

МЕТАБОЛІЧНИЙ Х–СИНДРОМ: АКТУАЛЬНІСТЬ, ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рішко О.А., Блецкан М.М., Фатула М.І., Шютєв М.М.
Ужгородський державний університет, м. Ужгород

Серцево–судинні захворювання та їх ускладнення – перш за все гострий інфаркт міокарда та мозкові інсульти, залишаються на I місці серед причин захворюваності, інвалідизації та смертності населення.

Ще в 60–70 роках вчені звернули увагу на зв'язок цих захворювань з артеріальною гіпертензією, гіподинамією, ожирінням, порушеннями ліпідного обміну та системи згортання крові, цукровим діабетом, які, разом з палінням, обтяженою спадковістю та віком відносяться до так званих фактів ризику атеросклерозу, а значить ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інсульту.

Ще в 1988 році вперше Reaven [8] (Каліфорнія, США), запропонував розглядати їх, зокрема порушення вуглеводного та ліпідного обміну, гіперкоагуляцію та артеріальну гіпертензію, не як окремі патологічні стани чи фактори ризику, а як прояви єдиної метаболічної патології, яку назвав «Х–синдромом». Він же висловив думку, що

основою цього метаболічного Х–синдрому є інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність це поняття, протилежне інсуліночутливості, визначає порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зменшенням засвоєння глюкози тканинами в його присутності та гіперглікемією.

На сьогодні «Метаболічний Х–синдром» (найчастіше вживана назва симптомокомплексу) включає [4, 5, 10]: 1) інсулінорезистентність; 2) гіперінсулінемію; 3) порушену толерантність до глюкози; 4) дисліпідемію, зокрема: гіпертригліцеридемію, гіпер-β–ліпопротеїдемію, гіпо-α–ліпопротеїдемію; 5) ожиріння, особливо, андройдного, чоловічого типу з переважним відкладанням жиру в верхній половині тіла, в ділянці передньої черевної стінки, яке в останній час називають вісцеральним, або центральним; 6) артеріальну гіпертензію; 7) гіперкоагуляцію; 8) гіперурікемію.

Вивчаються і інші можливі складові синдрому, перш за все – дисфункція ендотелію судин [2].

Схематично патогенез метаболічного Х-синдрому, в основі якого лежить інсулінорезистентність [9], представлено на рис.1. Причини інсулінорезистентності різноманітні, однак, найчастіше це інтегрований процес [10]: у осіб з генетично-детермінованими дефектами метаболізму (вуглеводного та ліпідного), при нездоровому харчуванні та гіподинамії, розвивається ожиріння (найчастіше центральне), з порушенням чутливості жирових клітин до

інсуліну, тобто інсулінорезистентністю. Підвищення рівня глюкози крові після їди (т.зв. постпрандіальна гіперглікемія) вимагає більшої кількості інсуліну для нормалізації глікемії, ніж у людей з нормальною масою тіла та інсулінчутливістю, тому виникає гіперінсулінемія, яка, у свою чергу, за механізмом зворотнього зв'язку, посилює інсулінорезистентність, а через підвищення апетиту – ще і ожиріння. Так виникає хибне коло.

Метаболічний Х-синдром

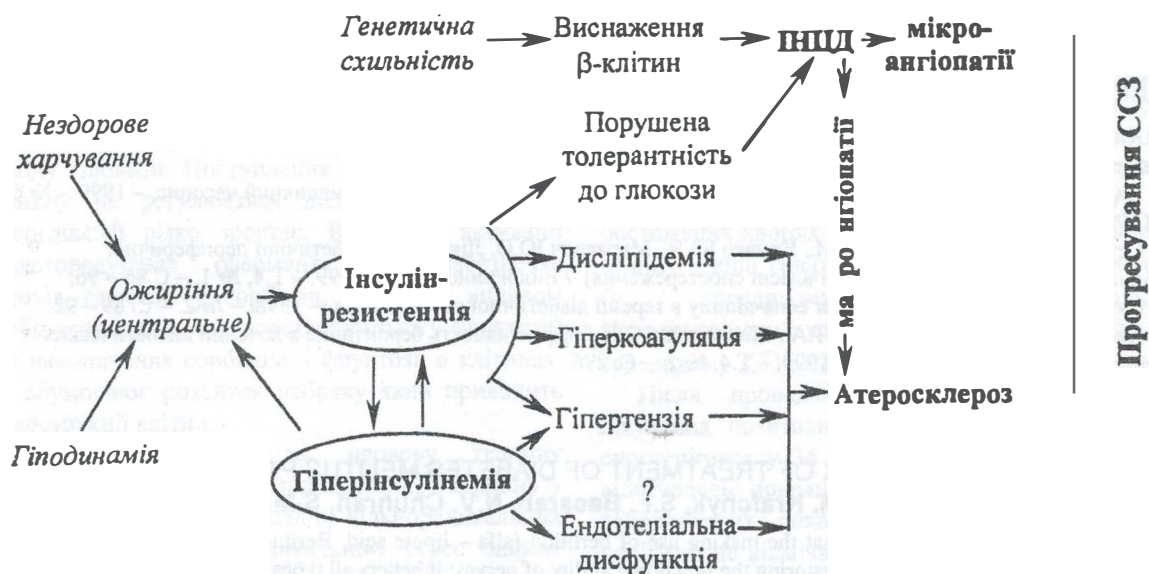


Рис. 1. Етіопатогенез метаболічного Х-синдрому

Саме інсулінорезистентність та гіперінсулінемія (за що інсулін називають атерогенним гормоном), призводять до: атерогенної дисліпідемії (зростає концентрація вільних жирних кислот – попередників тригліцеридів, що посилює синтез у печінці пре- β -ліпопротеїдів (ЛПДНГ); посилюється синтез та сповільнюється елімінація β -ліпопротеїдів (ЛПНГ); сповільнюється синтез та посилюється елімінація α -ліпопротеїдів (ЛПВГ); тобто виникає гіпертригліцеридемія, гіпер- β -ліпопротеїдемія та гіпо- α -ліпопротеїдемія); *гіперкоагуляції* (зростає рівень PAI-1 – інгібітора активатора плазміногену, т.зв. антифібринолітичного фактора); *гіпертензії* (активація СНС, затримка натрію та води – внаслідок гіперінсулінемії та відсутність вазодилатації – внаслідок інсулінорезистентності, так як в нормі інсулін є вазодилатором). Все це разом і сприяє ранньому розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

В міру прогресування захворювання (метаболічного Х-синдрому), навіть компенсаторна гіперінсулінемія є недостатньою і розвивається порушена толерантність до глюкози (глюкоза капілярної крові натще $<6,7$ ммоль/л, через 2 години після прийому 75 г глюкози – $\geq 7,8$ – $<11,1$ ммоль/л). При подальшому прогресуванні,

особливо у генетичнодетермінованих осіб, настає виснаження β -клітин підшлункової залози, розвивається недостатність інсуліну і, як наслідок – гіперглікемія (глюкоза капілярної крові натще $\geq 6,7$ ммоль/л) і вже діагностується явний цукровий діабет 2 типу (т.зв. інсулінонезалежний – ІНЦД). Це дає новий поштовх прогресуванню як атеросклерозу (макроангіопатій), так і розвитку мікроангіопатій, а значить прогресуванню серцево-судинних захворювань та їх ускладнень в цілому. Так як в останній час провідна роль в розвитку судинних ускладнень цукрового діабету, особливо мікроангіопатій, відводиться т.зв. «постпрандіальним пікам глікемії» (ППГ) – різким підвищенням рівня глюкози крові безпосередньо після їди [3, 6, 7]. Бо наслідком ППГ є накопичення вільних радикалів, зниження антиоксидантної активності, виникає дисфункція ендотелію, активується згортання крові. Дехто називає цей феномен «глюкозною інтоксикацією» [3], а ППГ в більшій мірі визначає ризик серцево-судинних катастроф у хворих на цукровий діабет ніж середньо-добовий рівень глікемії.

Таким чином, саме триада інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та ППГ, відповідальна за виникнення та прогресування

серцево-судинних ускладнень метаболічного Х-синдрому та цукрового діабету.

Метаболічний Х-синдром можна порівняти з айсбергом (Рис.2), в основі якого інсуліно-резистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, завдяки якій цей айсберг тривалий час схований під водою, адже гіперглікемії немає. В той же час дует інсулінорезистентність / гіперінсулінемія підспудно робить свою «чорну справу» розвиваються і прогресують дисліпопротеїдемія, ожиріння, гіпертензія, порушення в системі згортання крові та функції ендотелію судин. Все це приводить до раннього розвитку атеросклерозу та навіть його ускладнень (раптової зупинки серця, гострого інфаркту міокарда, інсульту), нерідко з

летальним наслідком. І тільки з часом, через 15–25 років, часто вже на фоні перенесених ускладнень, коли виснажуються компенсаторні можливості підшлункової залози, з води висувається верхівка айсбергу – гіперглікемія і діагностується цукровий діабет. Але, як кажуть, «поїзд вже поїхав». Вважають, що у всіх хворих з діагностованим цукровим діабетом 2 типу є серцево-судинні захворювання [6]. Якщо до цього додати часто неадекватне лікування цукрового діабету та негативний вплив на судини гіперглікемії (особливо розвиток мікроангіопатій), то зрозумілим є подальше прогресування та ускладнення серцево-судинних захворювань у хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

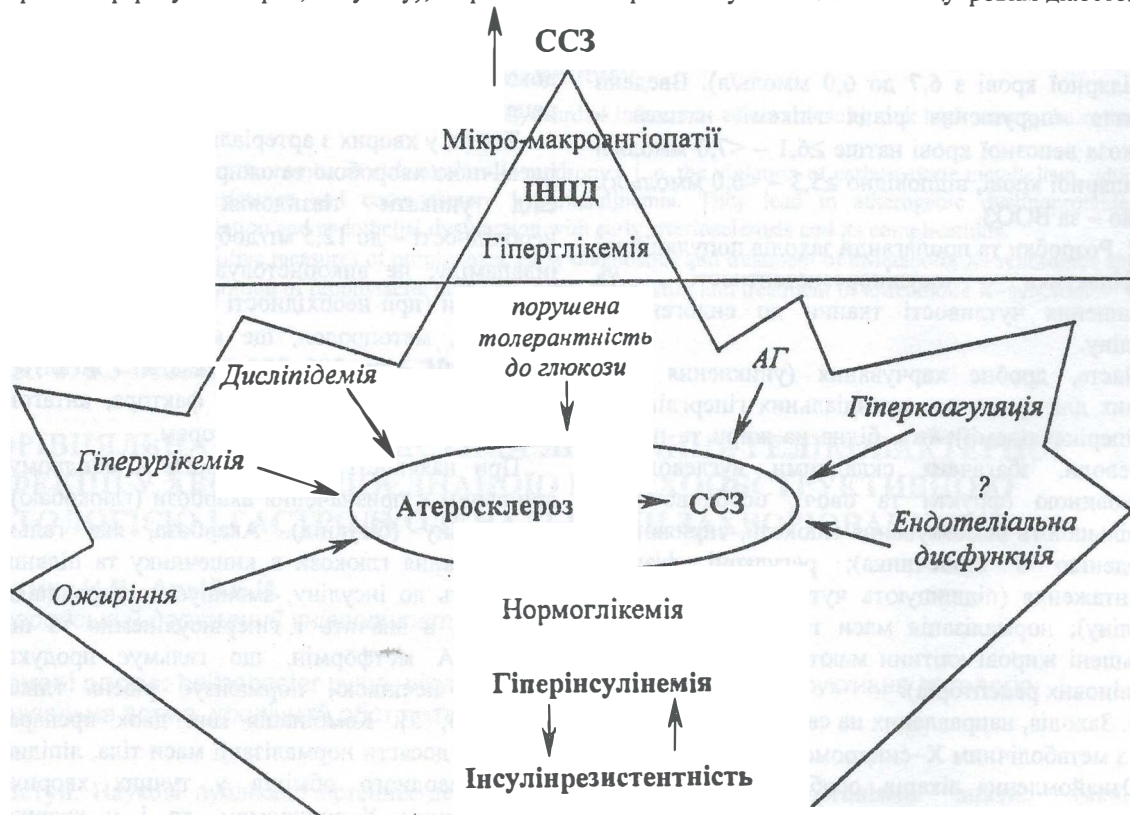


Рис.2. Схема патогенезу метаболічного Х-синдрому

На підтвердження вищенаведеного, кілька свіжих клінічних випадків.

Хворий Комовці М.Ю., 49 років, знаходився в кардіологічному відділенні УЦМКЛ в листопаді 1999 року. Артеріальна гіпертензія з 35 років. У віці 45 років переніс гострий інфаркт міокарда, у 47 років – ішемічний інсульт. В минулому році, у віці 48 років – діагностовано цукровий діабет. Загальний холестерин крові – 8,8 ммоль/л.

Хворий Жовтани Ю.І., 55 років, знаходився в кардіологічному відділенні в листопаді–грудні 1999 року. У віці 38 років переніс перший інфаркт міокарда, а у віці 47 років – повторний трансмуральний з формуванням аневризми серця. Тоді ж встановлено цукровий діабет, прогресування якого привело вже і до ампутації I та II пальців обидвох стоп. Має вісцеральний тип ожиріння, холестерин крові 7,4 ммоль/л.

Хворий Трофименко В.І., 52 роки, знаходився в кардіологічному відділенні УЦМКЛ у січні 2000 року. Артеріальна гіпертензія з 37 років. У віці 44 роки переніс гострий інфаркт міокарда. Через 2 роки, у віці 46 років, діагностовано цукровий діабет 2 типу. Має вісцеральний тип ожиріння, холестерин крові – 8,3 ммоль/л.

Таким чином, як теоретичні основи, так і практичний клінічний досвід обґрунтовують актуальність проблеми метаболічного Х-синдрому. На наш погляд, це проблема як ендокринологічна, так і кардіологічна, але якою сьогодні у нас не займаються ні перші, ні другі. Причому це проблема профілактичної ендокринології та профілактичної кардіології – бо коли вже є цукровий діабет чи ішемічна хвороба серця – вже пізно. Все це вимагає:

1. Нової класифікації порушень вуглеводного

обміну.

Американською діабетичною асоціацією розроблено і ще в січні 1998 року опубліковано рекомендації щодо змін у діагностиці та класифікації цукрового діабету [1], метою яких є зміщення акцентів від лікування ускладнень діабету до запобігання їх виникнення, тобто від лікування сліпоти, ниркової недостатності, діабетичної стопи та серцево-судинних захворювань і їх ускладнень до нормалізації вуглеводного обміну зменшення інсуліно-резистентності та гіперінсулінемії при метаболічному Х-синдромі, забезпечення адекватного контролю глікемії, ліпідного обміну та гіпертензії при явному цукровому діабеті. Їх основна відмінність – критичний рівень глюкози венозної крові натще знижено з 7,8 до 7,0 ммоль/л (капілярної крові з 6,7 до 6,0 ммоль/л). Введено поняття «порушення рівня глікемії натще» – глюкоза венозної крові натще $\geq 6,1$ – $< 7,0$ ммоль/л (капілярної крові, відповідно $\geq 5,3$ – $< 6,0$ ммоль/л). Слово – за ВООЗ.

2. Розробки та пропаганди заходів популяційної профілактики інсулінорезистентності та підвищення чутливості тканин до ендогенного інсуліну.

Часте, дробне харчування (уникнення шкідливих для судин постпрандіальних гіперглікемії та гіперінсулінемії); їжа, бідна на жири та прості вуглеводи, збагачена складними вуглеводами, клітковиною (фрукти та овочі, особливо рис, сповільнюють всмоктування глюкози, сприяють її виведенню з кишечника); регулярні фізичні навантаження (підвищують чутливість тканин до інсуліну); нормалізація маси тіла (при ожирінні збільшені жирові клітини мають меншу кількість інсулінових рецепторів).

3. Заходів, направлених на своєчасне виявлення осіб з метаболічним Х-синдромом.

Ознайомлення лікарів, особливо дільничних, з існуванням та актуальністю проблеми Х-синдрому; виявлення осіб з артеріальною гіпертензією та ожирінням, особливо з обтяженою спадковістю (цукровий діабет, ранні інфаркти чи інсульти у батьків) з метою направлення до ендокринолога для вивчення ліпідного (тригліцериди, ліпопротеїди, загальний холестерин) та вуглеводного обмінів (глюкози крові натще, тест толерантності до глюкози; при можливості – інсулін крові до та через 2 години після навантаження глюкозою). Діагноз метаболічного Х-синдрому є достовірним при: нормоглікемії на фоні гіперінсулінемії; або наявності порушеного рівня глікемії натще; або

порушеній толерантності до глюкози. При гіперглікемії виставляється діагноз цукрового діабету 2 типу.

4. Грамотного лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (особливо у осіб з ожирінням, дисліпопротеїдемією, не говорячи про пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози чи явним цукровим діабетом), з урахуванням впливу медикаментів на чутливість тканин до інсуліну, вуглеводний та ліпідний обміни.

Негативно впливають на ліпідний обмін, зокрема на чутливість тканин до інсуліну, тіазидові діуретики, неселективні β -адреноблокатори. Позитивно впливають на вуглеводний обмін, покращують чутливість тканин до інсуліну постсинаптичні α_1 -адреноблокатори (празозин, доксазозин), ІАПФ, антагоністи кальцію, агоністи рецепторів імідазоліну (моксонідін) [10].

Тобто, у хворих з артеріальною гіпертензією чи ішемічною хворобою та ожирінням, дисліпидемією слід уникати тіазидових діуретиків (при необхідності – до 12,5 мг/добу), перевагу надавати індапаміду; не використовувати неселективні β -блокатори (при необхідності – кардіоселективні – атенолол, метопролол, ще краще – карведілол, лабеталол); перевагу надавати інгібіторам ангіотензин-перетворюючого фактора, антагоністам кальцію, α_1 -адреноблокаторам.

При наявності метаболічного Х-синдрому – доцільним є призначення акарбози (глюкобаю) та метформіну (бігуанід). Акарбоза, яка гальмує всмоктування глюкози в кишечнику та підвищує чутливість до інсуліну, зменшує постпрандіальну глікемію, а значить і гіперінсулінемію та ще і апетит. А метформін, що гальмує продукцію глюкози печінкою, нормалізує рівень глікемії натще [3, 5]. Комбінація цих двох препаратів дозволяє досягти нормалізації маси тіла, ліпідного та вуглеводного обмінів у тучних хворих з метаболічним Х-синдромом, та і у хворих з цукровим діабетом сприяє його компенсації та профілактиці серцево-судинних ускладнень. Вивчається ефективність нової групи препаратів – тіазолідіндіонів [6].

Вважаємо, що заходи профілактики, своєчасної діагностики та лікування метаболічного Х-синдрому один із шляхів зменшення захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грицюк І. Діагностика цукрового діабету: що нового? // Медицина світу. – 1998. – №5. – С.286–291.
2. Корж А.Н. Роль гиперинсулинемии в патогенезе ишемической болезни сердца. // Український кардіологічний журнал. – 1998. – №10. – С.16-18.
3. Маньковський Б. Акарбоза (глюкобай) у лікуванні пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому. // Медицина світу. – 1999. – №2. – С.69–71.

4. Соколов Е.Н., Старкова Н.Т., Шукина Г.Н. и др. Метаболический синдром –X как основа ишемической болезни сердца. // Кардиология. – 1997. – №3. – С.4–7.
5. Щеканурова Л., Коваленко Г., Скибун В. Метаболический синдром или синдром–X. // Диабетик. – 1998. – №11–12. – С.24–25.
6. Halmos T. Szénhidrát–anyagcserezavar és kardiovaszkularis szövödmények. // Cardiologia Hungarica. – 1999. – №3. – P.99–100.
7. Pogátsa Y. Cukorbetegség a szív–és érrendszeri elváltozások közvetlen kockázati tényezője. // Cardiologia Hungarica. – 1999. – №4. – P.171–176.
8. Reaven Y. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. // Diabetes. – 1988. Vol.37. – P.1595–1607.
9. Stern M. Natural history of macrovascular disease in type 2 diabetes: role of insulin resistance. // Diabetes Care. – 1999. – 22 Suppl.3. – P.21–32.
10. Walker A. Hypertension and diabetes. / Current Medical Literature Ltd, London, 1999. – 31 P.

SUMMARY

METABOLIC X–SYNDROME, ITS ACTUALITY, PERSPECTIVE OF PROPHYLAXIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

A.A. Rishko, M.M. Bletskan, M.I. Fatula, M.M. Shutyev

Cardio–vascular diseases and their complications (myocardial infarction, cerebral insult) rank high among the causes of diseases and mortality.

In many cases they are the results of «Metabolic–X–syndrome» i. e. the violation of carbohydrate metabolism, which is the result of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. They lead to atherogenic dyslipoproteidemia, hypertension, hypercoagulation and endothelial dysfunction with early arteriosclerosis and its complications.

This shows that preventive measures of prophylaxis, early diagnostics and treatment of «Metabolic X–syndrome» should be taken. This needs elaboration of prophylactic measures, early diagnostics and treatment of «Metabolic X–syndrome».