

Патофизиологические аспекты метаболического синдрома

👁 Г.В. Порядин, Л.Н. Осколок

Кафедра патологической физиологии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В статье обобщены данные по этиологии и патогенезу метаболического синдрома. Рассматриваются критерии диагностики и вклад различных факторов внешней и внутренней среды в механизмы развития метаболического синдрома и его осложнений. Обосновывается главная патогенетическая роль инсулинорезистентности и ожирения. Даны рекомендации по предупреждению и лечению метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, гиперинсулинемия, гипергликемия, сахарный диабет, атеросклероз, дислипидемия.

В последние годы опубликованы результаты многих исследований, посвященных **метаболическому синдрому (МС)**. Термин “метаболический синдром” был предложен М. Hanefeld и W. Leonhardt в 1981 г. Метаболический синдром — это прежде всего сочетание метаболических и гормональных нарушений, приводящих к развитию **сахарного диабета 2-го типа (СД-2)** и его сердечно-сосудистых осложнений. Интерес к МС обусловлен практической значимостью изучения этиологии, патогенеза и лечения таких заболеваний, как атеросклероз, СД-2, **ишемическая болезнь сердца (ИБС)**, **артериальная гипертензия (АГ)** и ожирение. Основными составляющими МС являются: абдоминально-висцеральное ожирение, **инсулинорезистентность (ИР)**, **нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/СД-2**, **гиперинсулинемия (ГИ)**, атерогенная дислипидемия, АГ, ранний атеросклероз/ИБС, протромботическое состояние, стеатоз печени и др. Главным критерием диагностики МС (Международная диабетическая федерация, 2005) является

наличие у пациента абдоминально-висцерального ожирения: окружность талии 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин для представителей европеоидной расы. Для постановки диагноза МС ожирение должно сочетаться как минимум с двумя из четырех критериев: 1) уровень **триглицеридов (ТГ)** в крови более 1,7 ммоль/л или проведение специфического лечения; 2) уровень **холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)** в крови менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин или проведение специфического лечения; 3) гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД-2); в этом случае рекомендуется провести глюкозотолерантный тест; 4) уровень **артериального давления (АД)** 130/85 мм рт. ст. и более или проведение гипотензивной терапии при наличии ранее диагностированной АГ.

Этиология и патогенез МС изучены довольно хорошо. Однако единого мнения относительно главного патогенетического фактора МС, обуславливающего все остальные проявления, до сих пор нет. Боль-

Контактная информация: Осколок Лариса Николаевна, k_oskolok@mail.ru

шинство исследователей считают, что главным патогенетическим фактором является ИР, поскольку именно она в большом проценте случаев сочетается с АГ, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и НТГ. Другие авторы предполагают наличие некоего генетического фактора, который лежит в основе всех проявлений МС. В этом случае ИР следует рассматривать как один из компонентов МС. Мы полагаем, что главными патогенетическими факторами МС являются ИР и ожирение. Во-первых, к ним имеется наследственная предрасположенность, проявляющаяся при наличии сходных факторов внешней среды. Во-вторых, они способствуют проявлению и прогрессированию как друг друга, так и остальных компонентов МС. Предрасположенность к развитию ИР и ожирения является следствием наличия “экономного генотипа” — комплекса определенных генов, обеспечивающих выживание организма в неблагоприятных пищевых условиях. В процессе эволюции закрепляются гены, которые при избыточном питании отвечают за накопление энергетически богатых веществ в жировой клетчатке и снижение утилизации энергии. В условиях недостаточного поступления питательных веществ организм использует эти запасы. Однако в современных условиях, когда человек мало двигается и потребляет большое количество высококалорийной пищи, “экономный генотип” способствует развитию ожирения и ИР.

Инсулинорезистентность — это снижение чувствительности тканей к эндогенному или экзогенному инсулину, иными словами, снижение биологических эффектов инсулина. К инсулинозависимым тканям относятся мышечная и жировая. В клетки этих тканей глюкоза поступает только после взаимодействия инсулина с его рецептором, активации тирозинкиназы рецептора и фосфорилирования белков, обеспечивающих перемещение везикул с белком-переносчиком глюкозы (GLUT-4) из

внутриклеточного пространства к **цитоплазматической мембране (ЦПМ)** и встраивание его в ЦПМ. Установлена связь ИР с мутацией и нарушением экспрессии генов инсулина, проинсулина, тирозинкиназы инсулинового рецептора и ее субстрата, α_2 -SH-гликопротеина, мембранного гликопротеина PC-1, внутриклеточного инсулинового посредника IRS-1, Rad, GLUT-2 и GLUT-4, гексокиназы II, гликогенсинтазы, глюкокиназы, амилина. Доказано, что ИР напрямую зависит от степени ожирения и диагностируется у лиц с избыточной массой тела задолго до манифестации СД. Развитие ожирения связано с мутацией и нарушением экспрессии следующих генов: ob, β_2 - и β_3 -адренорецепторов, липопротеинлипазы, fat, beacon, tub, agouti, гормоночувствительной липазы, FABP2, рецептора типа 4 меланоцитстимулирующего гормона, **фактора некроза опухолей α (ФНО- α)**. Для ИР и ожирения характерно мультифакториальное или аддитивно-полигенное наследование с пороговым эффектом и провоцирующей ролью факторов внешней среды, таких как избыточное потребление жиров и углеводов при несоответствующем расходовании энергии, злоупотребление алкоголем, курение. Этанол хорошо растворяется в воде, легко проникает внутрь клеток через ионные каналы и оказывает негативное влияние на метаболизм. Растворяясь в липидах ЦПМ, этанол нарушает функцию липидзависимых белков (ферментов, рецепторов и др.) и экспрессию генов, контролирующих транслокацию GLUT-4. Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, также вызывает структурные изменения фосфолипидов ЦПМ. В крови повышается уровень ТГ и **свободных жирных кислот (СЖК)**, уменьшающих активность ферментов метаболизма глюкозы. Триглицериды откладываются в печени, миоцитах, а также между волокнами скелетных мышц, что обуслов-

ливаает ИР. Однако у 25% людей, ведущих малоподвижный образ жизни, ИР развивается вне зависимости от массы тела. По-видимому, гиподинамия способствует снижению транслокации GLUT-4 в миоцитах. Высококалорийное питание и гиподинамия на фоне генетической предрасположенности играют ведущую роль не только в возникновении ИР, но и в развитии ожирения. При гипергликемии и ГИ из углеводов образуется избыточное количество липидов. Из-за снижения активности ферментов катаболизма **липопротеидов (ЛП)** для получения энергии используется недостаточное количество липидов. Увеличение содержания в крови хиломикронов, СЖК, **липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП)**, **липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)** и снижение уровня ЛПВП способствуют отложению ТГ в скелетных мышцах, сердце и печени. Прогрессированию ИР способствуют ожирение, характер распределения жировой ткани, беременность, пубертатный период, пожилой возраст, эндокринные и другие заболевания. Важная роль отводится накоплению жира в области живота и в брюшной полости (жир сальника, брыжейки и экстраперитонеальный жир). Развитие абдоминально-висцерального ожирения, по-видимому, обусловлено нарушением отрицательной обратной связи между корой надпочечников и гипоталамо-гипофизарной областью. С возрастом чувствительность этой области мозга к кортизолу снижается и развивается гиперкортизолизм. Висцеральная жировая ткань напрямую связана с портальной системой и отличается высокой плотностью β -адренорецепторов, рецепторов к кортизолу и андрогенам, низкой плотностью инсулиновых рецепторов и α_2 -адренорецепторов, высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и меньшей чувствительностью к антилиполитическому и стимулирующему липогенез влиянию инсулина. Ак-

тивируется липолиз, и СЖК в избытке поступают в печень. В печени усиливается синтез ТГ и **липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)**, активируется **перекисное окисление липидов (ПОЛ)** и наблюдается липотоксический эффект. Последний заключается в уменьшении связывания и деградации инсулина гепатоцитами, угнетении его супрессивного действия на продукцию глюкозы и развитии ИР. Избыток СЖК в крови, гипертриглицеридемия и отложение ТГ в скелетных мышцах и миокарде стимулируют ПОЛ и повреждение ЦПМ. Нарушается поглощение глюкозы и ее утилизация в мышечной ткани через цикл Рэндалла и инсулинозависимая утилизация глюкозы скелетными мышцами и миокардом. При ожирении снижается активность пролифератора пероксисом и активируемых им PPAR- γ -рецепторов, что:

- 1) тормозит экспрессию сигнального белка cCb1, необходимого для реализации эффекта инсулина, и белка, транспортирующего СЖК в адипоциты;
- 2) повышает экспрессию белков, разобшающих окислительное фосфорилирование, что вызывает энергодифицит и активирует ПОЛ;
- 3) растормаживает экспрессию об-гена и стимулирует синтез ФНО- α адипоцитами.

Кроме того, при ожирении адипоциты синтезируют большее количество СЖК, интерлейкина-6, лептина и снижают синтез адипонектина (маркера ИР у пациентов с СД-2). Низкий уровень адипонектина в крови предшествует возникновению ИР и повышает риск развития СД-2 у относительно здоровых людей. Адипонектин стимулирует фосфорилирование тирозина рецептора инсулина и улучшает чувствительность миоцитов к инсулину; активирует окисление СЖК в мышцах и уменьшает накопление липидов; снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление, активируя протеинкиназу. Эти эффекты адипонектина препятствуют развитию ИР, синтезу в печени глюкозы и ТГ ЛПОНП. Ин-

терлейкин-6 снижает экспрессию липопротеинлипазы, повышает синтез ТГ в печени, ПОЛ и ИР. Однако ведущими патогенетическими факторами ИР при ожирении являются ФНО- α и лептин. ФНО- α ингибирует тирозинкиназу инсулинового рецептора и экспрессию GLUT-4, а лептин на фоне лептинорезистентности тормозит фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. ФНО- α активирует липолиз в жировой ткани и образование СЖК, а лептин угнетает тормозящее действие инсулина на глюконеогенез в печени.

Инсулинорезистентность, самый диабетогенный фактор ожирения, лежит в основе СД-2, который, по мнению М.И. Балаболкина, в своем развитии проходит 5 стадий: 1) наличие первичных генетически обусловленных нарушений, способствующих ИР; 2) повышенная потребность в инсулине с развитием компенсаторной гиперплазии β -клеток; 3) умеренная декомпенсация β -клеток, проявляющаяся гипергликемией натощак и НТГ; 4) выраженная декомпенсация β -клеток с клиническими симптомами СД (диетотерапия и применение пероральных сахароснижающих препаратов способны компенсировать СД); 5) декомпенсация с деструкцией β -клеток и недостаточной секрецией инсулина, клиническое проявление инсулинозависимого подтипа СД-2 (необходима инсулинотерапия). Итак, на фоне генетической предрасположенности и действия факторов внешней среды возникает ИР и/или ожирение. Снижается утилизация глюкозы миоцитами и адипоцитами, повышается продукция глюкозы в печени, развивается гипергликемия. β -клетки увеличивают секрецию инсулина, происходит их гиперплазия, повышается экспрессия генов ключевых ферментов метаболизма глюкозы, и снижается клиренс инсулина. Возникает компенсаторная ГИ, поддерживающая нормальный уровень глюкозы в крови в течение продолжительного времени и харак-

теризующаяся наличием обеих фаз секреции инсулина. Затем происходит истощение β -клеток, нарушается их секреторная функция. Исчезает ранняя фаза секреции инсулина, что растормаживает секрецию глюкагона, активирующего глюконеогенез и липолиз, усугубляет ИР и повышает отсроченную продукцию инсулина, ухудшая контроль постпрандиальной гликемии и непродуктивной ГИ. Промежуточной метаболической стадией между нормальным гомеостазом глюкозы и СД является НТГ, диагностическим показателем которой служит гипергликемия ($>7,8$ и $<11,1$ ммоль/л) через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Регулируя экспрессию транспортеров глюкозы, диетотерапия, умеренная физическая нагрузка, пероральные сахароснижающие препараты на начальных этапах способны компенсировать проявления СД. Однако при деструкции β -клеток и недостаточной секреции инсулина развиваются клинические проявления инсулинозависимого подтипа СД-2, при котором необходима инсулинотерапия. Деструкцию β -клеток может вызвать ФНО- α , который запускает апоптоз; ТГ и СЖК, которые активируют ПОЛ; гликозилирование белков при гликемии натощак; нарушение кровоснабжения поджелудочной железы; аутоиммунное повреждение β -клеток. Уже на стадии компенсаторной ГИ начинают формироваться метаболические, гемодинамические и органические изменения. Повышается поглощение глюкозы и синтез СЖК и ТГ адипоцитами, из-за угнетения гормоночувствительной липазы тормозится липолиз, активируется липопротеинлипаза и захват липидов адипоцитами путем пиноцитоза — всё это увеличивает количество жировой ткани. При висцеральном ожирении повышается уровень СЖК, ТГ и ФНО- α . Объем адипоцитов увеличивается, относительная плотность инсулиновых рецепторов снижается, прогрессирует ИР, нарастает гипергликемия. Гипергликемия натощак сопровожда-

ется гликозилированием белков (необратимым неферментативным присоединением глюкозы к ε-аминогруппе белка), в частности ЦПМ β-клеток, что нарушает их структуру и функцию и активирует аутоиммунное повреждение. Гликозилированию также подвергается инсулин, его рецепторы и проинсулин. Это обуславливает появление антител, развитие аутоиммунного повреждения инсулинозависимых клеток и относительную недостаточность инсулина. Кровоснабжение поджелудочной железы при ГИ нарушается вследствие развития АГ, атеросклероза, микроангиопатии и протромботического состояния. Развитие АГ обусловлено тем, что на фоне ГИ повышается тонус **симпатической нервной системы** (СНС), затем происходит активация **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** (РААС) и повышается уровень ангиотензина II, альдостерона и **антидиуретического гормона** (АДГ). Активация СНС вызывает спазм артериол, мелких артерий (повышается АД) и вен (повышается венозный возврат крови в сердце, сердечный выброс и АД). Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в канальцах почек и секрецию АДГ. Повышается осмоляльность плазмы крови и чувствительность **гладкомышечных клеток** (ГМК) сосудов к тоническим влияниям. Ангиотензин II стимулирует центр жажды и секрецию АДГ, активирует СНС, повышает тонус сосудов и обуславливает гипертрофию сосудистой стенки. Антидиуретический гормон повышает тонус сосудов, реабсорбцию воды в почках, объем циркулирующей крови, венозный возврат в сердце, сердечный выброс и АД. Инсулин оказывает митогенное действие, стимулирует пролиферацию ГМК сосудов, что уменьшает их просвет. Развитию АГ также способствует висцеральное ожирение. Адипоциты секретируют в кровь большее количество лептина (который стимулирует СНС), СЖК (которые ингибируют NO-синтазу и уменьшают синтез оксида

азота эндотелиоцитами, что ведет к вазоконстрикции), ангиотензина II, но снижают секрецию адипонектина, что ведет к пролиферации ГМК сосудов. Развитие атеросклероза обусловлено ожирением, атерогенной дислипидемией и гипергликемией натошак. Повышение уровня в крови интерлейкина-6 и СЖК и понижение уровня адипонектина способствуют избыточному поступлению СЖК в печень и активации синтеза ТГ ЛПОНП. В крови повышается содержание наиболее атерогенных ЛП (ЛППП и ЛПНП) и снижается уровень антиатерогенных ЛП (ЛПВП). Гипертриглицеридемия и избыток СЖК в крови активируют ПОЛ и образование радикалов, что способствует перекисной модификации ЛППП и ЛПНП как в кровотоке, так и при контакте с клетками организма. Гипергликемия натошак, проявляющаяся на стадии НТГ и прогрессирующая при избыточной продукции адипоцитами резистина, сопровождается гликозилированием белков ЛП и ЦПМ эндотелиоцитов, что нарушает их структуру и функцию. В большей степени гликозилированию подвергаются ЛПНП и ЛПВП. Гликозилированные ЛПНП неспособны взаимодействовать с апо-В/Е-рецепторами клеток, что приводит к замедлению их катаболизма, развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии. Гиперлипидемия сопровождается активацией ПОЛ мембран клеток, а избыток ХС повреждает ЦПМ. Активируя ПОЛ, модифицированные ЛПНП повреждают эндотелий артерий, увеличивают его проницаемость, вызывают эндотелиальную дисфункцию с развитием вазоконстрикции; стимулируют экспрессию молекул адгезии, хемотаксис тромбоцитов и моноцитов к месту повреждения, миграцию макрофагов в интиму и задерживают миграцию из интимы; стимулируют синтез макрофагами лейкотриенов, хемоаттрактантов и митогенных факторов, активирующих миграцию и пролиферацию ГМК; инициируют синтез антител и развитие аутоиммунного повреждения в сосуди-

стой стенке. Адипоциты в избытке синтезируют моноцитарный хемотаксический протеин, ФНО- α (мощный хемоаттрактант) и ангиотензин II (вазоконстриктор и стимулятор пролиферации ГМК сосудов). Снижение уровня адипонектина в крови способствует увеличению адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам, активации миграции моноцитов и пролиферации ГМК в аорте. Захват макрофагами модифицированных ЛП не регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Содержание эфиров ХС в клетке нарастает линейно в зависимости от концентрации его в окружающей среде. Избыточное накопление эфиров ХС приводит к трансформации макрофагов в “пенистые” клетки с последующим формированием атеросклеротических бляшек. У модифицированных ЛПВП снижается способность к захвату ХС с ЦПМ клеток и богатых триглицеридами ЛП и переносу их в печень. Появляются патологические ЛП (ЛП-Х), повышающие вязкость крови. На этапе НТГ и гипергликемии натошак активируется развитие специфического для СД-2 поражения сосудов микроциркуляторного русла в виде микроангиопатий (отложение гликозилированных белков плазмы крови вдоль базальной мембраны, ее утолщение и гиалинизация). Утолщение базальной мембраны и сужение просвета артериол ведут к ишемии тканей, энергодефициту и активации ПОЛ. Гипоксия и нарастающий ацидоз сопровождаются падением тонуса сосудов микроциркуляторного русла, увеличением проницаемости посткапиллярных венул и развитием отеков. Микроангиопатия почек ведет к активации РААС и развитию АГ. При МС возникает протромботическое состояние. Повышается тонус СНС и уровень катехоламинов, что вызывает вазоконстрикцию и активацию тромбоцитов. Кроме того, наблюдается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; возникает гиперкортизолизм, обуславливающий задержку натрия в организме, гиперчувст-

вительность ГМК сосудов к тоническим влияниям, подъем АД. Дисфункция эндотелия с избыточным синтезом вазоконстрикторов, активация ПОЛ и последующее воспаление сосудистой стенки способствуют тромбозам. При ответе острой фазы повышается вязкость крови, стимулируется синтез тромбосана A_2 , фактора активации тромбоцитов, фибриногена, фактора VII, продукция тромбоцитов. Избыточная секреция адипоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 — важнейшего маркера МС и развитие АГ обуславливают повышенное тромбообразование. Метаболический синдром также включает в себя стеатоз печени — жировой гепатоз, который обусловлен ГИ, ИР на уровне печени и гиперкортизолизмом. В печени повышается образование эндогенной глюкозы, активируется липолиз, увеличивается количество СЖК, стимулируется синтез ТГ и ЛПОНП. Гликозилирование белков, активация ПОЛ и аутоиммунных процессов нарушают строение белков ЛП и мембран гепатоцитов. Нарушается функция гепатоцитов: подавляется окисление жирных кислот и синтез апопротеинов, нарушается нормальная сборка и затрудняется экскреция ЛПОНП.

Итак, поскольку главными звеньями патогенеза МС являются ожирение и ИР, для предотвращения их появления и прогрессирования необходимо вести правильный образ жизни: исключить избыточное потребление жиров и легкоусвояемых углеводов, регулярно выполнять физические нагрузки, минимизировать стрессовые ситуации, отказаться от употребления алкоголя и курения. При появлении первых симптомов МС необходимо начать лечение ожирения, гипергликемии, АГ и дислипидемии. Для снижения массы тела при ожирении назначают низкокалорийную диету: на 500–600 ккал/сут меньше обычного потребления. В этом случае масса тела снижается на 0,5 кг в неделю. Пациентам, страдающим СД-2, рекомендуется соблюдать

строгую диету с низким содержанием жиров и большим количеством сложных углеводов. Традиционная диетотерапия и интенсивная медикаментозная терапия (препараты сульфонилмочевины, инсулин и др.) снижают уровень гипергликемии и риск осложнений СД-2 более чем на 10%. Чем больше компонентов МС выявляется у пациента, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертности. В частности, риск развития ИБС у мужчин при наличии 4–5 компонентов МС увеличивается в 3,7 раза, а риск развития СД-2 — в 24,5 раза.

Рекомендуемая литература

- Балаболкин М.И.* Эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 1998. 582 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Г.М.* Патогенетическая терапия сахарного диабета типа 2 // Клин. эндокрин. 2000. № 11. С. 1–6.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии, основы патохимии : учеб. для мед. вузов. Ч. 2. СПб.: Элби, 2000. 688 с.

Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : рук. для врачей. 3-е изд. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.

Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.

Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004. 456 с.

Окороков А.Н. Метаболический синдром // Диагностика болезней внутренних органов : рук. Т. 10. М.: Медицинская литература, 2005. С. 342–357.

Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation and the endothelium in diabetes // Curr. Diab. Rep. 2003. V. 3. P. 293–298.

Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome // Dt. Gesundh.-Wesen. 1981. Bd. 36. S. 545–551.

Rajala M.W., Scherer P.E. Minireview: the adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // Endocrinology. 2003. V. 144. P. 3765–3773.

Pathophysiology of Metabolic Syndrome

G.V. Poryadin and L.N. Oskolok

The article deals with etiology, pathogenesis and diagnostic criteria of metabolic syndrome. The role of external and internal factors in metabolic syndrome and its complications is discussed. The authors prove the main pathogenetic role of insulin resistance and obesity and give some recommendations for prevention and treatment of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia, diabetes mellitus, atherosclerosis, dyslipidemia.



Продолжается подписка на журнал **“Лечебное дело” — периодическое учебное издание РНИМУ**

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 220 руб., на один номер — 110 руб.

Подписной индекс 20832.