

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 616–008.9–085 (075.8)
ББК 54.15 я 73
Ш 48

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 25.04.2007 г., протокол № 8

Р е ц е н з е н т ы: проф. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, д-р мед. наук Л. И. Данилова; доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, канд. мед наук А. А. Романовский

Шепелькевич, А. П.

Ш 48 Метаболический синдром : современные подходы к диагностике, профилактике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич. – Минск : БГМУ, 2007. – 24 с.

ISBN 978–985–462–711–3.

Отражены современные взгляды на этиопатогенез, методы ранней диагностики, профилактики и лечения различных компонентов метаболического синдрома.

Предназначено для студентов лечебного и военно-медицинского факультетов 4–6-го курсов, для врачей-стажеров, клинических ординаторов.

УДК 616–008.9–085 (075.8)
ББК 54.15 я 73

ISBN 978–985–462–711–3

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2007

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

По современным эпидемиологическим данным распространенность метаболического синдрома (МС) приобретает характер эпидемии и в некоторых странах, в том числе и в России, достигает 25–35 % среди взрослого населения. Среди пациентов с МС риск внезапной кардиальной смерти в 2 раза выше, а угроза развития сердечно-сосудистой патологии или инсульта в 3 раза больше, чем в обычной популяции. Помимо этого, наличие МС ассоциировано с 5-кратным повышением риска развития СД 2 типа.

Цель занятия: изучить состояние современной проблемы, принципы диагностики, профилактики и лечения МС.

Задачи занятия:

1. Рассмотреть вопросы медико-социальной значимости МС.
2. Определить возможные факторы риска развития МС.
3. Проанализировать основные патогенетические механизмы развития МС.
4. Рассмотреть вопросы ранней диагностики МС.
5. Разобрать современные подходы к профилактике МС.
6. Рассмотреть особенности многофакторной коррекции МС.

Требования к исходному уровню знаний. Студенту необходимо повторить следующий материал:

- из анатомии, физиологии — анатомо-физиологические особенности строения, функционирования поджелудочной железы, жировой ткани; центральные и периферические механизмы регуляции пищевого поведения;
- биохимии — особенности метаболизма глюкозы, жиров, белков в норме и при нарушениях углеводного обмена;
- фармакологии — сахароснижающую, антигипертензивную терапии, коррекцию дислипидемии, гиперкоагуляцию, группы препаратов для лечения ожирения.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Историческая справка

В конце 40-х годов прошлого столетия известный клиницист Е. М. Тареев писал: *«Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерина, мочевой кислотой...»* То есть более 50 лет назад было практически сформировано представление о метаболическом синдроме.

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень ХС ЛПВП и артериальную гипертензию, назвав его «синдром Х». Тогда же впервые было предположено, что в основе всех этих изменений лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией.

В 1989 г. J. Kaplan предположил, что ведущей составляющей «смертельного квартета» является абдоминальное ожирение.

В 90-х гг. M. Henefeld и W. Leonhardt предложен термин «метаболический синдром», получивший наибольшую популярность в клинической практике.

В настоящее время распространенность МС приобретает характер эпидемии и в некоторых странах, в том числе и в России, достигает 25–35 % среди взрослого населения.

Среди лиц с МС риск смерти от сердечного приступа или инсульта в 2 раза выше, а риск развития кардиальной патологии или инсульта в 3 раза выше, чем в обычной популяции. Кроме того, наличие МС ассоциировано с 5-кратным повышением риска развития СД 2 типа.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Метаболический синдром — это комплекс наиболее опасных факторов риска сердечно-сосудистой патологии, включающий сахарный диабет, повышение уровня глюкозы натощак, ожирение по абдоминальному типу, повышение уровня холестерина в крови и артериального давления.

В качестве ведущего патогенетического звена в формировании МС обсуждается феномен инсулинорезистентности и наличие висцерального ожирения. Среди факторов, предрасполагающих к развитию МС, изучаются вклад генетических особенностей («бережливый» генотип), гиподинамии, нарушения центральной и периферических механизмов в регуляции пищевого поведения, возрастных изменений, активация неспецифического воспаления, гормональные изменения.

Инсулинорезистентность (ИР) — нечувствительность инсулинзависимых тканей (мышечной, жировой, печеночной) к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови.

ИР — полигенная патология, в развитии которой имеют значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), β_3 -адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (глюкозные транспортеры). Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях, а также в надпочечниках.

В миоцитах нарушается утилизация глюкозы, в жировой ткани развивается резистентность к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина в портальный кровоток. Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, а с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, потенцируя ИР. ИР гепатоцитов ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля проявляется не сразу. Однако, по мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы, наступает декомпенсация углеводного обмена сначала в виде нарушенной гликемии натощак и толерантности к

глюкозе, а затем и СД 2 типа. Дополнительное снижение секреции инсулина при МС вызывается длительным воздействием высоких концентраций СЖК на β -клетки (липотоксический эффект).

Ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР играет висцеральное или центральное ожирение. Особенностью висцеральных адипоцитов является высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая к антилиполитическому действию инсулина.

Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста В, лептин и другие.

Известно, что ФНО- α может потенцировать инсулинорезистентность и секрецию лептина путем воздействия на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы. В свою очередь лептин регулирует пищевое поведение путем воздействия на гипоталамический центр насыщения, повышения тонуса симпатической нервной системы; подавляет термогенез в адипоцитах и синтез инсулина, воздействует на инсулиновый рецептор клетки, снижая транспортирование глюкозы. При ожирении наблюдается лептинрезистентность. Предположительно, гиперлептинемия оказывает стимулирующее действие на некоторые гипоталамические релизинг-факторы, в частности на АКТГ-релизинг фактор. Так, при МС часто отмечается незначительно выраженный гиперкортицизм, который играет определенную роль в патогенезе МС.

В норме инсулин обладает сосудо-протективным эффектом за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации.

В настоящее время установлены следующие механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на АД:

- стимуляция симпатoadреналовой системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{++} , уменьшением K^+ (увеличением чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям);
- повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволемии), задержка Na^+ и Ca^{++} в стенках сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям;
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Инсулин через протеинкиназу усиливает повреждающие сосудистые эффекты за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарного, инсулиноподобного, трансформирующего и фактора роста фибробластов), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы

вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атерогенеза и, в конечном счете, к росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ.

Некоторые авторы полагают, что нарушение функции эндотелия, связанной с метаболическими нарушениями, играет основную роль в патогенезе АГ. У лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией наблюдаются сниженные реакции на вазодилатационное и усиление на вазоконстрикторное воздействия, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям.

Для метаболического синдрома характерна гиперурикемия (встречается, по разным данным, у 22–60 % больных с МС). В настоящее время показано, что концентрация мочевой кислоты в крови коррелирует с триглицеридемией и степенью выраженности абдоминального ожирения. В основе этого явления лежит тот факт, что усиление синтеза жирных кислот активирует пентозный путь окисления глюкозы, способствуя образованию рибозо-5-фосфата, из которого происходит синтез пуринового ядра.

ДИАГНОСТИКА

В последнее десятилетие группами экспертов было предложено несколько вариантов клинических критериев МС. Наиболее широкое использование получили критерии, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (EGIR) и Третьей группой по лечению взрослых в рамках Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III).

Наличие различных определений МС вызывало путаницу и стало причиной проведения большого количества исследований, сравнивающих достоинства каждой формулировки. В результате стало очевидным, что сравнения данных исследований, в которых использовались разные определения МС, не соответствуют требованиям медицины, основанной на доказательствах.

На основании вышесказанного рабочей группой Международной федерации диабета (МФД) по инициативе профессоров George Alberti и Paul Zimmet была высказана необходимость в разработке единого, универсального диагностического критерия, доступного для использования в реальной клинической практике. С учетом современных представлений об основных этиопатогенетических факторах МС (ожирение по центральному типу, инсулинорезистентность) в 2005 году было сформулировано новое определение МС. Согласно новому определению МФД для постановки диагноза метаболического синдрома человек должен иметь:

1. **Ожирение по центральному типу**, оцениваемое по показателю окружности талии с учетом этнически специфических критериев (если ИМТ > 30 кг/м², наличие центрального ожирения предполагается по умолчанию, и измерение окружности талии не требуется).

2. Плюс любые два из следующих четырех факторов:

а) повышение уровня триглицеридов (≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) **или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии**);

б) снижение уровня холестерина ЛПВП (< 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) — у мужчин, < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) — у женщин **или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии**);

в) повышение артериального давления (систолическое АД ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. **или лечение ранее диагностированной гипертензии**);

г) повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) **или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа**. Если уровень глюкозы в плазме крови $> 5,6$ ммоль/л или 100 мг/дл, настоятельно рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста, однако, для подтверждения наличия синдрома этот тест необязателен).

Ожирение по центральному (абдоминальному, висцеральному) типу — это обязательный компонент МС, независимо связанный с другими составляющими, включая инсулинорезистентность. Согласно новому определению для постановки диагноза МС обязательным является оценка наличия висцерального ожирения. Диагностика инсулинорезистентности весьма затруднительна в обычных клинических условиях, и в настоящее время не требуется для верификации МС.

Методика определения висцерального ожирения предусматривает измерение окружности талии с помощью мерной ленты на середине расстояния между нижним краем ребер и верхней границей подвздошного гребня. Полученные данные сравнивают с критериями, специфичными для пола и этнической группы (но не страны проживания) (табл. 1):

Таблица 1

Специфические этнические показатели окружности талии

Страна/Этническая группа	Половая принадлежность	Окружность талии, см
<i>Европеоиды*</i> В США показатели АТР III (102 см — для мужчин, 88 см — для женщин), вероятно, и далее будут использоваться в клинической практике	Мужчины	≥ 94
	Женщины	≥ 80
<i>Южно-азиатская этническая группа</i>	Мужчины	≥ 90
	Женщины	≥ 80
<i>Китайцы</i>	Мужчины	≥ 90
	Женщины	≥ 80
<i>Японцы**</i>	Мужчины	≥ 90
	Женщины	≥ 80
<i>Коренные народы Южной и Центральной Америки</i>	До появления специфических данных рекомендуется применение критериев для южно-азиатской этнической группы	
<i>Популяция Субсахарской Африки</i>	До появления специфических данных рекомендуется применение критериев для европейцев	

Страна/Этническая группа	Половая принадлежность	Окружность талии, см
Популяция Восточного Средиземноморья и Ближнего Востока (арабы)	То же	

* Для обеспечения лучшего сопоставления в будущих эпидемиологических исследованиях с участием населения европейского происхождения показатели распространенности метаболического синдрома следует оценивать, используя как европейские, так и североамериканские критерии.

** Первоначально для японцев были предложены другие критерии, однако новые данные подтверждают целесообразность использования показателей, указанных выше.

Группой экспертов МФД выделен ряд других параметров («платиновый» стандарт), которые потенциально могут быть связаны с метаболическим синдромом и рекомендованы для включения в научные исследования по изучению МС (табл. 2):

Таблица 2

Дополнительные метаболические показатели, предположительно связанные с МС

Параметр	Характеристика
Нарушение распределения жира в организме	– общее распределение жира в организме (ДРА); – центральное распределение жира (КТ/МРТ); – биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин; – содержание жира в печени (МРС)
Атерогенная дислипидемия (помимо повышения уровня триглицеридов и низкого уровня ЛПВП)	– АпоВ (или холестерин не-ЛПВП); – мелкие частицы ЛПНП
Дисгликемия	– пероральный глюкозотолерантный тест
Инсулинорезистентность (помимо повышения уровня глюкозы натощак)	– уровни инсулина/проинсулина натощак; – НОМА-IR; – инсулинорезистентность в Минимальной Модели Бергмана; – повышение уровня свободных жирных кислот (натощак и в ходе ПТТГ); – показатель М из клэмп-теста
Нарушение сосудистой регуляции (помимо повышения артериального давления)	– оценка эндотелиальной дисфункции; – микроальбуминурия
Провоспалительное состояние	– повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка; – повышение уровня воспалительных цитокинов (напр., ФНО-альфа, ИЛ-6); – снижение уровня адипонектина в плазме
Протромботическое состояние	– факторы фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена 1 и др.); – факторы свертывания крови (фибриноген и др.)
Гормональные факторы	– ось гипофиз-надпочечники

Исследование параметров «платинового» стандарта рекомендовано с точки зрения определения их прогностического значения в развитии сердечно-

сосудистой патологии и/или СД 2 типа. Кроме того, изучение дополнительных факторов в рамках научных исследований позволит детализировать определение МС в различных этнических группах.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основной целью лечения МС является снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа. Ведущим направлением на первичном этапе лечения является изменение образа жизни (здоровый образ жизни), включающее:

- умеренное ограничение калорийности питания (с целью снижения массы тела на 5–10 % в течение первого года);
- умеренное увеличение физической активности;
- изменение качественного состава питания.

Данные проспективных исследований убедительно продемонстрировали, что снижение массы тела на 5–10 % у пациентов с МС достоверно снижает сердечно-сосудистые риски. Так, исследование Diabetes Prevention Study (DPS), выполненное в Финляндии, и US Diabetes Prevention Programm (US DPP), проведенное в США, подтвердили эффективность снижения массы тела на фоне модификации стиля жизни в профилактике развития СД 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе.

В случае неэффективности мероприятий по изменению образа жизни и у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии целесообразно назначение медикаментозной терапии. Поскольку патогенетическое лечение МС в настоящее время не разработано, основу принципиально нового подхода составляет **многофакторная коррекция** различных компонентов МС. Данный принцип позволяет, путем воздействия на каждый из компонентов синдрома, суммарно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа.

Фармакотерапия ожирения

Современные препараты для лечения ожирения согласно рекомендациям FDA должны соответствовать следующим требованиям:

- иметь открытый механизм действия;
- иметь доказанную клиническую эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в течение 1 года;
- обладать хорошей переносимостью, не вызывать зависимости.

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы два препарата для лечения ожирения — орлистат и сибутрамин.

Орлистат — представитель группы ингибиторов желудочных и кишечных липаз с несистемным механизмом действия, который способствует уменьшению всасывания жира в кишечнике. Результаты исследования XEDOS подтвердили большую эффективность модификации стиля жизни в комбинации с приемом орлистата в профилактике развития СД 2 типа по сравнению лишь с изменением образа жизни. В данном исследовании также отмечена большая

эффективность по снижению массы тела, коррекции дислипидемии и АД при хорошей переносимости препарата в течение 4 лет.

Сибутрамин — аноректик центрального действия, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Повышает термогенез, активизирует метаболические процессы, сниженные на фоне изменения массы тела. Дозазависимая эффективность отмечается в диапазоне 1–30 мг. Данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности применения сибутрамина с целью снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет (STORM) свидетельствуют о том, что у 93 % пациентов в группе сибутрамина отмечено значимое снижение массы тела (более 5 %). Поддержать достигнутую массу тела в группе сибутрамина смогли 43 %, тогда как в группе плацебо лишь — 16 %. Кроме того, в исследовании STORM отмечено снижение уровней триглицеридов на 20 % и повышение ХС ЛПВП на 21 %.

Мета-анализ 18 плацебо-контролируемых исследований показал значимую корреляцию между снижением массы тела на фоне лечения сибутрамином и снижением риска ССЗ.

Перспективы в лечении ожирения базируются на изучении центральных и периферических механизмов регуляции пищевого поведения. В настоящее время в патогенезе ожирения активно изучается роль некоторых пептидов, модуляция действия которых, возможно, обеспечит новые направления в лечении ожирения.

Лептин — «голос жировой ткани», впервые описан в 1994 году, считается одним из наиболее хорошо изученных адипоцитокинов. Лептин играет важную роль в регуляции энергетического обмена, прежде всего жирового, способствуя снижению запасов жира (в том числе за счет апоптоза адипоцитов). Отмечено пролиферативное действие гормона, в частности, влияние на процессы неоангиогенеза, развитие реакции воспаления и иммунного ответа, становление репродуктивной функции и формирование костной ткани. Иногда лептин называют «гормоном насыщения», учитывая его способность снижать аппетит, путем воздействия на рецепторы гипоталамуса. Кроме того, доказано влияние лептина на рост и развитие организма, становление репродуктивной и регуляцию менструальной функций, течение беременности и родов.

Предполагается, что нормальная секреция гормона роста обусловлена снижением влияния нейропептида Y (NPY) на выработку соматотропного гормона, что играет определенную роль в процессе полового созревания. Согласно проведенным исследованиям лептин является антагонистом NPY. У лиц с нормальной массой тела лептин и NPY функционируют по принципу «обратной отрицательной связи». Кроме того, этот же принцип прослеживается во взаимодействии лептина с рядом цитокинов (фактор некроза опухолей, ИЛ-1, ИЛ-6). Отмечена связь уровня лептина с ИМТ, количеством жировой ткани в организме человека.

При СД 2 типа наряду с инсулинорезистентностью часто отмечается лептинрезистентность. При гиперлептинемии отмечается снижение выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы. В свою очередь инсулин стимулирует секрецию лептина адипоцитами. При лептинрезистентности происходит

нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, что может обуславливать развитие гиперинсулинемии и в дальнейшем СД 2 типа, особенно у людей с избыточной массой тела. У лиц с нарушением ОВ-гена, кодирующего синтез лептин, развивается ожирение. Для данной категории пациентов предложена терапия рекомбинантным лептином. Применение заместительной терапии лептином при СД 2 типа и гипогонадизме способствует снижению массы тела, повышению физической активности пациенток.

Грелин — пептидный гормон, вырабатываемый в желудке и 12-перстной кишке, центральный стимулятор аппетита (вызывает чувство голода). Обсуждается участие грелина в адаптивном ответе на потерю веса, то есть повышение уровня пептида в ответ на потерю веса, что приводит к повышенному потреблению пищи. Низкие уровни грелина ассоциированы с инсулинорезистентностью и рассматриваются как фактор риска артериальной гипертензии и СД 2 типа. Кроме того, снижение веса после резекции желудка, вероятно, обусловлено значительным снижением уровней грелина. Перспективно создание препаратов, ингибирующих секрецию грелина, с целью лечения ожирения и профилактики СД 2 типа.

Пептид YY (PYY, пептид тирозин-тирозин) — гормон желудочно-кишечного тракта, иногда рассматривается как «антигрелин», является антагонистом рецептора к NPY. Широко обсуждается выраженное аноректическое действие PYY. Имеются данные о том, что у лиц с большим избытком массы тела синтез пептида YY был снижен на 30 %, а введение тучным и здоровым добровольцам приводило к снижению потребления пищи.

Висфатин — адипоцитокин, вырабатываемый клетками висцеральной жировой ткани. По механизму действия является пре- β -клеточным специализирующим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Уровень висфатина увеличивается по мере развития ожирения. Изучение эффектов висфатина открывает принципиально новые возможности в лечении инсулинорезистентности.

Адипонектин (АН) обнаружен в жировой ткани мышей двумя независимыми исследовательскими группами в 1995 году. Ген адипонектина, названный ACDC (adipocyte gene, C1q and collagen domain containing), находится на хромосоме 3q27 локус, ассоциированный с наличием висцерального ожирения и МС.

Концентрация АН в крови отрицательно коррелирует с ИМТ и окружностью талии. С помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографий показано, что уровень АН в плазме крови в основном не только определяется количеством висцерального жира, но и снижается при ожирении. Также отмечено, что снижение экспрессии гена АН коррелирует с инсулинорезистентностью и метаболизмом глюкозы.

Введение рекомбинантного АН экспериментальным животным с ожирением, инсулинорезистентностью и СД 2 типа приводило к потере веса, повышению чувствительности к инсулину и реверсии к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ).

Имеются предположения о том, что развитие инсулинорезистентности по мере прогрессирования ожирения может быть следствием снижения секреции

АН в жировой ткани. Интересны данные о взаимосвязи уровня АН, массой висцерального жира и плотностью костной ткани. Предполагают, что АН может играть роль в защитном действии висцерального жира на плотность костной ткани. Кроме того, отмечаются противовоспалительное и антиатерогенное действия АН.

Белок агоути. Мыши агоути получили свое название в результате наличия желтой окраски. Фенотип агоути был впервые описан в 1927 году: помимо желтого меха, у них обнаружено ожирение и гиперинсулинемия. Дефект гена у этой модели мышей был идентифицирован и связан с пептидом, конкурирующим с альфа-меланокортином (МК) за связывание с рецепторами МК. В норме белок-продукт этого гена предотвращает связывание МК с рецептором, в результате чего происходит смена пигментации от черного к желтому. При наличии полной экспрессии *agouti* развивается ожирение.

Повышенная экспрессия белка агоути отмечена при СД 2 типа. Обнаружено, что мРНК агоути отрицательно коррелирует с индексом массы тела у животных. Выведенные трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка агоути имели ИМТ в 2 раза выше по сравнению с контролем, без каких либо изменений в режиме питания. Исследования жировой ткани пациентов с избыточной массой тела и СД 2 типа показали стимулирующее действие глюкокортикоидой на экспрессию белка агоути.

Инкретины — ряд гормонов, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте в ответ на прием пищи и потенцируют глюкозостимулированную секрецию инсулина. Экспериментальные данные показали, что оральное введение глюкозы в большей степени стимулирует секрецию инсулина, нежели внутривенное. Подобная связь между ЖКТ и поджелудочной железой была названа «энтероинсулярная ось». Которая, в свою очередь, ответственна за продукцию практически 60 % постпрандиального инсулина. Выделяют нервную и гормональную составляющие энтероинсулярной оси.

Признаками инкретина обладают такие гастроинтестинальные гормоны как секретин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид, однако наиболее значимыми инкретинами являются глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и гастроингибирующий полипептид (ГИП). ГИП, названный также глюкозозависимым инсулилотропным полипептидом, секретруется преимущественно в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Секреция ГИП стимулируется углеводами, аминокислотами, однако наиболее мощными стимулятором являются жиры.

ГПП-1 и ГИП способствуют накоплению запасов инсулина в β -клетках, обеспечивая его секрецию в ответ на последующие стимулирующие сигналы. Инсулилотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в плазме крови. ГПП-1 также секрецию глюкагона тормозит, а соматостатина — стимулирует. При СД 2 типа отмечено снижение на 20–30 % секреции ГПП-1 с сохранением инсулинстимулирующего действия полипептида, в то время как секреция ГИП не изменяется, однако стимулирующее действие на β -клетки понижается.

В 2005 году был создан первый аналог ГПП-1 — экзенатид для лечения СД 2 типа. Экзенатид (синтетический экзендин-4) — это естественный агонист ре-

цептора ГПП-1, который получают из слюнной железы редкой североамериканской ящерицы *Gila Monster*. Период его полуразрушения составляет 2–4 часа, что позволяет обеспечить достаточно длительную терапевтическую концентрацию в крови. Препарат назначают в комбинации с метформином или с препаратами сульфонилмочевины. Экзенатид вводится подкожно 2 раза в день по 5 или 10 мг.

ГПП-1 и ГИП очень быстро, в течение нескольких минут, разрушаются и инактивируются в ЖКТ, в основном, путем отщепления аминокислоты аланин под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). **Ингибиторы ДПП-4** существенно продлевают длительность действия инкретинов, усиливая их инсулинотропное действие, на чем и базируется терапевтическая значимость их использования. В настоящее время проходят клинические испытания III стадии следующие препараты ингибитора ДПП-4: вилдаглиптин, ситаглиптин.

Коррекция гипергликемии

Акарбоза — действие препарата основано на замедлении процессов всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте путем конкурентного и обратимого ингибирования α -гликозидаз. Снижение всасывания глюкозы в проксимальном отделе тонкого кишечника приводит к уменьшению постпрандиальной гликемии, что снижает нагрузку на β -клетки поджелудочной железы. Следовательно, уменьшается синтез и секреция инсулина, то есть гиперинсулинизм, присутствующий у пациентов с метаболическим синдромом. Данные изменения снижают нагрузку на периферические инсулинорезистентные клетки. При монотерапии акарбозой гипогликемические реакции не развиваются.

Многоцентровое рандомизированное исследование STOP-NIDD (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), включавшее 1429 пациентов с НТГ и высоким риском развития ССЗ, СД 2 типа. Пациенты были распределены на группы плацебо и акарбозы, наблюдение проводилось в течение 3 лет. В группе активной терапии СД 2 типа развился у 32 % пациентов, в группе плацебо — у 2 %. Отмечено достоверное увеличение нормализации показателей гликемии у пациентов с НТГ ($p < 0,0001$). Риск развития инфаркта миокарда снизился на 90 % ($p < 0,0002$), число новых случаев артериальной гипертензии — на 34 % ($p < 0,004$), риск развития ССЗ снизился на 49 % ($p = 0,03$). Таким образом, впервые было продемонстрировано и доказано, что коррекция гликемии у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена приводит к снижению развития ССЗ.

В настоящее время акарбоза преимущественно назначается пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена: с нарушением толерантности к глюкозе, гликемии натощак. Препарат назначают в небольших дозах — 50 мг в вечернее время, далее повышают дозу до 300 мг в сутки.

Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания; наличие дивертикул, язв, трещин, стенозов желудочно-кишечного тракта; возможность гастрокардиального синдрома; беременность, лактация; возраст младше 18 лет; повышенная чувствительность к препарату. Из побочных эффектов отмечают метеоризм, вздутие живота (чаще при погрешностях в диете — избыток углеводов),

которые могут исчезать через 2–3 месяца приема. При соблюдении диеты побочные явления не развиваются.

Секретогоги и инсулинотерапия. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о целесообразности применения как секретогогов инсулина, так и инсулинотерапии у пациентов с МС и ранними нарушениями углеводного обмена. Прежде всего, «нормогликемия любой ценой», вероятно, должна снизить сердечно-сосудистые риски. Однако дополнительная стимуляция секреции инсулина у пациентов с нарушением гликемии натощак (НГН) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) может усугубить явление гиперинсулинемии и, соответственно, инсулинорезистентности.

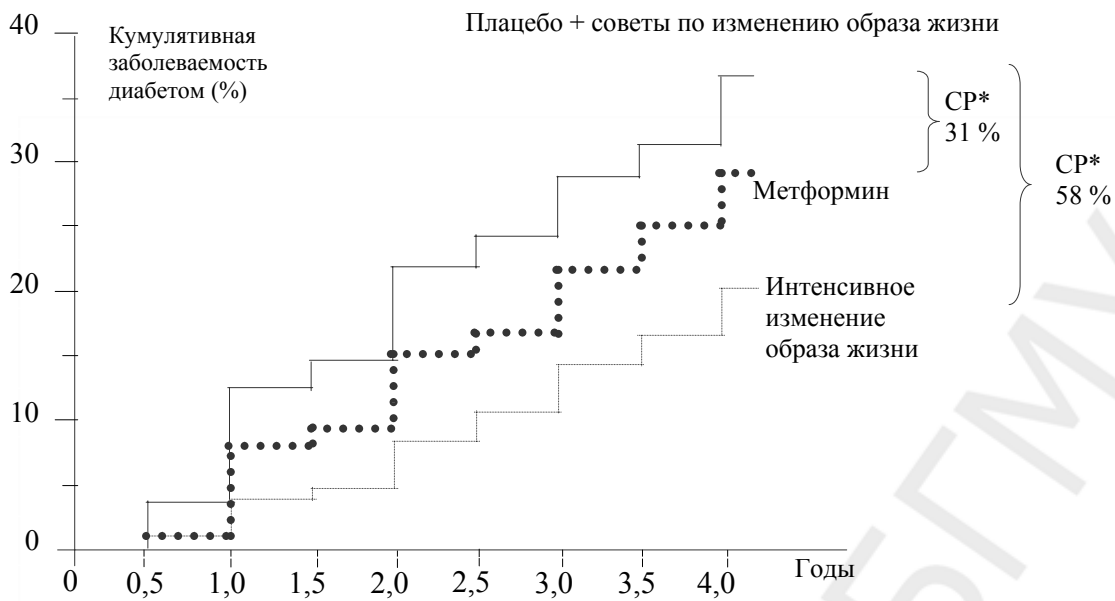
В настоящее время продолжается исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), преследующее цель изучения эффектов раннего назначения инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, а также пациентов с НГН и НТГ.

Метформин. Результаты завершившегося в 1998 году многоцентрового проспективного исследования по первичной профилактике осложнений СД (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) продемонстрировали эффективность и безопасность длительного лечения метформином. У больных СД 2 типа с ожирением было отмечено снижение смертности на 36 %, уменьшение частоты поздних осложнений СД на 32 %, макрососудистых — на 30 %, в том числе риска развития инфаркта миокарда — на 39 %. При этом среди 342 больных, принимавших метформин в суточной дозе 1700–2550 мг/сут в среднем 10,7 лет, не было зарегистрировано ни одного случая развития лактацидоза. Результаты UKPDS продемонстрировали целесообразность применения метформина для лечения больных СД 2 типа с избыточной массой тела.

Целью проспективного исследования US Diabetes Prevention Programm явилось определение безопасности и эффективности вмешательств, которые могут остановить или предотвратить развитие СД 2 типа у людей с повышенным риском развития СД (рис. 1).

В августе 2006 года опубликован Консенсус Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), согласно которому **метформин должен назначаться наряду с изменением образа жизни сразу после установления диагноза СД 2 типа** (рис. 2).

Ведущим эффектом метформина является повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина за счет улучшения связывания его с рецепторами. Отмечается повышение утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями на 18–50 %, что обусловлено как нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, так и стимуляцией синтеза транспортеров глюкозы (GLUT-2, GLUT-4). В печени метформин подавляет процессы глюконеогенеза из лактата и окисление свободных жирных кислот и липидов. У больных СД 2 типа метформин улучшает показатели жирового обмена, снижая уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).



* Снижение риска прогрессирования СД 2 типа в сравнении с плацебо
 Рис. 1. Результаты Программы профилактики диабета (US DPP)

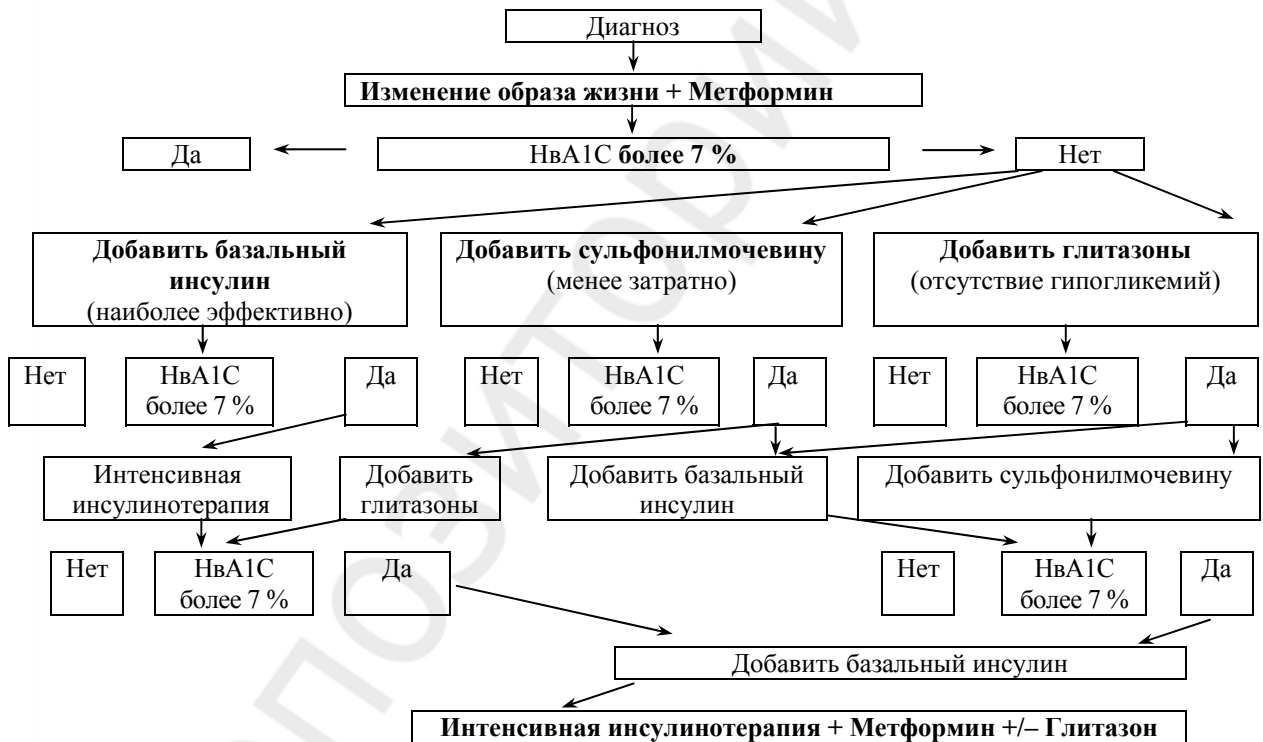


Рис. 2. Коррекция гипергликемии при СД 2 типа: алгоритм лечения

Эти изменения связаны с уменьшением печеночного и кишечного синтеза ЛПНП, а также с подавлением липолиза в жировой ткани и окисления жирных кислот в мышечной ткани. Метформин обладает анорексигенным действием (не центрального генеза), что важно в коррекции ожирения. Помимо антигипергликемического действия метформин обладает достаточно выраженным антиатерогенным эффектом (табл. 3):

**Дополнительные механизмы антиатерогенного действия метформина,
не связанные с антигипергликемическим эффектом**

Действие	Потенциальный эффект
Подавление окислительного стресса	Снижение апоптоза и оксидантного повреждения
Снижение активности гликирования белков и липидов	Подавление воспалительных процессов и апоптоза
Снижение экспрессии молекул адгезии	Подавление воспалительных процессов
Снижение захвата липидов макрофагами	Антиатерогенное действие

Метформин, как правило, переносится хорошо, если принимается во время или после еды, и увеличение дозы происходит постепенно. У 5–20 % пациентов наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: металлический привкус во рту, потеря аппетита, диарея, тошнота, рвота, боли в животе. В настоящее время подтверждено, что частота развития лактацидоза без метформина и с приемом одинаковы.

С целью снижения побочных гастроинтестинальных эффектов метформин назначается изначально в небольшой дозе 500–850 мг, затем доза увеличивается на 500 мг с интервалом не менее одной недели до среднесуточной — 2250 мг. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Метформин принимают 1–3 раза в сутки.

Основными противопоказаниями к применению метформина являются декомпенсация сахарного диабета, хроническая печеночная, сердечная, почечная, дыхательная недостаточности, злоупотребление алкоголем, возраст старше 65 лет (необщепринятое противопоказание), беременность.

Таким образом, комплексное действие метформина потенциально направлено на разрыв порочного круга метаболического синдрома, что с учетом хорошей переносимости и безопасности препарата, доказанных во многих проспективных клинических исследованиях, делает метформин препаратом выбора в лечении МС.

Тиазолидиндионы (ТЗД, глитазоны) — синтетические лиганды ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), преимущественно расположенных в жировой и мышечной тканях. Механизм действия ТЗД заключается в изменении транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что *в присутствии эндогенного инсулина* обуславливает повышение транспорта глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) в ткани организма.

В клинической практике используются два препарата ТЗД: пиоглитазон и розиглитазон. В отличие от пиоглитазона розиглитазон обладает более выраженным сродством к PPAR γ -рецепторам (в 40–100 раз выше, чем пиоглитазон) при меньшей концентрации препарата в крови.

В 2001 году опубликованы предварительные результаты, свидетельствующие о том, что розиглитазон снижает риск прогрессии НТГ в СД 2 типа и увеличивает реверсию НТГ до нормальных показателей углеводного обмена.

Непременным условием эффективного применения ТЗД является сохранение секреции эндогенного инсулина. Препараты ТЗД противопоказаны при СД 1

типа, беременности и лактации, кетоацидозе, повышении печеночных трансаминаз более чем в 2,5 раза, сердечной недостаточности III–IV классов. Среди побочных эффектов встречаются повышение массы тела, пастозность голеней и стоп, увеличение трансаминаз, анемия.

При назначении ТЗД необходимо мониторировать функцию печени до начала лечения, через 2 месяца после начала, далее 1 раз в год. Препарат отменяют при повышении АЛТ более чем в 3 раза.

В настоящее время разрабатывается новый класс препаратов — **глитазары**, которые оказывают комбинированное активирующее действие как на PPAR γ -, так и на PPAR α -рецепторы ядер клеток, что помимо воздействия на метаболизм глюкозы позволит регулировать обмен липидов.

Коррекция артериальной гипертензии

Основными требованиями, предъявляемыми к антигипертензивному препарату у пациентов с МС, являются высокая антигипертензивная эффективность, «метаболическая нейтральность», (кардио-, нефро-) органопротективные свойства. Результаты последних проспективных исследований свидетельствуют о том, что наиболее важным протективным механизмом антигипертензивных препаратов, в том числе и для пациентов с СД 2 типа, является снижение АД (достижение и поддержание целевых значений).

На основании рекомендаций по лечению и профилактике артериальной гипертензии (АГ) (ESH и ECH, 2003 года) возможно использование любого гипотензивного препарата из 5 основных классов в качестве комбинированной или монотерапии АГ при МС.

Следует отметить, что различные группы антигипертензивных препаратов имеют свои особенности применения у пациентов с МС.

Тиазидные диуретики. Несмотря на патогенетически оправданное применение тиазидных диуретиков у пациентов с МС (задержкой натрия, гиперволемией), наличие у этих препаратов некоторых неблагоприятных метаболических эффектов: потенцирования инсулинорезистентности, нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов вызывало определенную настороженность в терапии данной категории больных.

Результаты проспективных исследований INSIGHT, CAPPP отметили более высокую частоту развития СД 2 типа и подагры на фоне лечения тиазидными диуретиками по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Однако отмеченные негативные эффекты касались преимущественно лиц молодого возраста, в то время как у пожилых пациентов выявлена хорошая переносимость, выраженная антигипертензивная активность.

Приведенные данные послужили основой для создания рекомендаций по снижению доз тиазидных диуретиков до 12,5–25 мг, применяемых с антигипертензивной целью. В настоящее время широко обсуждается и критикуется исследование ALLHAT (Antihypertensiv and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attact Trail), которое, по мнению многих исследователей, неправомерно акцентировало внимание на применение тиазидных диуретиков в лечении АГ.

β-Адреноблокаторы. Назначение β-адреноблокаторов при МС имеет патогенетическую обоснованность, поскольку одним из ведущих механизмов повышения АД при МС является гиперсимпатикотония. С другой стороны исторически широко обсуждаемые отрицательные метаболические эффекты β-адреноблокаторов, проявляющиеся по мере увеличения дозы препарата (повышение инсулинорезистентности, массы тела, снижение секреции инсулина, нарушение липидного обмена), явились основанием для создания рекомендаций по применению высокоселективных β-адреноблокаторов (бетаксолола, бисопролола) в составе комбинированной терапии без использования высоких доз у пациентов с МС.

Последующие клинические исследования подтвердили безопасность применения β-адреноблокаторов при СД 2 типа и наличии метаболических нарушений. Трехлетнее исследование Bezafibrate Infarction Prevention study (BIR) подтвердило снижение общей смертности на 44 %, а летальность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 42 % при применении β-блокаторов. Ставшее уже классическим в диабетологии исследование UKPDS показало, что β₁-селективный блокатор атенолол и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл одинаково эффективны в снижении риска фатальных и нефатальных осложнений СД, смерти, связанной с диабетом, прогрессировании ретинопатии и сердечной недостаточности.

Антагонисты кальция (АК). Преимуществами применения АК при МС является их высокая антигипертензивная активность, способность снижать сердечно-сосудистые осложнения, антиишемические, антиаритмические свойства, метаболическая нейтральность. Обсуждается способность дигидропиридиновых АК корригировать эндотелиальную дисфункцию (антиоксидантные механизмы), что потенциально приводит к снижению ИР. Кроме того, отмечены вазопротективные и антиатеросклеротические свойства АК. В исследовании INSIGHT на фоне терапии нифедипином в сравнении с тиазидным диуретиком получено меньшее число новых случаев СД 2 типа и подагры.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Активное применение иАПФ у пациентов с МС обусловлено рядом преимуществ: снижением инсулинорезистентности, улучшением уровня гликемии, нейтральным действием на липидный и пуриновый обмены, нефропротективным действием.

Патогенетическая обоснованность использования иАПФ при МС подтверждена рядом клинических и экспериментальных исследований: доказана эффективность иАПФ в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину и снижении риска развития СД 2 типа при лечении АГ. Обсуждается роль иАПФ в коррекции эндотелиальной дисфункции в результате снижения ангиотензина-II и повышения активности кининов.

По результатам исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), CAPPP (CAPtopril Prevention Project), ALLHAT (Antihypertensiv and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attact Trail) применение рамиприла в сравнении с плацебо, каптоприла — с β-блокатором и диуретиком, лизиноприла — с диуретиком и антагонистом кальция приводило к снижению количества новых случаев СД 2 типа у пациентов с АГ.

Антагонисты АТ₁-рецепторов (АРА). Исследования последних лет показали способность АРА снижать риск развития СД 2 типа, ИР у пациентов с АГ, улучшать показатели липидного профиля, корригировать эндотелиальную функцию; отмечено нефропротективное действие этих препаратов.

Результаты исследования ALPINE (Antihypertensiv treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy) свидетельствуют о том, что после годичной терапии при сопоставимом снижении АД в группе пациентов, принимающих гидрохлортиазид достоверно повысились показатели инсулина в плазме крови, тощакowej гликемии, ухудшились показатели липидного профиля. В группе кандесартана динамика изучаемых показателей была противоположной, кроме того, достоверно снизилось количество новых случаев СД 2 типа. Сходные эффекты были продемонстрированы в исследованиях LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertention), CHARM (Candesartan in Heart Failure), VALUE (Valsartan Antihypertensiv Long-Term Use Evaluation), в которых отмечено снижение риска развития новых случаев СД 2 типа на фоне терапии АРА.

В настоящее время проводятся исследования ONTARGET и TRANSCEND, в которые включены больные с высоким кардио- и цереброваскулярным риском для сравнения потенциальных эффектов телмисартана с иАПФ рамиприлом и их комбинацией. Широко обсуждаются возможности отдельных представителей АРА (телмисартана, ирбесартана) частично активировать PPAR γ -рецепторы, вследствие чего отмечаются снижение массы тела, ингибирование реабсорбции натрия. Данные сведения могут явиться основой создания новых препаратов для коррекции различных компонентов МС.

Коррекция атерогенной дислипидемии

Компонентами атерогенной дислипидемии являются гипертриглицеридемия, увеличение липопротеидов низкой плотности, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности. Наличие атерогенной дислипидемии тесно ассоциировано с развитием атеросклероза независимо от уровня общего холестерина. Тошакowej гипертриглицеридемия стала рассматриваться в качестве независимого фактора риска ИБС лишь с 1996 года, когда был проведен метаанализ 17 проспективных популяционных исследований. Анализ показал, что с увеличением концентрации триглицеридов крови натошак повышается риск сердечно-сосудистой патологии на 30 % у мужчин и 75 % у женщин.

Решение о медикаментозном лечении дислипидемии базируется на данных определения уровня липидов после соблюдения гиполипидемической диеты **в течение 3–6 месяцев**, а также на данных по нахождению суммарной степени риска развития атеросклероза.

Выбор гиполипидемической терапии осуществляется в зависимости от характера дислипидемии (табл. 4):

Лечение дислипидемии

Характер дислипидемии	Гиполипидемическая терапия
Снижение уровня холестерина ЛПНП	Применение статинов, секвестрантов желчных кислот
Повышение уровня холестерина ЛПВП	Изменение образа жизни: снижение веса, увеличение физической активности, отказ от курения
Снижение уровня триглицеридов	Контроль уровня крови. Применение фибратов (гемофиброзила). Статины умеренно эффективны в высоких дозах у больных с гипертриглицеридемией в сочетании с высоким уровнем холестерина ЛПНП
Сочетанная гиперлипидемия	Повышение: а) контроля глюкозы крови + статины; б) контроля глюкозы крови + статины** + гемофиброзил**; в) контроля крови + секвестранты + гемофиброзил; г) контроля глюкозы крови + статины** + никотиновая кислота

** Комбинация статинов с никотиновой кислотой и особенно с гемофибрином может привести к повышению риска развития миозитов.

В настоящее время завершен ряд исследований, в которых проанализированы результаты применения липидоснижающих средств, прежде всего, статинов в подгруппе больных СД 2 типа:

– 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Симвастатин значительно уменьшал число осложнений ИБС у пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем ЛПНП: общая смертность под влиянием симвастатина уменьшилась на 45 % в группе больных СД 2 типа (на 29 % в группе больных без СД 2 типа), а риск ИМ — на 55 % (на 32 % в группе больных без СД 2 типа);

– CARE (Cholesterol and Recurrent Events). Правастатин у больных ИБС и СД 2 типа с умеренным повышением ЛПНП на 25 % предупреждал осложнения ИБС;

– HPS (Heart Protection Study). Обследовано более 4000 пациентов с СД 2 типа без ИБС, симвастатин на 25 % уменьшал риск развития острого коронарного синдрома, инсульта и необходимости в реваскуляризации.

В 2004 году были получены результаты CARDS — первого исследования статинов для первичной профилактики, выполненное исключительно у пациентов с СД 2 типа, и представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование аторвастатина в дозе 10 мг/день у пациентов с повышенным риском СС заболеваемости и смертности. Согласно полученным результатам аторвастатин обеспечил снижение на 37 % частоты серьезных СС событий ($p = 001$), на 48 % — частоты инсультов ($p = 016$), на 27 % — смертности от всех причин ($p = 059$). При этом положительный эффект не зависел от исходного уровня липидов, пола либо возраста.

Доклад, посвященный исследованию CARDS, завершался риторическим высказыванием: «Дебаты относительно того, для всех ли пациентов с диабетом 2 типа оправдано лечение статинами, ныне должны сфокусироваться на том, существуют ли пациенты с достаточно низким риском, чтобы не назначать им лечение статинами».

Важнейшим лечебным мероприятием по предупреждению тромботических осложнений МС является назначение **аспирина** (HOT, USPHS, ETDRS), достоверно снижающее риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, комплексный подход, включающий коррекцию уровней гликемии, артериального давления, а также профилактику и лечение атерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции с достижением целевых значений, в настоящее время рассматривается как наиболее патогенетически обусловленный и эффективный метод в лечении метаболического синдрома.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Распространенность МС.
2. Определение МС.
3. Медико-социальная значимость МС.
4. Факторы риска в развитии МС.
5. Классификация ожирения, методы диагностики.
6. Понятие об инсулинорезистентности.
7. Патогенетические механизмы формирования МС.
8. Центральные, периферические механизмы регуляции пищевого поведения.
9. Современные подходы в диагностике МС.
10. Принципы профилактики МС.
11. Целевые уровни гликемии, АД, липидов у больных сахарным диабетом.
12. Принципы лечения МС (многофакторная коррекция).
13. Немедикаментозные методы лечения МС.
14. Фармакотерапия ожирения.
15. Коррекция гипергликемии.
16. Коррекция атерогенной дислипидемии.
17. Коррекция гиперкоагуляции.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М. : Универсум Паблишинг, 2003. 455 с.
2. Справочник по клинической эндокринологии / под ред. проф. Е. А. Холодовой. Минск, 1996. С. 32–54, 259–278.
3. Эндокринология / под ред. Н. Левина ; пер. с англ. М., 1997. С. 546–559.
4. *The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome*. International Diabetes Federation (IDF), 2006.
5. *International Diabetes Federation (IDF). Global guideline for type 2 diabetes*. 2005. (www.idf.org).

Дополнительная

1. Адашева, Т. В. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии / Т. В. Адашева, О. Ю. Демичева // *Лечащий врач*, 2003. № 10. www.ops.ru.
2. Мычка, В. Б. Акарбоза — средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома / В. Б. Мычка, Р. М. Богиева, И. Е. Чазова // *Клин. фармакол. и тер.* 2003. № 12(2). С. 80.
3. *Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена* / В. С. Задионченко [и др.] // *Consilium medicum*. 2005. № 5, Т. 3.
4. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003. № 3. С. 32–38.
5. Шестакова, М. В. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска, возможности профилактики и лечения : пособие для врачей / М. В. Шестакова, А. А. Александрова, И. Р. Ярек-Мартынова ; под ред. И. И. Дедова. М., 2005. 24 с.
6. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes* / R. DeFronzo [et al.] // *Diabetes Care*. 2005. № 28 (5). P. 1092–1100.
7. *Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program*. Diabetes Prevention Program Research Group // *Diabetes Care*. 2003. № 26 (4). P. 977–980.
8. Lau, T. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets / T. Lau, P. O. Carlsson, P. S. Leung. *Diabetologia*. 2004. № 47. P. 240–248.
9. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 38)* // *BMJ*. 1998. № 317. P. 703–713.
10. *Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030* / S. Wild [et al.] // *Diabetes care*. 2004. № 5, Vol. 27.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Учебный материал.....	3
Историческая справка.....	3
Определение, этиопатогенез	4
Диагностика	6
Основные принципы лечения	9
Фармакотерапия ожирения	9
Коррекция гипергликемии	13
Коррекция артериальной гипертензии	17
Коррекция атерогенной дислипидемии.....	19
Контрольные вопросы по теме занятия	21
Литература	22

Учебное издание

Шепелькевич Алла Петровна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,
ПРОФИЛАКТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А. П. Шепелькевич
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерный набор А. П. Шепелькевич
Компьютерная вёрстка Н. В. Тишевич

Подписано в печать 26.04.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 200 экз. Заказ 516.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет.
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
220030, г. Минск, Ленинградская, 6.