МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ, ЗАХАРЕН ДИАБЕТ и ХОББ

ПАТОГЕНЕТИЧНИ И КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ

ПРОФ. Д-Р БОЯН ЛОЗАНОВ

Клиника Вътрешни Болести,

Болница Токуда, София

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА МЕТАБОЛИТНИЯ С-М

- Честотата на Метаб.С-м през последното десетилетие нараства прогресивно, достигайки епидемични размери: 40 – 50% от възрастното население в САЩ и Европа.С напредване на възрастта честотата на МС нараства *(E.S.Ford et al; S. Moebius et al, 2007)*
- Данните за България показват честота на МС в общата популация 30,8%, а при лицата над 60 г повече от 50% (*А.-М. Борисова и сътр., 2007)*
- МС е свързан с петкратно повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2 и двукратно по-висок такъв за развитието на сърдечно-съдови усложнения и ХОББ, в сравнение с лицата без МС

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ДИАБЕТ ТИП 2

- Честотата на захарния диабет тип 2 в глобален мащаб е нарастнала с над 60 % за последните 30 г. Очаква се близо 1/2 милиард души към 2030 г. да имат диабет тип 2 с тенденция за изместване към по-млада възраст.
- Същите тенденции са валидни и за България. Броят на случаите с ЗД диагностицирани у нас към 2010 г. е над 400,000 (средна честота 8,3%, главно за сметка на ЗД – 2), освен случаите с нарушен глюкозен толеранс. Честотата на МС при лицата с диабет и предиабет е 74% (*А.-М. Борисова и сътр., 2007)*

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ХОББ

- ХОББ (*Chronic ObstructivePulmonary Disease, COPD)* е едно от най-разпространените заболявания, достигащо честота 50% в популацията над 60 г. възраст, с очаквания за прогресивно нарастване през следващото десетилетие (*P.Skyba et al, 2010*).
- През 2008 г г. ХОББ е била на 5-то място като основна причина за летален изход,с очаквана тенденция да достигне 3-то място през 2020 г. *(R.Tkacova, 2010; H. Watz et al, 2009)*

СЪЧЕТАНИЯ НА ТРИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ: *ЗАКОНОМЕРНОСТ ИЛИ СЛУЧАЙНОСТ?*

- Многоцентрови проучвания през последните години доказаха висока ко-морбидност и общи патогенетични механизми между Метаболитния синдром (МС) и захарния диабет тип 2 (ЗД-2) - от една страна, и Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) – от друга
- Епидемиологията на всяко от тях показва близки характеристики. Данните показват,че 40 – 50% от болните с ХОББ отговарят на критериите за МС (*H.Watz et al, 2009)*

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА КО-МОРБИДТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ХОББ

Данните от едно мащабно мултицентрово проспективно проучване при 20,296 лица на възраст над 45 г, наблюдавани за период 5 години, са показали, че намалената белодробна функция асоциира със сигнификантно по-висок риск за захарен диабет тип 2, артериална хипертония и ИБС.

Налице е била висока корелация с процента на хоспитализираните болни и смъртността

(*D. Manino, D.Thorn,A. Swensen et al, 2008)*

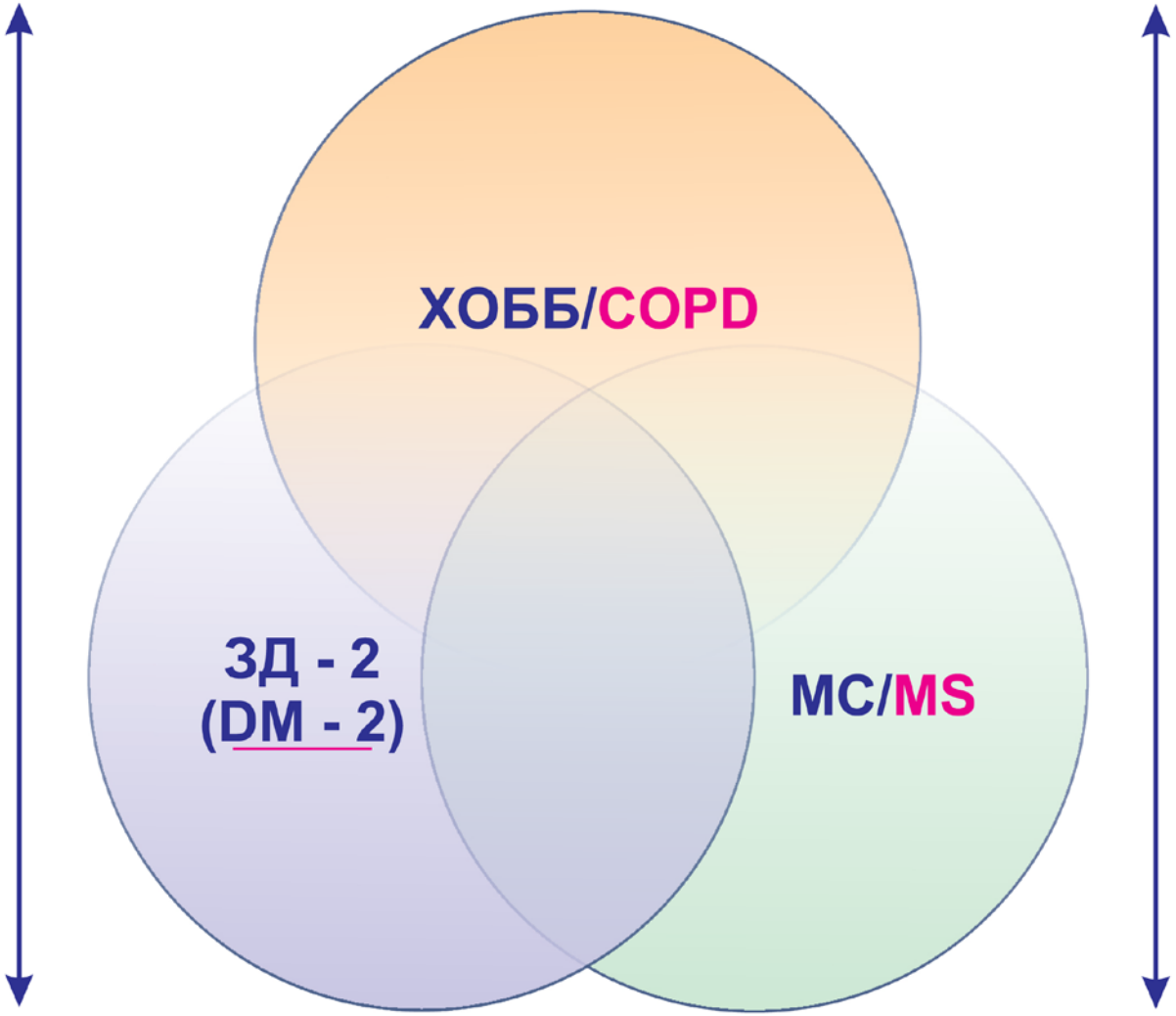
ХОББ И КО-МОРБИДНОСТ В БЪЛГАРСКА ПОПУЛАЦИЯ

- Проучване на 3,598 лица с ХОББ от българска популация е показало, че при случаи на асоциация със ЗД - тип 2 и МС честотата на коронарната болест е била 82,7%, сърдечната недостатъчност - 83,1%, арт.хипертония – 100%.
- При болните с ХОББ, но без МС или ЗД, процентите са били статистически значимо по-ниски за всяко от тези заболявания.

ХОББ И КО-МОРБИДНОСТ В БЪЛГАРСКА ПОПУЛАЦИЯ

- Подобни разлики са установени и по отношение серумния CRP, който е бил значимо по-висок при съчетание на ХОББ с едното или двете метаболитни заболявания (*23,0 vs 8,1 mg/l)* (*Med. Univer. Pleven: P. Pavlov, Y. Ivanov, P. Glogovska et al, Resume, Praha, 2010)*

Хронично системно възпаление
Chronic Systemic infeammatory syndrome



Инсулинова резистентност, затлъстяване
Insulin resistance, obesitas

КРИТЕРИИ ЗА КЛИНИЧНА ДИАГНОЗА НА МС
(КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКИЯ ИНСТИТУТ ЗА МЕТ.С-М, 2010)

- Затлъстяване от абдоминален тип, повишена обиколка на талията (94 см за мъже, 80 см за жени)
- Повишени нива на триглицеридите (> 1,7 mmol/l)
- Намалени нива на HDL (< 1,0 mmol/l за мъже,< 1,3 mmol/l за жени)
- Повишено артериално налягане (сист.>130 mm, диаст.> 85 mm) или прием на антихипертензивни медикаменти за хипертония
- Отклонения в глюкозната хомеостаза (повишена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс при обременяване, захарен диабет тип 2 (или прием на медикаменти за корекцията им)

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ

Редица проучвания през последните години доказаха, че МС се характеризира с проинфламаторно и протромботично състояние, което е свързано със субклинично хронично възпаление на бялата мастна тъкан в абдоминалната област, имащо пряко отношение към развитие на ХОББ и сърдечно-съдови усложнения (*J-Ph.Bastard et al,2006; LM. Fabri & K.Rabe, 2007*)

ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

- Инсулиновата резистентност (ИР) е ключов патогенетичен фактор за развитие на МС и Диабет-2
- Съгласно приетия международен консенсус диагнозата на МС изисква доказателства за наличие на такава на основата на няколко маркера плюс най-малко два допълнителни фактора (затлъстяване от центропетален тип, дислипидиемия, артериална хипертония, захарен диабет или нарушения в глюкозната хомеостаза)
- ИР е свързана с нарушения в хемореологията, изразяващи се с повишение на фибриногена и фибринолитичните фактори

ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ И СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ

- Редица проучвания в последно време доказаха връзката между ИР и системното хронично възпаление при лица с МС, ЗД-2 и затлъстяването (*H.Bruunsgaard,2003;FME Franssen, 2008; N.Leone et al, 2009, M.Poulain et al, 2006)*

ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ И СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ

- Системното възпаление на бялата мастна тъкан в абдоминалната област, която е метаболитно активен ендокринен орган, се характеризира със секрецията на голям брой инфламаторни молекули (адипоцитокини), чийто основен източник са адипоцитите и инфилтриращите ги макрофаги (*T.Schindler et al, 2006*)
- Адипоцитокините имат не само локален ефект върху метаболитните процеси в мастната тъкан, но оказват системно въздействие върху други органи (*R.Tkacova, 2010)*

ФАКТОРИ НА СИСТЕМНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ МС И ХОББ

Циркулиращите плазмени нива и тъканната концентрация на проинфламаторните молекули (цитокини), продуцирани от макрофагите, и адипоцитите са:

1. Tumor necrotic factor alpha (TNF-alpha)
2. Interleucin-6 (IL-6)
3. Intrleucin-8 (IL-8)
4. CD 68 (macrophage ell surface receptor)
5. CRP (С-реактивен протеин)

АДИПОКИНИ: LEPTIN, ADIPONECTIN

- Лептинът и Адипонектинът са белтъчни хормони, които се продуцират от адипоцитите в абдоминалната мастна тъкан
- И двата осъществяват ефекта си чрез специфични рецептори в мозъчния ствол и периферните тъкани.
- Те имат важна роля за енергийната хомеостаза и контрола на телесното тегло чрез повлияване на глюкозния и липидния метаболизъм
- Серумните им нива корилират с индекса на телесна маса (позитивна корелация с BMI за Лептина, обратна такава за Адипонектина). При определени условия те могат да имат адитивен ефект*(N. Takabatake et al,1999;PA Erica Rutten,2006)*

АДИПОКИНИ, МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

- При наднормено тегло и затлъстяване серумното ниво на Лептина е повишено, а това на Адипонектина – намалено
- При поднормено тегло и кахексия промените и на двата са обратни: нисък Лептин, повишен Адипонектин

АДИПОКИНИ, МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

- Доказано е, че Адипонектинът играе роля за подтискане на метаболитните нарушения и инсулиновата резистентност, водещи до затлъстяване, захарен диабет тип 2, атеросклероза и чернодробна стеатоза (O. Ukkola et al, 2002). Той стимулира оксидацията на свободните мастни киселини в мускулите, повишава инсулиновата чувствителност и подтиска неоглюкогенезата в черния дроб (J-Ph Bastard et al, 2006).
- Ниските серумни нива на Адипонектина са рисков фактор за развитие на МС и свързаните с него нарушения. Инжектирането му на опитни животни подобрява инсулиновия контрол, намалява кръвната захар и триглицеридите в серума (O. Renaldi et al, 2009).

АДИПОНЕКТИН и ХОББ

- Адипонектинът е анти-инфламаторна молекула, подтискаща продукцията на TNF-alpha, IL-6, CRP и Leptin от макрофагите и адипоцитите в мастната тъкан, които обуславят хронично възпаление
- При пациенти с емфизем и кахексия серумното му ниво е повишено, докато при хроничен бронхит със затлъстяване същото е намалено успоредно с повишение и на Лептина; и при двете форми на ХОББ се установява повишение на серумните нива на нивата на TNF-alpha, IL-6 (S.Wert, 2008)
- Експериментални данни показват, че Адипонектинът играе роля за белодробното възпаление и ремоделиране чрез TNF-alpha и металопротеиназите в алвеол-макрофагите (Summer et al, 2006))

ВРЪЗКА МЕЖДУ ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ ФАКТОРИ НА ХРОНИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ И МС

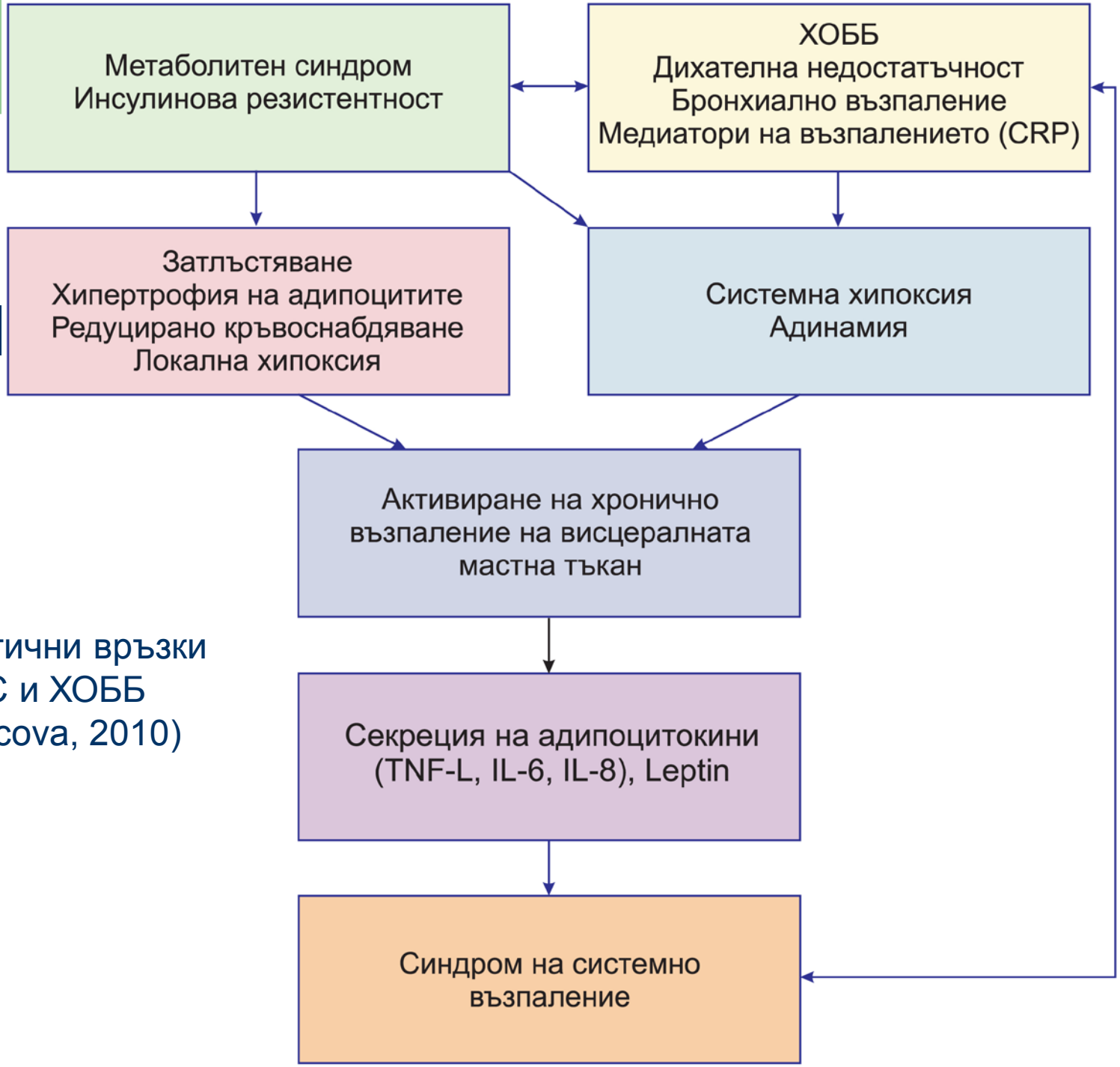
- Хронични възпалителни процеси в дихателния тракт
- Хипоксия и оксидативен стрес на тъканно, клетъчно и молекуларно ниво
- Хроничен табакизъм и срив на антиоксидантната защита

ВРЪЗКА МЕЖДУ ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ ФАКТОРИ НА ХРОНИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ И МС

- Хроничен стрес водещ до активиране на хипофизо-надбъбречната ос, хиперкортизолизъм, подтискане на имунната защита, инсулинова резистентност, МС, затлъстяване,ЗД-тип 2
- Ендотелна дисфункция и възпаление на съдовата стена
- Мускулна дисфункция и атрофия
- Остеопороза

МЕТАБОЛИТНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ КАХЕКТИЧНАТА ФОРМА НА ХОББ

- Метаболитните нарушения при част от случаите с ХОББ, по-често при емфизем, могат да протичат с редукция на мастните депа и обема на скелетната мускулатура поради повишена протеолиза поради апоптоза на миофибрите (*S.Marquis et al,2005)*
- В тези случаи се установява повишение на серумния тип1) и намален белтъчен синтез (лактат, TNF-alpha, IL-6, адипонектина. Лептинът и мускулният глутатион са редуцирани, независимо от тежестта на дихателната недостатъчност.Намален е оксидативният капацитет, налице е клетъчна хипоксия (*M.Sevenoaks et al,2006*; *R.Powels et al, 2001*).Прогнозата на тази форма е твърде неблагоприятна.



Патогенетични връзки между МС и ХОББ (по R.Tkacova, 2010)

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА МС И ХОББ

- На първо място са мерките целящи подобряване на инсулиновата чувствителност. При ЗД-2 и МС средство на първи избор е Метформинът - самостоятелно, както и в комбинация са DPP-4 – инхибитори или алфа-глюзидазни инхибитори. Диетичният режим и дозираната физическа активност с оглед редуциране на телесната маса могат да имат решаващо значение.
- Намаляването на теглото дори с 5-10% води до преодоляване на инсулиновата резистентност и двукратно намаление на ко-морбидния риск, свързан с благоприятен ефект върху системното възпаление, глюкозния и мастния метаболизъм, както и ХОББ.

ЛЕЧЕНИЕ НА ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ

- Инсулиновите сензибилизатори от групата на тиазолидиндионите (розиглитазон, пиоглитазон) противодействат на инсулиновата резистентност. Противопоказани са при застойна сърдечна недостатъчност и ИБС. Прилагането им при дихателна недостатъчност 3-ти/4ти стадий е относително противопоказано.
- Инкретиновите миметици (Екзенатид) и DPP-4-инхибиторите (Глиптини), въведени през последните години, повишават постпрандиалната инсулинова секреция, подтискат секрецията на адипоцитокини и системното възпаление.

СРЕДСТВА, ПОДТИСКАЩИ МЕДИАТОРИТЕ НА СИСТЕМНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ

- Инхибиторите на TNF-alpha (Infiximab,Adalinmab) – моноклонални антитела към рецепторите на TNF-alpha, откриват нови перспективи за лечение на автоимунните заболявания и тези свързани с хронично системно възпаление.
- Съществуват доказателства за благоприятния им ефект при пациенти със МС и инсулинова резистентност, като снижават с 51% риска за развитие на ЗД-2 и/или протектират изявата му най-малко с 3-4 год.(A. Bili et al; J.Kelly, 2011)

ОБЩИ ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХОББ

- Борба с дихателната недостатъчност, хипоксията и оксидативния стрес
- Борба с тютюнопушенето
- Лечение на съпътстващите инфекции
- Осигуряване на пълноценно хранене, съобразено с телесното тегло, с повишен внос на микроелементи оказващи антиоксидативен ефект (Селен, Цинк)

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХОББ И ЗД-2

- При кахектичната форма на ХОББ в съчетание с МС и/или ЗД-тип 2 е противопоказано лечение с метформинови препарати.

- Може да се наложи лечение на диабета с инсулин предвид анаболния му ефект върху белтъчния метаболизъм и стопиране на апоптозата в мускулите.

ПЕРСПЕКТИВИ

- Постепенното застаряване на популацията в повечето развити страни през следващите десетилетия, както и неблагоприятните фактори на съвременната цивилизация, свързани с хроничен стрес и нерационален стил на живот, определят тенденцията за увеличаване на болестността от МС, ЗД-2 и ХОББ .

ПЕРСПЕКТИВИ

- Пречупването на тази тенденция изисква системни усилия за подобряване на околната среда, осигуряването на рационално хранене и оптимална физическа активност, забрана на тютюнопушенето, ефективно лечение на хроничните и острите инфекции и епидемиологични мерки за профилактика и контрол на социално-значимите заболявания, вкл. захарния диабет, МС и ХОББ.