IRS-I и IRS-II, гликогенсинтетазы, глюкокиназы, гормоночувствительной липазы, липопротеиновой липазы, ферментов, способствующих превращению углеводов в липиды, а также гены, связанные с преобладанием быстрых красных гликолитических мышечных волокон, также могут вносить вклад в формирование предрасположенности к МС. Так, при МС и СД 2-го типа К.Ф. Петерсен с соавт. [54] обнару-

жили наследственный митохондриальный дефект окислительного фосфорилирования в мышцах, способствующий снижению окисления СЖК и жировой дистрофии мышечных волокон.

Ген адипонектина в хромосоме 3q связан с развитием МС и СД 2-го типа, его мутации нарушают продукцию и мультимеризацию данного коллагеноподобного липокина, что способствует инсулинорезистентности, стеатозу печени, атеросклерозу и СД [54].

В 2006 г. Nan-ping Wang [55], Shu-feng Chen et al. [56] и Youfei Guan [57] сообщали о связи полиморфизма по гену 1 α -коактиватора γ -рецептора пероксисомального пролифератора и генам других метаболических ядерных рецепторов с развитием МС и нарушений липидного обмена в популяции китайцев.

Очевидно, при формировании аддитивно-полигенного наследования МС с пороговым эффектом имеется *пермиссивное действие продуктов разных генов*, сцепленных с риском МС. Так, инсулинорезистентность могла бы быть компенсированной, если бы не генетические ограничения ответа В-клеток островков Лангерганса на гипергликемию; гиперинсулинемия не давала бы АГ, если бы не наличие сверхэкспрессивных аллелей натриево-водородного насоса; МС не влиял бы столь тромбогенно на сосудистую стенку, если бы не дефицит продукции адипонектина и т.д.

В этиологии МС роль выявляющих пороговых факторов играют особенности взаимодействия предрасположенных к нему индивидов со средой, включая гиперкалорийное, обогащенное жирами и легкоусвояемыми углеводами питание, злоупотребление алкоголем, курение сигарет, гиподинамию, дефицит пищевых антиоксидантов [58]. Большое значение среди эпигенетических предпосылок развития МС придают внутриутробной гипотрофии и недоношенности [59]. Считается, что эти факторы могут сформировать у индивида «бережливый фенотип», предрасполагающий в анамнезе к инсулинорезистентности, АГ и ожирению [60]. Так как при МС важную роль играют цитокины, в том числе — характерные для ответа острой фазы и хронического воспаления [61], не исключено, что в будущем обнаружатся этиологические флогогенные агенты, побуждающие лимфоциты их вырабатывать, например аутоантитела или не идентифицированные пока латентные инфекции.

По-новому оценивается роль хронического стресса в этиологии МС. По Г.Т. Крусосу [63], при стрессе кортиколиберин, кортизол и симпатические нервные сигналы способствуют подавлению продукции соматотропина и гормона роста. Дефицит гормона роста растормаживает гипертрофию и гиперплазию висцеральных адипоцитов, причем кортизол способствует переходу липидов в висцеральный жир. Если при этом наступает дистресс и снижается продукция половых стероидов, то исчезает их сдерживающий эффект на развитие висцерального ожирения. Не случайно гиперкортицизм как при болезни Иценко–Кушинга, так и при других заболеваниях, связанных с перенапряженной и нарушенной стрессорной адаптацией (юношеский диспитуитаризм), имеет так много общих с классическим МС признаков [27].

Эксперименты Т.Г. Крусоса на макаках-циномольгусах подтвердили, что хронический стресс с исходом в стадию истощения моделирует инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, характерные для МС. Это позволяет включить МС в число «болезней цивилизации», т.е. заболеваний, для которых, по Г. Селье [64], роль главного фактора риска играет хронический стресс, превышающий адаптационные ресурсы гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы.

Вопросы патогенеза и патогенетически обоснованного лечения МС найдут свое отражение в следующей части данного обзора.

Summary

Stroyev Yu.I., Tsoy M.V., Churilov L.P., Shishkin A.N. Classic and Modern Concepts of the Metabolic Syndrome. Part 1. Criteria, Epidemiology, Etiology.

The first part of review is dedicated to systematic description of the history of metabolic syndrome concept. The definitions, epidemiology, criteria, etiology and risk factors of this disorder, as well as newest contribution in the Pathophysiology of metabolic syndrome are reviewed. The original authors' hypothesis on the role of certain cytokines in the mechanisms of metabolic syndrome and related disorders is included.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, gout, lipokines.

Литература

1. *Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В.* и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). СПб., 2005.
2. *Штрюмпель Г.* Учебник частной патологии и терапии внутренних болезней. 9-е русск. изд. Пг., 1915.
3. *Ланг Г.Ф.* О гипертонии // Арх. гос. клин. ин-та для усоверш. врачей. Л., 1922. Т. 1. С. 16–66.
4. *Kylin E.* Studies of the hypertension–hyperglycemia–hyperuricemia syndrome (Studien ueber das hypertonie–hyperglykamie–hyperurikamiesyndrom.) // Zentralblatt für Innere Med. 1923. Bd 44. S. 105–127.
5. *Мясников А.Л., Гротель Д.М.* О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена веществ // Тр. X съезда терапевтов СССР. М.; Л., 1926. С. 291–299.
6. *Falta W., Boller R.* Insularer und insulinresistenter diabetes // Klin. Wochenschr. 1931. Bd 10. S. 438–443.
7. *Himsworth H.P.* Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types // Lancet. 1936. Vol. 1. P. 127–130.
8. *Vague J.* La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite // Presse Med. 1947. Vol. 30. P. 339–340.
9. *Тареев Е.М.* Гипертоническая болезнь. М., 1948. 21 с.
10. *Yalow R.S., Berson S.A.* Immunoassay of endogenous plasma insulin in man // J. Clin. Invest. 1960. Vol. 39. P. 1157–1175.
11. *Yalow R.S., Glick S.M., Roth J., Berson S.A.* Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965. Vol. 131. P. 357–373.
12. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
13. *Camus J.-P.* Goutte, diabete, hyperlipemie une trisyndrome metabolique // Rev. Rhumat. et Mal. Osteo-articul. 1966. Т. 10. P. 33.
14. *Mehnert H., Kuhlmann H.* Hypertonie und Diabetes mellitus // Dtsch. Med. J. 1968. Vol. 19. P. 567–571.
15. *Hanefeld M., Leonhardt W.* Das metabolische Syndrome // Dtsch. Gesundh. Wes. 1980. Bd 36. S. 545–551.
16. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose, intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. 1989. Vol. 149. P. 1514–1520.
17. *Сергеев А.И., Голиков А.П., Пель В.И., Белянская Е.В.* Инсулинорезистентность и метаболический синдром. СПб., 2005. 32 с.
18. *Zimmet P.* Challenges in diabetes epidemiology: From West to the rest. Kelly West Lecture 1991 // Diabetes Care. 1992. N 15. P. 232–252.
19. *Reaven G.M.* The Metabolic Syndrome or the Insulin Resistance Syndrome?: Different Names, Different Concepts and Different Goals // Endocrin. Metab. Clin. N. Amer. 2004. Vol. 33. P. 283–303.
20. *Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 374–381.
21. *Казека Г.Р.* Метаболический синдром // Врачебный практикум. Новосибирск, 2002. 50 с.
22. *Alberti K.G., Zimmet P.Z.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Pt 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. 1998. Vol. 15. P. 539–553.
23. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Healthand Nutrition Examination Survey // JAMA. 2002. Vol. 287. P. 356–359.
24. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T.* et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 683–689.
25. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб., 1999. 202 с.
26. *Беляков Н.А., Чубриева С.Ю.* Метаболический синдром // Ожирение / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. СПб., 2003. С. 96–119.
27. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю.* О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный X-синдром // Бюллетень НИИ кардиологии имени В.А. Алмазова. Т. II. 2004. № 1. С. 229.

28. Бутрова С.А. Метаболический синдром и роль абдоминального ожирения в его развитии (вопросы патогенеза, проявления, современные подходы к лечению) // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И. Дедова. М., 2000. С. 38–43.
29. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 179–184.
30. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 829–34.
31. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal: Joint statement of ADA and EASD // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 1684–1699.
32. Зайчик А.И., Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Понятие о метаболическом синдроме // Патология физиологии. Т. II. Патохимия. Патология физиологии эндокринной системы и метаболизма. 3-е изд. СПб., 2007 (в печати).
33. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
34. International Diabetes Federation // Promoting diabetes care, prevention and a cure worldwide. Backgrounder 1. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P. 1–7. [7 screens, 2nd June 2005]. Available from: www.idf.org.
35. Neel J.V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress» // Amer. J. of Human Genetics. 1962. Vol. 14. P. 353–362.
36. Segal P., Zimmet P. The 1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome // Diabetes Voice. 2005. Vol. 50. N 2. P. 45–47.
37. Падь Ю.Г. Механизмы гиперинсулинемии при сахарном диабете // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер. IV Всерос. конгр. эндокринологов. СПб., 2001. С. 142.
38. Taylor S.I., Cama A., Accili D. et al. Mutations in the insulin receptor gene // Endocr. Rev. 1992. Vol. 13. P. 566–595.
39. Muller-Wieland D., Taub R., Tewari D.S. et al. Insulin-receptor gene and its expression in patients with insulin resistance // Diabetes. 1989. Vol. 38. P. 31–38.
40. Prochazka M., Lillioja S., Tait J.F. et al. Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians // Ibid. 1993. Vol. 42. P. 514–519.
41. Baier L.J., Sacchettini J.C., Knowler W.C. et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation and insulin resistance // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95. P. 1281–1287.
42. Garsia-Rubi E. et al. Trp64Arg variant of the 3-adrenoreceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. 1998. Vol. 83. P. 4002–4005.
43. Жукова А.В., Нефедова Ю.Б., Винник Т.А. и др. Анализ углеводного метаболизма у лиц, страдающих гипертонической болезнью, в зависимости от TRP64ARG полиморфизма β_3 -адренорецептора // Артер. гипертенз. 1999. № 5. С. 19–20.
44. Aitman T.J., Gotoda T., Evans A.L. et al. Quantitative trait loci for cellular defects in glucose and fatty acid metabolism in hypertensive rats // Nat. Genet. 1997. Vol. 16. P. 197–201.
45. Pontiroli A., Carpa F., Veglia F. et al. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population // Acta Diabetol. 1996. Vol. 33. P. 193–197.
46. Tsao T., Stenbit A., Li J. et al. Muscle-specific transgenic complementation of GLUT 4-deficient mice: Effects on glucose but not lipid metabolism // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. P. 671–677.
47. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Кравченко Т.В. Полиморфизм генов у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом инсулиннезависимого типа // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер. IV Всерос. конгр. эндокринологов. СПб., 2001. С. 19.
48. Katsuya T., Horiuchi M., Chen Y. et al. Relation between deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 1995. Vol. 15. N 6. P. 779–782.
49. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. 2-е изд., испр. и доп. СПб., 2006. 230 с.
50. Bjorntorp P., Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? // Brit. J. Nutr. 2000. Vol. 83. Suppl. 1. P. 49–57.
51. Романенко И.А., Назаров С.Б., Новожилов Е.А., Гринштейн В.Б. Реологические свойства эритроцитов у родственников больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер. IV Всерос. конгр. эндокринологов. СПб., 2001. С. 167.
52. Строев Ю.И., Садов С.А., Шейх Зуарат А.

Сахарный диабет и красная кровь // Там же. С. 196. **53.** *Yokoyama C., Wang X., Briggs M.* et al. // *Cell*. 1993. Vol. 75. P. 187–197. **54.** *Petersen K.F., Dufour S., Befroy D.* et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 664–671. **55.** *Nan-ping Wang.* Unveiling the role of PPAR- δ in endothelial biology // *Chinese J. of Pathophysiology*. 2006. Vol. 22. N 13. Suppl. P. 68. **56.** *Shufeng Chen* et al. Peroxisome proliferation — activator receptor- γ coactivator-1 α polymorphisms are associated with the level of lipids in chinese population // *Ibid.* P. 69–70. **57.** *Youfei Guan.* Metabolic nuclear receptors and the metabolic syndrome // *Ibid.* P. 67. **58.** *Либерман И.С., Строев Ю.И., Иванова С.Б.* Влияние наследственности и условий среды на развитие атерогенных сдвигов обмена // *Терапевтич. архив*. 1993. № 10. С. 42–46. **59.** *Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H.* et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. P. 62–67. **60.** *Jaquet D., Gaboriau A., Czernichow P., Levy-Marchal C.* Insulin resistance early in adulthood in subjects with intrauterine growth retardation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1401–1406. **61.** *Sutherland J., McKinnley B., Eckel R.H.* The Metabolic Syndrome and Inflammation // *Metabolic. Syndr. Rel. Disord.* 2004. Vol. 2. P. 82–104. **62.** *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патофизиология. Т. 1. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. 3-е изд., испр. и доп. СПб., 2005. 656 с. **63.** *Chrousos G.P.* The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24. Suppl. 2. P. 50–55. **64.** *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960. 254 с.

Статья принята к печати 20 декабря 2006 г.