

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ВРЕМЯ ДЛЯ КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Совместное заявление Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD)

THE METABOLIC SYNDROME: TIME FOR A CRITICAL APPRAISAL

Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Richard Kahn, John Buse, Ele Ferrannini, Michael Stern

Diabetes Care 28:2289–2304, 2005

Большую часть XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах мира. К концу столетия впервые был описан кластер факторов риска ССЗ, особенно — одновременное наличие ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2), гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Хотя инсулинорезистентность (т. е. снижение поглощения глюкозы тканями под действием инсулина) как характерная черта СД 2 впервые была описана на много лет раньше, было обнаружено, что гиперинсулинемия является ключевым признаком СД 2, как и гиперлипидемия, ожирение и артериальная гипертензия (АГ). Кроме того, кластер факторов риска болезней сердца оказался четко связанным с СД 2.

Эта одновременно встречающаяся совокупность факторов риска и ее связь с инсулинорезистентностью (ИР) заставила исследователей предположить существование своеобразного патофизиологического состояния, которое они назвали «метаболическим синдромом», или «синдромом инсулинорезистентности». Термин «метаболический синдром» в настоящее время завоевал прочное место в медицинской литературе. Ему было дано определение и он был внедрен главным образом Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и экспертами Комитета по лечению взрослых пациентов Национальной образовательной программы по холестерину (АТР III), хотя их определения были разными.

В данном обзоре мы исследуем сумму доказательных данных для определения МС и лежащего в его основе патогенеза, а также доказательства его ассоциации с ССЗ. Мы также обсудим данные о целях лечения МС и влиянии этого лечения.

Мы не учитывали публикации, сутью которых было изучение МС как прогностического фактора СД 2. Достаточно большое количество данных показывает, что наличие МС позволяет эффективно предсказать будущий риск диабета. Эта ассоциация, однако, обусловлена, вероятно, тем, что в определение синдрома входит нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушенная гликемия натощак (НГН), которые сами по себе являются мощными предикторами будущего СД 2. Во-вторых, практическое использование диагноза МС шло главным образом не в русле его способности прогнозировать СД 2, а скорее как мультивариантного фактора риска ССЗ.

В данном обзоре высказывается точка зрения, согласно которой МС совсем не так хорошо определен и охарактеризован, как это часто полагают, и что представление о нем как о полезном маркере риска ССЗ, указывающем на более высокий риск, чем риск, связанный с его отдельными компонентами, недостаточно определено. Следовательно, цель данной публикации — напомнить практическим врачам о необходимости осторожности и призвать к дальнейшим научным исследованиям.

Ясность существующего определения

Представленные в табл. 1 определения МС (критерии АТР III и ВОЗ) поднимают три важных вопроса. Во-первых, некоторые из критериев, используемых для определения данного синдрома, являются двусмысленными или неполными. Например, неясно, как дан критерий артериального давления — то ли систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., то ли или систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. Кроме того, не определено, будет ли пациент с АГ, у которого на данный момент нормальное АД, удовлетворять требуемому критерию. Если у больного ранее была выявлена НГН, а на данный момент показатели глюкозы крови нормализовались благодаря небольшому снижению массы тела, то будет ли он удовлетворять критерию диагноза по глюкозе, в соответствии с определением АТР III?

Подобная неоднозначность нарушает чувствительность и специфичность диагноза и, несомненно, приводит к тому, что некоторые врачи ставят диагноз МС тем больным, которым бы другие этот диагноз не поставили.

Во-вторых, очевидно, что определения синдрома отличаются по включенным в них критериям. Например, микроальбуминурия перечисляется среди критериев ВОЗ, но не среди критериев АТР III; инсулинорезистентность (измеренная клэмп-методом в условиях гиперинсулинемии и эугликемии) входит в критерии ВОЗ, но не АТР III.

В-третьих, исходно заявленное обоснование для критериев — это то, что компоненты синдрома ассоциированы с ИР. Но, как будет обсуждаться далее, есть большие сомнения в том, что все пациенты с МС действительно имеют ИР.

Тот факт, что для различных факторов риска существуют «отрезные точки», подразумевает, что

Таблица 1

Определения метаболического синдрома

АТР III

Любые три и более из нижеперечисленных критериев:

- Окружность талии >102 см у мужчин и > 88 см у женщин;
- Триглицериды сыворотки $\geq 1,7$ ммоль/л;
- Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- Холестерин ЛВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- Глюкоза сыворотки $\geq 6,1$ ммоль/л (**может применяться $\geq 5,6$ ммоль/л**).

ВОЗ

Сахарный диабет, НГН, НТГ или инсулинорезистентность (оценка клэмп-методом [метод одновременной инфузии глюкозы и инсулина. – Прим. перев.] и не менее двух из следующих критериев:

- Отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,90$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин;
- Триглицериды сыворотки $\geq 1,7$ ммоль/л;
- Холестерин ЛВП $< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин;
- Артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.;
- Скорость экскреции альбумина с мочой > 20 г/мин или отношение альбумина к креатинину в моче ≥ 30 мг/г.

показатели, лежащие выше конкретных пороговых точек, сопряжены с избыточным риском. Тем не менее обоснование конкретных «отрезных точек» никогда четко не было очерчено, как и различие «отрезных точек» некоторых критериев (например, окружности талии, ЛВП) для разных полов.

Существует достаточно доказательств того, что риск ССЗ является функцией критериев, перечисленных в определениях МС. Однако оснований для предположения, что оптимальную прогностическую силу критериев риска ССЗ можно получить путем произвольной дихотомии, недостаточно. Например, степень риска непрерывно повышается с увеличением гипергликемии или АГ, и риск нельзя расценивать как просто имеющийся или отсутствующий в зависимости от того, превышены или нет некие пороговые значения.

Вопрос о том, как определить синдром (т. е. какие факторы входят в его состав) большей частью зависит от цели применения данного понятия. Какой-либо синдром можно определить на основании его способности прогнозировать развитие в будущем нежелательных явлений. Такое определение подразумевает, что риск, сопряженный с наличием синдрома, превышает простую сумму риска от его компонентов и что включенные в синдром факторы обладают более высокой прогностической мощностью, чем другие комбинации. Другой вариант – если какой-либо синдром введен с целью идентификации факторов, объединяемых каким-то одним патологическим процессом (например, инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией) – тогда в его определение должны входить все факторы, четко связанные с этой патофизиологической характеристикой.

В случае метаболического синдрома существующее определение представляет собой попытку объединения обоих принципов и, как будет указано в следующих двух разделах, не очень-то хорошо соответствует им обоим.

Связь между сердечно-сосудистым риском и метаболическим синдромом

Многие исследования показали, что пациенты с диагнозом МС чаще страдают ССЗ или имеют более высокий риск их развития. В этих исследованиях риск ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом увеличивался на 30–40%.

Существует три существенных исключения из большого числа доказательств неблагоприятного влияния метаболического синдрома. Первое – исследование G. Vgino и соавт., проведенное у 1565 пожилых больных диабетом, наблюдавшихся в течение 8 лет. Исходная распространенность МС составила 76%, причем у пациентов с данным синдромом отношение шансов общей и сердечно-сосудистой смертности не отличалось от такового у пациентов без синдрома. При наличии манифестного СД 2 большой продолжительности повышение риска, связанное с МС, «поглощается» наличием СД 2 как такового. Исследование, проведенное у американских индейцев, не страдавших диабетом, показало недостоверное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с МС. Наконец, наличие МС в когорте женщин с подозрением на ССЗ, не имевших значимых ангиографических признаков поражения коронарных артерий, не повышало 4-летний риск ССЗ, в то время как присутствие этого синдрома у женщин с ангиографически подтвержденными изменениями сопровождалось достоверным повышением риска.

Тем не менее, как бы мы не определяли МС, имеющие его лица характеризуются намного более высоким риском ССЗ, чем лица без него. Этот вывод не удивителен, поскольку давно известно, что отдельные компоненты синдрома являются главными сердечно-сосудистыми факторами риска. И если они сочетаются друг с другом, то логично, что вероятность неблагоприятных исходов повышается. Однако некоторые факторы

риска, ассоциированные с ИР в каждой из этих категорий, не вошли в определение синдрома АТР III. Например, гиподинамия как лежащий в основе фактор риска не включена, в то время как ожирение — включено. Семейный анамнез, пол и возраст — основные факторы риска ССЗ, которые не входят в это определение, а артериальная гипертензия входит. Некоторые новые («разрабатываемые») факторы риска, связанные с ИР, например некоторые про-воспалительные и протромботические маркеры, не включены в определение, а повышенный уровень триглицеридов и нарушенная толерантность к глюкозе — включены. Неизвестно, может ли замена или добавление любого другого хорошо известного, традиционного фактора(-ов) риска ИБС улучшить прогностическую значимость синдрома.

Поскольку сейчас общепризнано, что воспаление играет важную роль в атерогенезе, неудивительно, что маркеры воспаления, возможно, могут применяться для прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Один из таких маркеров — С-реактивный белок изучался очень подробно, при этом было установлено, что он является независимым фактором риска ССЗ и независимым маркером ИР, причем его прогностическое значение эквивалентно значению МС.

Существует также ассоциация между другими маркерами воспаления и ИР/ГИ, как и между воспалением и ожирением.

Установлено, что несколько других субстанций тесно ассоциированы с ИР, факторами риска, входящими в МС, и риском ССЗ. К ним относятся ингибитор активатора плазминогена и фибриноген.

Следовательно, с учетом вышесказанного, многие маркеры-кандидаты могли бы быть включены в МС.

Некоторые исследователи сравнивали прогностическое значение МС и Фрэммингемской модели. Например, Р. Wilson и соавт., опираясь на данные Фрэммингемского исследования, не выявили преимуществ в оценке риска, по сравнению с Фрэммингемским алгоритмом (т. е. с учетом возраста, пола, курения, артериального давления, уровня общего и холестерина ЛВП, диабета), при добавлении к нему или замене на один из компонентов, входящих только в понятие МС (ожирение, уровень триглицеридов). Если убрать из определения МС повышенный уровень глюкозы в крови, то 10-летний риск ИБС не достигает порога для эквивалента риска ИБС по АТР III. Это позволяет предполагать, что нарушение углеводного обмена является критическим по важности компонентом определения, влияющим на прогностическую мощьность синдрома. Дополнительные доказательства более высокого прогностического значения Фрэммингемской балльной системы были предоставлены М. Stern и соавт. в исследовании лиц европеоидной расы испанского и неиспанского происхождения в рамках San Antonio Heart Study (n около

2570), которые исходно не имели СД 2 и ССЗ и наблюдались в течение 7–8 лет. Авторы установили, что МС позволяет прогнозировать ССЗ с чувствительностью 55% и частотой ложноположительного прогноза 22%, в то время как Фрэммингемский балл риска обладает значительно более высокой чувствительностью (69%), а частота ложноположительного прогноза остается на уровне 22%. В другом исследовании, где сравнивали операционные характеристические кривые (отражающие эффективность методики или теста), МС давал прогноз риска, идентичный тому, который получался в соответствии с баллом Фрэммингемского уравнения.

В проанализированных до этого момента исследованиях пациенту ставился диагноз МС в том случае, если у него присутствовали любые три и более из пяти критериев (критерии ВОЗ) (табл. 1). Таким образом, существует 16 возможных комбинаций, которые могут удовлетворять определению синдрома по АТР III и 11 комбинаций по определению ВОЗ. Отражают ли все эти комбинации один и тот же риск ССЗ?

На этот вопрос еще нет ответа, а может быть, и не будет никогда. Однако существуют исследования, в которых частично изучался данный вопрос. S. Malik и соавт. сообщили, что, по сравнению с индивидуумами без факторов риска, у лиц с одним или двумя компонентами синдрома относительный риск смерти от ИБС составляет 2,1, а при наличии 3 и более факторов — 3,5. Другие исследователи также установили, что риск ССЗ возрастает с ростом числа имеющихся факторов.

В ряде исследований с помощью многофакторного анализа было показано, что каждый индивидуальный фактор риска, входящий в состав синдрома, имеет разное отношение шансов для прогноза распространенности ИБС, заболеваемости ИБС и сердечно-сосудистой смертности. Исследования также позволили предполагать, что не все комбинации факторов, по которым можно поставить диагноз МС, отражают одинаковый риск, хотя фактическая иерархия предсказуемости риска для каждой из синдромальных комбинаций остается неизвестной.

Исследования также иллюстрируют еще один возможный недостаток современного подхода к диагностике данного синдрома. Как определение АТР III, так и определение ВОЗ придают одинаковый «вес» каждому компоненту, однако ясно, что некоторые факторы риска, включенные в определение, более важны по прогностической значимости в отношении ССЗ, чем другие. Например, диспропорциональное влияние нарушения углеводного обмена (НГН/НТГ/диабета) в определении синдрома было продемонстрировано S. Malik и соавт. Аналогичным образом, М. Stern и соавт. показали, что среди пациентов с высокой распространенностью ССЗ, избыточный риск общей и сердечно-сосудистой смертности, связанный с наличием МС,

почти целиком зависел от того, включали ли в определение синдрома СД 2 — при включении диабета наличие МС больше не обуславливало избыточный риск. Наконец, К. Hunt и соавт. также показали, что один такой фактор как НГН ($>6,1$ ммоль/л) был более сильным предиктором сердечно-сосудистой или общей смертности в общей популяции, чем либо синдром в целом, либо любая из его отдельных составляющих. Эти публикации поднимают вопрос о правомочности включения нарушений углеводного обмена (особенно СД 2) в определение метаболического синдрома — ведь оказалось, что они и обуславливают большую часть (если не всю) его прогностической значимости в плане ССЗ.

Не менее важный вопрос — в какой степени наличие самого по себе синдрома дает что-то новое в плане прогноза ССЗ, помимо роли составляющих его факторов риска? Другими словами, является ли целое чем-то большим, чем сумма его частей? Этот вопрос изучался не менее чем в пяти исследованиях. Перекрестные исследования С. Alexander и соавт. и J. Yarnell и соавт. показали, что влияние синдрома на ССЗ становилось намного слабее при проведении многофакторного анализа с поправкой на некоторые его компоненты. Кроме того, в проспективном исследовании больных с СД 2 и без него, не имевших ССЗ, наблюдавшихся в течение 11 лет, ассоциированный с синдромом риск начала ИБС не превышал таковой, связанный с наличием компонентов синдрома. Наконец, при проведении вторичного анализа результатов проспективного исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) было показано, что МС переставал быть достоверным предиктором ИБС после внесения поправки на его компоненты в многофакторном анализе. Таким образом, эти исследования позволяют предполагать, что сам по себе синдром дает нам не больше информации, чем сумма факторов риска, входящих в его состав.

Поскольку критерии МС позволяют выявить лиц с манифестными заболеваниями (СД 2, АГ, ИБС), а также с намного более легкими формами тех же состояний, то среди лиц с данным синдромом, вероятно, существует градиент риска сердечно-сосудистых событий. Таким образом, использование определения помогает выявить целый спектр «степеней тяжести» с высокой вероятностью того, что пациент, удовлетворяющий диагностическим критериям, с показателями факторов риска лишь чуть выше «отрезной точки», будет иметь намного меньший риск ССЗ, чем другой индивидуум с той же комбинацией, но с более высокими значениями факторов риска. Подобная проблема не возникает при использовании Фрэмлингемской модели риска и модели риска UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study), в которых разным степеням тяжести факторов риска присваивается разный «вес», поэтому ясно, кто имеет больший и кто — меньший риск.

Наконец, из определения МС следует исключить больных СД 2 с клиническими проявлениями ССЗ, поскольку их включение не добавляет информации, которая была бы более полезна в клиническом отношении для проведения терапии, чем существующие рекомендации.

Отражает ли синдром единый патологический процесс, лежащий в его основе?

Когда впервые была предложена концепция синдрома, исходно предполагалось, что первичным этиологическим процессом являются ИР и/или ГИ, поскольку эти нарушения обнаруживались у большинства лиц с МС. Важно отметить, что само по себе измерение уровня инсулина для определения как наличия ИР, так и ГИ, сопряжено с ошибками и непостоянством результатов. Таким образом, многие лица, имеющие ГИ или ИР по данным одного учреждения, могут не классифицироваться как таковые при обследовании в другом учреждении, поскольку методы не стандартизованы. Более того, инсулинзависимая утилизация глюкозы у практически здоровых мужчин без диабета различается в 6–8 раз, абсолютные концентрации инсулина широко варьируют, а абсолютного критерия для категоризации индивидуумов как резистентных к инсулину либо чувствительных к нему не существует.

Однако совсем недавно S. Stern и соавт. проанализировали данные, полученные клэмп-методом у большого числа больных СД 2 и лиц без него. Анализ распределения величин инсулинзависимой утилизации глюкозы продемонстрировал признаки бимодальности, и оптимальная «отрезная точка» позволила классифицировать 33% обследованных без и 93% с СД 2 как резистентных к инсулину.

Несмотря на то что многие взрослые лица без диабета, в широком диапазоне возраста и массы тела, имеют ИР и ГИ (около 50%), приблизительно у 25% резистентность к инсулину не сопровождается ГИ, такой же процент имеет ГИ, но без ИР. Взаимоотношения между ИР и ГИ, подробно рассмотренные E. Ferrannini и B. Balkau, сложны, и хотя оба эти параметра будут встречаться у лиц с метаболическим синдромом, каждый из них вносит свой независимый вклад в ассоциированные с синдромом клинические проявления. Таким образом, как ГИ, так и ИР могут частично выявить различные группы лиц, каждый из этих параметров ассоциирован с различными факторами риска ССЗ, а лица с МС могут иметь одно, оба или ни одного из этих «связанных с инсулином» нарушений.

И хотя у большинства пациентов с метаболическим синдромом имеется ИР, как обсуждалось ранее, это, вероятно, обусловлено тем фактом, что почти все пациенты с повышенным уровнем глюкозы крови (наиболее распространенная характеристика среди всех лиц с данным синдромом) имеют ИР. С другой стороны, многие исследования

показали, что лишь небольшое число лиц без диабета (хотя, возможно, с НТГ или НГН), но с ИР, будут иметь метаболический синдром. Из этого следует, что многие пациенты с предположительно высоким риском ССЗ не будут идентифицированы при скрининге на наличие метаболического синдрома. Эти исследователи также обнаружили, что чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность в отношении прогнозирования ИР у лиц без диабета, имеющих три или более признака МС, составили 20, 92 и 50%, соответственно, что указывает на низкую клиническую пользу.

Как отмечалось выше, большинство исследователей пользуется термином «инсулинорезистентность» для описания отличительного признака МС, несмотря на то что ИР или ГИ у лиц с МС могут и отсутствовать. Кроме того, остается неясным, до какой степени повышенный риск ССЗ обусловлен собственно ИР, в сравнении с его зависимостью от изолированной ГИ или от некоторых других связанных с ней факторов. Вполне может оказаться, что существует более фундаментальный дефект, который приводит к ИР и/или другим факторам риска ССЗ. Неопределенность, окружающая лежащий в основе синдрома причинный фактор (либо совокупность факторов), побудила многих исследователей применить «факторный анализ» в качестве подхода к пониманию фундаментальной причины кластеризации.

Все исследования, несмотря на применение различных методов факторного анализа, обнаружили, что в основе общей корреляции между различными величинами риска лежат по меньшей мере два, а обычно 3–4 фактора. Следовательно, эти исследования опять-таки ставят под вопрос целесообразность исходной посылки о том, что набор факторов риска ССЗ имеет в своей основе общую патофизиологию.

В той степени, в какой ИР/ГИ сама по себе является фактором сердечно-сосудистого риска, многие исследователи предпринимали попытки найти способы для лучшей и более простой идентификации лиц с ИР, независимо от наличия МС. Действительно, в настоящее время доступны более легкие, простые и, по крайней мере, не менее эффективные способы идентификации инсулинорезистентных лиц. A. Laws и G. Reaven продемонстрировали, что высокие концентрации триглицеридов и низкие концентрации холестерина ЛВП являются веским показателем ИР, а если пользоваться их соотношением, то оптимальные «отрезные точки» у лиц с избытком массы тела/ожирением в результате обладают чувствительностью, специфичностью и позитивной прогностической ценностью, равными 64, 68 и 67%, соответственно. Добавление дополнительных измерений (таких, как глюкоза крови, артериальное давление, ИМТ) было менее чувствительным (52%), но более специ-

фичным (85%) в плане предсказания ИР. Таким образом, как МС, так и этот сокращенный показатель лишь с умеренной вероятностью позволяют идентифицировать инсулинорезистентных лиц. Совсем недавно S. Stern и соавт. обобщили данные эугликемического клэмп (золотого стандарта измерения инсулинорезистентности) более чем у 2000 лиц с нормальной и избыточной массой тела/ожирением и показали, что если преследуется цель идентификации ИР как у лиц с нормальной, так и с избыточной массой тела/ожирением, то для этого существуют более простые способы, чем выявление МС.

Итак, попытка определить МС как результат единственного (или хотя бы основного) объединяющего патофизиологического процесса, например ИР, проблематична. Может оказаться, что ИР является просто фактором риска в ряду других компонентов МС и что основная этиология некоторых факторов синдрома связана с аномалиями висцеральной жировой ткани либо с измененным состоянием воспаления.

Лечение пациентов, имеющих метаболический синдром

Когда у пациента устанавливается наличие МС, не всегда понятно, какой должна быть терапия выбора и какие цели она должна преследовать. В ретроспективном анализе исследования 4S K. Pyörälä и соавт. обнаружили, что симвастатин в равной степени уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий у лиц без диабета с МС или без него. Мы не нашли никаких других результатов контролируемых исследований по изучению какого-либо конкретного вида фармакотерапии у пациентов с МС.

Многие характеристики синдрома были признаны тесно связанными с ИР или ГИ и их коррелятами. В то же время все еще неизвестно, может ли лечение «инсулинорезистентности» как таковой способствовать предупреждению ССЗ у всех пациентов с МС либо у их подгруппы. Из некоторых исследований следует, что новые препараты, повышающие чувствительность к инсулину (например, тиазолидиндионы) улучшают компенсацию углеводного обмена, уменьшают факторы риска ССЗ и в целом приводят к улучшению кардиоваскулярного профиля. Тем не менее на момент написания данной статьи не существовало контролируемых исследований, которые бы показали, что тиазолидиндионы уменьшают количество сердечно-сосудистых событий даже у лиц с диабетом; результаты исследования с применением метформина неоднозначны. Поскольку тиазолидиндионы воздействуют на широкий спектр параметров, даже благоприятные результаты исследования не будут служить доказательством того, что решающим фактором является именно снижение инсулинорезистентности. Более того, имеются и другие важные вопросы, например: каким способом будет измеряться ИР, какова

Таблица 2

Лечение метаболического синдрома

Показатель	Пациент А	Пациент В	Пациент С
Окружность талии (см)	110	103	114
Триглицериды (ммоль/л)	1,62	0,34	1,34
Систолическое/диастолическое АД (мм рт. ст.)	170/95	135/90	125/80
ЛВП (ммоль/л)	1,06	1,68	1,29
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	5,28	6,1	7,22
ЛНП (ммоль/л)	4,65	1,81	1,94
Прочее	Пациент курит, препаратов не принимает	Препаратов не принимает; других особенностей нет	Инфаркт миокарда в анамнезе 4 года назад; принимает бета-блокатор и аспирин

Возраст всех трех пациентов – 50 лет, это белые мужчины без симптомов ССЗ и наследственной отягощенности по СД, ИБС или инсульту.

«отрезная точка» для начала терапии и будет ли целевая популяция пациентов ограничиваться только теми, кто аналогичен включенным в эти исследования? Таким образом, база наших знаний такова, что мы все еще не имеем в распоряжении лекарственную терапию для ИР, не говоря уже о МС.

Другие факторы, влияющие на ИР, включают снижение массы тела и физическую активность; определены как ключевые элементы лечения МС. Однако они также являются ключевыми элементами терапии всех компонентов синдрома в тех случаях, когда они встречаются изолированно. Таким образом, клиницисты не должны ни полагаться на диагноз МС, ни требовать его диагноза для назначения того, что в настоящее время является основным принципом медицины – поддержания (или снижения) массы тела, физических упражнений и плана здорового питания.

«Головоломка» лечения метаболического синдрома проиллюстрирована конкретными случаями, представленными в табл. 2. У пациента А ожирение и тяжелая гипертензия; возможное лечение – модификация образа жизни (повышение физической активности и снижение массы тела), которое должно также включать консультирование с целью прекращения курения, назначение антигипертензивного препарата и аспирина. У пациента В ожирение, пре-гипертензия и пре-диабет; его возможное лечение включает интенсивную модификацию образа жизни и аспирин. У пациента С ожирение, сахарный диабет и инфаркт миокарда в анамнезе; его лечение также предусматривает интенсивную модификацию образа жизни, аспирин и, возможно, добавление сахароснижающего препарата.

Имеет ли значение тот факт, что только у больного В есть МС (по критериям АТР III)? Если бы сразу стало очевидно, что у пациента есть МС, изменилось бы лечение? Кого постигнет следующее сердечно-сосудистое событие – пациента А, В или С? Мы полагаем, что на данный момент сам по себе диагноз МС, либо его отсутствие практически ничего не добавляет к лечению одного или более факторов риска ССЗ у конкретного пациента.

Необходимость дальнейших научных исследований

В предыдущих разделах мы определили многие вопросы относительно МС синдрома, ответов на которые все еще нет. Многие из этих вопросов представляют собой нерешенные фундаментальные проблемы, заставляющие сильно сомневаться в самом понятии.

Все это должно побудить к созданию плана интенсивных научных исследований, причем важно подчеркнуть необходимость проведения контролируемых рандомизированных исследований, либо систематических, проспективных, продолжительных исследований, которые бы тщательно документировали клиническую ценность лечения этого «ярлыка» болезни, который в настоящее время навешивается на огромный процент нашего населения.

По меньшей мере, срочно необходимо сделать следующее.

1. Критический анализ определения синдрома. Все ли факторы риска одинаково важны? Предсказывают ли некоторые комбинации (двух, трех или четырех факторов) больший риск ССЗ, чем другие комбинации?

2. Определение синдрома, в котором переменные определяют нижнюю и верхнюю «отрезные точки», либо которое использует непрерывные переменные в многовариантной системе балльной оценки (например, система оценки риска по Фрэммингскому алгоритму или алгоритму UKPDS).

3. Анализ, основанный на доказательствах, с оценкой логического обоснования и ценности добавления (или замены) других факторов риска ССЗ (например: возраст, С-реактивный белок, семейный анамнез, прямой показатель инсулино-резистентности) в определении синдрома.

4. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных с комбинациями исключительно промежуточных фенотипов (например: НТГ/НГН, небольшое повышение триглицеридов, артериальное давление – 120–140 мм рт. ст.), имеющих или не имеющих ИР или ГИ.

5. Интенсивный план исследований для идентификации причины/причин, лежащих в основе кластеризации факторов сердечно-сосудистого риска.

Заключение

«Метаболический синдром» был полезной парадигмой как понятие, обозначающее группирование факторов риска. Он привлекает внимание к тому, что некоторые факторы риска ССЗ имеют тенденцию к кластеризации у предрасположенных к этому пациентов. Обучающий момент, вытекающий из этого термина и ясно заявленный АТР III, заключается в том, что выявление у пациента одного из факторов риска должно побудить клинициста к поиску других.

Однако сейчас это выражение приобрело гораздо большее влияние и важность, чем это оправдано имеющимися у нас на данный момент знаниями. Существует огромный пласт фундаментальной, клинически важной и критически недостающей информации о МС. В частности, из определения МС должны быть исключены больные СД 2 и манифестными ССЗ, поскольку это определение не дает никакого дополнительного понимания риска или лечебных рекомендаций, которые бы присутствовали в имеющихся на сегодняшний день рекомендациях.

Практически во всех смыслах МС требует гораздо более тщательного изучения, прежде чем его обозначение в качестве «синдрома» будет действительно обосновано, а клиническая польза адекватно определена.

Следовательно, в дополнение к предложенным выше исследованиям, наши рекомендации клиницистам таковы.

1. Взрослые лица с любым из основных факторов риска ССЗ должны быть обследованы на предмет наличия других факторов сердечно-сосудистого риска.

2. Пациенты, имеющие значения переменных риска ССЗ, превышающие границы нормы, должны получить консультацию по изменению образа жизни, а если значения параметров указывают на явное заболевание (например: артериальное давление > 140/90 мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак 7,0 ммоль/л), то лечение должно соответствовать утвержденным рекомендациям.

3. Медики должны избегать постановки диагноза «метаболический синдром», поскольку это может создать впечатление, что метаболический синдром указывает на больший риск, чем его компоненты, либо что он более серьезен, чем другие факторы сердечно-сосудистого риска, либо что его патофизиологическая основа ясна.

4. Активное терапевтическое воздействие следует направлять на каждый фактор риска ССЗ в отдельности.

5. Пока не будут завершены рандомизированные контролируемые исследования, адекватной фармакологической терапии метаболического синдрома не существует, а фармакотерапия с целью снижения инсулинорезистентности также не может быть признана полезной для пациентов с метаболическим синдромом.

Л и т е р а т у р а

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/diacare;28/9/2289>

А.Е. Шведова, Е.Г. Старостина

Несмотря на то, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз «метаболический синдром» отсутствует, в течение последних 10 лет этот термин прочно укоренился в лексиконе эндокринологов, кардиологов и терапевтов.

И действительно, значительную часть (если не большинство) наших пациентов составляют люди, имеющие множественные факторы риска сердечно-сосудистой патологии. Это больные с избыточным весом, артериальной гипертензией, дислипидемией, зачастую имею-

щие нарушения углеводного обмена, гиперурикемию, склонность к гиперкоагуляции и т. д. При этом доктор часто оценивает «общее впечатление» от пациента, а не то, удовлетворяет ли больной тем или иным критериям метаболического синдрома.

Появление внешне удобного понятия «метаболический синдром», связующего воедино эти факторы сердечно-сосудистого риска, вызывает у врача желание применить патогенетическую, а не только симптоматическую терапию. Поскольку чаще всего именно инсулинорези-

стентность обсуждается в качестве основного патогенетического звена, то надежды врачей возлагаются на препараты, устраняющие этот фактор. Тем более что эти надежды часто подкрепляются некритично оцениваемой научной и рекламной информацией.

В настоящее время вокруг метаболического синдрома в практической медицине сложился некий парадокс: все говорят об этом «диагнозе» и необходимости устранения инсулинорезистентности, однако официально этого диагноза не существует, четких критериев для его установления не существует (точнее, существует несколько официальных «наборов» этих критериев, причем один и тот же больной при их использовании может иметь, а может и не иметь МС!), показанием для назначения средств, влияющих на инсулинорезистентность, не является собственно инсулинорезистентность и т.д.

В сложившейся ситуации эффективному лечению таких пациентов, которое в первую очередь должно быть направлено на увеличение продолжительности жизни и снижение рисков сердечно-сосудистых катастроф, препятствуют две проблемы.

Во-первых, среди врачей нашей страны пока что очень трудно и медленно распространяются идеи о необходимости следовать в своей профессиональной деятельности принципам доказательной медицины. Такая ситуация складывается в силу разных причин — это и длительная изоляция советской медицины от мирового научного сообщества, и недостатки вузовской и постдипломной подготовки врачей, плохое знание английского языка и недоступность Интернета или нежелание им пользоваться, и т.д. Низкая информированность врачей о принципах доказательной медицины приводит к тому, что практическому врачу очень сложно ориентироваться в том потоке научной, околонаучной и рекламной информации, который на него обрушивается. В последнее время существует тенденция замены самостоятельного поиска информации и чтения медицинской литературы прослушиванием лекций, симпозиумов и круглых столов, организуемых фармацевтическими фирмами. При этом критическая оценка получаемой информации отсутствует. В случае с метаболическим синдромом (который довольно часто становится предметом обсуждения во время таких мероприятий) это иногда приводит к необоснованному назначению препаратов, влияющих на инсулинорезистентность — например, бигуанидов, или к выбору препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, для лечения артериальной гипертензии у тучных больных. Между тем часто забывается то положение, что нас интересует не влияние препарата на какие-либо (предполагаемые!) звенья патогене-

неза, а влияние его на так называемые конечные точки (смертность, частота сердечно-сосудистых катастроф и т.д.). Для препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, влияние на конечные точки у больных с метаболическим синдромом на сегодняшний день не доказано.

Во-вторых, врачу намного легче назначить препарат, чем последовательно убеждать пациента в необходимости интенсивной модификации образа жизни и помогать ему в этом. Все мы знаем, что изменение питания и физической активности, снижение массы тела играют огромную роль в терапии артериальной гипертензии, ИБС, НТГ и собственно сахарного диабета. Однако рекомендации, которые слышат пациенты от врачей, зачастую очень лаконичны и потому не выполнимы. Так, совет доктора «Вам надо похудеть» вряд ли поможет пациенту в решении этой задачи. Индивидуальная работа с каждым больным, составление примерной диеты, контроль дневника питания, советы по режиму физической нагрузки — вот функции лечащего врача, на которые зачастую у нас не хватает ни времени, ни желания, поскольку работа эта тяжелая и неблагодарная. Но необходимая! И выполнению этой работы, по нашему мнению, мешает надежда на «волшебные таблетки» в виде средства, влияющего на инсулинорезистентность.

Предлагаемый вашему вниманию сокращенный перевод статьи д-ра Кана — человека, который является одним из родоначальников понятия «метаболический синдром» — и соавторов вызвала большой резонанс в мировом эндокринологическом сообществе. Тем не менее в сентябре 2005 г. Американская диабетическая ассоциация и Европейское общество по изучению диабета практически одновременно опубликовали эту статью в качестве совместного консенсусного заявления о проблемах и неясностях, связанных с понятием «метаболический синдром».

Нелишне отметить, что один из пионеров изучения инсулинорезистентности, Дж. Ривен (G. Reaven), который в 1998 г. впервые опубликовал свои исследования по ее роли в патогенезе некоторых заболеваний, в одном из своих недавних выступлений в печати — статье «Метаболический синдром да почует в мире» (Clinical Chemistry, 2005;51:931–938), расценивает критерии метаболического синдрома как произвольные и не имеющие достаточного научного обоснования.

Подробный анализ самого термина, его критериев, предполагаемого патогенеза и лечения (а точнее, отсутствие специфического лечения) «метаболического синдрома» заставляет задуматься о правомочности использования этого понятия в практической медицине.