

## **МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ДОВГІЙ ШЛЯХ ЕВОЛЮЦІЇ — ВІД ПОВНОГО ЗАПЕРЕЧЕННЯ ДО ВСЕСВІТНЬОГО ВИЗНАННЯ ПРОБЛЕМИ**

**©О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**РЕЗЮМЕ.** Впродовж останніх років чітко спостерігається зростання поширеності ожиріння, цукрового діабету 2 типу, захворювань серцево-судинної системи. Також активно обговорюється питання збільшення частки загальної захворюваності людства на хронічні неінфекційні хвороби. Метаболічний синдром (МС) є однією з основних проблем у галузі охорони здоров'я XXI століття. Ця «хвороба цивілізації», у розвитку якої беруть участь урбанізація, модифікація способу життя, пов'язана з гіподинамією, нераціональним харчуванням, підвищенням калорійності харчових продуктів і зростанням стресових навантажень, привертає особливу увагу у зв'язку з прогресивною тенденцією до «омолодження» населення з даною патологією. Незважаючи на наявність великої кількості літературних даних та результатів клінічних досліджень в цьому напрямку, показники смертності від серцево-судинних ускладнень в осіб з МС залишаються високими, що також свідчить про необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, а також пошуку вирішення питань, що стосуються його раннього виявлення та профілактики. У статті проаналізовано літературні дані щодо історії, поширеності, клініко-патогенетичних особливостей компонентів метаболічного синдрому, обговорюються практичні аспекти його виявлення і лікування, включаючи критерії діагностики, групи ризику, особливості клінічних проявів, цільові рівні основних компонентів і схеми медикаментозної корекції, доведено актуальність поглибленого вивчення.

Неправильний спосіб життя (гіподинамія, нераціональне харчування, стреси), низька частота діагностики даного захворювання клініцистами та глобальне зростання поширеності ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу роблять актуальною проблему всебічного вивчення метаболічного синдрому, встановлення клініко-патогенетичних особливостей кластерів даного захворювання, а також розробку на основі цього алгоритмів ведення пацієнтів з МС та коморбідними станами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** метаболічний синдром; критерії діагностики; фактори ризику; лікування метаболічного синдрому; метформін.

**Вступ.** Впродовж останнього століття метаболічний синдром є однією з широко обговорюваних проблем в сучасній медицині [19]. На сьогодні він залишається чи не найважливішою проблемою кардіології, ендокринології, терапії, сімейної медицини [1]. Тільки за останні декілька років опубліковано більше 4000 статей з різних аспектів МС. На конференціях, симпозіумах, конгресах цій темі приділяють велику увагу, видаються тематичні журнали, статті, присвячені даній проблемі. Та, на жаль, на сьогодні існує парадоксальне явище. Клініцисти не надають належної уваги «епідемії XXI століття». У практичних умовах метаболічний синдром не діагностується і, відповідно, пацієнти не отримують адекватної терапії.

**Основна частина.** Історія МС сягає далеких 1920 років, коли було вперше продемонстровано зв'язок підвищеного артеріального тиску, високого рівня глюкози в крові та подагри. Теорія «Метаболічний синдром» пройшла ряд складних еволюційних етапів: від висвітлення цікавої думки, заперечення явного існування факту та, врешті-решт, обґрунтованого розуміння необхідності даного синдрому. До 50-х років минулого століття вчені з різних країн показали, що між ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) і порушенням ліпідного обміну є тісний

взаємозв'язок. Надалі було виявлено, що гіперінсулінемія, будучи незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень, сприяє розвитку цілового ряду метаболічних порушень. Цікавою інформацією є те, що більше 20 вчених вважають себе основоположниками теорії МС. Однак засновником даної концепції, яка відображає комплекс патологічних станів та порушень, які об'єднані в один патофізіологічний синдром, вважається вчений Reaven. Автор встановив "кластер факторів ризику для діабету і серцево-судинних захворювань", і назвав його "синдром Х". Відповідно до гіпотези науковця, поєднання АГ, гіпертригліцеридемії, низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і порушення толерантності до глюкози чи ЦД 2 типу має не випадковий характер [27–28]. Одним з важливих аргументів вивчення метаболічного синдрому є ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Науковці різних країн довели, що пацієнти з наявністю відповідних кластерів мають у 1,5–3 рази більший ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту [4]. Частота виникнення ознак МС у вигляді комбінації порушень обміну холестерину, глюкози та підвищення артеріального тиску у пацієнтів віком старше 60 років становить 42–43,5 %. Згідно з даними Фремінгемського дослідження

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

було встановлено, що комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 раза у чоловіків і у 5,9 раза в жінок [6]. У порівнянні з загальною популяцією, ризик смерті від ІХС у даних осіб вищий на 40 %, від АГ – у 2,5–3 рази, від ЦД 2-го типу – в 4 рази. Відповідно до даних скандинавського дослідження Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, особи з метаболічним синдромом мали ризик розвитку ішемічної хвороби серця в 3–4 рази вище, смертність від ІХС – в 3 рази вище і всі причини смерті – в 2 рази вище, ніж пацієнти без факторів ризику [17, 24]. Згідно з матеріалами дослідження ARIC study, ризик розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів з МС в 2 рази вищий, порівняно з контрольною групою. У декількох роботах показано, що у пацієнтів з метаболічним синдромом часто виявляються ранні ознаки атеросклерозу сонних артерій. У літературі дані про зв'язок між МС та атеросклерозом периферійних артерій суперечливі [36]. Одним із важливих ускладнень МС є цукровий діабет 2 типу. Мета-аналіз трьох проспективних досліджень (IRAS, MCDC і SAHS), що був проведений американським науковцем Haffner, показує залежність розвитку цукрового діабету у різних груп з метаболічними порушеннями і предіабетом. Згідно з його даними, ризик розвитку цукрового діабету протягом 5 років у осіб з метаболічним синдромом і предіабетом виявився найвищим – 40 %, що в 2,5 раза більше, порівняно з групою хворих з предіабетом без МС. У хворих без інсулінорезистентності, але з наявністю інших компонентів метаболічного синдрому, ризик розвитку цукрового діабету був майже в 3 рази вищим, порівняно з практично здоровими людьми [14, 15]. Згідно з даними дослідження UKPDS, у хворих на цукровий діабет збільшення холестерину ЛПНЩ на 1 ммоль/л підвищує ризик розвитку ІХС на 57 % [3, 35].

Критерії діагностики метаболічного синдрому є предметом жвавої дискусії. Різні групи та асоціації вчених намагалися розробити діагностичні критерії для МС. Перша спроба була зроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1998 році. Згідно з методичними рекомендаціями щодо діагностики та лікування ЦД, предіабету та ССЗ, які були розроблені Європейським товариством кардіологів (ЄТК) разом з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (ЄАЦД) у 2007 р., є три варіанти ідентифікації МС (згідно з Методичними рекомендаціями Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів, Київ, 2009) [8]:

Критерії МС, що рекомендовані ВООЗ (1998)  
– ІР (може проявлятися ЦД 2 типу, або гіперглікемією натщесерце, або порушенням толерантності до глюкози, або засвоєнням глюкози менше нижнього квартиля на фоні гіперінсулінемії та еуглікемії при нормальному рівні глікемії натще (<6,1 ммоль/л)).

– Плюс наявність будь-яких двох факторів з наступних:

а) наявність АГ: систолічний артеріальний тиск (САТ) >140 мм рт. ст. або діастолічний (ДАТ) >90 мм рт. ст.; проведення антигіпертензивної терапії;

б) рівень тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові  $\geq 1,7$  ммоль/л та/або рівень ЛПВЩ <0,9 ммоль/л у чоловіків, <1 ммоль/л у жінок;

в) індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> та/або коефіцієнт талія/стегно >0,9 у чоловіків, >0,85 у жінок;

г) рівень альбумінурії  $\geq 20$  мкг/хв або співвідношення альбумін/креатинін  $\geq 30$  мг/г.

Згідно з рекомендаціями Третього звіту експертів з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих (АТР-III) в межах Національної освітньої програми США з холестерину (NCEP) (2001) критеріями МС є наступні показники:

– Абдомінальний тип ожиріння, визначений за окружністю талії (ОТ):

а) у чоловіків – понад 102 см;

б) у жінок – понад 88 см.

– Рівень ТГ >1,7 ммоль/л.

– Рівень ХС ЛПВЩ: (у чоловіків – менше 1,03 ммоль/л; у жінок – менше 1,29 ммоль/л).

– Рівень АТ >130/>85 мм рт. ст.

– Рівень глюкози плазми крові натще >6,1 ммоль/л.

У 2005 році IDF (Міжнародна діабетологічна федерація) запропонувала наступну модифікацію чинників МС:

– Наявність ожиріння центрального типу, визначеного за ОТ у сантиметрах, з урахуванням специфіки для різних етнічних груп: європейці:  $\geq 94$  см – у чоловіків,  $\geq 80$  см – у жінок;

– Плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох перерахованих:

а) підвищений рівень ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л);

б) знижений рівень ХС ЛПВЩ (<1,03 ммоль/л у чоловіків, <1,29 ммоль/л у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії;

в) АГ (рівень САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. або рівень ДАТ  $\geq 85$  мм рт. ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ;

г) підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2 типу.

### **Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

Є певні діагностичні особливості, які можна встановити при використанні власне критеріїв IDF чи ATP III. Згідно з критеріями Міжнародної діабетологічної федерації, встановлення діагнозу призводить до збільшення поширеності МС, порівняно з критеріями ATP III, а встановлення діагнозу МС за критеріями ATP III дозволяє виявити пацієнтів більш високого ризику, ніж за критеріями IDF.

Також при метаболічному синдромі можуть виявлятися збільшення рівня сечової кислоти та підвищене згортання крові. Однак ці порушення не входять до складу обов'язкових критеріїв метаболічного синдрому.

Незважаючи на те, що МС є об'єктом підвищеного інтересу, в більшості країн світу його не розглядають як окреме нозологічне захворювання. У 2005 р. в США (Center for Disease Control) метаболічний синдром визнаний як окреме захворювання з ідентифікаційним номером ICD-9-CM код 277.7 [20]. Відсутність нозології створює певні труднощі (в тому числі адміністративного характеру). З одного боку, ми повинні чітко дотримуватися критеріїв діагностики: наявність двох критеріїв не може ідентифікуватися як метаболічний синдром. З іншого боку, ігнорування даного синдрому збільшує ризик розвитку ускладнень від відповідних захворювань у певної категорії пацієнтів. Розумним виходом з цього становища є перерахування всіх компонентів метаболічного синдрому, які мають ідентифікаційний номер в Міжнародній класифікації хвороб.

Тривалий час дискусійним вважали питання доцільності виділення концепції «Метаболічний синдром» та його лікування. Більшість дослідників прийшли до зваженого розуміння множинності виявлених факторів ризику, що, в свою чергу, привело до доцільності комплексного усунення [2, 16]. Вчені закликають акцентувати увагу на порогових значеннях критеріїв виявлення МС, перевищення яких супроводжується початком формування патології, і застосовувати відповідні активні профілактичні та лікувальні заходи до даної когорти людей. У корекції метаболічного синдрому важливе місце займає зміна способу життя – дотримання дієти і виконання помірних фізичних вправ [1, 26]. У літературі є дані трьох великих досліджень (Da Qing study, DPP, FDP), які показали, що зміна способу життя у осіб з метаболічними порушеннями протягом 3 років знижує ризик розвитку цукрового діабету майже на 58 % [36]. Доведено, що систематичне дотримання дієти і виконання фізичного навантаження (зниження маси тіла на 5 %, обмеження в добовому раціоні жирів і насичених жирних кислот, збільшення частки прийому клітковини, фізичне навантажен-

ня не менше 30 хв в день) тривалістю не менше 3–6 міс. приводить до достовірного зниження маси тіла на 11 %, окружності талії – на 9 %, рівня холестерину ЛПНЩ – на 13 % і тригліцеридів – на 24 %; збільшення чутливості інсулінових рецепторів – на 15 % [7].

Для корекції метаболічного синдрому застосовують препарати з різними механізмами дії. Це і антигіпертензивні, і гіполіпідемічні препарати, і препарати для зниження інсулінорезистентності (метформін), постпрандіальної гіперглікемії (акарбоза), і медикаменти для зниження маси тіла [13]. Для корекції ліпідних порушень при метаболічному синдромі застосовують статини і фібрати. Сучасні статини, поряд зі зниженням рівня холестерину ЛПНЩ (27–54 %), достовірно зменшують рівень тригліцеридів (6–30 %) і підвищують рівень холестерину ЛПВЩ (6–12 %) в залежності від вихідного рівня цих показників і дози препарату. Клінічні дослідження показують, що фібрати мають полівалентну метаболічну дію: достовірно знижують концентрацію сечової кислоти, фібриногену, і покращують інсуліночутливість. Результати трьох досліджень (HHS, VA-HIT, DAIS) свідчать, що фібрати знижують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень на 23 %. Це підтверджено результатами дослідження FIELD [10, 32]. Інсулінорезистентність (компенсаторна гіперінсулінемія) – основна патогенетична ланка цілої низки метаболічних порушень, тому терапію МС потрібно зосереджувати на цьому [18]. Найефективнішим препаратом для медикаментозної корекції ІР серед усіх цукрознижувальних середників визнаний метформін з групи бігуанідів. Його призначають для лікування ЦД 2 типу, але, окрім цього, доведено, що метформін запобігає розвитку ЦД 2 типу в огрядних людей з порушенням толерантності до глюкози. Його цукрознижувальна дія обумовлена в основному пригніченням глюконеогенезу в печінці. Препарат також впливає на утилізацію глюкози периферійними тканинами [30]. У Британському проспективному дослідженні хворих з ЦД на тлі ожиріння (UKPDS), які приймали метформін, загальна смертність була нижче на 36 %, а ризик інфаркту міокарда – на 39 % [34]. До позитивних ефектів, крім вищезгаданих, можна віднести те, що пацієнти менше набирали у масі, порівняно з хворими, що лікувалися іншими цукрознижувальними препаратами. У дослідженні UKPDS було показано, що у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом застосування метформіну в дозі 2500 мг на добу протягом 10 років приводить до зниження ризику розвитку інфаркту міокарда на 39 %, інсульту на 41 % і загальної смертності на 36 %, порівняно з контрольною групою. А в дослідженні DPP (Diabetes

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

Prevention Program, 2002) тривалістю 2,8 року застосування метформіну у хворих з порушенням толерантності до глюкози і ожирінням привело до зниження ризику розвитку цукрового діабету на 31 %. У підгрупі пацієнтів, молодших 50 років, з індексом маси тіла > 35 кг/м<sup>2</sup>, цей ефект досягає 50 %. Дане дослідження також показало, що у осіб без МС зменшувались ОТ і рівень глюкози натще [13, 28–31, 33, 36]. Другим класом антигіперглікемічних препаратів є тіазолідиніони або глітазони (троглітазон, піоглітазон, розиглітазон), які називають інсулін-сенситайзерами. Перший препарат з групи тіазолідиніонів – троглітазон – показав високу ефективність в плані зниження ризику розвитку цукрового діабету (дослідження TRIPOD, 56 %), однак через розвиток гепатотоксичності він був знятий з виробництва. На сьогодні два представники цієї групи – розиглітазон (дослідження DREAM) і піоглітазон (ACT NOW) вивчають в плані запобігання серцево-судинним ускладненням та цукровому діабету в осіб з предіабетом [7, 13, 21]. Сучасні клінічні дослідження свідчать про те, що метформін, який ефективний при лікуванні ЦД 2 типу, може мати також терапевтичний потенціал там, де інсулінорезистентність становить частину патогенезу. Це ожиріння, предіабет, полікістоз яєчників, стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит, передчасне статеве дозрівання, ЦД 1 типу з інсулінорезистентністю. Є наукові праці, що свідчать про протираковий ефект метформіну [22–23, 25]. Проводилися дослідження щодо впливу метформіну на рак ободової і прямої кишки, передміхурової залози, рак ендометрія, рак молочної залози [5]. Також є дані про застосування метформіну при ВІЛ-асоційованих ліпідодистрофіях з метою зниження кардіо-метаболического фактора ризику [11–12].

Однак призначення препаратів з групи бігуанідів в Україні є низьким і становить близько 15 %

[9]. Ситуація у високорозвинених країнах є значно кращою. Клініцисти, ґрунтуючись на даних доказової медицини, призначають метформін не тільки при ЦД 2 типу, а й при станах, де інсулінорезистентність є частиною патогенезу [1]. Незважаючи на наявність великої кількості літературних даних та результатів клінічних досліджень в цьому напрямку, показники смертності від серцево-судинних ускладнень у осіб з метаболічним синдромом залишаються високими, що також свідчить про необхідність подальшого вивчення впливу метаболічних змін на різні компоненти системи гемостазу, а також пошуку вирішення питань, що стосуються раннього виявлення та профілактики МС у даної категорії пацієнтів [37]. Таким чином, можна зробити висновок, особливо з урахуванням збільшення кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням, що виявлення пацієнтів з МС й оцінка в них ризику розвитку ускладнень має важливе значення для повсякденної клінічної практики.

**Висновок.** Актуальність даної теми підкреслює доцільність подальшого вивчення патогенетичних та клінічних особливостей перебігу МС задля розробки алгоритму ранньої діагностики та профілактики, а також напрямків раціонального лікування хворих, оскільки це може значно покращити стан пацієнта, вплинути на тривалість та якість життя. Неправильний спосіб життя (гіподинамія, нераціональне харчування, стреси), низька частота діагностики даного захворювання клініцистами та глобальне зростання поширеності ожиріння та цукрового діабету 2 типу роблять актуальною проблему всебічного вивчення метаболічного синдрому, встановлення клініко-патогенетичних особливостей кластерів даного захворювання, а також розробку на основі цього алгоритмів ведення пацієнтів з МС у комбінації з коморбідними станами.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Амбросова Т. М. Ефективність застосування метформіну при цукровому діабеті 2-го типу: кардіоваскулярні, протективні та метаболічні ефекти / Т. М. Амбросова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3. – С. 35–40.
2. Беялов Ф. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. Беялов. – Иркутск, 2012. – 283 с.
3. Клінічні дослідження, які змінили кардіологію: цукровий діабет // Ліки України. – 2014. – № 2 (178). – С. 6–10.
4. Костіна В. М. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації / В. М. Костіна, В. О. Зюїн, Т. М. Зінченко // Наукові праці. – 2011. – № 140 (152). – С. 76–78.
5. Любота Р. В. Роль метформіну в лікуванні злоякісних новоутворень / Р. В. Любота, О. С. Зотов, Р. І. Ве-

рещачо [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – № 3. – С. 36–43.

6. Ляшук Р. П. Коморбідність метаболічного синдрому і синдрому апное уві сні / Р. П. Ляшук, П. М. Ляшук, С. В. Глуговська // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 3 (75). – С. 273–275.

7. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов // Мультипринт. – 2005. – С. 13–24; 59–65.

8. Мітченко О. І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань : метод. рекомендації / О. І. Мітченко, В. В. Карпачов. – 2009. – С. 6–24.

9. Радченко А. Н. Применение метформина у больных сахарным диабетом: взгляд кардиолога / А. Н. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 50–63.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

10. Мамалыга М. Л. Сахарный диабет и его роль в формировании сердечно-сосудистых нарушений : монография / М. Л. Мамалыга. – Прометей, 2017. – 212 с.
11. Смирнова О. М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа / О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 83–90.
12. Хасанова Г. Р. Синдром липодистрофии у больных ВИЧ-инфекцией / Г. Р. Хасанова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 63–69.
13. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Media Medica. – 2004. – С. 47–49.
14. Abstracts book of 1th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. – Berlin, 13–16 April 2005.
15. Abstracts book of 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. – Vienna, 18–20 April 2013.
16. Caughey G. E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G. E. Caughey, E. E. Roughead // Journal of Comorbidity. – 2011. – No. 1. – P. 8–10.
17. Chen H. J. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke / H. J. Chen, C. H. Bai, W. T. Yeh [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P.1060–1064.
18. Fredric B. Kraemer. Demonstration of the Central Role of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease / Fredric B. Kraemer, Henry N. Ginsberg, Gerald M. Reaven // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37 (5). – P. 1178–1181.
19. Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011 / Ch. Giralaki, C. Vardavas, Ch. Papandreou [et al.] // Hormones. – 2014. – Vol. 13 (2). – P. 259–267.
20. <http://www.icd9data.com/2012/Volume1/240-279/270-279/277/277.7.htm>
21. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease / S. E. Inzucchi, C. M. Viscoli, L. H. Young [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39 (10). – P. 1684–1692.
22. Kasznicki J. Metformin in cancer prevention and therapy / J. Kasznicki, A. Sliwinska, J. Drzewoski // Annals of Translational Medicine. – 2014. – Vol. 2 (6). – P. 57.
23. Metformin reduces the risk of cancer in patients with type 2 diabetes: An analysis based on the Korean National Diabetes Program Cohort / H. J. Kim, S. Lee, K. H. Chun [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97 (8). – P. e0036.
24. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. Lakka, D. Laaksonen, T. Lakka [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288 (21). – P. 2709–2716.
25. New perspective for an old antidiabetic drug: Metformin as anticancer agent / A. Leone, E. Di Gennaro, F. Bruzzese [et al.] // Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research. – 2014. – Vol. 159. – P. 355–376.
26. Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood? / F. Martino, G. Pannarale, P. Puddu [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19 (22). – P. 4324–4331
27. Reaven G. M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. In: L. S. Jefferson, A. D. Cherrington; eds. Handbook of Physiology, The Endocrine System, Vol II, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism. New York, NY: Oxford University Press; 2001. – P. 1169–1197.
28. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – Vol. 37, No. 12. – P. 1595–1988
29. Singh A. K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease / A. K. Singh, J. A. Kari // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2013. – Vol. 22 (2). – P. 198–203.
30. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello [et al.] // N. Eng. J. Med. – 1995. – P. 333–554.
31. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. – International Diabetes Federation. Belgium. – 2006. – P. 14–19.
32. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in type-2 diabetes: The DAIS trial / F. Tsunoda, I. B. Asztalos, K. V. Horvath [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 247. – P. 35–39.
33. Turner R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review / R. C. Turner // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 35–38.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet. – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 854–865.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
36. Valensi P. All in one // Monde Moderne (France). – 2004. – P. 71–110; 184–209.
37. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project / J. K. Vishram, A. Borglykke, A. Andreasen [et al.] // – 2014. – PLoS ONE. – 9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>

REFERENCES

1. Ambrosova T. (2013). Efektyvnist zastosuvannya metforminu pry tsukrovomu diabeti 2-ho typu: kardiovaskuliarni, protektyvni ta metabolichni efekty [Effect of metformin in type 2 diabetes: cardiovascular, protective and metabolic effects]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and Clinical Medicine*, (3), 35-40 [in Ukrainian].
2. Belialov, F. (2012). *Lechenye vnutrennykh bolezney v usloviyakh komorbidnosti [Treatment of internal diseases in terms of comorbidity]*. Irkutsk [in Russian].
3. Klinichni doslizhennia, yaki zminyly kardiolohiiu: tsukrovyi diabet [Clinical trials that have changed cardiology: diabetes mellitus]. (2014). *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 2 (178), 6-10 [in Ukrainian].

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

4. Kostina, V.M., Ziuzin, V.O., & Zinchenko, T.M. (2011). Metabolichnyi syndrom: metody diahnostryky ta reabilitatsii [Metabolic syndrome: methods of diagnostics and rehabilitation]. *Naukovi pratsi – Scientific Works*, 140 (152), 76-78 [in Ukrainian].
5. Liubota, R.V., Zotov, O.S., & Vereshchako, R.I. (2015). Rol metforminu v likuvanni zloiakisykh novoutvoren [The role of metformin in treatment of malignant tumours]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 3, 36-43 [in Ukrainian].
6. Liashuk, R.P., Liashuk, P.M., & Hluhovska, S.V. (2015). Komorbidnist metabolichnoho syndromu i syndromu apnoe uvi sni [Comorbidity of metabolic syndrome and apnea syndrome in a dream]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk – Bukovinian Medical Journal*, 19 (3;75), 273-275 [in Ukrainian].
7. Mamedov, M.N. (2005). Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma [Guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Multiprint – Multiprint*, 13-24; 59-65 [in Russian].
8. Mitchenko, O.I., & Karpachov, V.V. (2009). *Diagnostyka i likuvannya metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu, prediabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: metod. Rekomendatsii [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes mellitus, prediabetes and cardiovascular diseases: method. recommendations].* [in Ukrainian].
9. Radchenko, A.N. (2011). Primenenye metformina u bolnykh sakharnym diabetom: vzglyad kardiologa [The use of metformin in patients with diabetes mellitus: a look of a cardiologist]. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 3, 50-63 [in Russian].
10. Mamalyga, M.L. (2017). *Sakharnyy diabet i ego rol v formirovani serdechno-sosudistykh narusheniy [Diabetes mellitus and its role in forming of cardiovascular disorders]. Monografiya. Prometei* [in Russian].
11. Smirnova, O.M. (2010). Mesto metformina v sovremennom lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta 2 tipa [The place of metformin in modern treatment and prevention of diabetes mellitus type 2]. *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*, 3, 83-90 [in Russian].
12. Khasanova, G.R. (2014). Sindrom lipodistrofii u bolnykh vich-infektsiyey [Syndrome of lipodystrophy in patients with HIV-infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 3, 63-69 [in Russian].
13. Chazova, I.E., & Mychka, V.B. (2004). *Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Media Medica* [in Russian].
14. *Abstracts book of 1<sup>st</sup> International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome.* (2005). Berlin. April, 13-16.
15. *Abstracts book of 5<sup>th</sup> International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome.* (2013). Vienna. April, 18-20.
16. Caughey, G.E., & Roughead, E.E. (2011). Multimorbidity research challenges: where to go from here? *Journal of Comorbidity*, 1, 8-10.
17. Chen, H.J., Bai, C.H., & Yeh, W.T. (2006). Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 37, 1060-1064.
18. Fredric, B. Kraemer, Henry, N. Ginsberg, & Gerald M. Reaven (2014). Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 37(5), 1178-1181.
19. Girvalaki, Ch., Vardavas, C., & Papandreou, Ch. (2014). Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011. *Hormones*, 13 (2), 259-267.
20. <http://www.icd9data.com/2012/Volume1/240-279/270-279/277/277.7.htm>
21. Inzucchi, S.E., Viscoli, C.M., & Young, L.H. (2016). Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care*, 39 (10), 1684-1692.
22. Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. (2014). Metformin in cancer prevention and therapy. *Annals of Translational Medicine*, 2 (6), 57. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01>
23. Kim, H.J., Lee, S., Chun, K.H., Jeon, J.Y., Han, S.J., Kim, D.J., ... Lee, K.W. (2018). Metformin reduces the risk of cancer in patients with type 2 diabetes: An analysis based on the Korean National Diabetes Program Cohort. *Medicine*, 97 (8).
24. Lakka, H., Laaksonen, D.E., & Lakka, T.A. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288 (21), 2709-2716. doi:10.1001/jama.288.21.2709
25. Leone, A., Di Gennaro, E., Bruzzese, F., Avallone, A., & Budillon, A. (2014). *New perspective for an old antidiabetic drug: Metformin as anticancer agent.* Zappia, V., Panico, S., Russo, G., Budillon, A., Della Ragione, F. (Eds.). *Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research*, 159. Springer, Berlin, Heidelberg.
26. Martino, F., Pannarale, G., & Puddu, P. (2015). Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 19 (22), 4324-4331.
27. Reaven, G.M. (2001). *Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited.* Jefferson, L.S., Cherrington, A.D. (Eds.). *Handbook of Physiology, The Endocrine System, Vol II, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism.* New York, NY: Oxford University Press; 2001.
28. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, (12), 1595-1988
29. Singh, A.K. (2013). Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 22 (2), 198-203.
30. Stumvoll, M., Nurjhan, N., & Perriello, G. (1995). Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.*, 333-554.
31. (2006). *The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome.* International Diabetes Federation. Belgium.
32. Tsunoda, F. Fenofibrate, Asztalos, I.B., & Horvath, K.V. (2016). HDL, and Cardiovascular Disease in Type-2 Diabetes: The DAIS Trial. *Atherosclerosis*. 247, 35-39.
33. Turner, R.C. (1998). The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care*, 21, 35-38.
34. (1998). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, 352 (9131), 854-865.
35. 1998. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 352 (9131), 837-853.
36. Valensi, P. (2004). *All in one.* Monde Moderne (France).

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї**

37. Vishram, J.K., Borglykke, A., & Andreasen, A. (2014) Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its compo-

nents in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*, 9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ДОЛГИЙ ПУТЬ ЭВОЛЮЦИИ – ОТ ПОЛНОГО ОТРИЦАНИЯ ДО ВСЕМИРНОГО ПРИЗНАНИЯ ПРОБЛЕМЫ**

**©О. О. Бондаренко, М. И. Сорочка**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**РЕЗЮМЕ.** В последние годы отчетливо наблюдается рост распространенности ожирения, сахарного диабета 2 типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также активно обсуждается вопрос увеличения доли общей заболеваемости человечества хроническими неинфекционными заболеваниями. Метаболический синдром (МС) является одной из основных проблем в области здравоохранения XXI века. Эта «болезнь цивилизации», в развитии которой участвует урбанизация, изменение образа жизни, связанное с гиподинамией, нерациональным питанием, повышением калорийности пищевых продуктов и ростом стрессовых нагрузок, особое внимание привлекает в связи с прогрессивной тенденцией к «омоложению» населения с данной патологией. Несмотря на наличие большого количества литературных данных и результатов клинических исследований в этом направлении, показатели смертности от сердечно-сосудистых осложнений у лиц с МС остаются высокими, что также свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы, а также поиска решения вопросов, касающихся его раннего выявления и профилактики. В статье проанализированы литературные данные по истории, распространенности, клинико-патогенетических особенностях компонентов метаболического синдрома, обсуждаются практические аспекты выявления и его лечения, включая критерии диагностики, группы риска, особенности клинических проявлений, целевые уровни основных его компонентов и схемы медикаментозной коррекции, доказана актуальность углубленного изучения.

Неправильный образ жизни (гиподинамия, нерациональное питание, стрессы), низкая частота диагностики данного заболевания клиницистами и глобальный рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа делают актуальной проблему всестороннего изучения метаболического синдрома, установления клинико-патогенетических особенностей кластеров данного заболевания, а также разработку на основе этого алгоритмов ведения пациентов с МС с учетом коморбидных состояний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром; критерии диагностики; факторы риска; лечение метаболического синдрома; метформин.

## **METABOLIC SYNDROME: A LONG WAY OF EVOLUTION – FROM A FULL DENIAL TO A WORLDWIDE ACCEPTANCE PROBLEM**

**©O. O. Bondarenko, M. I. Sorochka**

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

**SUMMARY.** In recent years, there has been a marked increase in the prevalence of obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Also, the problem of average increasing proportion of the total incidence of humanity with chronic non-infectious diseases is often discussed. Metabolic syndrome (MS) is one of the major problems in the healthcare industry of the XXI century. This "disease of civilization", in the development of which involves urbanization, modification of the way of life, associated with hypodynamia, inappropriate nutrition, increased caloric content of food products and increased stress, is determined not only by considerable spread, but also by the progressive tendency towards "rejuvenation" of the population with this pathology. But, despite the presence of a great amount of information and results of medical researches in this field, the level of mortality from cardiovascular complications between patients with metabolic syndrome is still high. This reveals about the necessity for further investigations about metabolic modifications and their influence on different components and searching for key answers for the questions that deal with early detection and prevention of metabolic syndrome in these patients. Literary data about history, prevalence, clinical and pathogenetic features of metabolic syndrome components, the practical aspects of detection and treatment, including criteria for diagnosis, risk groups, target levels of its main components and drug correction, the relevance of in-depth study are analyzed and discussed in this article.

Incorrect lifestyle (hypodynamia, inappropriate nutrition, stress), low frequency in the diagnosis of this disease by clinicians and global growth in the prevalence of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus type 2 make the actual problem of in-depth study of the comprehensive study of metabolic syndrome, establishment of clinical and pathogenetic features of the clusters of this disease, and development algorithms of treating patients with MS and comorbid states.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome; diagnostic criteria; risk factors; treatment of metabolic syndrome; metformin.

Отримано 02.08.2018