КОНСЕНСУС МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДИАБЕТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ФАКТЫ И КОММЕНТАРИИ

М.Н. Мамедов*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10.

Консенсус Международной Федерации Диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии

М.Н. Мамедов*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10.

В 2006 г. был опубликован консенсус Международной Федерации Диабета, посвященный определению метаболического синдрома. Представлены основные положения этого документа и комментарии к нему.

Ключевые слова: метаболический синдром, Международная Федерация Диабета, консенсус.

РФК 2009;(6):47-50

International Diabetes Federation consensus on definition of the metabolic syndrome: facts and comments

M.N. Mamedov*

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

International Diabetes Federation consensus, devoted to definition of the metabolic syndrome was published in 2006. The main statements of this document are presented and commented.

Key words: metabolic syndrome, International Diabetes Federation, consensus.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):47-50

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mmamedov@gnicpm.ru

Метаболический синдром (МС) - сочетание факторов риска, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): гипергликемии, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Было установлено, что около 20-25% взрослых лиц во всем мире имеют МС. Согласно данным проспективных исследований, у лиц с МС ССЗ смертность в два-три раза выше по сравнению с лицами без МС. Более того, у лиц с МС в пять раз выше риск развития сахарного диабета (СД), что рассматривается как еще один фактор, способствующий увеличению числа пациентов с СД, составляющего около 230 миллионов.

Причины развития метаболического синдрома

На сегодняшний день инсулинорезистентность и центральное ожирение рассматриваются как основные причины развития МС. Генетическая предрасположенность, малоподвижный образ жизни, возраст, воспалительные состояния и гормональные изменения также способствуют развитию метаболического синдрома. Однако в различных этнических группах значимость этих факторов может быть неодинаковой.

Инсулинорезистентность развивается в случае снижения чувствительности и развития резистентности к инсулину в клетках скелетных мышц, печени и жировой

ткани. Глюкоза долгое время не может утилизироваться, что требует секреции большого объема инсулина. Это и приводит к развитию хронической гиперинсулинемии. В дальнейшем секреция инсулина снижается, бета-клетки со временем истощаются — развивается СД [2].

Ожирение способствует развитию АГ, гиперхолестеринемии, снижению уровня ХС ЛВП, гипергликемии и является фактором риска ССЗ. Было показано, что при увеличении индекса массы тела нарастает частота сахарного диабета, ИБС и некоторых форм онкологических заболеваний. Центральное (абдоминальное) ожирение (измеряемый по окружности талии) является более выраженным предиктором МС, чем индекс массы тела. По данным Международного общества по ожирению, около 1,7 миллиарда людей имеют высокий риск развития неинфекционных заболеваний, связанных с избытком массы тела [3].

Необходимость ранней диагностики и лечения: определение метаболического синдрома

На протяжении последнего десятилетия рядом экспертных групп разработаны критерии диагностики МС. Наиболее известные из них — критерии ВОЗ, Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR), Национальной образовательной программы по

Таблица 1. Определение метаболического синдрома (IDF, 2006 г.)

Абдоминальное ожирение (определяется по окружности талии с учетом этнических значений)	
плюс любые два из следующих признаков:	
Высокий уровень триглицеридов	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или лечение этой дислипидемии
Низкий уровень ХС ЛВП	> 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин или лечение этой дислипидемии
Высокое АД	систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение АГ
Высокий уровень глюкозы натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или уже установленный диагноз СД 2-го типа. Если уровень глюкозы более чем 5,6 ммоль/л или 100 мг/дл, рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (необязательно для определения МС)

Таблица 2. Этнические значения для окружности талии

Страна/этническая группа		Окружность талии
Европейцы (в США в клинической практике применяются значения NCEP АТР III 102 см для мужчин и 88 см для женщин)	мужчины	≥94 см
	женщины	≥80 см
Южная Азия	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Китайцы	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Японцы	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Этнические группы Южной и Центральной Америки	До появления собственных критериев используются значения для Южной Азии	
Регион Африканской Сахары	До появления собственных критериев используются значения для европейцев	
Восточное Средиземноморье и Ближний Восток (арабы)	До появления собственных критериев используются значения для европейцев	

холестерину (NCEP АТР III). Во всех определениях основными компонентами МС являются ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия. Однако некоторые определения МС трудно применять в практических условиях, а некоторые дают противоречивые результаты при выявлении лиц с МС в клинической практике. Более того, применение различных критериев затрудняет выявление определенных закономерностей в различных исследованиях. Это привело к тому, что появилось много публикаций по сравнительному анализу различных определений МС. Экспертами Международной Федерации

Диабета для диагностики МС предложены универсальные и простые в применении критерии, которыми можно пользоваться как в клинической практике, так и в исследовательских целях [1].

Абдоминальное ожирение является одним из двух основных патогенетических механизмов развития МС. Оно, с одной стороны, легко диагностируется при помощи измерения окружности талии, с другой стороны, независимо связано с другими компонентами МС,

Таблица 3. Дополнительные методы диагностики

Аномальное распределение жира	Общее распределение жира в организме (DEXA) Абдоминальное распределение жира (КТ/МРТ) Биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин Содержание жира в печени
Атерогенная дислипидемия (кроме повышения триглицеридов и снижения ХС ЛВП)	Апо В (или не ХС ЛВП) Мелкие частицы ЛНП
Дисгликемия	Пероральный тест толерантности к глюкозе
Инсулинорезистентность	Уровень инсулина/проинсулина натощак НОМА-IR Инсулинорезистентность по минимальной модели Bergman Повышенный уровень свободных жирных кислот (натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе) Клемп-тест
Сосудистые изменения (кроме АГ)	Оценка эндотелиальной дисфункции Микроальбуминурия
Провоспалительное состояние	Увеличение высокочувствительного С-реактивного белка Увеличение воспалительных маркеров (в том числе фактора некроза опухоли-альфа, IL-6) Снижение плазменного уровня адипонектина
Протромботическое состояние	Фибринолитические факторы (ИТАП-1 и др.) Факторы коагуляции (фибриноген и др.)
Гормональные факторы	Гипофизарно-адреналовая ось

включая инсулинорезистентность. В определении МС абдоминальное ожирение — основной критерий диагностики (табл. 1 и табл. 2).

Особенно необходимо подчеркнуть роль атерогенной дислипидемии, представляющей собой сочетание высокого уровня триглицеридов, низкого уровня ХС ЛВП, увеличения аполипопротеинов В, мелких частиц ЛНП и ЛВП. Все эти компоненты в отдельности являются независимыми факторами атерогенеза. Низ-

кий уровень ХС ЛВП и высокий уровень триглицеридов часто встречается при инсулинорезистентности как при наличии СД, так и без него [4].

«Платиновый стандарт» – дополнительные метаболические измерения для исследования

Экспертами Международной Федерации Диабета также предлагается определение ряда параметров, связанных с МС (табл. 3). В некоторых случаях они могут применяться для определения и дифференциальной диагностики МС, в частности, в различных этнических группах.

Рекомендации по лечению

Терапия, направленная на коррекцию МС, должна быть агрессивной, поскольку основная ее цель – снижение риска ССЗ и сахарного диабета.

Первичное вмешательство. Первой ступенью лечения МС является изменение образа жизни. Оно включает в себя:

- умеренное снижение массы тела (в первый год снижение массы тела должно составить 5–10 процентов);
- умеренное увеличение физической активности;
- изменение диеты.

Результаты американского и финского исследований по профилактическому вмешательству свидетельствуют, что небольшое снижение массы тела (включая увеличение физической активности) снижает риск СД среди лиц с предиабетом в сочетании с избыточной массой тела и ожирением [5].

Вторичное вмешательство осуществляется, когда изменение образа жизни не приводит к желаемым результатам, и пациенты по-прежнему остаются в группе высокого риска ССЗ. Для коррекции МС применяют лекарственные средства для лечения его отдельных компонентов. Ниже перечислены международные рекомендации по лечению отдельных компонентов МС:

Атерогенная дислипидемия. Первичной целью терапии является снижение уровня триглицеридов (также как Апо В), ХС ЛНП, а также увеличение уровня ХС ЛВП. Фибраты (агонисты PPAR-альфа) улучшают все компоненты атерогенной дислипидемии и приводят к снижению риска ССЗ у лиц с МС. В исследовании VA-HIT (The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) было продемонстрировано, что у лиц с ИБС и низким ХС ЛВП и ХС ЛНП фибраты увеличивают уровень ХС ЛВП и снижают риск основных сердечно-сосудистых событий [6]. Статины снижают уровень всех Апо В содержащих липопротеинов и способствуют достижению целевых уровней ХС ЛНП [7,8,9]. В последнее время изучается эффективность сочетания статинов с фибратами. Однако при этом необходимо учитывать и побочные действия такого сочетания.

Повышенный уровень АД. АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) следует лечить согласно клиническим рекомендациям, в частности JNC 7 (США). У пациентов с СД антигипертензивные препараты применяются при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. У пациентов с СД широко применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны. В некоторых исследованиях показано преимущество этих групп препаратов у пациентов с СД. С другой стороны, риск осложнений снижается на фоне снижения АД вне зависимости от используемого препарата [10].

Инсулинорезистентность и гипергликемия. В последнее время возрос интерес к препаратам, способствующим снижению инсулинорезистентности. В исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) продемонстрировано, что у лиц с предиабетом метформин снижает риск развития СД [11]. Тиазолидиндионы также продемонстрировали свою эффективность в плане снижения риска СД у лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентностью [12]. С другой стороны, нет убедительных данных о том, что тиазолидиндионы могут снизить риск сердечно-сосудистых событий у лиц с МС, НТГ или СД. В других клинических исследованиях показано, что акарбоза и орлистат могут использоваться для профилактики СД [13, 14].

Эксперты с большим интересом ждут результатов исследования с участием тиазолидиндионов и фибратов, а также данные об эффективности нового поколения агонистов PPAR-альфа и гамма, которые одновременно влияют на липидный и углеводный обмены. Большие надежды возлагаются и на миметики инкретина, ингибиторы дипептидиллпептидазы IV.

Комментарии российского эксперта

В последние 5 лет критерии МС являются предметом бурной дискуссии. Ученые не могут прийти к единому мнению, что обусловлено наличием как минимум 4–5 определений МС. На первый взгляд, они имеют некий синергизм: во всех определениях составляющие МС совпадают. Главное различие этих определений состоит в доминирующей роли того или иного компонента. Например, в критериях ВОЗ главным признаком является инсулинорезистентность и ее гликемические маркеры. В определении Международной Федерации Диабета на первое место ставится абдоминальное ожирение. Необходимо отметить, что определение NCEP ATP III (принципиальное отличие заключается в наличии трех из пяти компонентов без главного компонента) дало толчок к проведению масштабных эпидемиологических и проспективных исследований. В литературе опубликованы десятки работ о синергизме и противоречиях двух последних определений. Ведущий американский эксперт S. Grundy (в последующем он стал одним

из авторов консенсуса Международной Федерации Диабета) писал о целесообразности применения критериев NCEP ATP III, поскольку, с одной стороны, доказана их предикторная роль в развитии ССЗ, с другой стороны, они экономически более оправданны. По мнению автора, расширение диагностических критериев увеличивает число пациентов, что требует больших затрат на лечение и профилактику. Действительно, по данным российского популяционного исследования (1800 респондентов в возрасте 30-69 лет, г. Чебоксары) по критериям NCEP ATP III MC выявляется у 20,6% взрослых лиц, тогда как при использовании критериев Международной Федерации Диабета число пациентов увеличивается до 28,5% ($p < 0,001$). Интересно, что нет значимых различий между двумя определениями MC в отношении ассоциации с ССЗ. Например, в обоих случаях среди лиц с MC ИБС встречается с одинаковой частотой: 22,9% и 21,7%, соответственно.

Главным преимуществом критериев Международной Федерации Диабета, пожалуй, является возможность выделения группы риска на ранних этапах нарушений. На фоне разногласий был опубликован согласительный документ, который призывал рассматривать MC как сочетание факторов риска ССЗ. Консенсус Международной Федерации Диабета фактически является универсальным для применения во всем мире как в клинической практике, так и в исследовательских работах. Итак, абдоминальное ожирение ввиду важной роли в развитии каскада метаболических нарушений рассматривается как основной компонент для диагностики.

Консенсус предлагает дифференцированный под-

ход к определению окружности талии в различных этнических группах. Этот вопрос до конца не решен, так как для некоторых этнических групп пороговые значения неизвестны. На сегодняшний день существуют критерии абдоминального ожирения для 4-х этнических групп. Россия формально относится к группе европейцев. Интересно, что в США для оценки абдоминального ожирения по-прежнему применяются пороговые значения для окружности талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин. Еще одной особенностью рекомендаций является уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 5,6$ ммоль/л. Более того, при гипергликемии натощак предлагается проведение теста толерантности к глюкозе. Пороговые значения гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛВП и АГ не подверглись к изменениям. Наконец, предлагается дополнительный набор для расширенной диагностики MC (в основном для научных целей).

Итак, консенсус открывает новые перспективы для:

- проведения сравнительного анализа различных клинических исследований;
- определения этиологии MC;
- изучения вклада MC и его отдельных компонентов в развитие ССЗ;
- разработки новых методов эффективного лечения всех его компонентов;
- определения пациентов с высоким риском и MC в различных популяциях.

Полагаем, что проводимые крупные проспективные исследования позволят оценить прогностическое значение определения MC, представленного в консенсусе Международной Федерации Диабета.

Литература

1. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
2. Saad M.F., Lillioja S., Nyomba B.L. et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med.* 1991;324(11):733-9.
3. Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation (IDF) and International Association for the Study of Obesity (IASO), 2004.
4. Brunzell J.D., Ayyobu A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:24S-28S.
5. Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H. et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26(5):1513-7.
6. Steinmetz A., Fenselau S., Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(4):S548-59.
7. Lindstrom J., Louheranta A., Manninen M. et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
8. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
9. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose level: subgroup analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2661-7.
10. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
11. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
12. Durbin R.J. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(4):280-5.
13. Chiasson J.L., Josse R.G., Comis R. et al. Stop-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
14. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöstrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.