

Согласование определения метаболического синдрома: совместное предварительное утверждение IDF (Международной диабетической федерации), NHLBI (Национального института сердца, легких и крови), ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), IAS (Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения)

Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity

Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C.Jr.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity

Circulation, 2009, Oct. 20; 120(16): 1640–5

Метаболический синдром (МС) – термин, используемый в настоящее время для обозначения устойчивого комплекса взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД). Взаимодействие и взаимообусловленность этих факторов (ожирения – в первую очередь центрального – дисгликемии, артериальной гипертензии, проатерогенной дислипидемии) известно на протяжении уже нескольких десятков лет. Относительно недавно большое внимание стало уделяться инсулинорезистентности как возможному ключевому связующему фактору, но патогенез данной взаимосвязи остается недостаточно ясным, также как и установление оптимальных диагностических критериев МС. Несмотря на то, что медики всего мира согласны с тем, что термин МС характеризует состояние повышенного риска развития ССЗ и СД, дебаты относительно диагностики МС продолжаются, в связи с чем было предложено несколько клинических дефиниций данного синдрома. Это привело к некоторым трудностям при выявлении пациентов с МС. Кроме того, существуют разногласия по поводу того, является ли МС истинным синдромом или простой смесью независимых фенотипов. Синдром – это совокупность факторов, которые присутствуют совместно чаще, чем по отдельности, и причина которых зачастую не ясна. МС удовлетворяет данным критериям. МС не отражает абсолютный риск, поскольку не включает в себя такие детерминированные факторы риска, как пол, возраст, курение, повышение уровня ХС-ЛПНП и др. Тем не менее лица с МС имеют вдвое больший риск развития ССЗ в течение 5–10 лет и в пять раз больший риск манифестации СД2 по сравнению с остальной популяцией.

Первая официальная дефиниция МС была предложена в 1998 году экспертами ВОЗ. Согласно определению ВОЗ, ключевым звеном МС являлась инсулинорезистентность, поэтому критерии диагноза МС включали обязательное наличие маркеров инсулинорезистентности в сочетании с двумя из дополнительных факторов риска (ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, сниженный уровень ХС-ЛПВП, микроальбуминурия). В 2001 году NCEP / АТРИИ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment

Panel III) были разработаны другие критерии МС. Согласно им, для постановки диагноза МС не требовалось непосредственной демонстрации наличия инсулинорезистентности; более того, они вообще не предполагали какого-либо обязательного критерия. Диагноз МС мог быть установлен при наличии любых трех из пяти факторов: абдоминальное ожирение (тесно коррелирующее с инсулинорезистентностью), артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, сниженный уровень ХС-ЛПВП, а также повышенная концентрация глюкозы плазмы крови натощак (повышенная гликемия натощак или СД).

В 2005 году IDF (International Diabetes Federation) и АНА/NHLBI (American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute) предприняли попытку согласовать различные клинические дефиниции МС. IDF утвердила обязательным признаком МС абдоминальное ожирение, определяемое на основании измерения окружности талии (ОТ); остальные четыре критерия были идентичны таковым в определении АТРИИ. АНА / NHLBI в свою очередь несколько модифицировала критерии АТРИИ, однако не настаивая при этом на обязательном присутствии абдоминального ожирения. Кроме того, между IDF и АНА / NHLBI возникли разногласия относительно определения абдоминального ожирения: согласно критериям IDF, оно диагностировалось при $ОТ \geq 80$ см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (для европеоидов), а по определению АНА / NHLBI – при ≥ 88 см и ≥ 102 см соответственно. Последние значения соответствуют определению абдоминального ожирения, согласно руководству по ожирению Национального института здоровья (National Institute of Health), и эквивалентны индексу массы тела (ИМТ) около 30 у мужчин. Пороговые значения ОТ, определенные IDF, приблизительно соответствуют $ИМТ = 25$ у мужчин. Также специалисты IDF настаивали на необходимости адаптации критерия ОТ к различным этническим группам.

Недавно представители IDF и АНА / NHLBI провели совещание с целью разрешить сохраняющиеся противоречия в дефинициях МС. Обе стороны пришли к единому мнению о том, что абдоминальное ожирение не должно выступать обязательным условием постановки диагноза МС, а является одним из пяти его критериев; наличие любых трех из пяти

Таблица 1

Диагностические критерии метаболического синдрома

Показатель	Категориальные пороговые значения
Увеличение окружности талии	Специфичны по полу, стране и этнической группе
Повышенный уровень триглицеридов (или специфическая терапия данного нарушения)	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Сниженный уровень ХС-ЛПВП (или специфическая терапия данного нарушения)	<40 мг/дл (1,0 ммоль/л) для мужчин
	<50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин
Артериальная гипертензия (или антигипертензивная терапия)	Систолическое АД ≥130 и / или диастолическое АД ≥85 мм рт.ст.
Повышенная гликемия натощак	≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л)

факторов составляет диагноз МС (табл. 1). Определение пороговых значений для диагностики абдоминального ожирения остается трудной задачей. Крайне необходимыми в этой связи являются данные об отношении ОТ к риску развития ССЗ и СД2, основанные на результатах как поперечных, так и продольных исследований. Несомненно, что пороговые значения различны между полами и в разных этнических группах. Кроме того, системы здравоохранения различных стран могут некоторым образом модифицировать пороговые значения по практическим и экономическим причинам (исходя из суммы затрат на здравоохранение). Ключевым также является вопрос о том, применимы ли пороговые значения ОТ определенной этнической группы ко всем лицам данной группы, независимо от места их фактического проживания (что было бы логично). Пороговые значения ОТ у женщин, предложенные IDF, не зависят от этнического фактора, что, по крайней мере частично, обусловлено недостаточностью достоверных эпидемиологических данных, однако они больше для мужчин-европеоидов по сравнению с мужчинами азиатского происхождения. Уровни ОТ для лиц азиатского происхождения основаны на рекомендациях ВОЗ. Относительно других регионов имеется недостаточное количество данных, однако

пороговые значения мужчин-европеоидов применяются также к мужчинам Ближнего Востока, Восточно-Средиземноморского региона, а также части Африки, относящейся к южной части пустыни Сахара, в ожидании новых данных (табл. 2).

ВОЗ определяет у европеоидов два уровня абдоминального ожирения относительно риска развития метаболических осложнений. Повышенный риск отмечается уже при ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин, но он значительно возрастает при ОТ ≥102 см и ≥88 см соответственно. Последние пороговые значения также применяются для диагностики МС в США. По мнению экспертов ВОЗ, пороговыми значениями ОТ для лиц азиатского происхождения должны быть приняты ≥90 см для мужчин и ≥80 см для женщин. Для Японии было разработано несколько пороговых значений: от >85 до 90 см для мужчин и >80 см для женщин; для Китая – ≥85 см для мужчин и ≥90 см для женщин; и несколько более низкие – для Индии (табл. 2).

В настоящем документе предложены общие критерии диагноза МС (см. табл. 1). Данная дефиниция предполагает различия ассоциированного с определенным значением ОТ риска в разных популяциях. В настоящее время вопрос об установлении тех пороговых значений ОТ, при которых риск лишь на-

Таблица 2

Современные рекомендации по пороговым значениям ОТ для диагностики абдоминального ожирения

Популяция	Организация	Рекомендуемые пороговые значения ОТ, см	
		Мужчины	Женщины
Европеоиды	IDF	≥94	≥80
Белые	ВОЗ	≥94 (повышенный риск)	≥80 (повышенный риск)
		≥102 (высокий риск)	≥102 (высокий риск)
США	АНА / NHLBI (ATP III)*	≥102	≥88
Канада	Health Canada	≥102	≥88
Европейцы	European Cardiovascular Societies	≥102	≥88
Лица азиатского происхождения (в том числе Японцы)	IDF	≥90	≥80
Лица азиатского происхождения	ВОЗ	≥90	≥80
Японцы	Japanese Obesity Society	≥85	≥90
Китайцы	Cooperative Task Force	≥85	≥80
Ближний Восток, Средиземноморье	IDF	≥94	≥80
Африка юга Сахары	IDF	≥94	≥80
Этнические группы Центральной и Южной Америки	IDF	≥90	≥80

* В недавнем алгоритме АНА / NHLBI по МС повышенный риск развития ССЗ и диабета определен уже для значений ОТ, равных ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин. Данные значения установлены как дополнительные пороговые значения для лиц или популяций с повышенной инсулинорезистентностью.

чинает увеличиваться, или тех, при которых он уже значительно повышен, остается в компетенции локальных экспертных групп. Однако на международном уровне должны быть использованы унифицированные критерии, учитывающие пол и этническую принадлежность.

В ближайшее время планируется создание новых экспертных групп по определению пороговых

значений ОТ и ассоциированного с ОТ риска, включающих специалистов ВОЗ и NHLBI. В будущих объединенных исследованиях необходимо углубленное изучение взаимосвязи абдоминального ожирения с метаболическим риском и сердечно-сосудистыми исходами в различных популяциях. Измерение ОТ остается простой и важной процедурой скрининга во многих клинических ситуациях.

Пришло ли время изучения метформина в клинических исследованиях при раке молочной железы?

Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials?
Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Decensi A.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2009, Mar.;18(3): 701–5.

В ряде исследований было показано, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют повышенный риск развития онкологических заболеваний. Данный факт соотносится с теорией о том, что повышенные концентрации инсулина способствуют возникновению и росту злокачественных новообразований. В том числе в последние два десятилетия было проведено большое количество исследований, указывающих на крайне важную роль концентрации инсулина в развитии рака молочной железы. По-видимому, инсулин, действуя через свои рецепторы, активирует ряд пролиферативных и антиапоптотических механизмов, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию рака. Учитывая указанную закономерность, большой интерес представляет изучение возможности снижения заболеваемости и смертности от рака под действием пероральных сахароснижающих средств, способствующих уменьшению уровня гиперинсулинемии. Таким лекарственным препаратом является метформин, который, улучшая периферическую чувствительность к инсулину, ведет к снижению плазменных концентраций последнего.

Действительно, в ряде недавних обсервационных исследований было показано, что терапия метформином ассоциирована со снижением риска развития злокачественных образований. Так, Evans J.M. с соавт. продемонстрировали, что пациенты с СД, получающие метформин, имеют меньший риск развития любого вида рака по сравнению с пациентами на другой антидиабетической терапии. Примечательно, что данный эффект относился в том числе к раку молочной железы и был дозозависимым. В другом обсервационном исследовании, включавшем более 10000 пациентов с СД, в группе метформина была показана меньшая смертность от рака по сравнению с группами сульфонилмочевины и инсулина.

В настоящее время показано, что противоопухолевая активность метформина обусловлена как непосредственным его действием, в том числе за счет снижения гиперинсулинемии, так и прямым эффектом препа-

рата на клетки опухоли. Особый интерес представляет способность метформина подавлять синтез белка и пролиферацию клеток, опосредованная активацией АМФ-зависимой протеинкиназы (АМПК). Данный механизм включает повышение экспрессии антионкогена *LKB1*, имеющего отношение к эпителиальным неоплазиям. Особенно часто снижение экспрессии *LKB1* наблюдается при синдроме Peutz-Jeghers, при котором отмечается сочетание желудочно-кишечного полипоза с повышенным риском развития некоторых видов рака, в том числе рака молочной железы. Согласно ряду опубликованных исследований, активация АМПК ведет к значимому подавлению пролиферации как злокачественных, так и доброкачественных клеток, что обусловлено торможением клеточного цикла и ингибированием белкового синтеза. Воздействие АМПК на клеточный цикл обусловлено активацией р53-p21-оси, снижением уровня белка циклина D1 с последующим подавлением активности соответствующих циклин-зависимых киназ, что ведет к блокированию клеточного цикла на стадии G1 и отражает антипролиферативный эффект.

Гипотеза о том, что метформин способен контролировать клеточный цикл и синтез белка в клетках, была подтверждена в ряде преклинических исследований. Так, Sahra I.B. с соавт. в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (на экспериментальных животных) продемонстрировали, что метформин значимо и дозозависимо тормозит пролиферацию клеток рака простаты, молочной железы и прямой кишки, однако оказывает лишь умеренное антипролиферативное действие на неопухолевые клетки. В исследовании Zakikhani M. с соавт. метформин приводил к практически полному блокированию пролиферации и белкового синтеза в культурах клеток рака молочной железы. Phoenix K.N. с соавт. показали, что антипролиферативный эффект метформина гораздо более выражен при наличии в клетках рака молочной железы эстрогеновых рецепторов, чем в эстроген-негативных культурах клеток данного вида рака.