

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

**Основні синдроми, пов'язані з метаболічними порушеннями, у практиці
лікаря загальної практики**

Запоріжжя
2016

Посібник розглянуто на засіданні Центральної методичної Ради Запорізького державного медичного університету (протокол № 6 від 02.06. 2016 року) і рекомендовано до публікації.

Посібник підготували:

викладачі кафедри сімейної медицини та терапії факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Авторський колектив:

Кривенко В.І. д. мед. н., завідувач кафедри

Федорова О.П. к. мед. н., доцент кафедри

Пахомова С.П. к. мед. н., доцент кафедри

Колесник М.Ю. к. мед. н., доцент кафедри

Непрядка І.В. к. мед. н., асистент кафедри

Качан І.С. к. мед. н., асистент кафедри

В посібнику розглянуто сучасні погляди на метаболічні порушення, як синдроми, патогенез, клінічну картину, методи діагностики та оцінку їх клінічних проявів з позицій лікаря первинної ланки охорони здоров'я – загальної (сімейної практики). В розділах надано питання, які повинен знати та вміти сімейний лікар, план обстеження хворого, лабораторно-інструментальні зміни при метаболічних розладах, методи немедикаментозного та медикаментозного лікування. Посібник призначається для використання студентами старших курсів медичних закладів, лікарями-інтернами за фахом “внутрішні хвороби”, “загальна практика-сімейна медицина”, лікарями-терапевтами, кардіологами на початку їх професійної діяльності.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Візір В.А. доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету

Михайловська Н.С. доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету

Зміст

Перелік умовних скорочень	2
Передмова	3
Епідемія світового масштабу	5
Патогенез	7
Клінічна картина	20
Діагностика	23
Формулювання діагнозу	38
Немедикаментозне лікування метаболічного синдрому	39
Медикаментозне лікування метаболічного синдрому	49
Подагра і метаболічний синдром	57
Вибір лікування при метаболічному синдромі і подагрі	61
Ожиріння, як варіант порушень метаболізму	66
Скринінг та профілактика цукрового діабету 2 типу	76
Остеопороз та його ускладнень	79
Список літератури	90
Тести для самоконтролю	95

Перелік скорочень

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
ВЖК	вільні жирні кислоти
ГЗСС	глобулін, що зв'язує статеві стероїди
ГІ	гіперінсулінемія
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЗПОС	загальний периферичний опір судин
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
ЛППЩ	ліпопротеїни проміжної щільності
МС	метаболічний синдром
НПЗП	неспецифічні протизапальні препарати
ПАІ-1	інгібітор активатору плазміногену 1
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СК	сечова кислота
ТГ	тригліцериди
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ХС	холестерин
ЦД	цукровий діабет
ЦОГ	циклооксигеназа

Передмова

Метаболічний синдром (МС) є однією з найскладніших медико-соціальних проблем. Виділення МС має велике клінічне значення, оскільки з одного боку цей стан є зворотним при відповідному своєчасному лікуванні, а з іншого боку, він передуює виникненню таких хвороб як цукровий діабет і атеросклероз, які є основними причинами підвищеної смертності населення. Мета-аналіз широкомасштабних досліджень показав, що в популяції дорослого населення МС діагностується від 10% в Китаї до 24% у США. У Росії 20,6% осіб у віці 30-69 років мають МС, у жінок він зустрічається в 2,4 рази частіше, і з віком число хворих збільшується. За результатами досліджень у віковому діапазоні у жінок 30-39 років МС був виявлений у 1%, в 40-49 років у – 3,6%, у 50-59 років – 9%, 60-69 років – у 7% респондентів.

Зацікавленість проблемою метаболічного синдрому виникла більше 80 років тому. Ще в 1922 році професор Г.Ф.Ланг відзначав наявність тісного зв'язку артеріальної гіпертензії з ожирінням, порушеннями вуглеводного обміну і подагри. У таких хворих дуже рано розвиваються ішемічна хвороба серця і атеросклероз коронарних судин з важким і прогностично несприятливим перебігом ІХС. У 1948 році академік Є.М.Тарєєв в монографії «Гіпертонічна хвороба» писав: «Уявлення про гіпертоніків особливо часто асоціюється з ожирівшим гіпертоніком, з порушенням білкового обміну, із засміченням крові продуктами неповного метаморфозу – холестерином, сечовий кислотою і т.д.». У 1966 році J.Samus припустив взаємозв'язок між розвитком гіперліпідемії, цукрового діабету 2 типу та подагри. Подібний вид порушень обміну він назвав «метаболічний трисиндром» (*trisyndrome metabolique*). У 1968 році Н.Mehnert і Н.Kuhlmann описали зв'язок чинників, що призводять до обмінних порушень при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті, і ввели поняття «синдром достатку». Пізніше, у 1980 році, М.Henefeld і W.Leonhardt подібний вид порушень назвали «метаболічним синдромом». В кінці 1980-х років кілька авторів (А.Р.Christlieb та ін., М.Modan та ін., 1985.; L.Landsberg, 1986; E.Ferranini та ін., 1987; Н.Lithell та ін., 1988) незалежно один від одного відзначили взаємозв'язок між розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, інсулінорезистентності та ожиріння [41].

Через кілька років, в 1988 році, G.Reaven в своїй Бантинговській лекції, згодом опублікованій в журналі *Diabetes*, запропонував термін «синдром X», в який включив тканинну інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемію, зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності та артеріальну гіпертензію [19].

Через рік D.Karlan навів дані, що свідчать про несприятливий прогноз у пацієнтів з поєднанням цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії та ІХС, і назвав його «смертельним квартетом». В даний час найбільш часто використовується термін «метаболічний синдром». Під цим терміном розуміють комплекс метаболічних і гемодинамічних порушень, основними клінічними проявами якого є ожиріння, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія. Поняття терміна поступово розширилося за рахунок виявлення характерних для даних пацієнтів інших порушень. До них стали відносити, наприклад, підвищення вмісту фібриногену, рівня ліпопротеїдів низької щільності малих розмірів, інгібітору активатора плазміногену I підтипу і постпрандіальну ліпемію.

За даними Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study серед хворих з МС ризик розвитку ІХС опинився в 2,9-4,2 рази, смертність від ІХС – в 2,6-3,0 рази вище в порівнянні з пацієнтками без ознак метаболічного синдрому [13].

Таким чином, з 1948 по 2002 рік відбулася еволюція уявлень про метаболічний синдром – від стану, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, до розуміння безперервного і нерозривного зв'язку між порушеннями вуглеводного, ліпідного і пуринового обміну, регуляцією артеріального тиску і рівнем серцево-судинного ризику. За аналогією з добре відомим терміном «серцево-судинний континуум» сьогодні ми маємо всі підстави говорити про кардіометаболічний континуум.

Враховуючи вище описане, важливе місце в профілактиці серцево-судинних подій має раннє виявлення метаболічного синдрому, що є однією з первинних завдань не тільки кардіологів, ендокринологів, але і лікарів загальної (сімейної) практики, як первинної ланки охорони здоров'я України.

Епідемія світового масштабу

Певний час вважалося, що МС – це доля осіб переважно середнього та похилого віку, частіше зустрічається у чоловіків. Дослідження останніх років показують небезпечну тенденцію до «омолодження» цієї проблеми.

За даними багатьох авторів частота зустрічальності МС серед підлітків за останні 10 років зросла з 4,2 до 6,4%. Надлишок маси тіла зустрічався у 12-14% дитячого населення економічно розвинених країн [3]. Початкові ознаки метаболічних порушень виявляються вже в підлітковому і юнацькому віці, і, безумовно, частіше реєструються в групі дітей, що мають обтяжену спадковість і надлишкову масу тіла. При обстеженні підлітків з ожирінням, яке розвинулося до початку пубертатного періоду, відзначена висока поширеність у них гіперінсулінемії та артеріальної гіпертензії (АГ). У віці старше 18 років підвищення маси тіла на 1 кг збільшує ризик розвитку АГ на 5%, а надбавка 8,0-10,9 кг – у 1,6 рази ризик серцево-судинних захворювань [18]. Були опубліковані дані дослідження, в якому вивчена частота МС за двома критеріями (ВООЗ і АТР III) в групі 1018 чоловіків і жінок у віці 50-69 років [7;20]. У даному огляді частота МС за критеріями ВООЗ склала 21%, а за критеріями АТР III – 20,7%. За критеріями ВООЗ частота МС у чоловіків (28,5%) перевищувала частоту МС у жінок (17,8%). Встановлено, що частота МС збільшувалася з віком, як у чоловіків, так і у жінок [13].

Згідно з даними дослідження, проведеного в США з 1988 по 1994 рр. яке охопило майже 9000 чоловіків і жінок, за критеріями АТР III, метаболічний синдром був виявлений у 6,7% обстежених у віці 20-29 років, у 43,5% обстежених у віці 60-69 років і у 42% обстежених у віці 70 років і старше [9]. Метаболічний синдром зустрічається у 35-49% жінок в постменопаузі, і частота цього синдрому неухильно збільшується [26; 35].

У Росії у хворих з андройдним типом ожиріння гіпертонічна хвороба (ГХ) мала місце у 73,3%, ІХС – у 57,3%, ЦД 2-го типу – у 64%, гіперхолестеринемія – у 60% обстежених. У групі хворих на ІХС ожиріння зустрічалося у 62%, гіпертонічна хвороба – у 58%, гіперхолестеринемія – у 54% і ЦД 2-го типу – у 32% хворих [28]. Се-

ред пацієнтів з ЦД 2-го типу ожиріння розвивається у 80% хворих, ГХ – у 68%, гіперхолестеринемія – у 62%, ІХС у 65% хворих відповідно [35].

В Україні багатоцентрових проспективних досліджень не проводилося, тому статичні дані по метаболічного синдрому малоінформативними [40].

Метаболічний синдром, або синдром X, – свого роду розплата за нашу урбанізацію: гіподинамію, неправильне харчування та малорухливий спосіб життя, який у подальшому може обернутися серйозними проблемами для здоров'я.

Про наявність метаболічного синдрому можна говорити, якщо у людини є не менше трьох з наступних симптомів :

- надмірна вага – абдомінальне ожиріння;
- артеріальна гіпертонія;
- підвищення рівня цукру в крові;
- дисліпідемія (зміна співвідношень ліпідів у крові);
- ранній атеросклероз;
- ішемічна хвороба серця;
- подагра;
- підвищення рівня чоловічих статевих гормонів у жінок.

За даними статистики, на синдром X страждає близько 20% осіб середнього і літнього віку. І їх кількість з кожним роком зростає. Розвиток метаболічного синдрому багато в чому залежить від маси тіла і корелює з ІМТ як у чоловіків, так і у жінок. Серед осіб з надлишковою масою тіла поширеність метаболічного синдрому варіює в межах 22-28%, серед осіб з ожирінням – 50-60%. Найближчим часом вчені прогнозують збільшення кількості хворих з метаболічним синдромом, перш за все за рахунок осіб з ожирінням. Поширеність цього синдрому має чітку вікову залежність: серед осіб від 20 до 29 років вона становить 7%, а серед людей старших за 60 років досягає 40% [10; 40].

Патогенез

Генетична схильність

У розвитку метаболічного синдрому чітко простежується спадкова схильність. Генетичні чинники ризику можуть полягати в конституціональних особливостях складу м'язових волокон, розподілі жиру, активності й чутливості до інсуліну основних ферментів вуглеводного і жирового обміну. Генетична схильність до формування МС визначається кількома групами генів-кандидатів [28].

В одну з цих груп входять гени, продукти яких визначають підвищені рівні глюкози. Кількість генів-кандидатів, які потенційно можуть впливати на дію інсуліну, дуже велика. Як у сигнальному ланцюжку дії інсуліну, так і в процесах захоплення і метаболізму глюкози беруть участь різні білки, будь-яка зміна яких може впливати на чутливість до інсуліну. Однак, до теперішнього часу тільки для гену, що кодує рецептор, який активується проліфератором пероксису типу P₂ (PPARG2) виявлена достовірна асоціація зі зниженою чутливістю периферичних клітин до інсуліну. Крім того, в цю групу слід включити гени, асоційовані з розвитком ЦД 2-го типу, а саме: гени, які відіграють важливу роль в транспорті інсуліну через мембрану β-клітин підшлункової залози – KCNJ11 (кодує білок Kir6.2) і ABCC8 (кодує рецептор сульфонілсечовини SUR₁); гени, продукти яких кальпаїн 10 і транскрипційні фактор 7, подібний фактору 2, залучені в регуляцію гомостазу глюкози через сигнальний канал типу Wnt (CAPN10 і TGF7L2) [46].

Окремо слід виділити групу генів, продукти яких регулюють обмін ліпідів і розвиток ожиріння. В даний час передбачається, що з розвитком МС можуть бути асоційовані гени, що кодують аполіпопротеїн AV (APO A₅), переносник жирних кислот CD₃₆, пов'язаний з мембранами клітин (FAT), білок, що зв'язує жирні кислоти в клітинах кишечника (FABP₂), мікросомальних переносник ТГ жирних кислот (ATGL), адипонектин (ADIPOQ), і рецептор адипонектину типу 2 (ADIPOR₂) [11;12;22].

До групи генів, для яких виявлена достовірна асоціація з есенціальною гіпертонією відносяться гени, що кодують ангіотензиноген (AGT), субодиницю β-білка G

(GNB₃) і NO-синтетази клітин ендотелію судин (NOS₃) [4]. Для реалізації більшості поламок необхідні провокуючі фактори зовнішнього середовища.

Надмірне харчування

У раціоні сучасної людини стало менше харчових продуктів в їх натуральному вигляді, а більше оброблених, що вимагають для приготування значної кількості олії (жирів), а також страв промислового виробництва, багатих на легкозасвоювані вуглеводи. Свій негативний внесок в розвиток захворювання вносять популяризація «швидкої їжі» (фаст фуд), висококалорійних напоїв та комп'ютеризація дозвілля. Найбільш важливим фактором зовнішнього середовища є надмірне споживання жирної їжі, особливо тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти.

Жир – є самим енергоємним продуктом (один грам дає дев'ять кілокалорій). Він не розщеплюється повністю і легко відкладається про запас, практично не вимагаючи на це енергетичних витрат. Приховані жири прижилися в їжі фаст-фудів, заморожених продуктах, які широко представлені на прилавках магазинів. А рафіновані вуглеводи чудово відчувають себе в солодких газованих напоях. Наприклад, в пляшці лимонаду ємністю 0,33 літра розчинено цілих вісім шматочків цукру.

Крім того, близько 30-40% хворих з ожирінням мають харчові порушення, серед яких найбільш часто зустрічаються гіперфагічна реакція на стрес, компульсивна гіперфагія, вуглеводна спрага і передменструальна гіперфагія. Гіперфагічна реакція на стрес як харчове порушення проявляється тим, що при психоемоційному напруженні, хвилюванні або відразу після закінчення дії фактору, що викликав стрес, у людини різко посилюється апетит, і з'являється бажання поїсти. При компульсивній гіперфагії хворі періодично, без всяких стимулів або з причин, ними не усвідомлюваними, споживають велику кількість їжі, частіше солодкої і жирної. До даного виду порушень можна віднести нічну гіперфагію – імперативне підвищення апетиту у вечірній і нічний час. Для задоволення вуглеводної або харчової спраги пацієнтам потрібно одночасно солодка і жирна їжа (шоколад, морозиво, крем і т.д.). При її відсутності у пацієнтів розвивається тяжкий депресивний стан, що нагадує абстиненцію. Вважають, що механізми виникнення харчових порушень пов'язані з порушенням

трансмисії серотоніну в структурах головного мозку, що відповідають за регуляцію харчової поведінки.

Надмірне споживання жиру може формуватися як сімейна звичка харчування, що передається вихованням. На жаль, зростає число сімей з високою частотою ожиріння.

Схильність до розвитку ожиріння полягає саме в зниженні здатності до окислення жирів. Одна з можливих причин цього – стан м'язів і склад м'язових волокон. Основна маса жиру в організмі окислюється в м'язовій тканині, в її повільних і швидких оксидативних волокнах, тоді як швидкі гліколітичні волокна в м'язах позбавлені здатності окислювати жир. При переважанні цього типу волокон у м'язах здатність до окислення ліпідів буде знижена. Показано, що у жінок швидких волокон в середньому менше ніж у чоловіків [25].

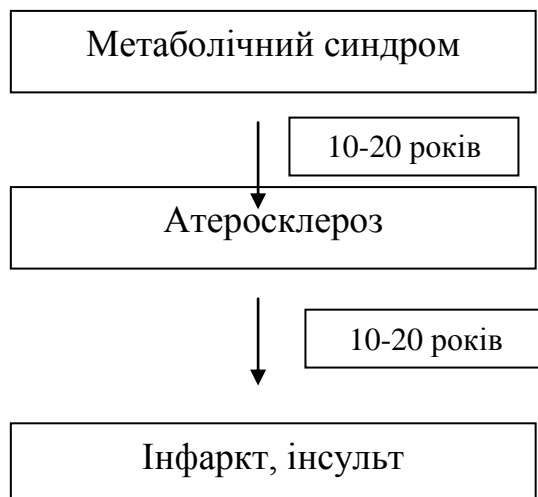
Гіподинамія

Зниження фізичної активності – другий за значимістю, після переїдання, фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. При гіподинамії сповільнюються ліполіз і утилізація тригліцеридів у м'язовій і жировій тканинах і знижується транслокація транспортерів глюкози в м'язах, що призводить до розвитку інсулінорезистентності [43].

Артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія є одним із симптомів метаболічного синдрому. У ряді випадків АГ може бути первинною ланкою в патогенезі МС. Тривала, нелікована або погано лікована АГ викликає погіршення периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і, як наслідок, до відносних гіперінсулінемії та інсулінорезистентності [14; 18].

Існує навіть умовна схема цих наслідків:



Таким чином, в основі патогенезу АГ при метаболічному синдромі лежить інсулінорезистентність та, спричинена нею, компенсаторна гіперінсулінемія (рис. 1).

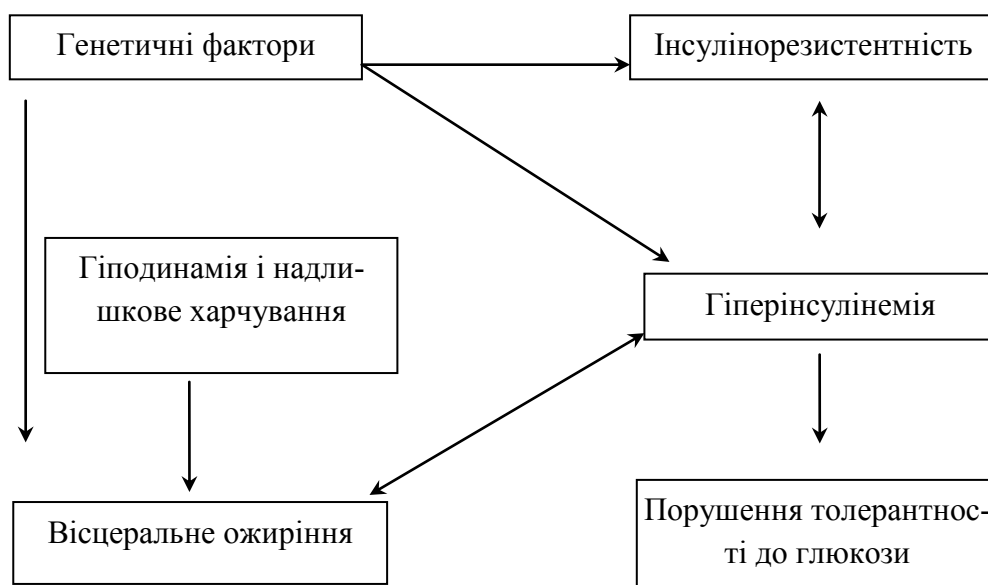


Рис. 1. Патогенез метаболічного синдрому.

При вивченні компонентів МС виділяють кілька рівнів (табл. 1). Основні шляхи метаболізму вуглеводів, жирів і білків тісно взаємопов'язані на рівні вузлових метаболітів і ключових ферментів [25].

Рівні розвитку порушень при метаболічному синдромі

I обмінний рівень	Вуглеводний обмін	ІР, ГІ, НТГ
	Ліпідний обмін	Абдомінальне ожиріння, дисліпідемія
	Білковий обмін	Порушення синтезу білка в печінці
	Гормональна регуляція	Збільшення частки вільних андрогенів в крові у жінок
II системний рівень	Порушення реологічних властивостей крові; Зміна біологічних властивостей формених елементів крові і хімічного складу плазми; Порушення системи згортання крові; Зміна властивостей ендотелію судин; Порушення мікроциркуляції крові в органах і тканинах	
III рівень нозологічний	Розвиток атеросклерозу судин, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу, інших захворювань	
IV рівень вторинних захворювань і ускладнень	ІХС, ХНН, ішемічні порушення інших органів і систем	

Порушення метаболізму є першоосною всіх змін і ґрунтується на існуванні певних обмежень у взаємних перетвореннях вуглеводів, жирів і білків, а саме: обмежені зворотні перетворення з вуглеводів у жири, за рахунок гліцерину; використання вуглецевого скелета, принаймні, 3/4 амінокислот (в тому числі незамінних) для глюконеогенезу та залучення вуглеводних структур в біосинтез лише замінних амінокислот; здатності амінокислот свій вуглецевий скелет перетворювати частково або повністю в ацетил-КоА і, таким чином, служити матеріалом для синтезу жирних кислот. Ці обмеження поглиблюються при інсуліновій недостатності за рахунок зміни активності ряду ключових ферментів обміну речовин, які каталізують фосфорилювання глюкози і фруктозо-6-фосфату, синтез глікогену з УДФ-1-глюкози, фосфоролізу глікогену до глюкозо-1-фосфату, дефосфорилювання глюкозо-6-фосфату шляхом гідролізу до вільної глюкози, перетворення амінокислот у α -кетокислоти за

допомогою реакцій переамінування та окислювального дезамінування, зворотне перетворення піровиноградної кислоти в фосфоенол-піруват, ліполіз тригліцеридів, утворення ацетонових тіл з ацетил-КоА.

Окрім регуляторів, які втручаються в метаболічні процеси на рівні ферментних реакцій, існує вплив гормонів, пов'язаний з їх викидом в кровоносне русло. Так, адреналін і норадреналін збільшують швидкість ліполізу в жировій тканині за рахунок стимуляції аденілатциклази адипоцитів і синтезу цАМФ. Дія глюкагону подібна дії катехоламінів. Інсулін має дію, протилежну адреналіну і глюкагону на ліполіз і мобілізацію жирних кислот. Соматотропний гормон, адренкортикотропний гормон також мають стимулюючий вплив на ліполіз, збільшуючи вміст жирних кислот у плазмі крові [30].

Жирова тканина має ауто-, пара-і ендокринну функцію і секретує «адипоцитокіни», яким властиві різні біологічні дії, які можуть (при їх надлишку – ожирінні), викликати розвиток супутніх ожирінню ускладнень, у тому числі IP: лептин, фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), інгібітор-1 активатора плазміногену (PAI), протеїн, який стимулює ацилірування (ASK), інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, ангіотензин-II, резистин, адипонектин, адипсин, протеїн agouti, трансформуючий фактор росту- β , адипофілін [53]. Багато дослідників розглядають TNF- α , як медіатор IP при ожирінні. TNF- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози ГЛЮТ-4 в м'язовій і жировій тканині. Як показано *in vivo*, TNF- α може діяти в синергізмі з інтерлейкінами-1 і 6, а також стимулювати секрецію лептину [11; 51].

Гормон лептин – це «голос» жирової тканини, який регулює харчову поведінку, впливаючи на центр насичення в гіпоталамусі. До фізіологічних ефектів лептину відносяться: підвищення тону симпатичної нервової системи, посилення термогенезу в адипоцитах, зниження синтезу інсуліну, зниження транспорту глюкози, впливаючи на інсуліновий рецептор клітини. Виявлено стимулюючу дію лептину на секрецію гонадотропінів. В препубертатному періоді рівень лептину паралельно підвищується із збільшенням маси до максимальних значень з початком статевого дозрівання. У пубертатному періоді підвищується чутливість до лептину. Ожиріння може бути пов'язане з дефіцитом лептину та лептинорезистентності [40]. Рецептори

лептину присутні і в яєчниках, причому безпосередній вплив на стероїдогенез в яєчниках може бути як стимулюючим, так й інгібуючим (в експерименті на тваринах є дані про зниження інсулінзалежного синтезу прогестерону і E_2 в клітинах гранульо-зи). Виявлено, що протягом менструального циклу рівень лептину поступово наростає протягом фолікулінової фази, досягаючи піку в лютеїнову фазу [6; 29].

Кількість інсуліну і лептину в циркуляторному руслі прямо пропорційно масі жирових відкладень, і їх називають «сигналами ожиріння». Підвищений рівень лептину при лептинорезистентності і МС обумовлює розвиток гормональної дисфункції і вісцерального ожиріння. Глюкокортикоїдна нестабільність (внутрішньоклітинний гіперкортицизм) при метаболічному синдромі та інсулінорезистентності так само призводить до розвитку вісцерального ожиріння [22].

У транспорті статевих стероїдів активну роль відіграє циркулюючий ГЗСС (глобулін, що зв'язує статеві стероїди, або тестостерон-естрадіол зв'язуючий глобулін). Встановлено, що кількість ГЗСС визначається як спадковими факторами, так і наявністю деякої екстрагенітальної і генітальної патології. Наявність позитивної кореляції між рівнем ГЗСС та ХС ЛПВЩ і зворотного між ГЗСС та ХС ЛПНЩ і ЛПДНЩ обумовлює спадкування даного глобуліну як генетичного фактора ризику розвитку атеросклерозу судин головного мозку, ІХС та АГ [37]. Встановлена пряма кореляція між вмістом естрогену, 17β -естрадіолу і індексом маси тіла, зворотна кореляція існує між останнім показником і рівнем ГЗСС у сироватці крові, що особливо характерно для пацієток в періоді постменопаузи [2]. Зниження рівня ГЗСС у постменопаузі призводить до зростання концентрації вільного тестостерону, відносної гіперандрогенії та привносить певний внесок у формування абдомінального ожиріння. Відзначено, що у жінок з гіноїдним типом розподілу жирової клітковини рівень ГЗСС вище, ніж у таких з андроїдним типом [20].

При дослідженні сироватки крові пацієток, які страждають на цукровий діабет, було встановлено, що підвищення рівня глюкози і інсуліну призводять до збільшення вільного тестостерону і зниженню рівня ГЗСС [30]. Є дані про те, що у жінок з анамнестично виявленим раннім менархе (до 13 років), в репродуктивному віці рівень ГЗСС у сироватці крові більш низький у порівнянні з жінками з пізнім менархе [27].

Ключовим моментом у первинних метаболічних порушеннях є формування інсулінорезистентності. Під ІР в даний час розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і приводить до хронічної гіперінсулінемії. Селективний характер ІР означає, що окремі ефекти інсуліну зберігаються, наприклад, реабсорбція натрію в ниркових каналцях або вплив на симпатичний відділ нервової системи (Рис. 2).

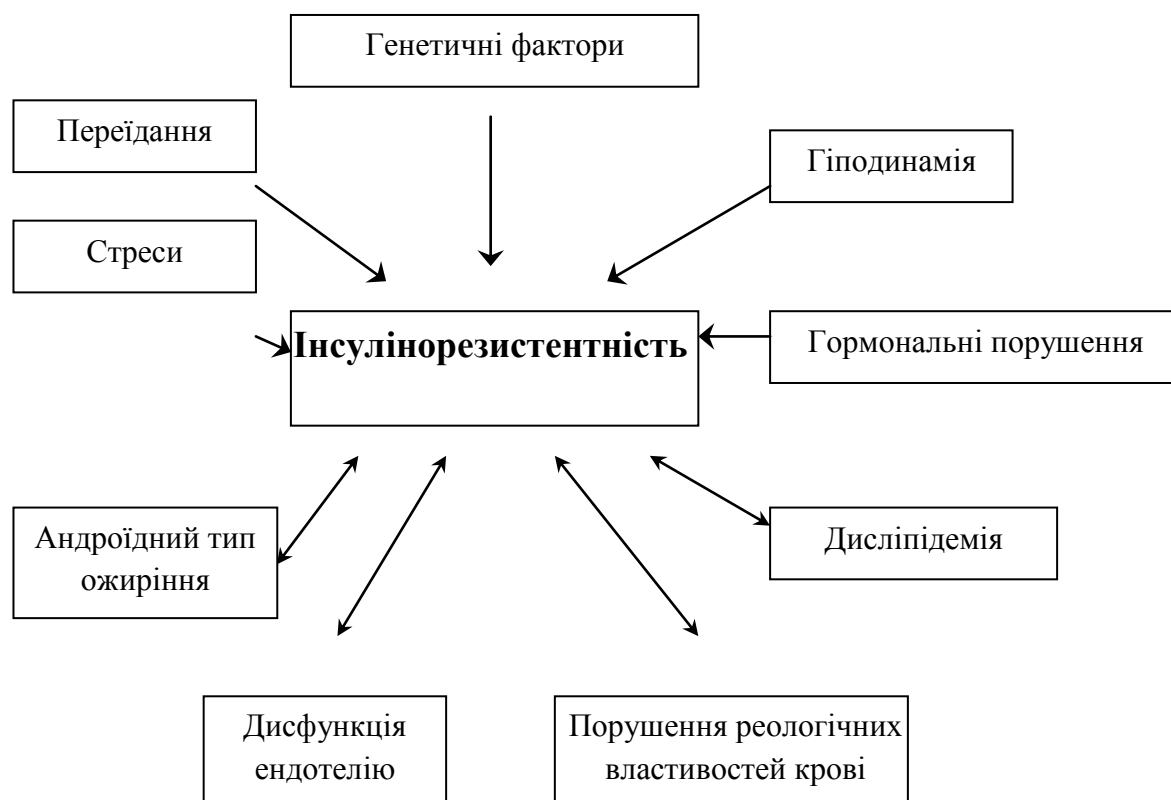


Рис. 2. Схема формування інсулінорезистентності.

Практично всі складові МС є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а в поєднанні багаторазово прискорюють їх розвиток. Причому поєднання окремих компонентів можуть розглядатися в рамках МС тільки при наявності ІР. Зрозуміло, не всі компоненти метаболічного синдрому зустрічаються одночасно. Яким фенотипом проявиться метаболічний синдром, залежить від взаємодії факторів генетичних і зовнішнього середовища.

Патогенез дисліпідемії при метаболічному синдромі

Найбільш частим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі є ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня ХС ЛПВЩ та підвищення фракції дрібних щільних частинок ХС ЛПДНЩ, переносників тригліцеридів, що є результатом їх підвищеної печінкової продукції і зниженою елімінацією. Механізм впливу ІР на розвиток ліпідних порушень представлений на Рис. 3.

Гіперінсулінемія сприяє збільшенню проліферації гладком'язових клітин і фібропластів, збільшенню активності рецепторів ХС ЛПНЩ і синтезу ендogenousного холестерину у клітинах судинної стінки, колагену, стимуляції вироблення ІПФР.

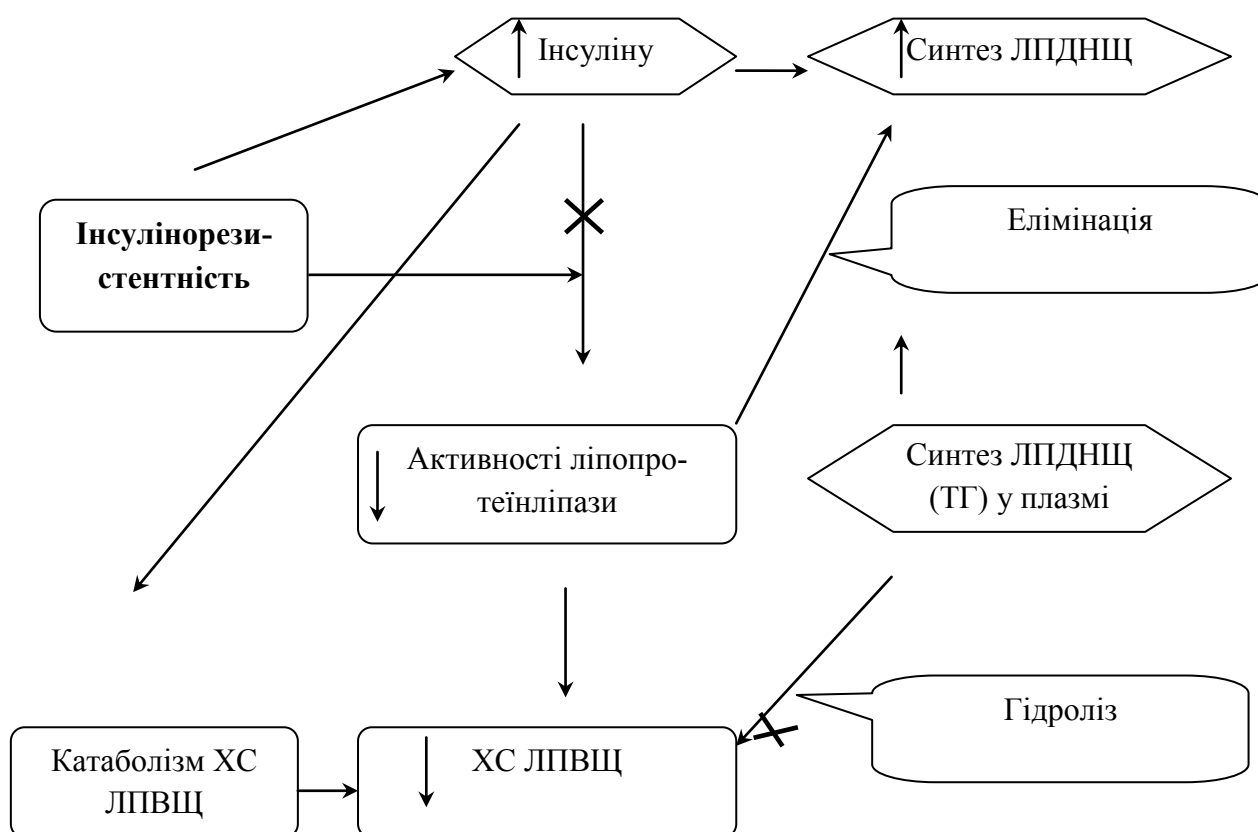


Рис. 3. Схема впливу інсулінорезистентності на дисліпидемію і атерогенез.

Патогенез розвитку артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі

Основними механізмами, що приводять до підвищення артеріального тиску при метаболічному синдромі, є гіперволемія, обумовлена підвищеною реабсорбцією

натрію в проксимальних канальцях нирок і яка викликає підвищення серцевого викиду; активація симпатичної нервової системи, що також викликає зростання серцевого викиду і яка веде до спазму периферичних судин і підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС). Під впливом інсуліну відбувається підвищення вироблення ендотелієм вазоконстрикторних біологічно активних речовин – ендотеліну, тромбоксану A_2 і зниження секреції таких потужних вазодилаторів, як простагліциклін і оксид азоту. Крім того, останнім часом обговорюється ще одна теорія патогенезу АГ при ожирінні, згідно з якою зростання артеріального тиску обумовлене підвищенням рівня лептину у цих хворих. Його рівень тісно корелює з індексом маси тіла (ІМТ). Лептин регулює відчуття насичення на рівні дугоподібного ядра гіпоталамуса, який тісно пов'язаний з паравентрикулярним ядром, стимуляція якого призводить до активації симпатичної нервової системи. Крім того, слід мати на увазі, що при дисліпідемії, яка наявна у пацієнтів з метаболічним синдромом, можуть виникати атеросклеротичні зміни ниркових артерій, що призводять до розвитку реноваскулярній АГ.



Рис. 4. Взаємозв'язок розвитку артеріальної гіпертензії та інсулінорезистентності.

Основні механізми впливу хронічної гіперінсулінемії на артеріальний тиск:

- блокує трансмембранні іонообмінні механізми (Na^+ , K^+ і Ca^{2+} -залежної АТФази), підвищуючи тим самим вміст внутрішньоклітинного Na^+ і Ca^{2+} , зменшуючи вміст K^+ , що приводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів;
- підвищує реабсорбцію Na^+ в проксимальних і дистальних канальцях нефрону, сприяючи затримці рідини та розвитку гіперволемії, а також підвищенню вмісту Na^+ і Ca^{2+} в стінках судин;
- стимулює проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки, що несе за собою звуження артеріол і збільшення судинного опору;
- стимулює активність симпатичної нервової системи, що призводить до збільшення судинного тонуусу;
- стимулює активність ренін-ангіотензинової системи.

Всі ці ефекти в сукупності сприяють підвищенню артеріального тиску.

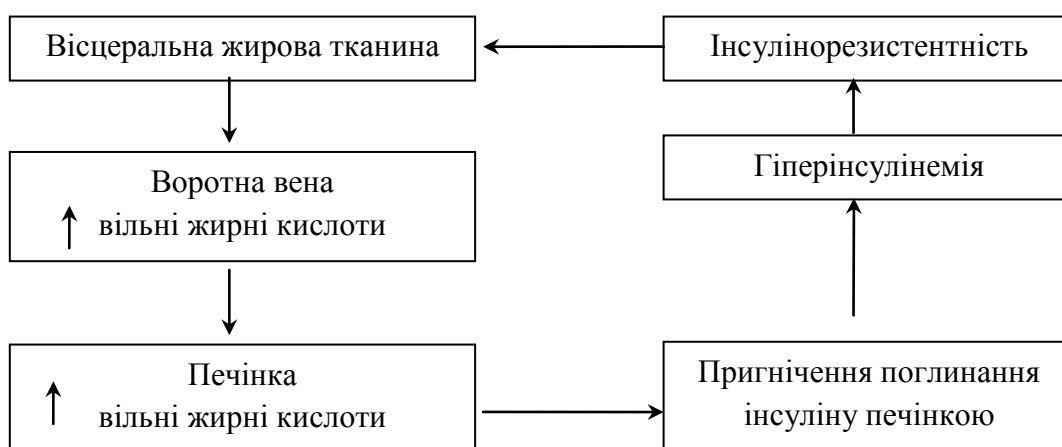


Рис. 5. Розвиток метаболічного синдрому внаслідок тривалого перебігу АГ.

З іншого боку, можливий механізм, за допомогою якого АГ може сама сприяти розвитку ІР. Збільшення активності симпатичної нервової системи, що виникає при АГ, викликає зниження об'ємного кровопотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті їх вазоконстрикції, що збільшує шлях дифузії глюкози до клітин і приводить до інсулінорезистентності.

Ендотелій судин має метаболічну та секреторну активність і відіграє ключову роль в регуляції тонуусу і проникності судин. Унікальне положення клітин ендотелію на кордоні між циркулюючою кров'ю і тканинами робить їх найбільш уразливими для різних патогенних факторів, що знаходяться в системному і тканинному кровообігу.

В даний час є дві основні точки зору щодо формування ендотеліопатії. Перша, що при синдромі ІР розвивається дисфункція ендотелію судин і, зокрема, порушується синтез оксиду азоту в судинній стінці (оксид азоту є потужним вазодилататором). Він робить стримуючий вплив на проліферацію гладком'язових клітин, гальмує адгезію моноцитів до ендотелію судинної стінки, знижує перекисне окислення ліпідів, тобто охороняє стінки судин від ушкодження. Існує також думка, що дисфункція ендотелію є не наслідком, а причиною в розвитку ІР, одним з первинних дефектів, що лежать в основі її розвитку. У разі первинного дефекту ендотеліальних клітин трансендотеліальний транспорт інсуліну порушується, що може сприяти розвитку ІР. Однак, до теперішнього часу не отримано достатньо даних на користь первинної або вторинної ролі ендотеліопатії в генезі інсулінорезистентності [25; 28].

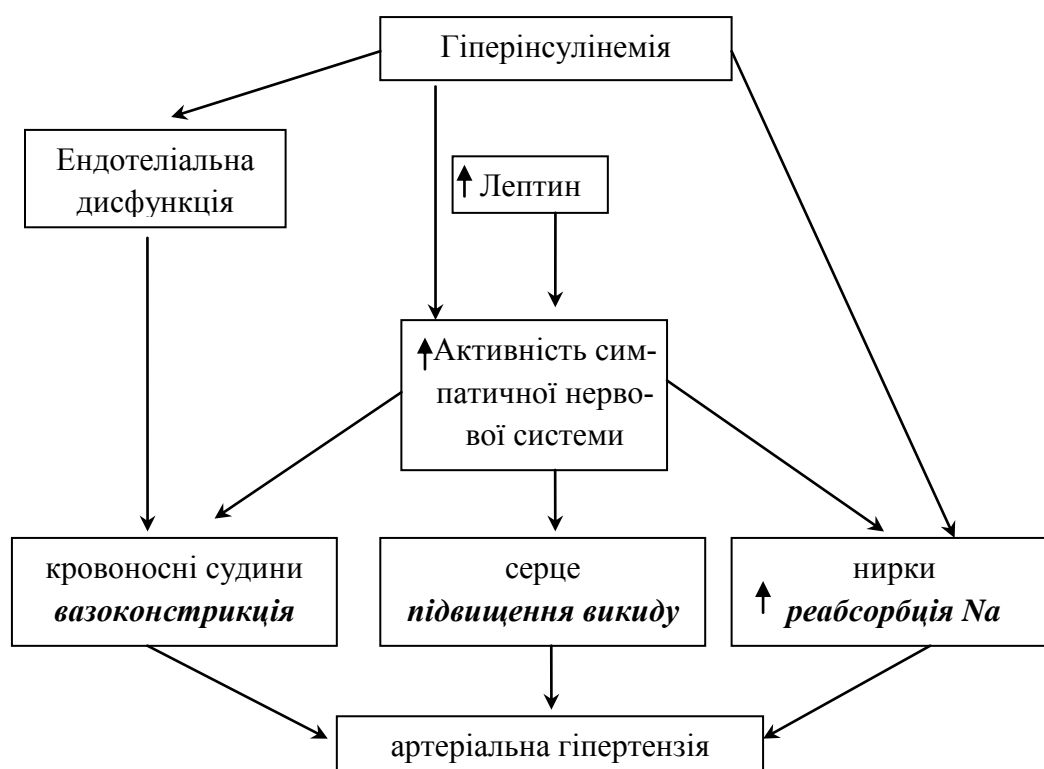


Рис. 6. В основі патогенезу АГ при метаболічному синдромі лежить інсулінорезистентність і спричинена нею компенсаторна гіперінсулінемія.

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є одними з основних факторів, що ведуть до розвитку цукрового діабету 2 типу, особливо у осіб із спадковою схильністю. Відомо, що одними з найважливіших наслідків інсулінорезистентності є підвищення рівня інсуліну у крові й гіперглікемія. В умовах інсулінорезистентності відбувається зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності β -клітин реагувати на підвищення глюкози в крові компенсаторною гіперінсулінемією зберігається нормальний рівень глюкози у периферичній крові. Однак, постійна стимуляція β -клітин у поєднанні з ймовірними генетичними порушеннями, що впливають на їх функціональні можливості, і впливом підвищеної концентрації вільних жирних кислот на β -клітини (феномен ліпотоксичності), сприяють розвитку секреторної дисфункції β -клітин, прогресуючого порушення секреції інсуліну. З часом, розвивається порушення толерантності до глюкози і розвивається ЦД 2 типу.

При розвитку ЦД 2 типу виникає гіперглікемія, яка сприяє подальшому прогресуванню порушення секреції інсуліну β -клітинами (феномен глюкозотоксичності) і збільшенню периферичної інсулінорезистентності.

При синдромі інсулінорезистентності також порушується функція ендотелію судин і, зокрема, зменшується синтез оксиду азоту в судинній стінці (оксид азоту є потужним вазодилатором). Оксид азоту стримує проліферацію гладком'язових клітин, гальмує адгезію моноцитів до ендотелію судинної стінки, знижує перекисне окислення ліпідів, тобто охороняє стінки судин від ушкодження. Тому розвивається дисфункція ендотелію, яка сприяє прискоренню розвитку атеросклеротичних пошкоджень судин. За даними літератури, серед хворих з метаболічним синдромом смертність від ІХС у 2-3 вище, ніж у загальній популяції.

Таким чином, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія при метаболічному синдромі самостійно або опосередковано (через супутні метаболічні порушення), мають додатковий патологічний вплив на серцево-судинну систему, що, в кінцевому підсумку, прискорює розвиток атеросклеротичних судинних захворювань.

Клінічна картина

Лікар загально (сімейної) практики, перш за все повинен знати основні симптоми та прояви метаболічного синдрому, які він повинен оцінити. До них відносяться:

- абдомінально-вісцеральне ожиріння;
- артеріальна гіпертонія;
- інсулінорезистентність і гіперінсулінемія;
- дисліпідемія (ліпідна тріада);
- порушення толерантності до глюкози / цукровий діабет 2 типу;
- ранній атеросклероз / ІХС;
- порушення гемостазу;
- гіперурикемія і подагра;
- мікроальбумінурія;
- гіперандрогенія.

Частина з них можна оцінити при першому зверненні, частину – після додаткового обстеження.

Практично всі складові метаболічного синдрому є встановленими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а їх поєднання багаторазово прискорює їх розвиток. Причому поєднання окремих компонентів синдрому можуть розглядатися в рамках метаболічного синдрому тільки при наявності інсулінорезистентності.

Порушення, об'єднані рамками метаболічного синдрому, тривалий час мають безсимптомний перебіг, однак, нерідко починають формуватися ще в підлітковому і юнацькому віці, задовго до клінічної маніфестації ЦД 2 типу, або АГ і атеросклеротичних уражень судин.

Тому дуже важливим є диспансерний нагляд за родинами, у яких є хворі з переліченими патологіями серцево-судинної, ендокринної системи.

Найбільш ранніми проявами метаболічного синдрому є дисліпідемія і артеріальна гіпертензія. Зрозуміло, не всі компоненти метаболічного синдрому зустріча-

ються одночасно. Яким фенотипом проявиться метаболічний синдром, залежить від взаємодії факторів генетичних і зовнішнього середовища.

В умовах інсулінорезистентності при абдомінальної-вісцеральному ожирінні, внаслідок зміни активності ліпопротеїнліпази і печінкової тригліцеридліпази, сповільнюється розпад ліпопротеїдів, багатих тригліцеридами, розвивається гіпертригліцеридемія, що призводить до збагачення тригліцеридами ЛВЩ і ЛНЩ; відбувається збільшення концентрації дрібних щільних частинок ЛНП і зниження рівня холестерину ЛВЩ плазми. Надмірне надходження ВЖК в печінку сприяє посиленню синтезу тригліцеридів і секреції ЛДНЩ і аполіпротеїну В [1].

У цілому дисліпідемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні характеризується:

- підвищенням рівня ВЖК;
- підвищенням тригліцеридів;
- зниженням ХЛ ЛВЩ;
- підвищенням ХЛ ЛНЩ;
- збільшенням вмісту дрібних щільних частинок ЛНЩ;
- підвищенням рівня аполіпротеїну В;
- збільшенням співвідношення ХЛ ЛНП/ХЛ ЛВЩ;
- вираженим постпрандіальним підйомом рівня ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди.

Найбільш частим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі є ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня холестерину ЛВП та підвищення фракції дрібних щільних частинок ЛНП.

Наявність такої тріади у пацієнтів без ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку коронарної хвороби серця у 35 разів.

Для хворих з вісцеральним ожирінням характерно також поєднання гіперінсулінемії, підвищення аполіпопротеїну В і фракції дрібних щільних частинок ЛНЩ, яке виділяють під назвою атерогенної метаболічної тріади. Дослідження Quebec Cardiovascular Study показали, що наявність такої тріади збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань у 20 разів. Маркерами цієї тріади є окружність талії > 90 см і рівень тригліцеридів > 2,3 ммоль/л.

Порушення метаболізму ліпопротеїнів в постпрандіальний період, що супроводжують абдомінальне ожиріння також сприяють ранньому розвитку ІХС [1].

В останні роки багато дослідників надають великого значення гіпертригліцеридемії, особливо в постпрандіальний період, як фактору, що прискорює розвиток серцево-судинних захворювань. Є повідомлення про наявність незалежної кореляції між гіпертригліцеридемією і атеросклерозом сонних артерій. Багато досліджень свідчать про те, що гіпертригліцеридемія, особливо в постпрандіальний період, сприяє зниженню рівня ХС ЛВЩ, утворення дрібних щільних частинок ЛНЩ і порушення гомеостатичної системи: підвищення факторів VII і ПАІ-1, а також порушення реологічних властивостей крові.

Порушення з боку системи згортання крові при метаболічному синдромі характеризуються підвищенням рівня фібриногену та змісту рівня інгібіторів фібринолізу – фактору VII та інгібітору активатора плазміногену 1 (ПАІ-1). Високий рівень ПАІ-1, який секретується переважно вісцеральною жировою тканиною, розглядається, як один з найважливіших параметрів метаболічного синдрому. Високий рівень ПАІ-1, як свідчать дослідження, є незалежним предиктором інфаркту у чоловіків з ІХС. Передбачається, що в підвищенні рівня ПАІ-1 у хворих з метаболічним синдромом мають значення також гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія і високий рівень ФНП- α [17]. При зменшенні маси вісцерального жиру спостерігається зниження рівня ПАІ-1.

Артеріальна гіпертензія часто є одним з перших клінічних проявів метаболічного синдрому. Хоча взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією при метаболічному синдромі до сих пір продовжує активно обговорюватися. У розвитку артеріальної гіпертензії при синдромі інсулінорезистентності провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії і супутніх метаболічних порушень [18].

Діагностика

За даними літератури, серед хворих з метаболічним синдромом смертність від ІХС в 23 вище, ніж у загальній популяції. Тому рання діагностика метаболічного синдрому це, в першу чергу, профілактика, попередження або відстрочка маніфестації ЦД 2 і атеросклеротичних судинних захворювань. І ця профілактика лягає на плечі лікарів загальної (сімейної) практики, як первинної ланки охорони здоров'я.

Для лікарів загальної (сімейної) практики важливо розробити оптимальну схему ранньої діагностики і виявлення хворих, що відносяться до групи високого ризику розвитку метаболічного синдрому.

Найбільш точними і доступними клінічними показниками, які можна використовувати навіть при первинному обстеженні хворих без клінічних проявів синдрому, є:

- величина окружності талії, як маркер абдомінальної-вісцерального ожиріння (вимірюється на середині відстані між нижнім краєм реберної дуги та остистими відростками клубової кістки, Рис. 7);
- рівень тригліцеридів, як показник, що корелює з наявністю дрібних щільних частинок ЛНЩ (ліпідограма крові натще).

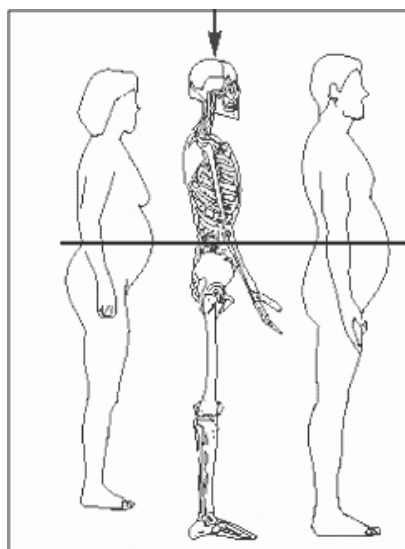


Рис. 7. Рівень вимірювання окружності талії.

При наявності можливостей (не обов'язково) для сімейного лікаря дослідження:

- рівня аполіпропротеїну В, як показника атерогенних ліпопротеїнів (при відсутності можливості його визначення, розраховується коефіцієнт атерогенності – це відношення ХС ЛНЩ/ХС ЛВЩ);
- рівня інсуліну натще, як непрямого показника інсулінорезистентності.

Оцінці ступеня ризику розвитку супутніх абдомінально-вісцеральному ожирінню порушень і ускладнень допомагає ретельно зібраний сімейний і соціальний анамнез, що дозволяє виявити пацієнтів із спадковою схильністю і особливостями способу життя, які передують розвитку метаболічного синдрому.

Схема обстеження хворих на стадії доклінічних проявів:

1. Сімейний анамнез – виявлення спадкової схильності до ожиріння, ЦД, ІХС, АГ.
2. Соціальний анамнез – особливості способу життя, харчові звички, особисті особливості пацієнтів.
3. Антропометричні вимірювання (зріст, вага, розрахунок ІМТ, вимір ОТ, ОБ, оцінка співвідношення ОТ/ОС).
4. Моніторинг артеріального тиску.
5. ЕКГ-дослідження.
6. Визначення глюкози крові натще.
7. Визначення біохімічних показників – рівня тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ.

Бажані, але не обов'язкові дослідження на рівні сімейної амбулаторії:

8. Визначення рівня аполіпропротеїну В плазми.
9. Визначення інсуліну крові натще.
10. Визначення глікированого гемоглобіну HbA_{1c}.
11. За показаннями проведення глюкозо-толерантного тесту.
12. За показаннями – визначення мікроальбумінурії.

Виділяють повну та неповну форми метаболічного синдрому. Наявність 2-3 складових свідчить про неповну форми, більше 4-х порушень про повній форми метаболічного синдрому.

При наявності пізніх проявів метаболічного синдрому, таких як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або ЦД 2 типу, діагноз метаболічного синдрому можна поставити за наявності двох з нижче перелічених ознак метаболічного синдрому:

- ОТ – у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см;
- АТ > 130/85 мм рт.ст.;
- тригліцериди > 1,7 ммоль/л;
- ХС-ЛПВЩ < 0,9 у чоловіків і < 1,1 ммоль/л у жінок;
- підвищення рівня ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л;
- мікро альбумінурія > 20 мг/добу;
- гіперглікемія натще (глюкоза в плазмі крові натще \geq 6,1 ммоль/л);
- визначення глікированого гемоглобіну HbA_{1c};
- порушення толерантності до глюкози (глюкоза в плазмі крові через 2 години після навантаження глюкозою в межах \geq 7,8 і \leq 11,1 ммоль/л).

ІМТ розраховується як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м). Відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) дозволяє виявити абдомінальне ожиріння (якщо це відношення у чоловіка перевищує 1,0), яке є непрямую ознакою інсулінорезистентності.

Тривалий безсимптомний перебіг МС визначає необхідність більш ретельного обстеження пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку МС:

- сімейний анамнез (наявність АГ, ІХС, ЦД, подагра схильність до ожиріння у родичів);
- соціальний анамнез (особливості способу життя, патологічні харчові звички, порушений режим харчування, стресові ситуації, малорухливий спосіб життя, куріння);
- акушерсько-гінекологічний анамнез (низька вага при народженні та / або мед-ленний набір ваги в перший рік життя, порушення менструального циклу, пізніше менархе, передчасне адренархе, невиношування вагітності, ГСД, гестаційна АГ);
- наявність ознак надлишку андрогенів у жінок (гірсутизм, вульгарні вугри, андрогенне облісіння, себорея);

- зі скаргами на порушення дихання під час сну, з негроїдним акантозом, булімічними проявами, тромботичними ускладненнями,
- ожиріння;
- вік старше 50 років для жінок.

Клінічна значимість і діагностика окремих компонентів метаболічного синдрому

Дуже важливо вміти правильно оцінити отримані при обстеженні хворих дані. Розділимо на кілька етапів.

Таблиця 2

Основні компоненти МС та методи їх оцінки (Т.І.Ушакова, 2007р.)

Компоненти МС	Методи оцінки в клінічній практиці	Методи оцінки МС при проведенні додаткових обстежень
Ожиріння	ОТ ОБ ОТ/ОБ ІМТ	Біоімпедансний метод (електронні ваги з аналізом вмісту в організмі води і жиру) Денситометрія Комп'ютерна томографія (КТ) Магнітно-резонансна томографія (МРТ)
ІР	Глюкоза крові натще Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ)	Лептин, адипонектин, резистин, інсулін Індекси інсулінорезистентності Внутрішньовенний глюкозотолерантний тест (ВГТТ) Еуглікемічний клемп-тест
АГ	Систолічний АТ (САТ) Діастолічний АТ (ДАТ) Прийом гіпотензивних препаратів	Добове моніторування АТ Мікроальбумінурія Ангіотензин ІІ Ендотелін
Гіперліпідемія	ТГ ХС ЛПВЩ ХС ЛПНЩ	Постпрандіальні рівні ліпідів

	Апо-А ₁	
	Апо-В	

Оцінка стану вуглеводного обміну і ступеня вираженості інсулінорезистентності (ці методи не обов'язкові для сімейного лікаря, але їх необхідно знати для оцінки стану хворого)

Для оцінки стану вуглеводного обміну пацієнту необхідно визначити рівень цукру в цільній крові (плазмі). При виявленні нормальних або граничних результатів призначається дієта з підвищеним вмістом вуглеводів (не менше 150 г на добу) при нормальній фізичній активності на період не менше 3 днів. Після цього проводиться пероральний навантажувальний тест на толерантність до глюкози. Тест проводиться після 8-14 годинного нічного голодування. Після забору крові натще пацієнту пропонується випити 75 г сухої глюкози, розчиненої в 250 мл води. В процесі тесту не дозволяється куріння, прийом їжі. Через 2 години проводиться повторний забір крові. Результати оцінюються за схемою, наведеною в таблиці 3.

Можливо також проведення внутрішньовенного навантажувального тесту на толерантність до глюкози. У цьому випадку крім глюкози оцінюється і рівень інсуліну, що дозволяє непрямо судити про ступінь резистентності до інсуліну та / або про дефіцит або відстрочення його викиду у відповідь на підвищення глюкози в крові.

«Золотим стандартом» діагностики інсулінорезистентності визнаний метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клампирування (DeFronzo, 1979). Він заснований на внутрішньовенному введенні константних доз інсуліну. Рівень глікемії регулюється за допомогою екзогенного введення 20% глюкози з контролем цукру в крові через кожні 5-7 хвилин. Протягом 1-2 годин досягається рівновага надходження і споживання екзогенної глюкози. При цьому вважається, що власна печінкова продукція глюкози повністю пригнічується, проте для отримання достовірних даних з метою проведення тесту прийнято використовувати мічену глюкозу. Даний метод дозволяє оцінити величину та швидкість утилізації глюкози м'язами за формулою:

$$M = G_{inf.} + HGO - U_{gl},$$

де G_{inf} – кількість введеної глюкози HGO – печінковий вихід глюкози U_{gl} – втрата глюкози із сечею.

Гіперінсулінемія – це стан, коли концентрація імунореактивного інсуліну в плазмі крові натще становить більше 5,3-25,0 мкОД/мл, а також його рівень через 2 години після навантаження глюкозою перевищує 25,0-28,0 мкОД/мл. Критеріями інсулінорезистентності стали наступні оцінки:

індекс Саго – менше 0,33

індекс НОМА-IR – більш 2,86 балів;

гіперінсулінемія – більше 12,8 мкОД/мл.

Для оцінки секреторної здатності підшлункової залози у пацієнтів з підозрою на метаболічний синдром проводиться дослідження на С-пептид і інсулін. На ранніх етапах захворювання (при розвитку гіперінсулінемії) ці показники підвищені, на початковому етапі порушення толерантності до глюкози помірно підвищені або в нормі і знижуються при розвитку клінічного цукрового діабету.

Метод дослідження глікірованого (гліколізованого) гемоглобіну (HbA_{1c}) заснований на здатності гемоглобіну приєднувати молекулу глюкози з утворенням стійкого з'єднання. Неферментативного процесу протікає протягом всього життя еритроцита (близько 120 днів), при цьому відносна кількість гемоглобіну глікірованого гемоглобіну HbA_{1c} у здорової людини становить 3-6%. Даний метод дозволяє оцінити стан вуглеводного обміну за період 3-4 місяців, проте не здатний виявити ранні стадії порушення в умовах ізольованої гіперінсулінемії та порушення толерантності до глюкози.

Таблиця 3

Критерії діагностики ЦД та інших видів гіперглікемії (ВООЗ, 1999)

Концентрація глюкози (моль/л)			
	Цільна кров		Плазма
	венозна	капілярна	венозна
Норма			
Натще	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
Через 2 год після ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
Цукровий діабет			

Натще	≥6,1	≥6,1	≥7,0
Через 2 год після ГТТ або через 2 год після прийому їжі (постпрандіальна глікемія) або випадкове визначення глікемії в будь-який час дня незалежно від часу прийому їжі)	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Порушення толерантності до глюкози			
Натще (якщо визначається)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 год після ГТТ	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1
Порушення глікемії натще			
Натще	≥5,6	≥5,6	≥6,1
	<6,1	<6,1	<7,0

Таблиця 4

Оцінка інсулінорезистентності

Концентрація глюкози (моль/л)			
	Цільна кров		Плазма
	венозна	капілярна	венозна
Через 2 год (якщо визначалася)	<6,7	<7,8	<7,8
Додаткові дослідження	Оцінка наявності інсулінорезистентності		
Інсулін 1 <180 пмоль/л	Норма		
Інсулін 2 <200 пмоль/л			
С-пептид 1 <1,2 пмоль/л			
С-пептид 2 <1,4 пмоль/л			
Інсулін 1 >180 пмоль/л	Інсулінорезистентність		
Інсулін 2 >200 пмоль/л			
С-пептид 1 > 1,2 пмоль/л			
С-пептид 2 >1,4 пмоль/л			

Розрахункові показники інсулінорезистентності:

Індекс Caro (F.Caro, 1991) = $G0/I0$ (норма > 3,4);

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment = $I0 \times G0 / 22,5$ (норма < 2,77);

HOMA- β cell – показник активності β -клітин = $20 \times I0 / (G0 - 3,5)$ – норма < 180%;

Quantative Insulin sensitivity ChecK Index – QUICKI = $1 / [\log I0 + \log (G0 / 18)]$ – норма > 3,4;

де $I0$ – базальний рівень інсуліну, мкМО / мл і $G0$ – базальний рівень глюкози плазми, ммоль / л.

Додатковий маркер ІР, запропонований АТРІІІ, відношення ТГ / ХС ЛПВЩ (норма < 1,32) [1].

Оцінка порушень ліпідного обміну і ступеня ожиріння

Об'єктивним дослідженням є визначення типу статури і ступеня ожиріння, визначаючи індекс маси тіла (ІМТ) за G. Brey (1978):

$ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, в м}^2$.

Таблиця 5

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997)

Ступінь ожиріння	ІМТ, кг/м ²	Риск супутніх захворювань
Дефіцит маси тіла	<18,5	Низький
Нормальна маса	18,5-24,9	Звичайний
Надлишкова маса	25,0-29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	>40	Надзвичайно високий

Необхідно вимір об'єму талії (ОТ) для оцінки відносного переважання абдомінального жиру. Вимірювання ОТ проводять в положенні стоячи по середній точці розташування між вершиною гребеня клубової кістки і нижньому бічному краєм ребер (табл. 7).

Диференційно-діагностичні критерії фенотипів ожиріння

Критерії	Гіноїдне (периферичне)	Андроїдне(центральне)
Окружність талії, см	<80 (жінки) <94 (чоловіки)	>80 (жінки) >94 (чоловіки)
Тип	яблуко	груша

З метою більш точного вимірювання відносного і абсолютного вмісту вісцерального жиру проводять комп'ютерно-томографічне дослідження. При площі вісцерального жиру на рівні IV поперекового хребця 130 см² і більше пацієнтів відносять до вісцерального типу ожиріння (ВО). Встановлена чітка кореляція між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини і величиною об'єму талії. Вісцеральної жирової тканини, що має площу 130 см² у жінок у віці до 40 років, відповідає окружність талії 100 см, у віці 40-60 років 90 см (табл. 8).

Таблиця 8

Показники розподілу жирової тканини при різних формах ожиріння (А.А. Плохой, 2003)

Показник	Абдомінальне ожиріння	Підшкірне ожиріння
Загальна площа жиру, см ²	644	623
Вісцеральний жир, см ²	205	93
Підшкірний жир, см ²	439	439

Дисліпідемія

Для більш адекватного аналізу порушень ліпідного обміну важливо оцінювати не тільки рівень загального ХС в крові, але і рівень ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), їх співвідношення, індекс атерогенності, рівень тригліцеридів (ТГ), а також рівень апопротеїну А і В, від яких залежить транспортна функція ліпопротеїнів. За своїм фізичним властивостям ліпопротеїни плазми крові підрозділяються на наступні фракції: хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької

щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), ЛПНЩ, ЛПВЩ (Табл. 9).

Індекс атерогенності визначається як відношення різниці загального ХС і ХС ЛПВЩ до ХС ЛПНЩ. Ще більш важливим є визначення рівня не ліпопротеїнів, а апопротеїнів, що входять до їх складу.

Вміст ХС ЛПНЩ оцінюють за формулою Фривальда при концентрації ТГ нижче 4,5 ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,2, \text{ у ммоль/л.}$$

Для оцінки співвідношення атерогенних і антиатерогенних фракцій ХС використовують запропонований А.М.Клімовим холестериновий коефіцієнт атерогенності, розрахований за формулою:

$$\text{КАТ} = (\text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПНЩ}.$$

Таблиця 9

Оптимальні значення ліпідних параметрів плазми (Європейські рекомендації III перегляду 2003 р.)

Показники	Вміст у плазмі, ммоль/л
Загальний холестерин	< 5,0 (<4,5)
ХС ЛПНЩ	< 3,0 (<2,5)
ХС ЛПВЩ	>1,2
ТГ	<1,7
Коефіцієнт атерогенності	4

Найбільш атерогенні і небезпечні в плані розвитку серцево-судинних захворювань і широко поширені дисліпідемії ІА, ІБ, ІV типу. На підставі названих критеріїв виділяли два ступені гіперхолестеринемії: легку (5,2-6,5 ммоль/л) і середню (більше 6,5 ммоль/л). Коефіцієнт атерогенності (КАТ) рівний і більше 4,0 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу. Первинні гіперхолестеринемії обумовлені спадковими порушеннями ліпідного обміну. Вторинні дисліпідемії обумовлені порушенням харчування або виникають в результаті таких захворювань, як гіпотиреоз, нефротичний синдром, подагра, цукровий діабет, ожиріння (Табл. 10).

Класифікація гіперліпідемій (Фредріксон, 1967)

Тип	ОХС	ХС ЛПНП	ТГ	Порушення ЛП	Ризик розвитку атеросклерозу
I	↑	↓ або N	↑	Надлишок хіломікронів	Не підвищений
IIA	↑ або N ↑	↑ ↑	N	Надлишок ЛПНЦ	Різко підвищений, особливо коронарних артерій
IIb		↓	↑	Надлишок ЛПНЦ і ЛПОНЦ	Різко підвищений, особливо коронарних артерій
III	↑	або N	↑	Надлишок ремнантів хіломікронів і ЛППЦ	Значно підвищений, особливо для коронарних і периферичних артерій
IV	N ↑	N	↑	Надлишок ЛПДНЦ	Імовірно підвищений для коронарних артерій
V	↑	N	↑	Надлишок хіломікронів і ЛПДНЦ	Не відомо

Таблиця 11

Критерії діагностики основних типів дисліпідемій

Тип дисліпідемії	Рівень ХС	Рівень ТГ
IIA	>5,2	<2,0
IIb	>5,2	>2,0
IV	<5,2	>2,0

Таблиця 12

Оптимальні показники ліпідного обміну

Концентрація в сироватці крові	Рівень		
	бажаний	граничний	високий
Загальний ХС, ммоль/л	<5,2	5,2–6,1	≥6,2
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	<2,6	2,6–4,0	≥4,1
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	≥1,6	1,6–1,1	<1,0

ТГ, ммоль/л	<1,7	1,7–2,2	≥2,2
-------------	------	---------	------

Таблиця 13

Рівень лептину в сироватці крові, нг/мл

Рівень сироватці крові	Показник, нг/мл	Лептин/ІМТ
Норма	2,60-6,40	0,13-0,31
Відносна гіполептинемія	< 2,60	< 0,13
Відносна гіперлептинемія	> 6,40	> 0,31

Виявлення та оцінка артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія, як вже було зазначено вище, є одним із симптомів, що становлять МС. У хворих з метаболічними порушеннями артеріальна гіпертензія має свої особливості: більш виражені порушення добового ритму АТ, більш високі показники навантаження тиском в нічні години і підвищену варіабельність у порівнянні з хворими ГБ без метаболічних порушень.

Артеріальна гіпертензія можна виявити шляхом офісного вимірювання АТ за методом Короткова або методом добового моніторування АТ. Правила вимірювання АТ:

1. АТ в положенні сидячи вимірюють вранці в один і той же час при кожному візиті.

2. АД потрібно вимірювати на одній і тій же руці, використовуючи точно відкалібрований тонометр; необхідно застосовувати манжетку відповідного розміру і відзначати використання манжетки іншого розміру і всі інші зміни процедури вимірювання АТ.

3. Пацієнт повинен сидіти в кріслі, його рука повинна лежати на підлокітнику приблизно на рівні серця; перед вимірюванням артеріального тиску пацієнт повинен відпочивати в кріслі не менше 5 хвилин.

4. Пацієнти не повинні палити або вживати містять кофеїн напої, щонайменше, протягом 30 хвилин, що передують вимірюванню артеріального тиску.

5. Повторне вимірювання артеріального тиску проводиться через 3-5 хвилин. Якщо відмінність діастолічного АТ при цих двох вимірах буде менше 5 мм рт.ст.,

проводиться третій вимір АТ і середня величина між трьома вимірами заноситься в індивідуальну карту хворого.

6. Якщо відмінність діастолічного АТ при перших двох вимірах складе більше 5 мм рт.ст., то вимірювання необхідно повторити після не менш ніж 15-хвилинного відпочинку пацієнта.

При першому відвідуванні пацієнта АТ вимірюється на обох руках як стоячи, так і сидячи.

Манжетку для вимірювання АТ накладають на руку з найбільшим значенням АД при наявності значущих відмінностей цього показника на руках. Вона підбирається відповідно до розміру руки і повинна охоплювати не менше 80% окружності плеча. Стандартна манжета повинна мати ширину 13-15 см і довжину 30-35 см. Є також манжетки більшого і меншого, ніж стандартний, розмірів. Нижній край манжети повинен знаходитися на 2 см вище ліктьової ямки. При недотриманні цих умов показники вимірювань можуть бути спотворені – підвищені, або знижені.

Офісне вимірювання артеріального тиску не дозволяє оцінити особливості добового профілю АТ. Крім того, застосування тільки цього методу в ряді випадків може призводити до гіпердіагностики, у зв'язку з існуванням феномена «білого халату». Методика добового моніторингу АТ (ДМАТ) дозволяє ретельно вивчити добовий профіль АТ, варіабельність, ступінь нічного зниження та ранкових підйомів АТ. У пацієнтів з МС при нормальних денних показниках АТ можливо відсутність його адекватного зниження в нічні години, що є характерним для даної категорії хворих. Ці дані можна отримати тільки із застосуванням СМАД. Інтервали вимірювань в денні години повинні становити 15 хвилин, а в нічні години – 30 хвилин (рекомендації ОНК VI 1997 р.). Саме при дотриманні таких інтервалів результати будуть статистично достовірні. Встановлювати монітор необхідно в ранкові години. Дослідження повинно тривати 26-28 годин. Його доцільно проводити протягом звичайного робочого дня і для порівняння протягом вихідного дня. Пацієнт повинен вести щоденник, в якому будуть відображені його дії, періоди відпочинку і сну, скарги. Дані СМАД можна аналізувати за наявності 85% успішних вимірів. Нормальними значеннями АТ для періоду неспанья прийняті 135/85 мм рт.ст, а для періоду сну

– 120/70 мм рт.ст. Допустима ступінь зниження АТ в нічні години становить 10-20%.

До стандартних показників ДМАТ відносяться:

- середні, максимальні і мінімальні показники САТ, ДАТ, пульсового АТ, частоти серцевих скорочень за добу, в денні та нічні години;
- показники навантаження тиском (індекс площі, індекс часу, індекс вимірювань) в різні періоди доби;
- варіабельність САТ, ДАТ, пульсового АТ та частоти серцевих скорочень в різний час доби;
- добовий індекс, що характеризує ступінь нічного зниження АТ.

Розрізняють такі профілі добового коливання АТ:

- нормальної ступенем зниження в нічні години (не менше 10% від середньоденних показників) – *dipper type*;
- недостатнім зниженням АТ в нічні години – *non dipper type*;
- надлишковим зниженням АТ – *over dipper type*;
- підвищенням АТ в нічні години щодо середньоденних показників – *night peaker*.

Оцінка порушення пуринового обміну

Безсимптомна урикемія спостерігається у 25-40% хворих на артеріальну гіпертензію, у 75% у хворих на тяжку артеріальну гіпертензію та у 59% хворих, які приймають тiazидні й тiazидоподібні діуретики і вона, є, як правило, наслідком порушеного кліренс уратів нирками. Таким, чином визначення рівня сечової кислоти є важливим методом скринінгу та моніторингу стану пацієнтів в умовах сімейної амбулаторії.

Мікроальбумінурія – це екскреція альбуміну з сечею, в кількості, що перевищують допустимі нормальні значення, але не досягають ступеня протеїнурії (Табл. 14).

Ступінь мікроальбумінурії

Ступінь порушення	Екскреція альбуміну з сечею		Концентрація альбуміну, мг/л
	При одномоментному зборі, мкг/хв	За добу, мг	
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20
Мікроальбумінурія	20-200	30-300	20-200
Макроальбумінурія	>200	>300	>200

Формулювання діагнозу

Важливим фактором, що зв'язує ІР з абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, порушенням вуглеводного, пуринового обміну і АГ, є гіперінсулінемія. Певний час ГІ компенсує вуглеводний обмін і підтримує нормоглікемію, що також може «маскувати» ознаки порушення ліпідного обміну. Цим пояснюється в ряді випадків присутність не всіх з перерахованих додаткових симптомів у хворих. ГІ можна розглядати як предиктор АГ. АГ може не виявлятися на ранніх стадіях МС.

Якщо у хворого з типовою картиною МС виявляються ознаки атеросклерозу або розвивається ЦД 2 типу, в таких випадках логічно розцінювати ситуацію як МС, ускладнений розвитком атеросклерозу або СД.

Діагноз «метаболічний синдром» в МКБ-10 (ВООЗ, 1998) відсутня. Рубрифіковані лише ЕАГ (ГБ) – код І 10 і ожиріння – код Е 66.9. У діагнозі може бути або подвійна кодування (І 10 і Е 66.9), в залежності від превалювання той чи інший код ставиться на перше місце.

Приклади діагностичних висновків

Діагноз: Ожиріння І ст. Метаболічний синдром: Порушення толерантності до глюкози. Артеріальна гіпертонія 2 ступеня, ризик 2 (високий).

Діагноз: Ожиріння ІІІ ст. Метаболічний синдром: Дисліпідемія. Порушення толерантності до глюкози. Гіперурикемія. Артеріальна гіпертонія 1 ступеня, ризик 3 (високий).

Діагноз: Ожиріння ІІ ст. Метаболічний синдром: Гіпертригліцеридемія. Гіперглікемія натще. Гіперурикемія. Артеріальна гіпертонія 3 ступеня, ризик 4 (дуже високий).

Діагноз: Ожиріння ІІ ст. Метаболічний синдром: Дисліпідемія. Артеріальна гіпертонія 3 ступеня, ризик 4 (дуже високий).

Немедикаментозне лікування метаболічного синдрому

Приставаючи до лікування пацієнта з метаболічним синдромом, необхідно постійно пам'ятати:

1. Основною метою лікування пацієнта з метаболічним синдромом є зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань і ЦД-2-го типу.

2. Метаболічний синдром є оборотним станом: тобто, при відповідній роботі, можна домогтися зникнення або, принаймні, зменшення вираженості основних його проявів.

3. Пацієнтам з МС потрібно комплексний лікувальний вплив, метою якого є зменшення вираженості інсулінорезистентності, як основи патогенезу синдрому, а також корекція окремих компонентів при наявності показань.

До немедикаментозних методів корекції відносяться:

1. дієтотерапія;
2. фізичне навантаження;
3. відмова від паління;
4. лікування синдрому обструктивного апное сну.

В основі лікування метаболічного синдрому лежить зміна або модифікація способу життя. Немедикаментозні методи лікування – дієтотерапія і фізичні навантаження (збільшення фізичної активності) – мають самостійне значення на першому етапі лікування метаболічного синдрому і є обов'язковим фоном при прийомі лікарських засобів на другому етапі лікування. Оскільки метаболічний синдром являє собою комплекс порушень обміну речовин і захворювань, то немедикаментозне лікування засноване на об'єднанні тих підходів, які застосовуються при лікуванні цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, артеріальної гіпертензії і т.д.

В даний час можна вважати встановленим, що ключову роль у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому відіграє ожиріння абдомінальної-вісцерального типу, особливо при його поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Тому першим кроком лікування метаболічного синдрому, його обов'язковою ланкою повинно бути зниження маси абдомінальної-вісцерального жиру за рахунок дієтотерапії і підвищення фізичної активності.

Зниження загальної маси тіла на 10-15% від початкової супроводжується зменшенням вісцеральної жирової тканини, тобто жиру, розташованого не в підшкірному шарі, а навколо внутрішніх органів. Це, як правило, приводить до підвищення чутливості тканин до інсуліну, поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обміну, нормалізації підвищеного артеріального тиску. В останні роки прийшли до висновку, що даний підхід до лікування метаболічного синдрому повинен здійснюватися не тільки при діагностованому абдомінально-вісцеральному ожирінні, але і при надлишковій масі тіла, яка ще не досягає ступеня ожиріння (індекс маси тіла 25-29,5 кг/м²), але з розташуванням жиру по абдомінальному типу.

Дієтотерапія

Дієтотерапія є однією з найважливіших ланок профілактики та лікування метаболічного синдрому. При цьому лікування повинно бути спрямоване не тільки на оптимальну компенсацію наявних метаболічних порушень, але й, в першу чергу, на зниження інсулінорезистентності. Основний план можна представити у вигляді схеми:

1. Загальне зниження калорійності раціону до близько 1700 ккал/добу.
2. Обмеження в раціоні солі до 3-8 г/добу (в залежності від АТ).
3. Зниження споживання продуктів, багатих на холестерин. За рекомендаціями ВООЗ, споживання холестерину за наявності гіперхолестеринемії не повинно перевищувати 300 мг/сут.
4. Достатнє споживання білка (близько 80-90 г/добу або 15-20% від загальної калорійності раціону). На частку жирів повинно припадати не більше 30% від загального числа калорій (10% – тварини, 20% – рослинні). Частка вуглеводів повинна складати 50% (для пацієнтів з ЦД 2 типу розрахунок калорій проводиться індивідуально).
5. Збільшення вмісту в раціоні харчових волокон (до 30-50 г/добу) і продуктів, багатих на клітковину.

6. Вживання омега-3-кислот у складі оливкової та ріпакової олій (частково замінивши соняшникову та, особливо, вершкове). Оптимальна частка в загальній калорійності раціону – 1-2%.

7. Достатнє споживання вітамінів і мінералів.

8. Обмеження споживання алкоголю (до 50 г/добу міцних напоїв або 150 мл (для жінок), 200 мл (для чоловіків) – сухих вин).

9. Обов'язкове поєднання з фізичним навантаженням.

Це важливо! Зниження маси тіла повинне бути поступовим. Не більше 500 г за тиждень. Швидке і різке «скидання» маси тіла на 10-20 кг призводить до зменшення вмісту в організмі гормону лептину внаслідок різкого схуднення (лептин утворюється в жировій тканині). Це, в свою чергу, призводить до компенсаторного, важко переборного почуття голоду і збільшення споживання їжі, і, в результаті, – до повернення зайвих кілограмів, іноді навіть у більшій кількості, ніж до дієти.

Після нормалізації маси тіла необхідна її стабілізація на прийнятному рівні. Тому в надалі повинні неухильно дотримуватися принципи лікувального харчування при метаболічному синдромі.

Правила харчування для збереження нормальної ваги

1. Енергетична цінність раціонів повинна бути на нижній межі фізіологічних потреб з розрахунку не більше 30 ккал на 1 кг нормальної маси тіла, що для незайнятих фізичною працею чоловіків зі стандартною масою тіла 70 кг і жінок зі стандартною масою тіла 60 кг становить відповідно 2100 і 1800 ккал в добу.

2. Споживання білків дещо збільшено й може становити близько 1,2-1,3 г на 1 кг нормальної маси тіла або 85-90 г/добу для чоловіків і 75-80 г/добу для жінок. 3. Споживання жирів не повинна перевищувати 0,8-0,9 г на 1 кг нормальної маси тіла хворого.

Різко обмежуються жири, багаті насиченими жирними кислотами – жирні види м'яса та м'ясних продуктів, а також молока і молочних продуктів, тверді маргарини, кулінарні та кондитерські жири. Допустимо вживання помірно жирної риби

(особливо морської), рослинних олій, нежирних видів м'яса, молока та молочних продуктів. Кількість уживаних овочів має бути еквівалентним 5-6 порцій щодня.

Їжу, що містить жири, бажано рівномірно розподіляти за прийомами протягом дня – 4-5 разів. Це пояснюється зниженням толераентності до харчових жирів при метаболічному синдромі, що проявляється більш високим і тривалим, ніж у здорових людей, підвищенням рівня тригліцеридів у крові. Дане явище нагадує порушення толерантності до вуглеводів при цукром діабеті з тривалою гіперглікемією після прийому їжі з вуглеводами.

Споживання вуглеводів може становити 4 г на 1 кг нормальної маси тіла хворого, тобто для чоловіків і жінок зі стандартною масою тіла відповідно 280 і 240 г на добу. Дуже велике значення має вибір продуктів – джерел вуглеводів. Різко обмежують або повністю виключають цукор, кондитерські вироби, мед, солодкі безалкогольні напої та вина, соки промислового виробництва, високорафіновані зернові продукти – хліб з борошна вищого ґатунку, манна крупа, та ін.

Джерелом вуглеводів повинні бути продукти з низьким і середнім глікемічним індексом (Табл. 15). Глікемічний індекс (ГІ) увійшов в практику дієтології в кінці ХХ століття. Він характеризує здатність вуглеводовмістних продуктів і страв підвищувати рівень глюкози в крові. За точку відліку беруть глікемічний індекс глюкози, рівний 100, рідше – білого хліба (хлібні одиниці). Чим вище глікемічний індекс продуктів і страв, тим швидше і більше після їхнього вживання в крові збільшується рівень глюкози, що вимагає для свого засвоєння більшого рівня інсуліну. При низьких значеннях глікемічного індексу продуктів і страв глюкоза у кров надходить повільніше, більш рівномірно, що вимагає меншої кількості інсуліну.

Таблиця 15

Глікемічний індекс харчових продуктів і страв (у порівнянні з глікемічним індексом глюкози, рівним 100)

Глікемічний індекс	Назва продуктів і страв
Менше 15	Капуста білокачанна, цвітна, брюссельська, броколі, кольрабі, кабачки, шпинат, щавель, огірок, ріпа, гарбуз, спаржа, редька, ре-

	дис, ревінь, цибуля-порей, баклажани, патисони, перець солодкий, гриби
15 – 29	Вишня, черешня, чорниця, слива, чорнослив, грейпфрут, брусниця, журавлина, лимон, томати, соєві боби, соєвий хліб, насіння гарбуза, горіхи різні, арахіс, кефір, йогурт без цукру, гіркий шоколад (більше 60% какао), фруктоза
30 – 39	Яблука свіжі та сушені, груші, біла, червона і чорна смородина, малина, персики, урюк, курага, горох сухий, квасоля, в т.ч. стручкова, сушені боби, сочевиця, незбиране молоко, йогурт фруктовий нежирний, молочний шоколад
40 – 49	Фініки сушені, виноград, мандарини, апельсини, дині, полуниці, суниця, агрус, соки консервовані (яблучний, грушевий, виноградний), локшина з борошна грубого помелу, житній хліб з висівками, крупи пшеничні, ячні, вівсяні, гречана, вівсяна каші, пиво, квас
50 – 59	Манго, ківі, зелений горошок, пельмені, вареники, пиріжки з м'ясом, сирна маса солодка, пшеничний хліб з борошна вищого сорту, тісто листкове та дріжджове, коричневий рис, печиво галетне, вівсяне, просте солодке, пироги, бісквіт
60 – 69	Банани, макаронні вироби. джем, варення, морозиво вершкове, пломбір, шоколадне
70 – 79	Кавун, ананас, родзинки, буряк, кукурудза в зернах, картопля відварна, рис очищений (білий), млинці, оладки, сирники, мюслі, шоколад «Марс», морозиво молочне, цукор
80 – 89	Морква, кукурудзяні пилочки, булочки будь-які, крім здобних, мед, карамель, льодяники
90 – 99	Картопля печена, смажена, картопляне пюре, білий хліб
100	Глюкоза

Глікемічний індекс (ГІ) харчових продуктів та страв (у порівнянні з глікемічним індексом білого хліба, рівним 100) (по J. Gray, 2003 р.)

Продукти і страви	Глікемічний індекс
Зернові і бобові	
білий хліб	100
Борошно тонкого помелу	99
Житні хрусткі хлібці	93
кукурудзяні пластівці	113
вівсяна каша	87
макарони	64
спагеті	59
рис білий	81
коричневий	79
з низьким вмістом амілози *	126
з високим вмістом амілози *	83
просте печиво	71
Квасоля	42
соєві боби	23
сочевиця	38
боби варені	69
зелений горошок	68
Фрукти, соки	
Яблука	52
яблучний сік	58
абрикоси сушені	44
консервовані	91
банани	83
апельсини	62
апельсиновий сік	74

Молочні продукти	
молоко незбиране	39
знежирене	46
Йогурт з цукром	48
З штучними підсолоджувачами	27
Морожене	84
Цукор і мед	
фруктоза	32
глюкоза	138
Сахароза (цукор)	87
мед	104

Примітка. * Амілоза – вид крохмалю.

Різноманітні овочі варто вживати не менше 4-5 разів на день, фрукти і ягоди – не менше 2-3 разів на день. Частину овочів доцільно вживати в сирому вигляді.

5. При артеріальній гіпертензії споживання кухонної солі потрібно обмежити до 5 г на день, перш за все за рахунок виключення багатих сіллю продуктів – ковбасних виробів, копченостей, солоної риби, сирів, солоних овочів, закусочних консервів та ін. При нормальному артеріальному тиску споживання кухонної солі не повинна перевищувати 7-8 г на день.

Такі основні принципи харчування при метаболічному синдромі після неперсередньої дієтотерапії ожиріння для утримання нормальної ваги тіла. Проте різноманіття цього синдрому може вносити зміни та доповнення в харчування.

*Наприклад, при наявності такої ознаки метаболічного синдрому, як підвищений вміст у крові сечової кислоти (гіперурикемія) та/або проявів подагри, необхідно скоротити споживання сприяють розвитку гіперурикемії або прогресуванню подагри продуктів – м'яса, риби і виробів з них, а також бобових. В результаті цього виникає скорочення споживання тваринного білка можна компенсувати за рахунок нежирних молочних продуктів і яєць, а рослинного білка – за рахунок цілнозернових продуктів.

З раціону виключають м'ясні субпродукти (печінка, мозок, нирки та ін.), міцні м'ясні і рибні бульйони, м'ясні екстракти у вигляді концентратів бульйонів в кубиках і пакетах.

* При нормальному або помірковано підвищеному вмісті холестерину в крові не потрібне різке обмеження в раціоні багатих на холестерин продуктів, особливо тих, які при невеликому вмісті насичених жирів володіють високою харчовою цінністю, наприклад, печінка, яйця, нерибні морепродукти.

Дієтичні заходи повинні бути спрямовані на зниження рівня тригліцеридів у крові, а саме;

- зниження надлишку маси тіла при ожирінні;
- максимальне обмеження споживання цукру і багатих їм продуктів, а також меду;
- виключення фруктози як цукрозамінника;
- відмова від алкоголю або мінімальне вживання алкогольних напоїв;
- збільшення споживання риб'ячого жиру, що містить ненасичені жирні кислоти омега-3 (лосось, оселедець, тунець, скумбрія та інша помірно жирна морська риба).

Фактори харчування незначно впливають на такий показник порушення ліпідного обміну при метаболічному синдромі, як знижений вміст в холестерин ліпопротеїнів високої щільності. Нормалізації цього показника сприяє зниження надлишку маси тіла при ожирінні і підвищення фізичної активності.

Підвищення фізичної активності

Підвищення фізичної активності – складова частина немедикаментозного лікування метаболічного синдрому, як і ізольованого цукрового діабету або артеріальної гіпертензії. При метаболічному синдромі значення фізичних навантажень зростає у зв'язку з їх позитивним впливом майже на всі компоненти цього синдрому. Рівень фізичної активності є тим фактором ризику, що модифікується не тільки при серцево-судинних, але і широкого спектру інших хронічних захворювань, включаючи цукровий діабет, злоякісні пухлини (товстої кишки і молочної залози), ожиріння,

АГ і деякі захворювання кісток і суглобів, а також депресію. Дослідження останнього часу виявили виражене (більш ніж на 50%) зменшення ступеня відносного ризику смерті від усіх причин і від серцево-судинних захворювань, зокрема, в групі людей з високим рівнем тренуваності або фізичної активності. Більше того, збільшення витрати енергії за рахунок фізичної активності на 1000 ккал в тиждень асоційовано зі зменшенням смертності на 20%! При цьому збільшення фізичної активності, як метод впливу при правильному підборі інтенсивності та виду навантаження, практично не має протипоказань і побічних ефектів. Показано, що регулярні фізичні навантаження ведуть до зменшення ІР, навіть якщо не супроводжуються зниженням ІМТ, за рахунок збільшення утилізації глюкози в м'язовій тканині. Поглинання глюкози м'язами зберігається на більш високому рівні протягом 48 годин після фізичного навантаження.

Правила фізичної активності

Фізичні навантаження повинні бути регулярними і дозованими. Не слід подвоювати і потроювати свої зусилля, пересиливати себе фізично і психологічно. Рекомендуються такі навантаження, як 10-15-хвилинні, необтяжливі для хворого, фізичні вправи (зарядка) вранці та вдень, спокійна або швидка ходьба, плавання у воді комфортної температури, їзда на велосипеді, ходьба на лижах, настільний теніс та ін. Поняття «фізичне навантаження» включає в себе і невиснажливого роботу на приміських садівничих ділянках, прибирання по будинку, підйом по сходах. Дуже важливим моментом фізичної активності вважається ходьба – не менше 8-10 тис кроків на добу, що сприяє не тільки зниженню ваги, але і є профілактикою серцево-судинних захворювань.

За даними ряду досліджень при метаболічному синдромі фізичні навантаження на свіжому повітрі по 30-45 хв. 3 рази на тиждень підвищують чутливість тканин до інсуліну, покращують вуглеводний і ліпідний обмін. Проте для зменшення маси тіла при ожирінні необхідно збільшити кількість таких «навантажувальних днів» до 5-6 на тиждень. У всіх випадках слід пам'ятати, що саме сімейний лікар має розробити програму дозованих фізичних навантажень за індивідуальним планом з урахуванням ступеня вираженості складових метаболічного синдрому та супутніх захво-

рювань. Окрім того, контроль за дотриманням рекомендацій щодо фізичної активності також повинен проводити сімейний лікар.

Відмова від куріння

Значимість куріння як чинника ризику серцево-судинних захворювань важко переоцінити. У контексті МС важливо, що куріння провокує ендотеліальну дисфункцію, яка є найважливішою ланкою його патогенезу. Багато досліджень показали негативний вплив куріння на чутливість до інсуліну. Куріння сприяє ГІ, а також дисліпідемії. Тому повна відмова від куріння є одним з найважливіших факторів немедикаментозного впливу при МС. Рекомендовано укласти договір між сімейними лікарями та пацієнтами, у якому необхідно акцентувати хворого на виконання всіх вимог до зміни способу життя та обов'язати його брати відповідальність про стан свого здоров'я на себе при їх недотриманні.

Лікування синдрому обструктивного апное сну (СОАС)

У хворих з легким і середнім ступенями порушення дихання під час сну можливі заходи, спрямовані на забезпечення вільного носового дихання, наприклад, позиційне лікування, використання різних внутрішньоротових пристосувань. При наявності показань використовуються хірургічні методи, спрямовані на корекцію анатомічних дефектів порожнини носа і глотки, гіперплазії м'яких тканин. Основний метод лікування СОАС – створення позитивного тиску повітря в дихальних шляхах, або CPAP-терапія.

Таблиця 17

Вплив немедикаментозного впливу при ІР та МС

Метод	ІР	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	АТ	Вага	Ризик ССЗ
Фізичне навантаження	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓ На 50%
Дієтотерапія	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓
Відмова від куріння	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓ На 50%

Медикаментозне лікування метаболічного синдрому

Якщо за допомогою немедикаментозного лікування не вдалося досягти успіху, необхідно доповнити діету і фізичні навантаження лікарськими засобами, які здатні підвищити чутливість тканин до інсуліну (зменшити резистентність до інсуліну), знизити його вміст у крові при гіперінсулінемії, поліпшити вуглеводний і ліпідний обмін. Безумовно, необхідна лікарська терапія артеріальної гіпертензії на тлі метаболічного синдрому. Доцільний також прийом лікарських препаратів, які сприяють зниженню маси тіла при ожирінні, якщо немедикаментозні методи його лікування виявилися малоефективними.

Показанням до застосування медикаментозного лікування є наявність:

$IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або

$IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ в поєднанні з абдомінальним ожирінням, спадковою схильністю до ЦД 2 типу та наявністю факторів ризику серцево-судинних ускладнень (дисліпідемія, АГ і ЦД 2 типу).

Таким чином, мова йде про застосування медичних препаратів різної дії, спрямованих на механізм розвитку і прояви одного хворобливого стану метаболічного синдрому. Слід пам'ятати, що сам метаболічний синдром включає в себе різні, але взаємопов'язані захворювання. Багатофакторне медикаментозне лікування цього синдрому таїть у собі великі складнощі у зв'язку з необхідністю прийому протягом дня декількох препаратів і можливою їх несприятливою дією один на одного і на сам організм. Тому дуже важливим є вибір найбільш ефективних препаратів з мінімальними побічними діями.

1. Для нормалізації вуглеводного обміну при метаболічному синдромі рекомендуються такі препарати, які поліпшують чутливість тканин до інсуліну без збільшення його секреції підшлунковою залозою, а також попереджають надлишковий підйом рівня глюкози в крові після прийому їжі. Препарати, що мають вказані властивості, можна охарактеризувати як «інсулінсберегаючі».

Препарати для корекції порушень вуглеводного обміну:

1. бігуаніди (метформін);

2. препарати сульфонілсечовини (глібенкламід, гліклазид, глімепірид, гліпід);
3. сенсетайзери (піоглітазон, розиглітазон);
4. прандіальні регулятори глікемії (репаглінід, натеглінід);
5. інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза).

З урахуванням даних положень при метаболічному синдромі можуть бути використані наступні глюкозознижуючі таблетовані препарати:

Метформін (сіофор, глюкофаж та ін.) – препарат, який довів свою ефективність при цукровому діабеті 2-го типу з інсулінорезистентністю та супутнім ожирінням. Препарат уповільнює всмоктування глюкози з кишечника і тим самим зменшує постпрандіальну гіперглікемію, нормалізує ліпідний обмін, особливо за рахунок зниження вмісту в крові тригліцеридів, позитивно впливає на згортають властивості крові та артеріальний тиск.

Піоглітазон (актос) і розиглітазон (авандіс), які підвищують чутливість м'язової і жирової тканини до інсуліну. З метою поліпшення рівня глюкози в крові ці препарати можна поєднувати з препаратами метформіну.

Реваглінід (новонорм) і натеглінід (старлікс), які називають постпрандіальними регуляторами глікемії і, які можна поєднувати з препаратами метформіну.

Акарбоза (глюкобай), а також міглітол (глізет), які уповільнюють перетравлювання вуглеводів у кишечнику і всмоктування глюкози в кров, попереджаючи тим самим надлишкову постпрандіальну гіперглікемію. Встановлено, що доповнення дієти однією тільки акарбозою може поліпшувати показники вуглеводного та ліпідного обміну, а також артеріального тиску.

2. Провідною ланкою в розвитку інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і порушень вуглеводного обміну при метаболічному синдромі визнано абдомінальної-вісцеральні ожиріння.

Групи препаратів для лікування ожиріння

В даний час для регуляції ваги і метаболічних порушень дозволено тільки 2 лікарських препарату: периферичної дії – аналог лептину (орлістат) і центральної дії – серотонінергічного – сибутрамін (в Україні не застосовується).

Для більш успішного зниження маси тіла рекомендується прийом препарату орлістат (ксенікал). За допомогою цього препарату можна в середньому на 30% зменшити всмоктування з кишечника в кров споживаних з їжею жирів, що створює дефіцит надходження енергії в організм і сприяє більш інтенсивній втраті жирової маси тіла на фоні відповідної дієти. Прийом ксенікалу згладжує типове для метаболічного синдрому підвищення рівня тригліцеридів у крові, тобто позитивно впливає на ліпідний обмін. Слід враховувати і відзначене вище зниження толерантності до жирів при метаболічному синдромі, яке при споживанні багатой жирами їжі проявляється високою і тривалою гіпертригліцеридемією. Прийом орлістату в якійсь, міру попереджає це явище.

За даними ендокринологів включення ксенікалу (орлістату) до складу проти-діабетичної терапії (метформіну та інших препаратів), є новою ефективною тактикою лікарського лікування метаболічного синдрому при поєднанні цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, порушень ліпідного обміну та артеріальної гіпертензії .

3. Для корекції ліпідних порушень при метаболічному синдромі використовують деякі впливають безпосередньо на ліпідний обмін лікарські засоби:

- статини;
- фібрати;
- секвестрантами жовчних кислот (пробукол).

Фібрати (наприклад, трайкор) показані при III-IV типах дисліпідемії (збільшення вмісту тригліцеридів у крові (гіпертригліцеридемія) при нормальному або незначно підвищеному рівні холестерину в крові). Фенофібрат є похідними фіброевої кислоти, здатність якої змінювати вміст ліпідів в організмі людини, опосередкована активацією PPAR α рецепторів. Активуючи рецептори PPAR α (альфа-рецептори, що активуються проліфератором пероксисом), фенофібрат (трайкор) посилює ліполіз і виведення з плазми атерогенних ліпопротеїнів з високим вмістом тригліцеридів шляхом активації ліпопротеїніпази і зменшення синтезу аполіпопротеїну СIII. Активация PPAR α також призводить до посилення синтезу аполіпопротеїнів AI і AII.

Ефекти впливу фенофібрату на ліпопротеїни, описані вище, призводять до зменшення вмісту фракції ЛПНЩ і ЛПДНЩ, до числа яких належить аполіпопроте-

ін В, і збільшенню змісту фракції ЛПВЩ, до числа яких відносяться аполіпопротеїни АІ і АІІ. Для пацієнтів з метаболічним синдромом в поєднанні з гіперурикемією додаткова перевага полягає в урикозуричному ефекті фенофібрату, що приводить до зниження концентрації сечової кислоти приблизно на 25%. Крім того, фібрати кілька підвищують чутливість тканин до інсуліну. Однак, фібрати протипоказані при супутніх хронічних захворюваннях печінки і жовч'янокам'яної хвороби. Не рекомендуються фібрати і при діабетичної нефропатії у стадії ниркової недостатності.

При гіпертригліцеридемії та виражено підвищеному рівні холестерину в крові (гіперхолестеринемія) допустимо поєднання фібратів з препаратами з групи статинів, наприклад, симвастатином (вазиліп, зокор та ін.) Найбільш безпечною вважається комбінація статинів з фенофібратом, яка достовірно уповільнює розвиток атеросклерозу, діючи на різні сторони ліпідного обміну.

Статини (ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин) – інгібітори бетагідроксибета метилглутарил КоА редуктази, спрямовані на блокування синтезу холестерину на рівні мевалонної кислоти. За рахунок цього відбувається порушення синтезу жовчних кислот, для яких холестерин є субстратом. Дефіцит холестерину гепатоцити компенсують за рахунок збільшення синтезу рецепторів для ЛПНЩ, тим самим, збільшуючи величину плазмового кліренсу ХС ЛПНЩ. Статини забезпечують гіпохолестеринемічний ефекту рахунок посилення елімінації ХС ЛПНЩ на 24-40% і зменшення синтезу ХС ЛПДНЩ. Побічні ефекти розвиваються значно рідше - в 1-3% випадків і виявляються у вигляді кишкових розладів (запори, нудота, метеоризм), шкірної висипки, запаморочення, головного болю, безсоння.

Найбільш часто застосовуються: розувастатин (крестор) 5-40 мг/добу, аторвастатин (аторвастатин, аторвакор) 10-80 мг/добу, симвастатин (симгал, вазиліп, вазонат та ін.) 10-80 мг/добу.

Замість фібратів та статинів при метаболічному синдромі можна використовувати препарат аципімокс (похідне нікотинової кислоти), який сприяє нормалізації всіх показників ліпідного обміну та не впливає на вуглеводний обмін.

Препарати, які перешкоджають всмоктуванню холестерину з кишечника (холестирамін та ін), при метаболічному синдромі не застосовуються. Суттєвим недоліком препаратів, що впливають на ліпідний обмін, є їх висока вартість і необхід-

ність дуже тривалого застосування. Тому прийом розглянутих препаратів доцільний лише тоді, коли немедикаментозні методи впливу на гіпертригліцеридемію та інші показники ліпідного обміну виявилися безрезультатними або коли хворий воліє приймати ліки замість дотримання дієти і підвищення фізичної активності.

4. Особливості лікування артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі полягають, по-перше, в тому, що гіпотензивні препарати слід починати приймати одночасно з початком немедикаментозного лікування. По-друге, часто необхідно застосовувати комбінацію медичних препаратів для нормалізації артеріального тиску, тому що, цього важко добитися монотерапією при метаболічному синдромі. По-третє, гіпотензивні препарати повинні забезпечити стійке зниження артеріального тиску, особливо в ранкові години, так як при метаболічному синдромі часті порушення добового ритму артеріального тиску з недостатнім його зниженням у нічні години.

Ліки, що застосовуються для зниження артеріального тиску (гіпотензивні препарати) при метаболічному синдромі, повинні позитивно або нейтрально впливати на вуглеводний і ліпідний обмін, щоб не погіршити перебіг цукрового діабету і знизити ризик розвитку атеросклерозу. Препарати повинні запобігати несприятливій зміні міокарду, судин нирок, а також мати тривалу (продовжану) дію з прийомом 1 раз на добу.

При артеріальній гіпертензії на фоні метаболічного синдрому перевага віддається препаратам:

- з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори АПФ), особливо при ознаках діабетичної нефропатії (лізіноприл, фозиноприл, моексіприл та ін.);
- з групи блокаторів кальцієвих каналів, головним чином 3-го покоління амлодипіну (карділопіну, новаск та ін.) і лацидипіну (лаципілу), особливо при поєднанні метаболічного синдрому та ішемічної хвороби серця;
- центральної дії – максонідину (фізіотенсу) і рилменидина (тенаксум), які покращують чутливість тканин до інсуліну, сприятливо діють на ліпідний обмін і згортаючу властивість крові. За даними останніх років ці ліки можна віднести до препаратів першого вибору при метаболічному синдромі;

- деяким комбінованим препаратам – ноліпрел і тарка;
- сечогінні препарати (діуретики) нового покоління – індапаміду (арифонретард та ін.).

Таблиця 18

Метаболічні ефекти антигіпертензивних препаратів

Препарат	Чутливість до інсуліну	Толерантність до глюкози	Загальний ХС	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ГТ
Діуретики						
– тiazидні	? ↓	↓	↑	↑	±	↑
– петльові	±	↓	↑	↑	±	↑
– калійзберігаючі	? ↓	±	±	±	±	±
Бета-блокатори						
– неселективні	↓	↓	±	±	↓	↑
– селективні	↓	↓	±	±	↓	↑
– з ВСА	±	±	±	±	↓	±
Антагоністи кальцію						
– дигідропіридинові		±	±	±	±	±
– ділтіазем	±	±	±	±	±	±
– верапаміл	±	±	±	±	±	±
Інгібітори АПФ	±	±	±	±	±	±
БРА	±	±	±	±	±	±
Альфа-блокатори	±	±	↓	↓	±	±
Антагоністи імідазолінових рецепторів	±	±	±	±	±	±

Примітка ↑ – підсилюють, ↓ – знижують, ± – нейтральні.

Гіпотензивні препарати з групи бета-адреноблокаторів (тільки селективні), альфа-адреноблокатори та калійзберігаючі діуретики застосовують при метаболічному синдромі в останню чергу – при неефективності зазначених вище лікарських засобів чи неможливості їх використання з економічних та інших причин. Відзначимо, що калійзберігаючі діуретики не можна приймати разом з антагоністами АПФ.

Для зменшення основних проявів метаболічного синдрому доводиться комбінувати препарати з різними механізмами дії. Більше того, окрім розглянутих груп

препаратів, можуть бути додані інші лікарські засоби, наприклад, аспірин та інші препарати, що впливають на реологічні властивості крові.

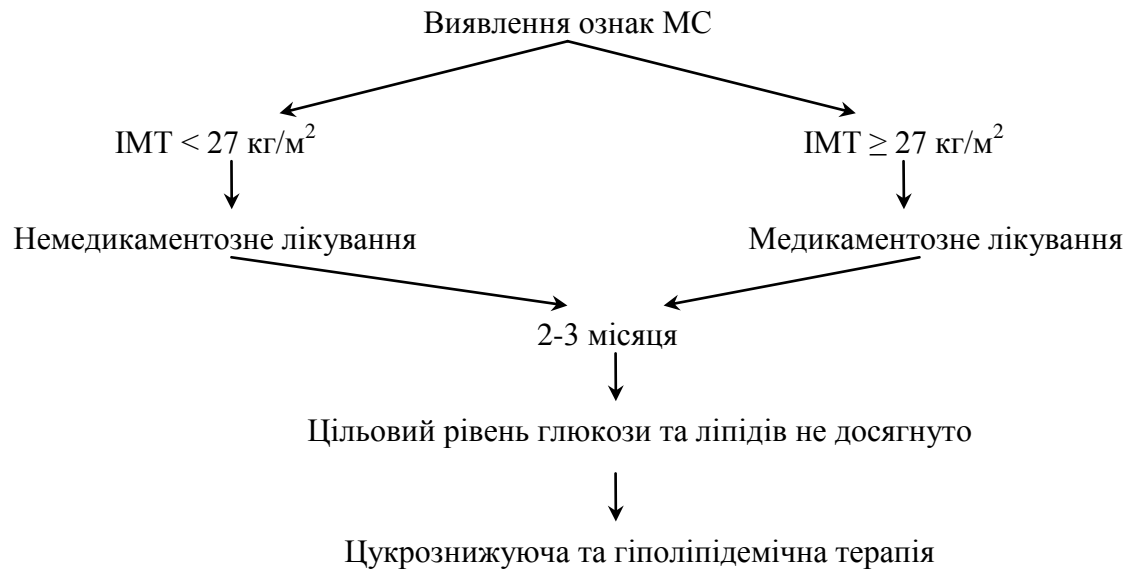
З одного боку, наведені вище рекомендації з лікування метаболічного синдрому обґрунтовані даними доказової медицини. З іншого боку, виконання всіх цих рекомендацій може серйозно погіршувати якість життя хворих, яким потрібний прийом протягом дня кількох різних лікарських препаратів, для згладжування виникаючих труднощів недавно запропонували «поліпігулки» за типом препаратів полівітамінів, що містять кілька (до 10-13) вітамінів. До складу пропонованих «поліпігулок» входять: статин для нормалізації ліпідного обміну, 3 препарати, що знижують підвищений артеріальний тиск (кожний в дозі половинній від стандартних рекомендованих доз) і аспірин. Такі комбіновані препарати або їх варіанти перспективні при лікуванні проявів метаболічного синдрому, але поки ще не набули широкого практичного застосування.

На закінчення цієї глави відзначимо, що ми вважали за доцільне дати хоча б короткий опис нового в медицині поняття «метаболічний синдром», щоб допомогти лікарю загальної (сімейної практики) привернути увагу хворих на цукровий діабет 2-го типу, до необхідності невідкладного та інтенсивного немедикаментозного і медикаментозного лікування всіх взаємопов'язаних проявів цього синдрому.

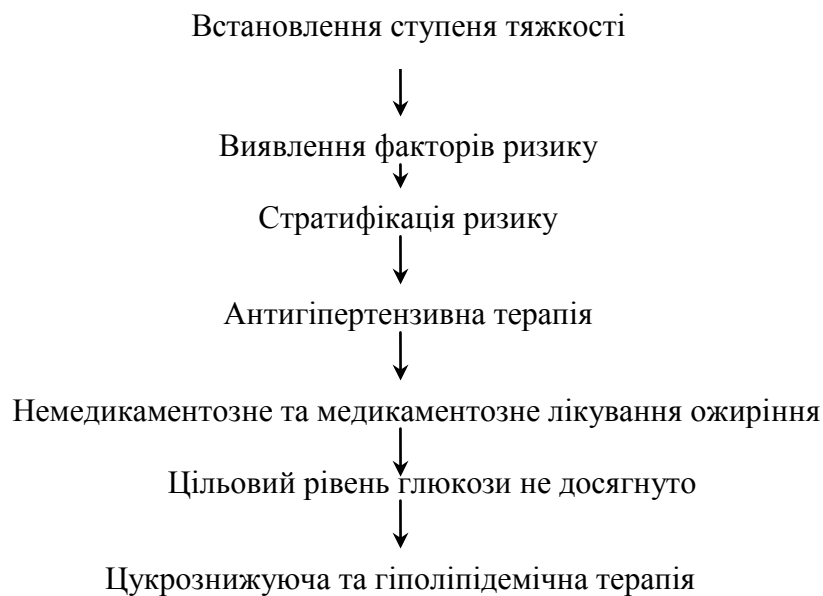
Профілактика метаболічного синдрому

Клінічна практика свідчить, що сукупність метаболічних порушень тривалий час має безсимптомний перебіг, а звернення за допомогою до лікаря відбувається з приводу клінічно виражених проявів атеросклерозу, що істотно погіршує якість життя і прогноз. Своєчасна діагностика метаболічного синдрому дозволяє ідентифікувати категорію осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань для подальшого активного спостереження і ефективного лікування. Поєднання компонентів метаболічного синдрому навіть при неповній маніфестації проявів означає високий ризик розвитку захворювань, обумовлених атеросклеротичним процесом. В даний час рекомендується використовувати багатокомпонентний підхід до виявлення та лікування метаболічного синдрому, що дозволяє зменшити ряд метаболічних порушень і знизити сумарний ризик ішемічної хвороби серця.

Алгоритм лікування хворих з метаболічним синдромом без АГ в умовах сімейної амбулаторії



Алгоритм лікування хворих з метаболічним синдромом з АГ в умовах сімейної амбулаторії



Подагра і метаболічний синдром

Подагра відноситься до захворювань, які відомі ще з глибокої давнини: в однієї з єгипетських мумій в області великого пальця стопи виявлені кристали уратів натрію. Перший класичний опис подагричного артриту («Трактат про подагру і водяницю», 1683) належить англійському клініцисту Th.Sydenham. У 1883 р. A.Garrod за допомогою нитки, опущеної в кров хворого на подагру, відкрив факт підвищення в крові рівня сечової кислоти (СК) – гіперурикемію. У 1889 р. кристали уратів були виявлені в суглобовій рідині хворого під час гострого подагричного артриту. A.Gatman (1950 р.) на підставі «есенціальної гіперурикемії» охарактеризував захворювання, як вроджене порушення метаболізму пуринів. Лише в 1961 р. MacCarty і Hollander остаточно встановили роль кристалів уратів у розвитку гострого подагричного артриту.

Можливості сучасної діагностики та клінічної фармакології роблять абсолютно доступним для лікаря сімейної практики глобальне сприйняття патологічного стану, як взаємозалежного комплексу порушень з ланцюговими реакціями й оборотністю процесів у великому відсотку випадків. Це виглядає оптимістично, як для пацієнта, так і для лікуючого лікаря, збільшуючи бажаний комплайнс.

Проблема гіперурикемії і подагри стала класичною моделлю цієї тенденції вийшовши за рамки лише суглобного синдрому. Існуюче нині уявлення про подагру поєднує в собі все розмаїття клінічних проявів порушення обміну СК: від прямої ушкоджуючої дії на суглоби і ниркову тканину до опосередкованого – через посилення дефектів ліпідного та вуглеводного обміну (з реалізацією їх у клінічні синдроми). Зв'язок подагри з такими станами, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет II типу, в даний час дозволяє об'єднати їх в термін «метаболічний синдром».

Вперше гіпотеза про зв'язок рівня СК з серцево-судинними захворюваннями обговорювалася в «Британському медичному журналі» ще в 1886 р. В даний час за результатами численних досліджень гіперурикемія може реально розглядатися, як незалежний фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень, вона прямо пов'язана з

іншими метаболічними факторами ризику та виступає значущою складовою метаболічного синдрому [47].

Раніше розглядалося два можливих патогенетичних варіанти, за якими реалізуються дефекти обміну СК. Перший – порушення біосинтезу пуринів на різних його етапах, що приводить до гіперурикемії, а надалі – до розвитку подагричного артриту і вісцеральних змін. Друга гіпотеза припускала первинну шкідливу дію гіперурикемії на нирки з розвитком уратних нефропатії і, як наслідок, порушення екскреції СК, розвиток подагричного артриту і посилення вісцеральних уражень.

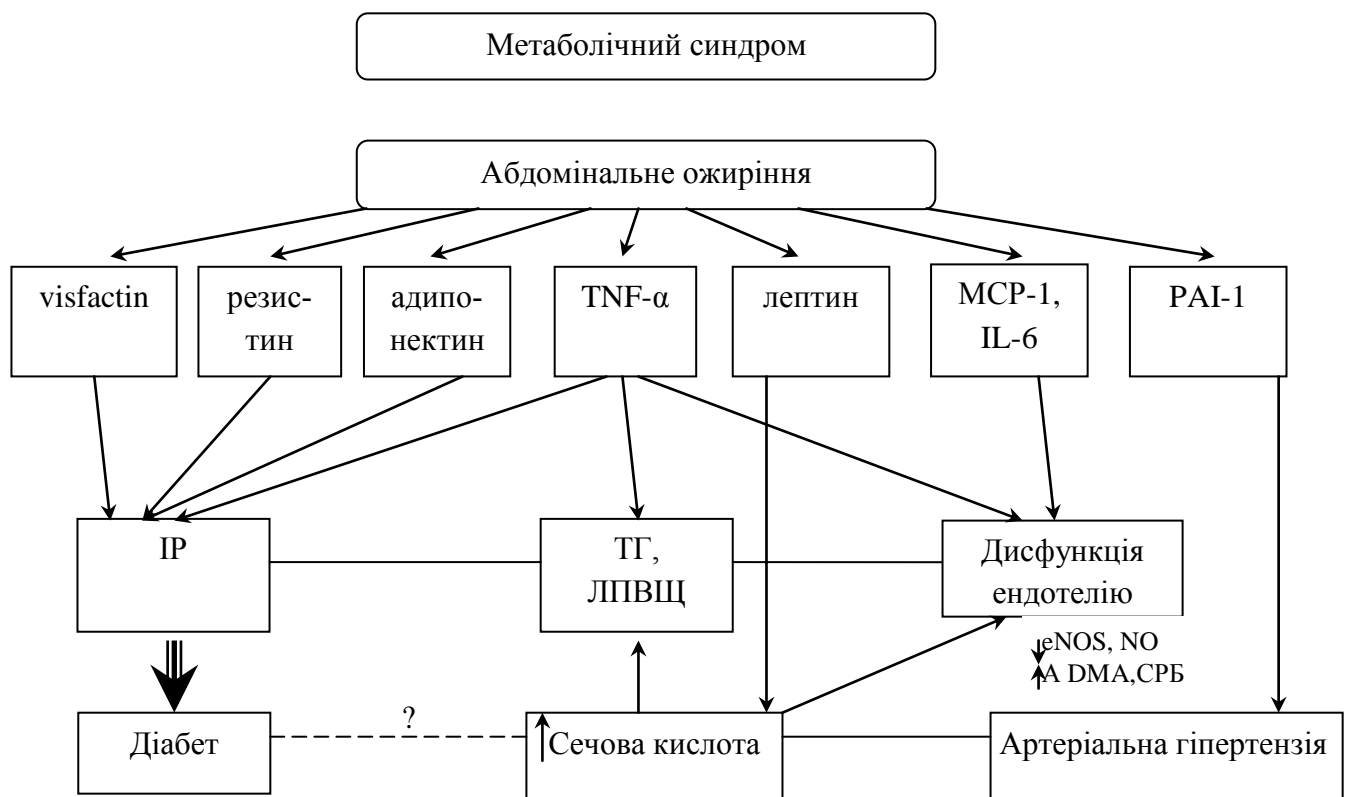


Рис. 8. Роль сечової кислоти у патогенезі метаболічного синдрому [34].

Асоціація гіперурикемії з іншими компонентами МС, яка часто зустрічається в практиці і підтверджена численними дослідженнями, дозволила припустити ще один механізм. Цей механізм – інсулінорезистентності, як первинної (генетично детермінованої), так і вторинної (виникаючої на фоні ожиріння), зараз відводиться все більш значна роль у розвитку МС, так, як вона безпосередньо викликає появу інших метаболічних факторів ризику. Вважають, що підвищення рівня СК у пацієнтів з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемія обумовлена здатністю інсуліну сповіль-

новати кліренс СК у проксимальних каналцях нирок. Цей механізм розглядається як одне з можливих пояснень розвитку гіперурикемії і подагри в присутності компонентів МС [48].

Підвищення рівня сечової кислоти пов'язане також з ризиком розвитку АГ.

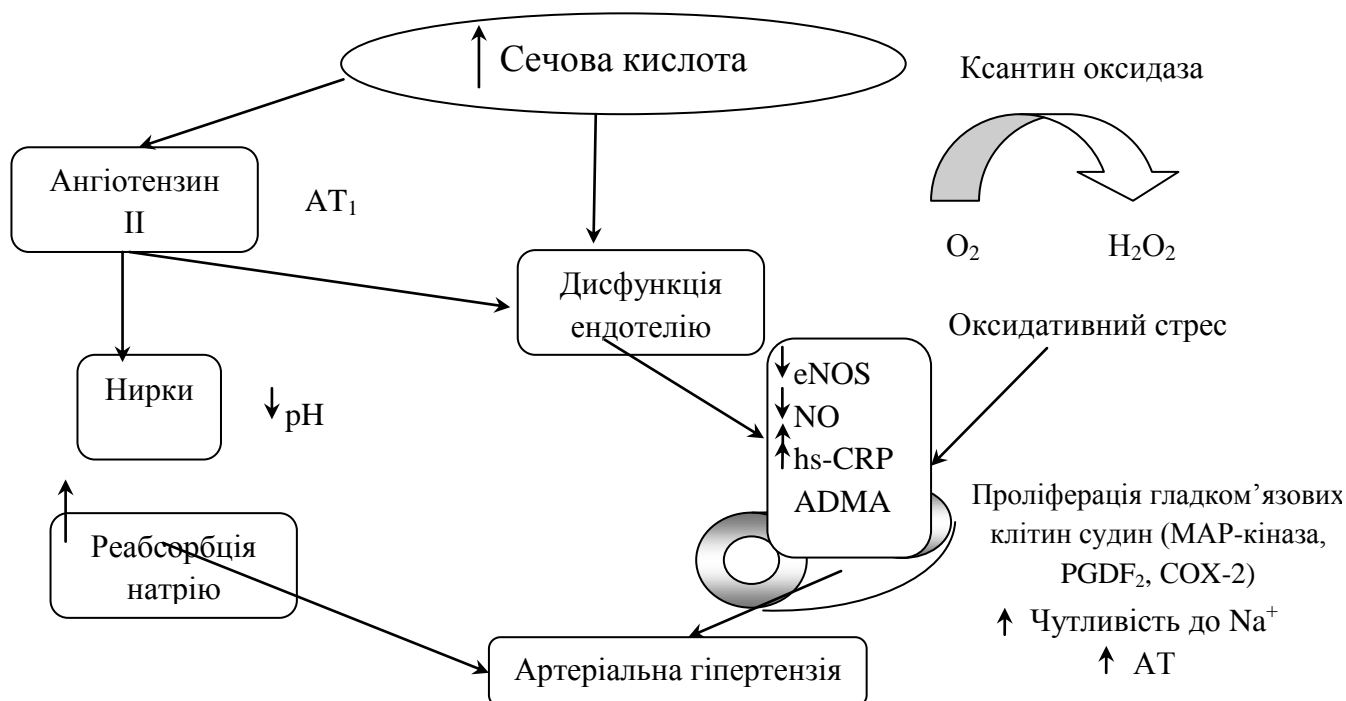


Рис. 9. Роль сечової кислоти в патогенезі гіпертонічної хвороби. [34]

Підвищення рівня СК стимулює активацію ренін-ангіотензинової системи і збільшує дисфункцію ендотелію. Крім того, в умовах ішемії відбувається перетворення ферменту ксантин-оксиредуктази в ксантин-оксидазу, що приводить до зміни метаболізму ксантинів, перетворенню сечової кислоти з антиоксиданта у про-оскидант і стимулювання оксидативного стресу. Таким чином, сечова кислота є не маркером, а активним компонентом у розвитку АГ.

Розширюються уявлення про подагру, тому вносяться корективи в типовий вигляд пацієнта. Як правило, це чоловік середнього віку з досить високим темпом життя і рівнем інтелекту (що асоціюється з гіперурикемією), певними харчовими звичками, які призводять до переїдання, який страждає на артеріальну гіпертензію та надлишкову вагу. У більшості хворих при обстеженні реєструються дисліпідемія, ознаки ІХС, порушення толерантності до глюкози.

При зверненні пацієнта до лікаря загальної (сімейної) практики необхідно враховувати, що обстеження з приводу подагри повинне включати не тільки традиційні методи:

- визначення рівня СК у сироватці крові;
- визначення добового виділення СК;
- аналіз синовіальної рідини;
- пошук типових рентгенологічних ознак.

У таких пацієнтів необхідно також оцінювати:

- індекс маси тіла (ІМТ);
- відношення об'єму талії до об'єму стегон;
- дані моніторингу артеріального тиску (АТ);
- ліпідограму;
- глікемію натщесерце.

Результати цих антропометричних тестів, можливо, позначаться на дієтичних рекомендаціях, які не обмежуються лише дотриманням низькопуринової дієти з рясним питвом. Для корекції маси тіла вимагається зменшення калорійності їжі за рахунок вуглеводів. Важливим моментом є також достатній рівень фізичної активності пацієнта.

У багатьох дослідженнях виявлені кореляції між рівнем СК, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією (гіпертригліцеридемією), де в якості сполучної ланки виступає інсулінорезистентність.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між гіперурикемією і систолічним і діастолічним АТ. При подагрі в більшій ступені підвищуються показники діастолічного і середнього АТ. У декількох проспективних дослідженнях був продемонстрований зв'язок рівня СК із серцево-судинними ускладненнями у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яка посилювалася на фоні лікування діуретиками. Збільшення рівня СК на 1 мг/дл у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить до підвищення частоти серцево-судинних ускладнень на 10%.

Вибір лікування при метаболічному синдромі і подагрі

Вибір методу медикаментозного лікування – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин, глюкокортикостероїди або власне протиподагрична терапія (алопуринол і урикозуричні засоби) – залежить від варіанту (стадії) подагри. В даний час по клінічній картині виділяють чотири варіанти подагри:

- гострий подагричний артрит;
- межприступна («інтервальна») подагра;
- хронічний рецидивуючий артрит;
- хронічна тофусна подагра.

Як правило, гострому подагричному артриті передують безсимптомна гіперурикемія. Немає однозначних рекомендацій про призначення специфічної терапії в цей період. Ряд авторів, посилаючись на дані про низьку частоту (2,7%) подагричних приступів у пацієнтів з гіперурикемією протягом 5 років, говорять про недоцільність лікування безсимптомної гіперурикемії. Однак, зазначена пряма кореляція рівня СК у крові з виявленням кристалів уратів в суглобах у хворих на подагру в період між нападами може свідчити на користь більш раннього і активного специфічного лікування. Можливо, стійка гіперурикемія, рефрактерна до немедикаментозних заходів (дієта, зниження ваги), уже служить показанням до терапії, щоб попередити ураження нирок і розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

Зміни уявлень про подагру стосуються і таких класичних моментів, як локалізація суглобного синдрому. У типових випадках (50-65%) – це I плюснефаланговий-суглоб; цей факт, мабуть, пояснюється раннім розвитком у цих суглобах дегенеративно-дистрофічних змін хряща, що сприяє відкладенню уратів. У 15-20% випадків подагричний артрит дебютує в інших суглобах: гомілковостопному, колінному, II-IV плюснефалангових. У 5% випадків спостерігається олігоартрит.

Існують два класичних підходи до лікування гострого подагричного артриті. Найбільш часто практикується раннє призначення терапевтичних доз нестероїдних протизапальних препаратів, а у випадках непереносимості НПЗП зберігає актуальність застосування колхіцину.

У патогенезі гострого подагричного артриту ініціаторами каскаду запальних реакцій виступають синовіоцити макрофагального типу, що фагоцитують кристали уратів і активують цитокіни (інтерлейкіни 1, 6, 8) і фактор α некрозу пухлин (TNF- α). Цитокіни викликають приплив у порожнину суглоба нейтрофілів, що відіграють центральну роль в патогенезі гострого артриту, і системні запальні явища (лихоманку, лейкоцитоз).

Фагоцитовані нейтрофілами кристали уратів, включаючи в лізосоми, викликають бурхливе вивільнення протеолітичних ферментів, синтез простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення. Самі кристали уратів є сильними активаторами компонентів комплементу (фракції C₃ і C₄) та фактора Хагеману, приводячи через цей механізм до каскаду реакцій калікреїн-кінінової системи.

Знеболююча і протизапальна активність, пов'язана з пригніченням синтезу простагландинів за допомогою інгібіції циклооксигенази (ЦОГ), робить НПЗП препаратами вибору в лікуванні гострого нападу подагри. Поряд з пригніченням ЦОГ актуальні й інші механізми дії НПЗП: пригнічення функцій нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, а також пригнічення активації фактору транскрипції, що регулює синтез прозапальних медіаторів (інтерлейкінів 1, 6, 8 і TNF- α).

Особливості подагри (поєднання ушкоджуючого впливу гіперурикемії на ниркову тканину та артеріальна гіпертензія) можуть спричинити деякі порушення функції нирок, і тому перевага віддається НПЗП із коротким періодом напіввиведення – менше 6 год (диклофенак по 50 мг 4 рази на добу). Прийом НПЗП із коротким періодом напіввиведення супроводжується меншою частотою ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, оскільки дозволяє відновлюватися протекторному рівню простагландинів.

Значна кількість небажаних ефектів та необхідність попереднього моніторингу функції нирок часто не дозволяють призначати колхіцин в першу добу після розвитку артриту. Найпоширеніша схема призначення препарату по 0,5 мг кожну годину (не більше 6 мг за 12 год) до настання ефекту або розвитку небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (діареї, блювоти) може бути застосовна тільки в пацієнтів без патології нирок. Частота небажаних ефектів зростає при порушеній нир-

ковій функції, а саме у таких хворих частіше розвиваються пригнічення кровотворення, проксимальна міопатія, підвищення концентрації креатинфосфокінази.

При неможливості призначення НПЗП і колхіцину через індивідуальну непереносимість препаратів, ниркову недостатність або при розвитку ознак гастропатії, швидкий і стійкий ефект досягається внутрішньосуглобовими або внутрішньом'язовими введеннями глюкокортикостероїдів. Однак, їх застосування обмежене у пацієнтів з низкою супутніх захворювань (артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і порушенням толерантності до глюкози).

Міжприступна («інтервальна») подагра – стадія, що вимагає постійного моніторингу й адекватної терапії для запобігання прогресування хвороби. Для цього періоду характерне чергування гострих атак і ремісій, причому останні створюють ілюзію одужання. У відсутності протиподагричної терапії повторний приступ звичайно розвивається протягом першого року у 60% пацієнтів, 2 років – у 78%. Тому важливим є динамічне спостереження лікаря загальної (сімейної) практики.

При зниженій екскреції уратів, збереженій функції нирок і відсутності сечових каменів застосовують як урикозуричні, так і урикостатичні засоби. Визначення добової екскреції СК дозволяє зробити вибір між призначенням цих груп препаратів, виділивши ту невелику субпопуляцію хворих, у яких виведення уратів підвищене.

У хворих з гіперекскрецією СК (більше 800 мг на добу без дотримання дієти і більше 600 мг на добу на тлі малопуринової дієти) повинен використовуватися тільки алопуринол – препарат, що зменшує утворення уратів, а урикозуричні препарати небезпечні через підвищений ризик розвитку нефропатії. Призначати терапію алопуринолом необхідно в період між нападами тільки з невеликої дози (50-100 мг на добу), не допускаючи дуже різкого зниження урикемії. Максимальний ефект досягається не пізніше, ніж через 14 днів. Слід враховувати, що різка відміна алопуринолу призводить до підвищення рівня СК у крові через 3-4 дні, що може спровокувати рецидив артриту.

У пацієнтів з цукровим діабетом II типу і м'якою артеріальною гіпертензією алопуринол, крім блокування ксантиноксидази, покращує ендотелій-залежну судинну релаксацію, зменшуючи ступінь ендотеліальної дисфункції.

Для хронічного рецидивуючого артриту характерне скорочення «світлих проміжків» між атаками артриту і залучення в процес нових суглобів.

Стан хворих стає більш тяжким саме під час нападу, поглиблюються вісцеральні прояви хвороби, можлива поява одиничних тофусів.

Хронічна тофусна подагра – поліартикулярне ураження з формуванням множинних тофусів, частіше в області уражених суглобів (фото 1). Деякі автори рекомендують відносити до них, крім підшкірних вузликів, сечокам'яну хворобу та уражену нефропатію.



Фото 1. Тофуси в місці відкладання солей сечової кислоти (ураження кистей рук).



Фото 2. Тофуси в місці відкладання солей сечової кислоти (ураження кісток стопи).

Подагра з давніх часів сприймається як «хвороба достатку». У світлі сучасних уявлень про захворювання це визначення повністю відображає суть комплексу метаболічних порушень, які супроводжують порушення обміну сечової кислоти. Тому стратегія ведення пацієнта в умовах сімейної амбулаторії повинна включати в себе скринінг і корекцію пуринового, ліпідного та вуглеводного (у ряді випадків) обміну.

Таким чином, роль сімейного лікаря є основною у запобіганні розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Ожиріння, як варіант порушень метаболізму

У ХХІ сторіччі ожиріння вважається ендокринним захворюванням, яке зустрічається найбільш часто у світі, поширеність якого досягла епідемічних показників як у розвинутих, так і у країнах, що розвиваються. На ожиріння страждають не тільки дорослі, але й діти і підлітки. Всесвітня організація охорони здоров'я об'явила ожиріння глобальною епідемією, котра на сьогодні є однією з найбільш значимою проблемою медицини. У Європейському регіоні ожиріння також є безпрецедентною та недооціненою проблемою охорони здоров'я, поширеність якої швидко зростає. За прогнозами, до кінця 2020 року на ожиріння будуть страждати понад 200 млн дорослих та понад 15 млн дітей.

Серед дорослих людей у Європі надлишкова маса тіла і ожиріння приблизно в 80% випадків є причинами діабету 2-го типу, у 35% випадків – ішемічної хвороби серця і у 55% – артеріальної гіпертензії. Щорічно дані захворювання становляться причиною 1 млн смертей та ще 12 млн прожитих років життя, пов'язаних з хворобою. Встановлено, що кожний рік одна з кожних 13 смертей у Великобританії пов'язана з надлишковою масою тіла. Економічні наслідки і затрати системи охорони здоров'я у зв'язку даною проблемою вельми суттєві.

Не дивлячись на постійний прогрес у лікуванні ожиріння, його розповсюдженість продовжує зростати, що диктує необхідність інтенсифікації профілактики цього захворювання і введення відповідних заходів не тільки на індивідуальному, але і на загальному і популяційному рівні.

Визначення і класифікація ожиріння

Ожиріння – це хронічне захворювання, яке характеризується підвищенням жирових запасів організму. У клінічній практиці опасистість оцінюють за допомогою індексу маси тіла (ІМТ). Самим простим способом скринінгу ожиріння є використання розрахункового показника ІМТ як похідного від ваги та росту пацієнта: масу тіла (в кг) розділити на зріст (в м²).

Індекс маси тіла (Кетле) – (ІМТ).

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}$$

У персоналізованій медицині можливо використання біоелектричної імпедансметрії, вимірювання загального, вісцерального жиру організму, вмісту м'язів та води в організмі.

Таблиця 19

Категорії маси тіла

Категорія	ІМТ
Знижена маса	< 18,5
Нормальна маса	18,2-24,9
Надмірна маса	25,0-29,9
Ожиріння I ст.	30,0-34,9
Ожиріння II ст.	35,0-39,9
Ожиріння III ст.	≥ 40,0

Попередження розвитку ожиріння відноситься до заходів первинної профілактики, які необхідно починати проводити серед здорових людей. Ці заходи найбільш ефективні, коли спрямовані на все населення в цілому. Основу їх становлять принципи здорового харчування. Основна роль у профілактиці ожиріння та реалізації цих заходів належить медичним працівникам, зокрема сімейним лікарям. При цьому в першу чергу необхідно проводити первинну профілактику серед осіб з генетичною або сімейною спадковістю

Обов'язкові заходи при профілактиці ожиріння: систематична оцінка маси тіла всіх пацієнтів, вимірювання об'єму талії. Якщо ці показники в межах норми або знижуються, необхідно поінформувати пацієнта, схвалити його поведінку та підтримати у подальшому зниженні маси тіла.

Оцінка характеру харчування та харчових звичок, які прогностично значущі для розвитку ожиріння, доцільно проводити всім пацієнтам, незалежно від величини ІМТ. Якщо є тенденція до підвищення ІМТ, оцінка характеру харчування є обов'язковою.

Інформування пацієнтів про шкідливість надмірної ваги є актуальним питанням, оскільки інформованість мешканців нашої країни про те, що надмірна вага та ожиріння є фактором ризику розвитку ССЗ залишається дуже низькою.

Фактори, які сприяють реалізації спадкової схильності до ожиріння [50]:

I. Надмірний апетит, зумовлений:

- а) звичкою;
- б) психогенними факторами;
- в) розладами гіпоталамічних структур;
- г) порушенням вуглеводного обміну.

II. Зниження витрати енергії у зв'язку з:

- а) малорухливим способом життя;
- б) конституціональними загальними низькими витратами енергії;
- в) тривалим ліжковим режимом під час хвороби;
- г) ураженням м'язів (поліомієліт) тощо.

III. Порушення жирового обміну:

- а) зниження синтезу білків і підвищення утворення та відкладання жиру, утворення глюкози, а потім і жиру з білків;
- б) порушення утилізації жиру;
- в) підвищене накопичення жиру в тканинах.

Вторинне ожиріння (гіпоталамічне, церебральне) розвивається після інфекції, інтоксикації, черепно-мозкової травми, млявих септичних процесів, енцефаліту, органічного ураження ЦНС (аденома гіпофізу, краніофарингіома, крововилив, кіста, гліома).

Раціональне харчування і фізична активність – основа програми з контролю маси тіла [32, 33, 36, 42, 45].

Ожиріння – результат тривалого існування позитивного енергетичного балансу, що виникає у разі переваги надходження енергії над її витратою. В результаті це призводить до нагромадження жирової тканини і збільшення маси тіла. Для зменшення ваги необхідно створити негативний енергетичний баланс, що досягається внаслідок зменшення надходження енергії та збільшення її витрати завдяки підвищенню фізичної активності.

Сумарна витрата енергії складається з трьох частин:

1. Основний обмін – енергія, що витрачається на підтримання обміну речовин у стані спокою (60%).

2. Термогенез (специфічна динамічна дія їжі) – збільшення продукції тепла після прийому їжі (10%).

3. Фізична активність – витрата енергії залежить від рівня фізичних навантажень (20-40%).

Надходження енергії відбувається за рахунок жиру, часто прихованого, білків, вуглеводів і алкоголю (1 г забезпечує 7 ккал). Для зменшення надходження енергії в першу чергу рекомендується обмежене споживання жиру й алкоголю.

Консультації з питань раціонального харчування особливо показано пацієнтам з порушенням ключових типів обміну речовин – гіперліпідемією, гіперглікемією та іншими факторами ризику серцево-судинних та інших хронічних захворювань, в генезі яких важливу роль відіграє правильне харчування.

Ефективними способами впливу на харчування пацієнтів є освіта з питань правильного харчування, допомога пацієнтам в надбанні навичок раціонального харчування, створення вірної мотивації та психологічної підтримки.

З цією метою у США, наприклад, використовується формула 5A для вірної стратегії консультування:

1. Ask – оцінити стиль харчування пацієнта та пов'язані з цим фактори ризику.
2. Advise – порекомендувати змінити стиль харчування.
3. Agree – узгодити з пацієнтом його індивідуальні цілі зміни харчування.
4. Assist – допомогти змінити характер харчування.
5. Arrange – організувати повторні консультації та підтримку пацієнта й при необхідності порекомендувати більш інтенсивне консультування з питань харчування.

Важливо, щоб проблемами правильного харчування займалися обізнані лікарі з сучасними уявленнями, оскільки показано, що некоректна консультація або використання пацієнтами самопризначення у вигляді зниження вживання жирів без зменшення загального рівня вживання калорій або зниження вживання тільки вуглеводів можуть призводити до збільшення ваги пацієнтів, підвищення рівня ТГ крові та появи інсулінорезистентності.

Хвороби людини, пов'язані з особливостями харчування [39]

Хвороби	Нестача в харчуванні	Надлишок у харчуванні	Додаткові фактори ризику
Хвороби серця (ІХС, інфаркт, інсульт)	Незамінні жири	Насичені жири	Тютюнокуріння, алкоголь
Гіпертензія	Калій, кальцій	Сіль, насичені жири	Надлишкова маса тіла, гіподинамія, ожиріння
Діабет		Жири, цукор	Ожиріння, гіподинамія, генетичний код
Ожиріння	Харчові волокна	Енергетично ємний раціон, цукор, жири, алкоголь	Гіподинамія
Жовчні камені	Вітамін С, харчові волокна	Сіль	Нестача секреції жовчних кислот
Хвороби печінки		Алкоголь	
Рак молочної залози		Жири	Пролактин
Рак шлунка	Овочі, фрукти	Алкоголь	Нітрати, здоба
Рак кишечника	Клітковина	Жири, цукор м'ясо	
Рак легенів			Тютюнопаління
Артрита		Енергетично ємні раціони	
Карієс зубів	Фториди	Цукор	
Анемія	Залізо, фолати		
Зоб	Йод		

Рекомендації з раціонального харчування [39]

- * Збалансоване споживання білків, жирів і вуглеводів у добовому раціоні.
- * Вживання продуктів із високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом.
- * Вживання продуктів із низьким вмістом жиру (насичені жири < 10%, холестерин < 300 мг/добу).
- * Вживання рослинних білків.
- * Розумний підхід в обмеженні і різноманітності їжі.

Для зменшення маси тіла рекомендується знизити добову калорійність на 20%, але не менше 1 200 ккал на добу.

У разі початкового споживання хворим понад 3000–4000 ккал на добу показане поступове зниження калорійності добового раціону. Темп зменшення маси тіла повинен становити 0,5-1,0 кг за тиждень, 10-15% протягом 3 місяців із подальшим підтримуванням ваги впродовж 6-9 місяців.

Таблиця 21

Добова потреба дорослого населення в білках, жирах, вуглеводах та енергії [39]

Групи інтенсивності	Вік, роки	Енергія, ккал	Білки, г		Жири, г	Вуглеводи, г
			усього	тваринні		
чоловіки						
I	18-29	2450	67	37	68	392
	30-39	2300	63	35	64	368
	40-59	2100	58	32	58	336
II	18-29	2800	77	42	78	448
	30-39	2650	73	40	74	424
	40-59	2500	69	38	69	400
III	18-29	3300	91	50	92	528
	30-39	3150	87	48	88	504
	40-59	2950	81	45	82	472
IV	18-29	3900	107	59	10	624
	30-39	3700	102	56	10	592
	40-59	3500	106	53	97	560
жінки						
I	18-29	2000	55	30	56	320
	30-39	1900	52	29	53	304
	40-59	1800	50	28	51	288
II	18-29	2200	61	3	62	352
	30-39	2150	59	32	60	344
	40-59	2100	58	32	59	336
III	18-29	2600	72	40	73	416
	30-39	2550	70	39	71	408
	40-59	2500	69	38	70	400
IV	18-29	3050	84	46	85	488
	30-39	2950	81	45	82	472
	40-59	2850	78	43	79	456

Добова потреба населення віком 18-59 у мінеральних речовинах

Стать	Мінеральні речовини (мг)							
	Ca	P	Mg	Fe	F	Zn	I	Se
Чоловіки	1200	1200	400	15	0,75	15	0,15	70
Жінки	1100	1200	350	17	0,75	12	0,15	50

Таблиця 23

Добова потреба населення віком 18-59 років у вітамінах

Стать	Вітаміни									
	E, мг	D, мкг	A, мг	B ₁ , мг	B ₂ , мг	B ₆ , мг	PP, мг	Фолат, мкг	B ₁₂ , мкг	C, мг
Чоловіки	15	2,5	1000	1,6	2,0	2,0	22	250	3	80
Жінки	15	2,5	1000	1,3	1,6	1,8	16	200	3	70

Таблиця 24

Норми фізіологічних потреб в основних харчових і мінеральних речовинах, вітамінах та енергії для осіб похилого віку [39]

Харчові і мінеральні речовини, вітаміни та енергія	Чоловіки		Жінки	
	60-74 років	75 і старші	55-74 років	75 і старші
Білки,г	65	53	58	52
Жири,г	60	54	54	48
Вуглеводи,г	300	270	270	240
Енергія, ккал	2000	1800	1800	1600
Мінеральні речовини				
Ca, мг	800	800	1000	1000
P, мг	1200	1200	1200	1200
Mg, мг	400	400	400	400
Fe, мг	15	15	15	15
Zn, мг	15	15	15	15
I, мг	0,15	0,15	0,15	0,15
Вітаміни				
C, мг	100	90	100	90
A, мг	2,5	2,2	2,5	2,2

Е, мг	25	20	20	20
В ₁ , мг	1,7	1,5	1,5	1,5
В ₂ , мг	1,7	1,5	1,5	1,5
В ₆ , мг	3,3	3,0	3,0	3,0
РР, мг	15	13	13	13
Фолат, мкг	250	230	230	230
В ₁₂ , мкг	3,0	3,0	3,0	3,0

Розподіл калорійності протягом доби

Рекомендується 3 основні прийоми їжі й 2 проміжні.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при регулярному пропусненні одного з основних прийомів їжі в день достовірно збільшується частота розвитку ожиріння. Також існує позитивна кореляція між ожирінням і пропусканням сніданку.

Рекомендований розподіл добової калорійності: сніданок – 25%, другий сніданок – 10%, обід – 35%, полуденок – 10%, вечеря – 20%. Останній прийом їжі бажаний до 20-ї години.

Важливою складовою програми зі зменшення маси тіла є підвищення фізичної активності. Фізичні тренування сприяють зменшенню ваги за рахунок безпосередніх енергетичних витрат, але в той же час розглядаються й інші механізми, згідно з якими підвищена фізична активність дозволяє досягти зменшення, а головне – підтримання маси тіла.

Найбільш ефективними є аеробні вправи: ходьба, біг, плавання, їзда на велосипеді, лижний спорт, стрибки на скакалці.

Основними умовами виконання індивідуальної програми з фізичних вправ для зменшення маси тіла є регулярне виконання аеробних фізичних вправ (не менше 3-4 разів на тиждень), поступове збільшення інтенсивності і тривалості занять, підбір індивідуальних варіантів із врахуванням супутніх ускладнень. Поєднання раціонального харчування з підвищенням фізичної активності забезпечить зменшення маси тіла, а зміна стилю життя – збереження досягнутого результату.

Варіанти дієти зі зниженою енергетичною цінністю

Варіант дієти	Ступінь ожиріння	Співвідношення			Зменшення енергетичної цінності, %
		білки	жири	вуглеводи	
1-й	I	1	1	3,5	10-35
	II	1	0,9	3,0	15-40
	III-IV	1	0,8	2,5	25-50
2-й	I	1	0,9	3,0	10-35
	II	1	0,8	2,5	15-40
	III-IV	1	0,7	2,0	25-50



Рис. 10. Тактика при ожирінні в залежності від величини ІМТ і супутніх факторів ризику.

Скринінг та профілактика цукрового діабету 2 типу

Скринінг – процес ідентифікації тих осіб, які перебувають в досить високому ризику розвитку специфічного розладу, з метою їх подальшого обстеження або надання рекомендацій до певних дій (визначення ВООЗ, 2001). Мета скринінгу – надати певну профілактичну допомогу особам, що проходять скринінгове дослідження [36, 38].

Діагноз діабету підтверджується у осіб, які мають симптоми, або позитивні результати при скринінговому обстеженні. Скринінг діабету, це дослідження, яке проводиться для діагностики цукрового діабету, наприклад, підвищений рівень глюкози у плазмі крові у пацієнтів з симптомами (як перша частина діагностичного пошуку), або тест толерантності до вуглеводів (як друга частина дослідження) для підтвердження діагнозу у безсимптомних пацієнтів.

Виділяють кілька потенційних підходів до скринінгу при діабеті:

- скринінг всього населення;
- селективний – скринінг у тих осіб, що вже був у групі ризику за віком, вагою тіла, етнічним походженням тощо;
- опортуністичний скринінг здійснюється один раз при відвідуванні закладів охорони здоров'я пацієнтом з інших причин;
- “випадковий” скринінг, що характеризується відсутністю плановості обстеження та без наявності даних щодо ризику чи інших причин.

Ранній скринінг діабету дає можливість виявити осіб з більш низьким рівнем гіперглікемії, яким можуть допомогти заходи, спрямовані на запобігання (профілактику) або уповільнення розвитку ЦД, а також на профілактику серцево-судинних захворювань.

Таблиця 26

Шкала для оцінки ризику захворювання цукровим діабетом 2 типу
Оберіть один з варіантів відповіді ліворуч та підрахуйте отримані бали

1. Вік, роки	
До 45	0 балів
45–54	2 бали
55–64	3 бали

Старше 64 років	4 бали
2. ІМТ, кг/м²	
Менше 25	0 балів
25–30	1 бал
Більше 30	3 бали
3. Окружність талії, см	
♂: <94 ♀: <80	0 балів
<94–102 <80–88	3 бали
>102 >88	4 бали
4. Чи приділяєте Ви кожного дня як мінімум 30 хвилин фізичної активності на роботі або під час відпочинку (включно зі звичайною повсякденною активністю)?	
Так	0 балів
Ні	2 бали
5. Як часто Ви вживаєте в їжу овочі, фрукти, ягоди?	
Щоденно	0 балів
Не кожен день	1 бал
6. Чи приймали Ви коли-небудь антигіпертензивні засоби?	
Ні	0 балів
Так	2 бали
7. Чи виявляли у Вас коли-небудь підвищений рівень глюкози у крові (наприклад, при диспансерному обстеженні, під час хвороби, у період вагітності)?	
Ні	0 балів
Так	5 балів
8. Чи був діагностований у когось з членів Вашої родини або найближчих родичів ЦД 1-го чи 2-го типу?	
Ні	0 балів
Так: дідусь, бабуся, тітка, дядько або кузени	3 бали
Так: батьки, брати, сестри або діти	5 балів
Сума балів	

Таблиця 27

Оцінка сумарного ризику

Ризик розвитку ЦД 2-го типу протягом наступних 10 років:	
Сума балів	Очікуваний ризик
<7	Низький: розвиток ЦД можливий у 1 випадку зі 100

7–11	Незначно підвищений: розвиток ЦД можливий у 1 випадку з 25
12–14	Помірний: розвиток ЦД можливий у 1 випадку з 6
15–20	Високий: розвиток ЦД можливий в кожному третьому випадку
>20	Дуже високий: розвиток ЦД можливий в кожному другому випадку

Таблиця 28

Стратегія профілактики цукрового діабету

Виявлення груп ризику	– обов'язково повинні враховуватися такі фактори ризику:
	– абдомінальне ожиріння
	– сімейний анамнез
	– вік
	– наявність АГ, або інші серцево-судинні захворювання
	– використання препаратів, які сприяють появі гіперглікемії або надлишкової маси тіла
	– застосування простих опитувальників
Оцінка ступеня ризику	– визначення рівня глюкози
	– проведення ГТТ
	– оцінка інших серцево-судинних чинників ризику, особливо у осіб з предіабетом
Зменшення ступені ризику	Активна зміна способу життя
	– зниження маси тіла
	– регулярна фізична активність помірної інтенсивності, тривалістю не менше 30 хв на день
	– можлива медикаментозна терапія, якщо не вдається досягти бажаного зниження маси тіла
	– застосування метформіну при відсутності протипоказань у осіб з дуже високим ризиком

Остеопороз та його ускладнень

Остеопороз є не тільки причиною страждань, інвалідизації, зниження якості життя і передчасної смерті літніх людей, але є найважливішою соціально-економічною проблемою. Остеопороз – пріоритетна проблема поряд із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями для осіб старших вікових груп. Це багатофакторне захворювання, в основі якого лежать процеси порушення кісткового ремоделювання з підвищенням резорбції кісткової тканини і зниженням утворення кісткової тканини.

Остеопорозом уражено від 2 до 10% населення (залежно від частки літніх людей в різних країнах). Кожна третя жінка після настання менопаузи страждає на остеопороз. Більше половини всіх осіб старше 75 років також мають остеопороз.

У більшості країн Європи частота переломів тіл хребців в осіб у віці 50-79 років склала в середньому 12%. У 85,7% жінок у віковій групі 50-54 років зареєстровано зниження мінеральної щільності кісток. У чоловіків у віці старше 75 років зниження МЩК виявлено в 100% випадків [44, 49].

Медичні аспекти проблеми

- різка розбіжність частоти остеопорозу в популяції з встановленими діагнозами “остеопороз” і, відповідно, з призначеним лікуванням;
- брак інформації у лікарів про сучасне розуміння патогенезу і принципів його лікування;
- патогенетично необґрунтовані призначення комбінованих препаратів кальцію і нативного вітаміну Д для лікування остеопорозу;
- як правило, діагноз “остеопороз” ставиться тільки після вже перелому кістки, що стався;
- до перелому ні хворий, ні лікар не акцентують уваги на ранніх симптомах остеопорозу.

Під впливом різних факторів, таких як спадковість, расова приналежність, харчування, фізична активність, шкідливі звички, менструальний статус у жінок, міцність кістки може знижуватися. Чітко простежується спадковість остеопорозу в по-

коліннях мати-дочка, мати-бабуся, бабуся-мати-дочка [16]. На це ж вказує високий ступінь кореляції (0.80) мінеральної щільності кісткової маси між гомозиготними близнюками, у яких геноми повністю ідентичні. У дизиготних близнюків, чий геноми теоретично можуть бути схожі від 50 до 0%, кореляція (0,20-0,40) істотно нижче. Це дозволяє обґрунтовано віднести остеопороз до генетично зумовленим захворюванням.

З одного боку, визнається факт спадкової схильності до остеопорозу. Обговорюється до 32 генів-кандидатів (за допомогою методів зворотної генетики відбувається пошук поліморфізмів в генах, відповідальних за метаболізм кісткової тканини, і встановлення достовірності асоціації даного поліморфізму з фенотиповими ознаками остеопорозу, і ген, що відповідає цій вимозі, включають в групу генів-кандидатів остеопорозу), що детермінують досягнення певного піку кісткової маси до 20 років, особливості метаболізму кісткової тканини.

З іншого боку, достовірно доведені для первинного остеопорозу такі “екзогенні” фактори ризику, як дефіцит споживання білка, кальцію і вітаміну D, куріння, зловживання алкоголем, гіподинамія, низька маса тіла, рання менопауза у жінок.

В даний час прийнято виділяти такі групи ризику розвитку остеопорозу:

- Жінки тендітної статури зі світлою шкірою, бездітні або мають одного-двох дітей, із сімейним анамнезом переломів хребта або шийки стегна.
- Жінки з ранньою чи штучною менопаузою.
- Жінки і чоловіки з різними захворюваннями, здатними викликати вторинний остеопороз (хвороба і синдром Іценко-Кушинга, тиреотоксикоз, цукровий діабет I типу, ревматоїдний артрит, стану після резекції шлунка, хронічні захворювання печінки, хронічна ниркова недостатність та ін.).
- Особи, які беруть лікарські препарати, побічним ефектом яких є зниження маси тіла (кортикостероїди, антиконвульсанти, імуносупресори, антациди, що містять алюміній, антагоністи гонадотропінрелізінг-гормону).

Фактори ризику виникнення переломів:

Кісткові:

- зниження мінеральної щільності кісткової тканини

- накопичення мікротравматичні пошкоджень
- порушення мікроархітектоніки кісткової тканини

Позакісткові:

- зниження м'язової сили
- порушення координації
- схильність до падінь

Інструмент оцінки ризику остеопорозу (ORAI)

Був розроблений та затверджений в когорті канадських жінок і мав чутливість 94,4% і специфічність 41,4% в цій групі.

Загальний індекс ризику розвитку остеопорозу ORAI можна розрахувати за наступними показниками вручну.

Таблиця 29

Оцінка ризику виникненню остеопорозу у жінок

Показник	Бали
Вік	
> 75	+15
65-74	+ 9
55-64	+ 5
45-54	0
Вага	
< 60 кг	+ 9
60-69 кг	+ 3
>70 кг	0
Чи отримує естрогени?	
Так	+2
Ні	0

Оцінка підрахунку балів: якщо загальна кількість балів 9 або більше показаний скринінг – денситометрія, визначення маркерів остеопорозу та первинна профілактика переломів.

Методика FRAX

У 2008 р ВООЗ був схвалений FRAX (Fracture risk assessment tool) – інструмент для оцінки 10-річного ризику переломів у людини, запропонований групою

британських вчених на чолі з J.A.Kanis. На відміну від попередніх розробок, FRAX враховує епідеміологічні особливості регіонів (випадки переломів, смертність).

FRAX являє собою систему шкал і таблиць. Для зручності застосування є електронний варіант, куди вносяться зазначені вище параметри, і результат розраховується автоматично у вигляді процентного співвідношення (Рис. 11). За допомогою FRAX можливо оцінити два параметри: ризик переломів шийки стегнової кістки і загальний ризик переломів, що включає переломи кісток передпліччя, проксимального відділу плеча, клінічно маніфестних переломи хребців (але не безсимптомні деформації, які виявляються тільки рентгенологічно), проксимального відділу стегнової кістки.

При оцінці ризику переломів з використанням FRAX враховуються такі антропометричні і клінічні параметри:

- стать,
- вік,
- переломи в анамнезі,
- куріння в даний час,
- переломи проксимального відділу стегна у батьків,
- діагностований РА,
- прийом ГК,
- вторинний ОП,
- прийом більше 3 одиниць алкоголю на добу.

Можуть бути враховані дані рентгенівської денситометрії шийки стегнової кістки, однак застосування FRAX можливо і без проведення цього дослідження [44, 49].

Обмеженнями при застосуванні FRAX є вік молодше 40 і старше 90 років, що проводиться протиостеопоротична терапія.

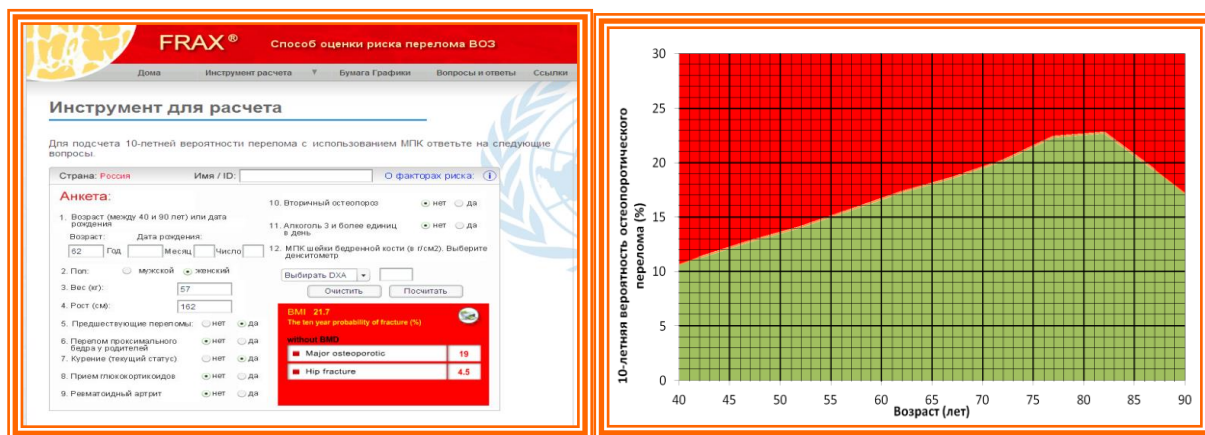


Рис. 11. Электронный ресурс FRAX та графік ризику остеопорозу.

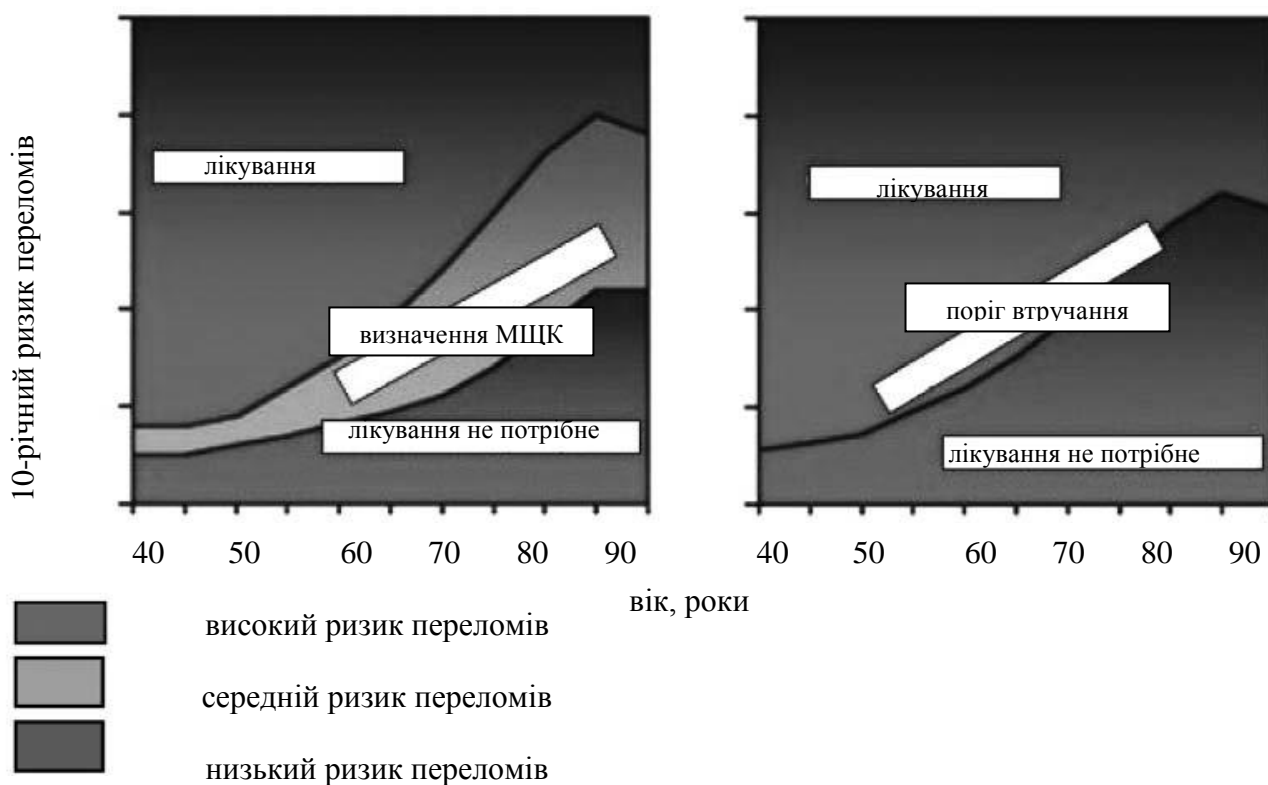


Рис. 12. Графічна схема співвідношення 10-річного ризику остеопоротичних переломів і віку (FRAX) [37].

Основні маркери остеопорозу та порушення мінерального обміну:

1. Остеокальцин:

- білок, що синтезується остеобластами.
- його концентрація знижується при нестачі вітаміну Д, при дефіциті гормону росту і у пацієнтів тривалий час отримують глюкокортикоїди (преднізолон).
- підвищення – при порушенні кісткового обміну у пацієнтів з хронічними хворобами нирок,

- при підвищенні синтезу ПТГ. Визначення остеокальцину дозволяє визначати ризик розвитку остеопорозу у жінок, а також проводити моніторинг кісткового метаболізму в період проведення гормонально-замісної терапії

2. Бета-крос-лапс і P₁NP:

- більше 90% речовини кістки становить білок – колаген. Він синтезується клітинами кісткової тканини – остеобластів і фібробластами;
- індикатором утворення колагену в кістковій тканині є фрагмент, відщеплюють від попередника колагену – проколагену та званий P₁NP;
- підвищення цього маркера в сироватці говорить про посилену синтезі колагену і супроводжує гіпертиреоз, хронічні захворювання нирок, підвищення функції паращитовидних залоз;
- маркер остеопорозу;
- знижується рівень P₁NP при дефіциті гормону росту.

3. Паратиреоїдний гормон:

- основний гормон, що регулює концентрацію кальцію і фосфору в крові;
- в надмірних кількостях паратиреоїдний гормон підвищує концентрацію кальцію (а рахунок “вимивання” його з кісток) і знижує концентрацію фосфатів у крові;
- також активує ферменти руйнують речовина кістки;
- підвищення рівня паратиреоїдного гормону буває при доброякісних пухлинах (аденомах) однієї або декількох паращитовидних залоз;
- підвищується в результаті зниження кальцію в крові (за рахунок порушення його всмоктування в кишечнику або підвищеного виведення із сечею);
- підвищується при злоякісних пухлинах різних тканин (НЕ паращитовидних залоз), які продукують білки дуже подібні до паратиреоїдного гормону;

4. Вітамін Д₃:

- рівень вітаміну Д₃ залежить від його надходження з їжею, а також від біосинтезу в шкірі під дією ультрафіолетових променів
- дефіцит вітаміну Д₃ призводить до зниження щільності кісткової тканини і зростанню ризику кісткових переломів.

Доведені фактори ризику розвитку остеопорозу

Немодифікуючі	Модифікуючі
<ul style="list-style-type: none"> – вік понад 65 років – жіноча стать – біла раса – сімейний анамнез остеопорозу та/або низько травматичних переломів – гіпогонадизм – рання менопауза (в тому числі і хірургічна) – хронічні запальні захворювання (ревматоїдний артрит, хвороба Крона та ін.) 	<ul style="list-style-type: none"> – ІМТ < 20 кг/м² або – маса тіла < 57 кг – куріння – зловживання алкоголем – недостатнє вживання кальцію – дефіцит вітаміну Д – системне застосування глюкокортикоїдів понад 3 місяців

Активний вплив на модифікуючі фактори ризику дозволить різко знизити ризик виникнення остеопорозу та розробити заходи попередження розвитку переломів [40].

Заходи щодо профілактики остеопорозу:

- адекватне споживання кальцію;
- адекватне споживання вітаміну D;
- регулярні фізичні навантаження;
- відмова від шкідливих звичок;
- зменшення ризику медикаментозних впливів (прийом стероїдів).

Фактори способу життя – шкідливість куріння

Жінки, що палять, схильні на 50% більше кістковому травматизму і ламкості кісток у різних частинах скелета, ніж некурячі. Куріння призводить до зменшення всмоктування кальцію в кишечнику, зменшення виробництва естрогенних гормонів, зменшенню об'єму кісткової маси. Порушується баланс кальцію в організмі. Кальцій не засвоюється, нові клітини кісткової тканини розвиваються.

При недостатньому споживанні кальцію з їжею необхідні добавки кальцію і вітаміну D. Тривалість прийому кальцію і вітаміну D залежить від того, чи зберігається ризик розвитку остеопорозу або їх дефіциту.

Жінкам молодшим 60 років в постменопаузі з метою профілактики остеопорозу може призначатися замісна гормонотерапія незалежно від наявності клімактеричних симптомів за умови низького ризику серцево-судинних ускладнень (ступінь доказовості А).

Питання про призначення і тривалості ЗГТ вирішується гінекологом індивідуально для кожної пацієнтки з урахуванням протипоказань і можливого ризику ускладнень (ступінь доказовості D).

У пацієнток з остеопенією рекомендований прийом бісфосфанатів (ступінь доказовості B).

Показання для призначення антиостеопоротичної терапії:

– жінкам в постменопаузі і чоловікам 50 років і старше, яким проводиться або планується тривала (3 міс і більше) терапія пероральними глюкокортикоїдами, є будь-який з наступних критеріїв:

- вік 70 років і старше (ступінь доказовості А);
- низькоенергетичні переломи в анамнезі або на фоні прийому глюкокортикоїдів (ступінь доказовості А);
- високі дози ГК ($\geq 7,5$ мг / добу) (D);
- при вимірюванні МПК Т-критерій $\leq -1,5$ стандартних відхилень (ступінь доказовості B);
- препаратами першого вибору є алендронат, ризедронат, золедроновая кислота (ступінь доказовості А);
- препаратом другого вибору є альфакальцидол (ступінь доказовості А).

При скасуванні глюкокортикоїдної терапії можливе припинення лікування протиостеопоротичними препаратами (ступінь доказовості D). Якщо тривала терапія глюкокортикоїдами продовжується, лікування остеопорозу теж має бути продовжене (ступінь доказовості D).

Бісфосфонати

Бісфосфонати є стабільними аналогами пірофосфатів, що природно утворюються.

Вони вбудовуються в кістковий матрикс, надовго там зберігаються і пригнічують кісткову резорбцію за рахунок зниження активності остеокластів. В даний час бісфосфонати є визнаним методом профілактики і лікування остеопорозу у чоловіків і у жінок. Дослідження, успішно проведені на десятках тисяч пацієнтів, показали, що бісфосфонати безпечні, добре переносяться, мають мало побічних ефектів, пригнічують кісткову резорбцію, сприяють підвищенню мінеральної щільності кістки (МЩК) і знижують ризик переломів.

В даний час в клінічній практиці використовується кілька бісфосфонатів:

- алендронат
- ризедронат
- ібандронат
- золедренова кислота

Найбільш відомим і добре вивченим бісфосфонатом є **алендронат**. Його клінічна ефективність доведена в якісних дослідженнях у хворих на остеопороз, зокрема, за наявності переломів хребців (рівень рекомендацій А).

Крім того, він ефективний при профілактиці остеопорозу у жінок в постменопаузі з остеопенією (рівень рекомендацій А).

В середньому **алендронат** знижує ризик переломів різної локалізації на 50%, а ризик множинних переломів хребців на 90%. Препарат призначається в дозі 70 мг (1 табл.) Раз на тиждень. При постменопаузальному остеопорозі також застосовується **ризедронат** в дозі 35 мг на тиждень.

Бісфосфонати мають низьку біодоступність, а також мають ряд побічних дій зокрема, можуть викликати запальні ураження і ерозії нижнього відділу стравоходу.

Для профілактики цього побічного ефекту та підвищення біодоступності таблетку бісфосфонатів необхідно приймати вранці натщесерце, запивши 1-1,5 склянкою води, після чого протягом 40-60 хв не приймати горизонтальне положення і не є. Настільки складний режим прийому, на жаль, призводить до низької прихильності пацієнтів до дотримання рекомендацій. Відомо, що через рік продовжують лікуван-

ня тільки 30% тих хворих, хто приймає бісфосфонати щодня, і близько 45% тих, хто приймає їх раз на тиждень.

Останнім часом з'явилися нові бісфосфонати, що показали високу ефективність і хорошу переносимість при більш рідкісному прийомі, що підвищує комплаєнтність і прихильність пацієнтів лікуванню. Це *ібандронат*, який приймається всередину у вигляді таблетки 150 мг раз на місяць або внутрішньовенно в дозі 3 мг раз на 3 міс, (показаний при постменопаузальному остеопорозі), або *золедронова кислота*, яка призначається один раз на рік (5 мг).

Стронцію ранелат (Бівалос) – перший антиостеопоротичний препарат, який має подвійний механізм дії:

- він одночасно стимулює утворення кісткової тканини
- пригнічує кісткову резорбцію.

Стронцію ранелат відновлює баланс кісткового обміну на користь утворення нової і міцної кісткової тканини, що забезпечує ранню і тривалу ефективність у профілактиці переломів хребта та периферичного скелета при постменопаузальному остеопорозі. Препарат приймається в порошку (саше 2 г) один раз на добу, бажано на ніч, попередньо його розчиняють у склянці води. Лікування стронцію ранелатом, як і іншими засобами від остеопорозу, необхідно поєднувати з прийомом кальцію і вітаміну D, але приймати не раніше ніж через 2 години після кальцію.

Іксджева™/Xgeva™ Деносумаб являє собою новий самостійний клас лікарських препаратів. Це біологічний препарат, що є моноклональних антитіл до ліганду рецептора активатора фактора каппа-В (RANKL) [49].

Сам рецептор (RANK) є найважливішою ланкою в активації остеокластів, проте без присутності ліганду (RANKL) його активація не відбувається. Показано, що надлишкова продукція остеобластами RANKL лежить в основі розвитку постменопаузального остеопорозу.



Рис. 13. Механізм дії Деносумабу (цит. за Boyle W.J. et al. (2003). Nature, 423: 337-342) [49].

Вона призводить до утворення великої кількості і надмірної активності остеокластів, що проявляється в посиленні кісткової резорбції. Блокада RANKL відповідним моноклональним антитілом призводить до швидкого зниження в сироватці крові концентрації маркерів кісткової резорбції і збільшенню мінеральної щільності кісткової тканини у всіх відділах скелета. Ці процеси супроводжуються зниженням ризику переломів, включаючи переломи хребта, проксимального стегна та інших позахребцевих переломів. Деносумаб вводиться підшкірно через уже заповнений препаратом шприц-тюбик 1 раз на 6 місяців.

Ретельний аналіз факторів ризику у кожного пацієнта з передбачуваним остеопорозом є вкрай важливим для діагнозу, прогнозу ризику переломів. Ще належить встановити гени, які з високим ступенем доказовості можна буде віднести до кандидатів остеопорозу, а поглиблене розуміння механізмів його розвитку допоможе оптимізувати медичну допомогу даної категорії хворих за рахунок розроблення та впровадження у клінічну практику профілактичних заходів.

Список літератури

1. Abbasi F., McLaughlin T., Lamendola C., Reaven G.M. The relationship between glucose adiposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glues and free fatty acids concentrations in healthy volunteers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1251-1254.
2. Alexandersen P., Karsdal M.A., Christiansen C. Long-term prevention with hormone-replacement therapy after e menopause: which women should be targeted? //Womens Health. – 2009. – V.5. – №6. – P.637-647.
3. Aronne L.J., Segal K.R. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications.// Obes Res. – 2002. – P.14-21.
4. Burrows R., Burgue T.M., Leiva L., Ceballos X., Guillier I., Gattas V., Lera L., Albala C. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children andadolescents wi low insulin sensitivity// Rev. Med. Chil. – 2005. – Vol. 133(7). – P. 795-804.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. – 2005. –Vol. 366. – P. 1267-1278.
6. Curston R., MaryFran R. Sowers, Kim Sutton-Tyrrell Abdominal adiposity and hot fashes among midlife women // Menopause. – 2009. – V.15. – №.3. – P. 429-434.
7. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of High blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of High blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). – JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
8. Fam A.G. Gout, diet and the insulin resistance syndrome // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29, № 7. – P. 1350–1355.
9. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Heal and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (3). – P.356-359.
10. Frederick I.O., Rudra C.B., Miller R.S. et al. // Epidemiology. – 2006. – Vol. 17. – P. 428-434.

11. Konturec S.J., Konturec J.W., Pawlic T., Brozozowki T. Brain-Gut axis and its role in the control of food intake // *J. of Physiology and pharmacology*. – 2004. – Vol. 54, 1. – P. 137-154.
12. Konturec S.J., Konturec P.C., Konturec J.W., Czesnikiewicz-Gusik M., Brozozowki T., Sito E. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications // *J. of Physiology and pharmacology*. – 2005. – Vol. 56, Supp. 6. – P. 5-25.
13. Lakka H.-M. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in the middle-aged men. – *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. P. 2709-2716.
14. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 925-929.
15. McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropaties // *Bail. Best Res. Clin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 14, № 3. – P. 455–460.
16. McKay H.A., Bailey D.A., Wilkinson A.A., et al. Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine. *Bone miner* 1994;24 (2):95 –107.
17. Quinonts-Galvan A., Ferrannini E. Renal effects of insulin in man // *J. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, № 4. – P. 188–191.
18. Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45 (1). – P. 9-14.
19. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988, Vol. 37. – P. 1595-1607.
20. Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 87. – № 11. – P. 5044-5051.
21. Rutter M.K., Meigs J.B., Wilson P.W.F. Cardiovascular risk and the metabolic syndrome // *Metabolic syndrome and related disorders*, 2006. – P. 252-260.
22. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A., Dermitzaki E., Charalampopoulos I., Minas V., Gravanis A., Margioris A.N. Peripheral factors in the metabolic syndrome: the pivotal role of adiponectin // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1083. – P.185-95.

23. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // Лечащий Врач. – 2003. – № 10. – С. 23-26.
24. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // РМЖ. – 2003. – Т. 23, № 11. – С. 30–41.
25. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Майер Ю.И., Шишанок О.Ю., Ерченко Е.Н. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. – М.: «Академия Естествознания», 2010. – 270 с.
26. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Шишанок О.Ю. Перименопауза и метаболический синдром // Вест-ник СурГУ.: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 40-52.
27. Белоцерковцева Л.Д., Корнеева Е.В., Ерченко Е.Н. Метаболические нарушения у пациенток с гиперандрогенией и хронической ановуляцией // Материалы V Сибирского физиологического съезда // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – С. 82.
28. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
29. Давыдов А.И., Стрижакова М.А., Орлов О.Н. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 84-89.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 216-232.– 30.
31. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром // Тер. арх. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 7–12.
32. Дячук Д.Д. Диспансеризация населения – як один із важелів впливу на збільшення тривалості життя / Д.Д. Дячук, М.М. Чумаченко, І.Ю. Лисенко // Україна. Здоров'я нації – 2011. – № 3. – С. 55-58.
33. Жилиева Е. П., Нечаев В. С., Ефремов Д. В. Роль врача общей практики в пропаганде здорового образа жизни // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2010. – №1. – С. 47-49.

34. Корекція гіперурикемії як фактора ризику серцево-судинної захворюваності й смертності / Метд. рекомендації / укладач д.мед.н., професор Більченко О.В. – К., 2009.
35. Корпачев В.В., Давыдова И.В., Ткач С.Н. Метаболический синдром: мультидисциплинарная проблема требует междисциплинарных решений // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1. – С. 22-23.
36. Лисенко Г.І., Ткаченко В.І. Диспансеризція як шлях первинної і вторинної профілактики цукрового діабету 2-го типу на етапі первинної медичної допомоги / Навчально-методичний посібник. – К., 2013. – 144 с.
37. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: рук. для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 316 с.
38. Медицинская профилактика. Современные технологии: руководство / под ред. А.И. Вялкова, Г.П. Сквирская, И.Н. Ильченко, Л.Е. Сырцова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 232 с.
39. Методичні рекомендації з приводу консультування пацієнтів щодо основних zasad здорового харчування. Згідно з наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р.
40. Митченко Е.И. Метаболический синдром // Здоров'я України. – 2007. – № 10. – С. 24-25.
41. Митченко Е.И. Эволюция метаболического синдрома // Здоров'я України. – 2006. – № 22/1. – С. 21-24.
42. Настанова з кардіології / За ред. В. М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2009. – 1368 с.
43. Новые горизонты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Где находится Украина? // Здоров'я України. – 2009. – № 10/1. – С. 27-30.
44. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л. FRAX – инструмент индивидуального прогноза переломов. Возможность его использования при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 53(4). – С. 80-87.
45. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічних форм ІХС, 2013 р.
46. Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Носиков В.В., Осипова Т.А., Алевин М.В. Генетические маркеры инсулино-резистентности и прогнозирования ге-

стационарного сахарного диабета / Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя» – М., 2009. – С. 402.

47. Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри // Укр. ревматол. журн. – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 35-41.
48. Синяченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія // Медицина залізн. трансп. України. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 96-100.
49. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Оганов Р.Г. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL // Профилакт. медицина. – 2011. – № 2. – С. 23-30.
50. Чепелевська Л.А., Баторшина Г.І., Любінець О.В., Ніжинська О.О. Прогнозні оцінки смертності населення України // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 1. – С. 59-63.
51. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. – 2008.
52. Швец Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения // Ліки України. – 2002. – Т. 62, № 9. – С. 11–14.
53. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н., Танаева Е. Г., Балтаева Р.У. Патологические особенности артериальной гипертензии при ожирении: диагностика и принципы лечения // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – с. 56-58.

Тести для самоконтролю

1. Яким має бути значення глікемії в капілярній крові натще для проведення орального глюкозотолерантного тесту?

А. Менше 5,5 ммоль/л

Б. 5,6-6,0 ммоль/л

В. 6,8-7,5 ммоль/л

Г. 8,7 ммоль/л

Д. 11,1 ммоль/л

2. Для підтвердження діагнозу цукровий діабет можливе використання наступних тестів за винятком:

А. Тест з 75 гр глюкози per os

Б. Внутрішньовенний глюкозотолерантний тест з 75 гр. глюкози

В. Визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c)

Г. Визначення добової глюкозурії

Д. Проба з глюкагоном

3. В основі розвитку гіперглікемії при ЦД типу 2 лежать всі перераховані механізми, окрім:

А. Аутоімунна деструкція підшлункової залози

Б. Підвищення продукції глюкози печінкою

В. Зниження активності післярецепторних механізмів транспорту глюкози в печінці і м'язах

Г. Порушення секреції інсуліну (зниження першої фази секреції у відповідь на прийом їжі)

Д. Зниження активності післярецепторних механізмів транспорту глюкози в м'язах

4. Для гестаційного цукрового діабету характерно все, окрім:

А. Маніфестація в 1-му триместрі

Б. Зв'язок з генами головного комплексу гістосумісності

В. Маніфестація в 3-му триместрі

Г. Макросомія плоду

5. Вибрати правильне твердження щодо ІМТ:

А. Ідеальна маса тіла

Б. Реальний вага в кілограмах

В. Розраховується за формулою: $[\text{зріст} - 100] - 10\% [\text{зріст} - 100]$ для жінок

Г. Розраховується за формулою: $\text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$

Д. Показує відношення об'єму талії до об'єму стегон

6. Фактори ризику розвитку метаболічного синдрому?

А. Цукровий діабет 2 типу у родичів

Б. Гестаційний цукровий діабет

В. вісцеральним ожирінням

Г. Гіподинамія

Д. Все вище перераховане

7. Фізіологічними ефектами лептину є все, крім:

А. Підвищує тонус симпатичної нервової системи

Б. Підсилює термогенез в адипоцитах

В. Підвищує синтез інсуліну

Г. Знижує транспорт глюкози, впливаючи на інсуліновий рецептор клітини.

8. До критеріїв діагностики гіноїдного ожиріння відноситься все, крім:

А. ОТ менше 80 см

Б. Відношення ОТ / ОС нижче 0,8

В. Локалізація жирових відкладень в області живота

Г. Не змінений метаболічний профіль

9. До нормальних рівнів загального холестерину в сироватці крові належить:

А. 6,7-8,9 ммоль/л

Б. 3,5-5,2 ммоль/л

В. 5,7-10,3 ммоль/л

Г. менше 3,0 ммоль/л

10. Прямими ефектами впливу естрогенів на вуглеводний обмін є все, окрім:

А. Зниження інсулінорезистентності

Б. Зниження рівня інсуліну натще

В. Зниження гліколізованого гемоглобіну

Г. Зниження гіперандрогенії

11. Як можна охарактеризувати надані рівні ліпідограми? Загальний ХС – 5,9, ХС ЛПНЩ – 4,0, ХС ЛПВЩ – 1,12, ТГ – 1,7:

А. Бажаний

Б. Граничний

В. Високий

Г. Дуже високий

12. До немедикаментозних методів корекції відносяться все, окрім:

А. Дієтотерапія

Б. Фізичне навантаження

В. Відмова від паління

Г. Лікування синдрому обструктивного апное сну

Д. Нормалізація артеріального тиску

13. Для зниження маси тіла у дієтотерапії рівень вживання білків становить:

А. 15-20%

Б. 5-10%

В. 10-15%

Г. 20-25%

14. Кількість рослинних жирів у раціоні повинно бути:

А. 5%

Б. 10%

В. 15%

Г. 20%

Д. 25%

Відповіді: 1 – Б, 2 – Г, 3 – А, 4 – А, 5 – Г, 6 – Д, 7 – В, 8 – В, 9 – Б, 10 – Г, 11 – Б, 12 – Д, 13 – А, 14 – Г.