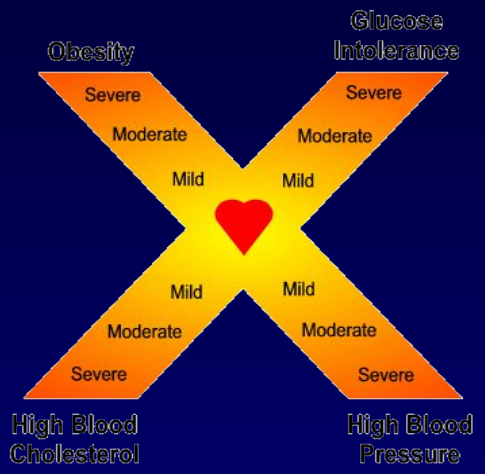
Взаимосвязь метаболического синдрома и риска тромбоза



Ганс П. Колер, доктор медицины, член Американской Коллегии терапевтов,
Профессор, Генеральный секретарь Международного общества терапевтов

Департамент медицины,
Спитл Нетц Госпиталь Берна и Департамент гематологии,
Лаборатории исследования гемостаза, Университет Берна,
Швейцария

RESEARCH ARTICLE Open Access

Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes

Oleg Sidorenkov[1*], Odd Nilssen[1], Andrej M Grjibovski[1,2,3]

BMC Public Health 2010, **10**:582

Метаболический синдром **(MetS)** – это совокупность 4 основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний:
ожирение, **резистентность к инсулину** (гипергликемия), **артериальная гипертония**
и **дислипидемия,** когда ожирение и резистентность к инсулину являются основными элементами.

-Другие важные характеристики MetS включают неспецифичное воспаление эндотелиальную дисфункцию, **гипероагуляцию плазмы** и атеросклероз.

-В России высока смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

RESEARCH ARTICLE Open Access

Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes

Oleg Sidorenkov[1*], Odd Nilssen[1], Andrej M Grjibovski[1,2,3]

Результаты:
возраст, GGT сыворотки (гамма-глутамилтрансфераза), С-реактивный белок и соотношение АСТ (аспартатаминотрансфераза)
и АЛТ (аланин-аминотрансфераза) связаны с MetS у обоих полов и с курением у мужчин.

Связь MetS и смертности:
-Удар
- Инфаркт миокарда

Определение
Синдром резистентности к инсулину

Определение: «Синдром резистентности к инсулину» – группа симптомов и признаков, которые склонны группироваться. У людей с Данным синдромом повышен риск диабета, заболеваний сердца, удара. Признаки включают абдоминальное ожирение ("belly fat"), высокое давление, высокий уровень триглицеридов, низкий - ЛВП, повышение концентрации глюкозы в крови.

Частота возникновения синдрома растет. Около 10% молодых людей имеют клиническую картину, но эта цифра растет до 40% у людей старше 60 в США.

Известен под различными названиями:

- Синдром X

- Метаболический синдром

- Синдром Ривена

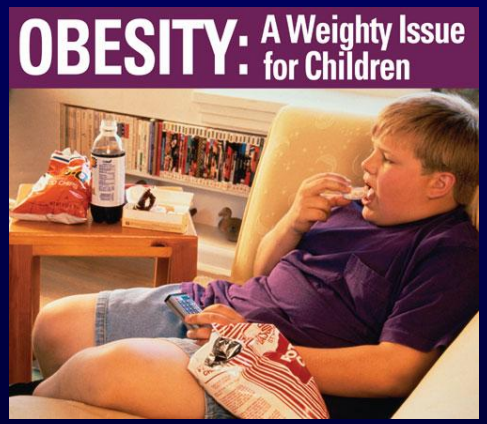
От резистентности к инсулину к диабету 2 типа

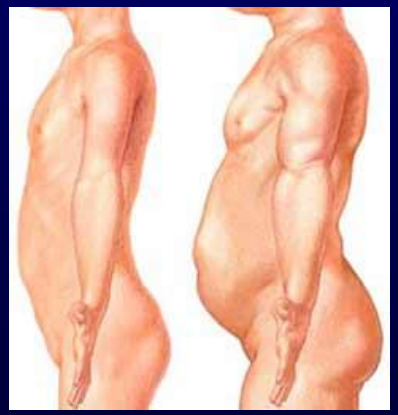
Резистентность к инсулину (IR)

Начинается в молодом возрасте….

Диабет 2 типа

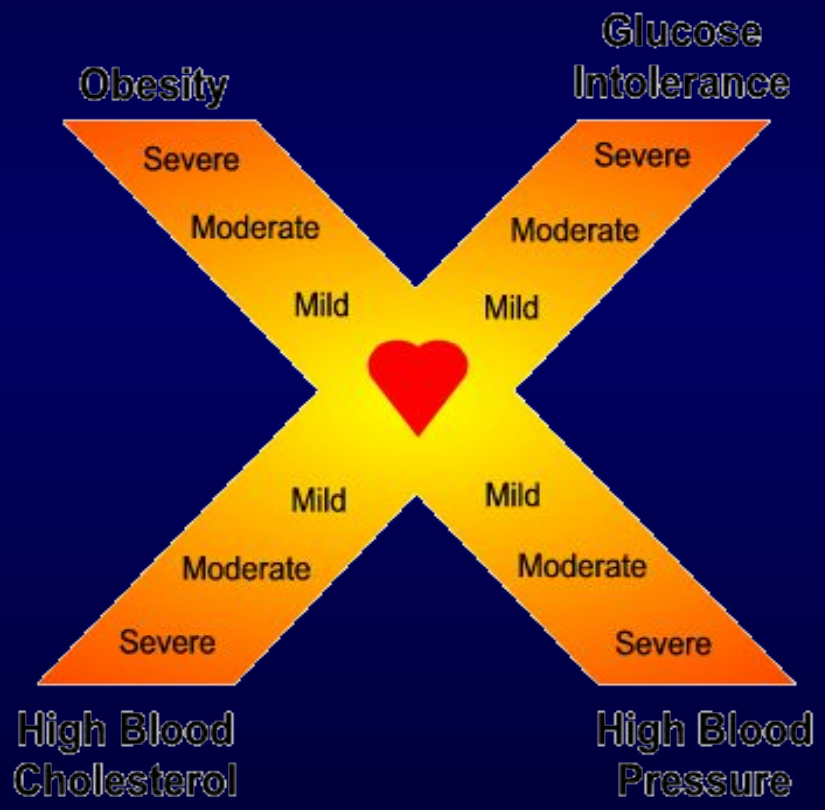
Результат IR….

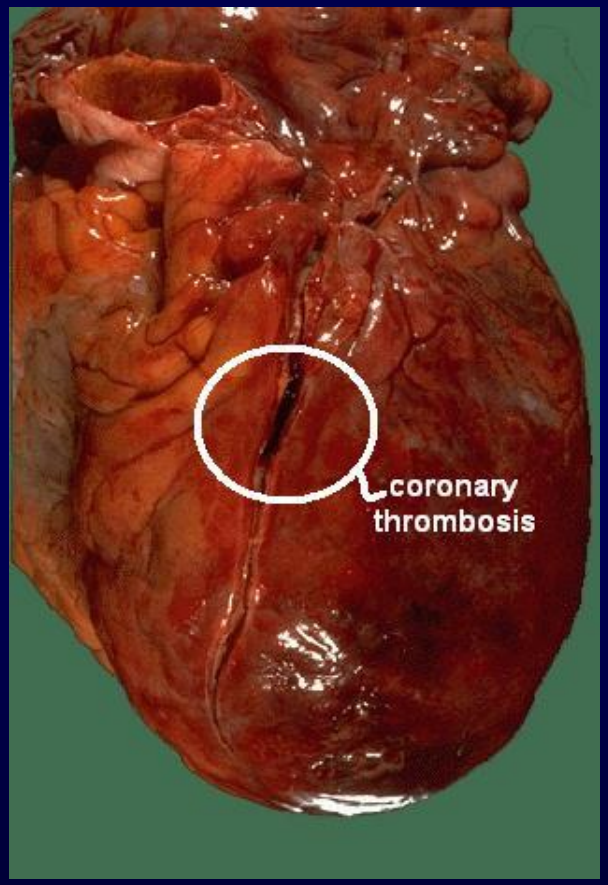




Цель лекции:

Понять связь между метаболическим синдромом, диабетом и повышением риса сердечно-сосудистых заболеваний

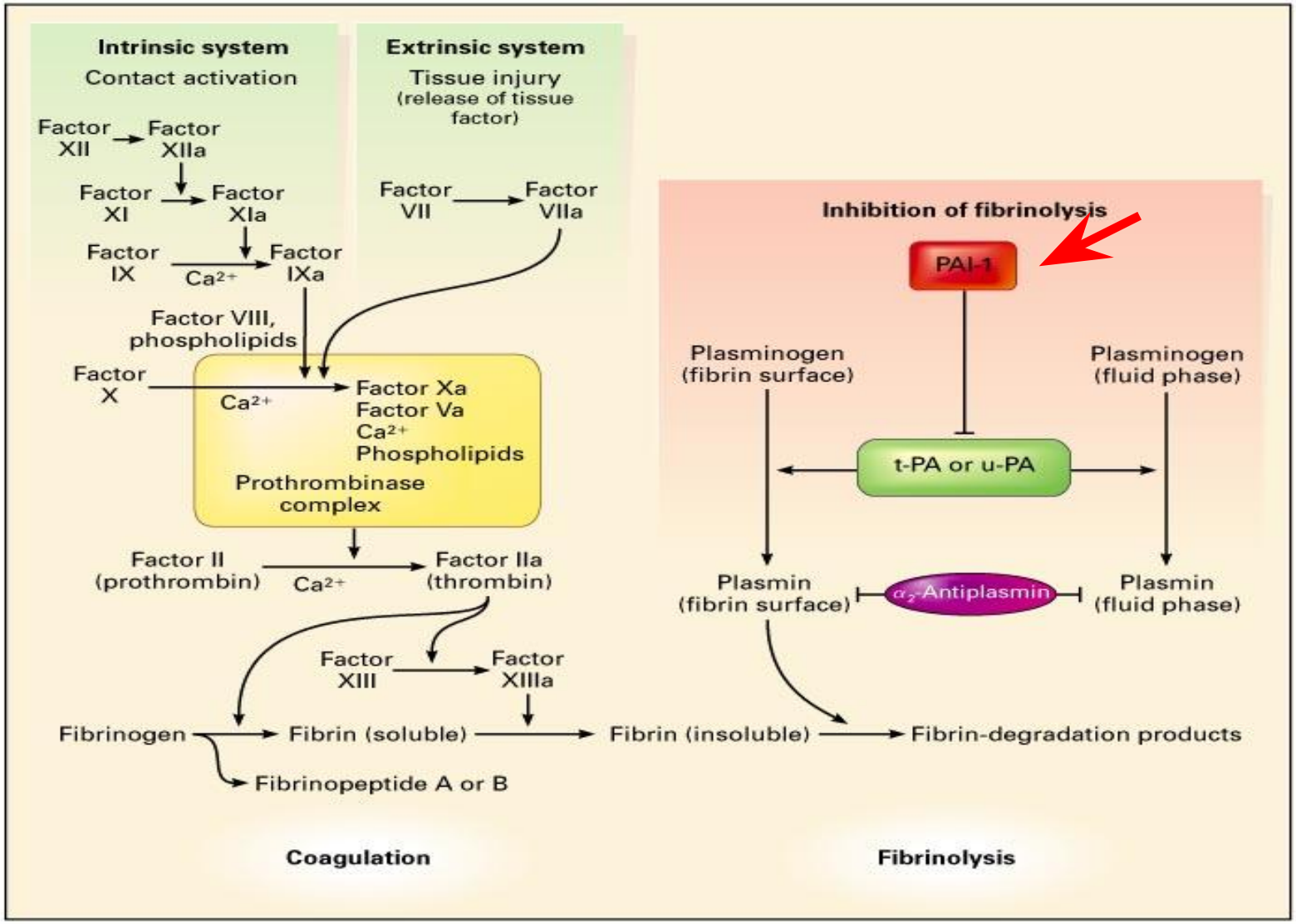




Риск атероматоза

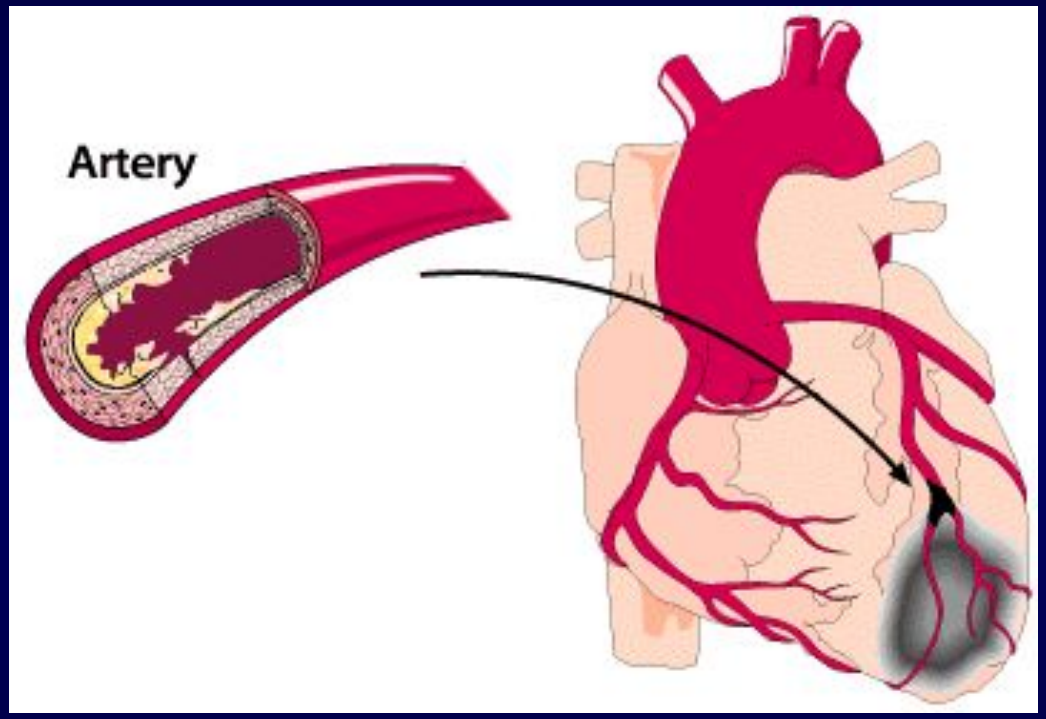
Риск атеро<u>тромбоза</u>

Коагуляция и фибринолиз



Kohler et al. N Engl J Med 342:1792-1801, 2000

Коагуляция и сердечно-сосудистые заболевания



Изучение антигена заболевания ⇒ проспективные исследования

Northwick Park Heart Study

-увеличение риска инфаркта миокарда (MI) / CAD смертность

-Фактор VII:C
-Фибриноген

Physician Health Study

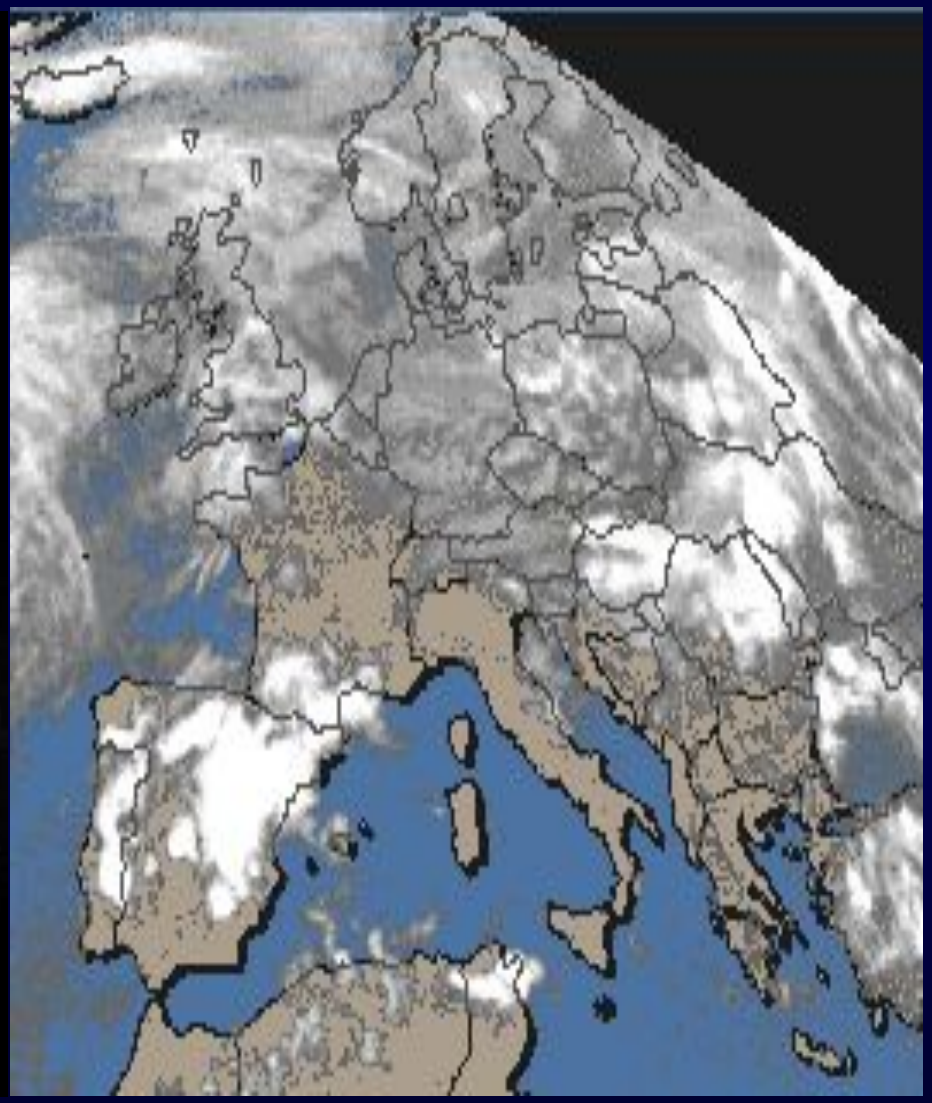
- увеличение риска MI

-t-PA –антиген
-PAI-1 –антиген

Lancet. 1993, 30;342(8879):1076-9

Lancet. 1993, 8;341(8854):1165-8

Взаимодействие генов и окружающей среды



Взаимодействие генов и окружающей среды

Гены

Гены
Питание
Образ жизни

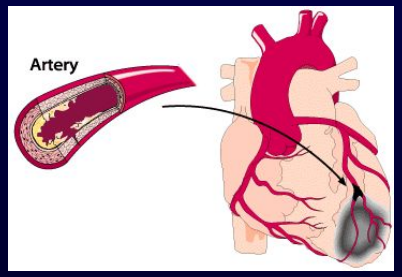
Атеросклероз

Липиды / Коагуляция

Коронарные бляшки

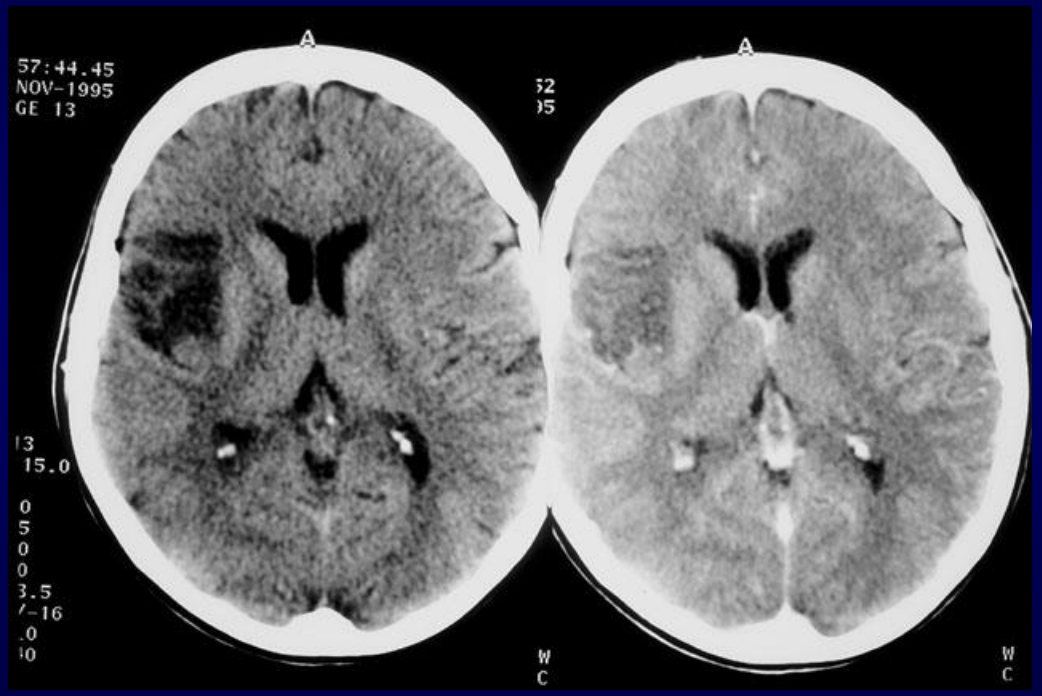
Коронарный тромбоз

Инфаркт миокарда



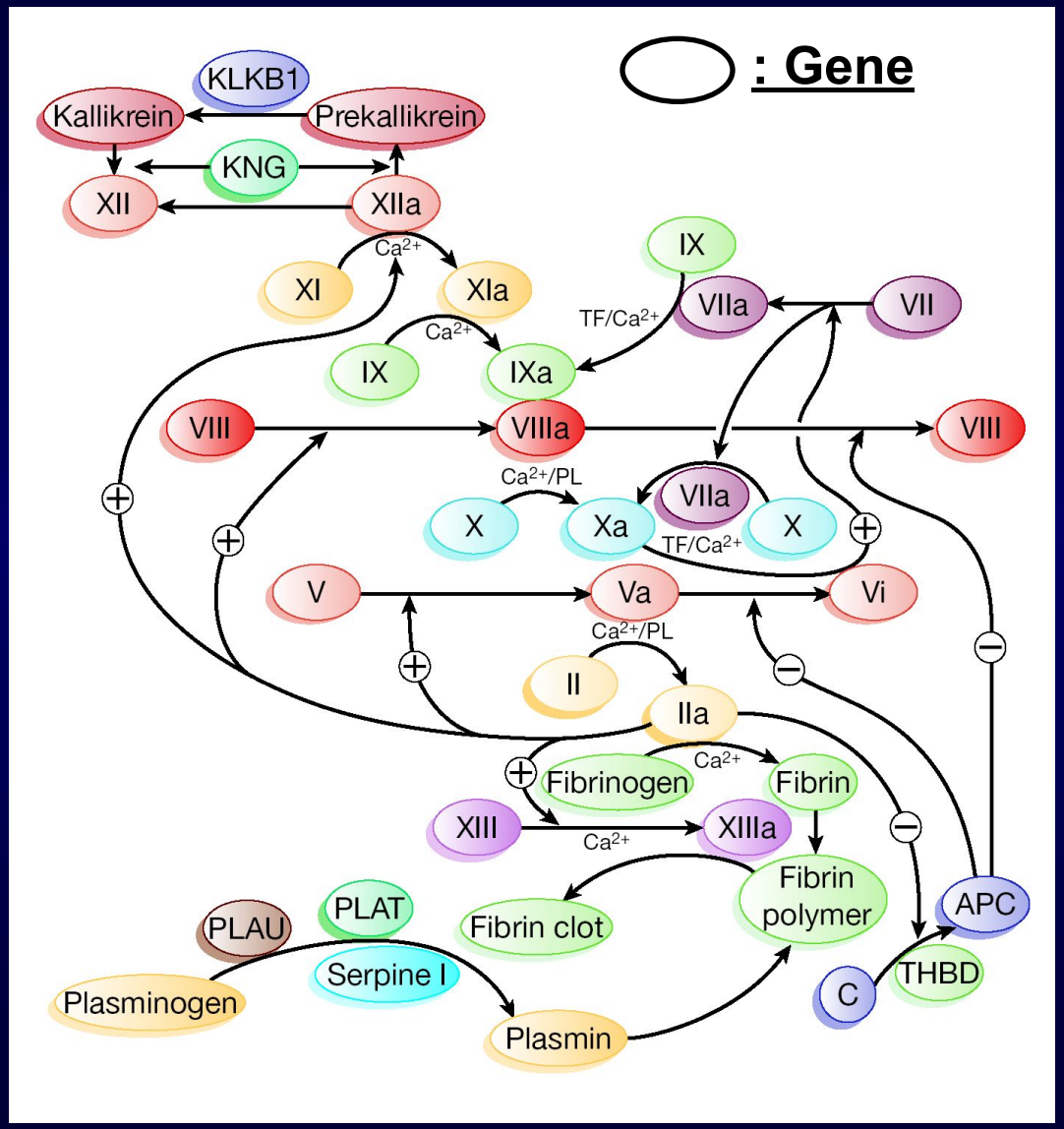
Распростаненные болезни ⇒ общие генетические факторы риска

ИБС

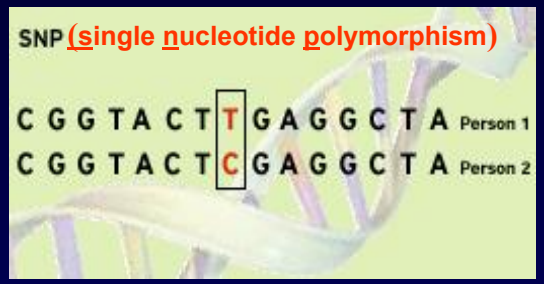


Удар

Индивидуальный риск: генетика и коагуляция



Carlson CS et al. Nature 429:446, 2004



-высокая чачтота аллелей
-влияние на уровни Ag
-влияние на функции протеинс

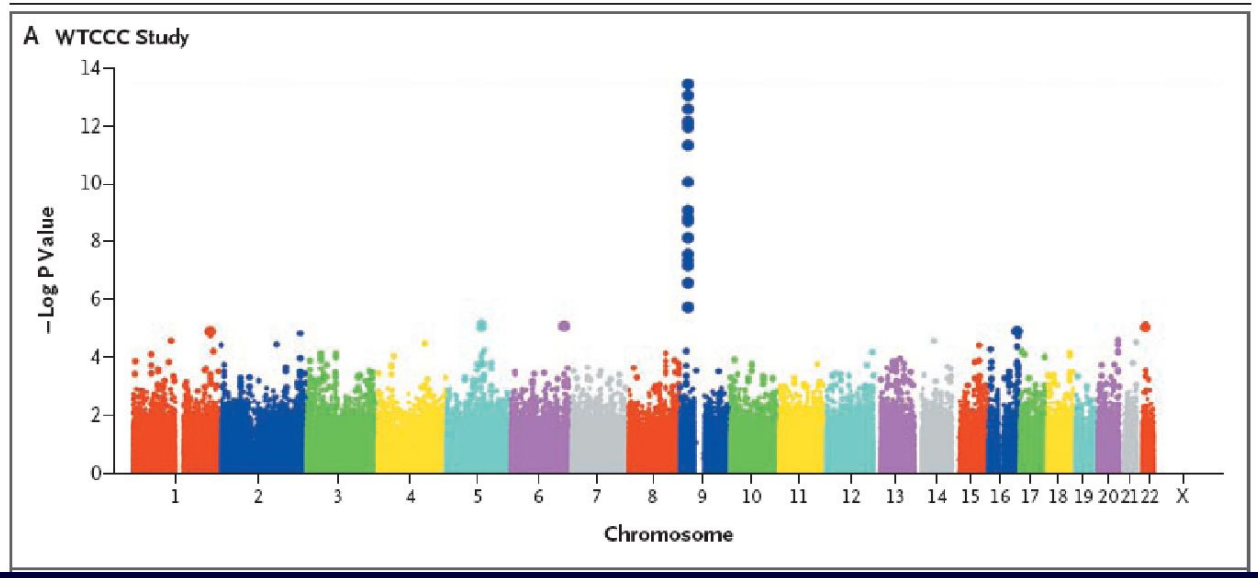
Риск для ССС↑↓

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 2, 2007 VOL. 357 NO. 5

Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease

Nilesh J. Samani, F.Med.Sci., Jeanette Erdmann, Ph.D., Alistair S. Hall, F.R.C.P., Christian Hengstenberg, M.D., Massimo Mangino, Ph.D., Bjoern Mayer, M.D., Richard J. Dixon, Ph.D., Thomas Meitinger, M.D., Peter Braund, M.Sc., H.-Erich Wichmann, M.D., Jennifer H. Barrett, Ph.D., Inke R. König, Ph.D., Suzanne E. Stevens, M.Sc., Silke Szymczak, M.Sc., David-Alexandre Tregouet, Ph.D., Mark M. Iles, Ph.D., Friedrich Pahlke, M.Sc., Helen Pollard, M.Sc., Wolfgang Lieb, M.D., Francois Cambien, M.D., Marcus Fischer, M.D., Willem Ouwehand, F.R.C.Path., Stefan Blankenberg, M.D., Anthony J. Balmforth, Ph.D., Andrea Baessler, M.D., Stephen G. Ball, F.R.C.P., Tim M. Strom, M.D., Ingrid Brænne, M.Sc., Christian Gieger, Ph.D., Panos Deloukas, Ph.D., Martin D. Tobin, M.F.P.H.M., Andreas Ziegler, Ph.D., John R. Thompson, Ph.D., and Heribert Schunkert, M.D., for the WTCCC and the Cardiogenics Consortium*



Проанализировано 377`857 единичных нуклеотидных полиморфизмов!!!

Нет **<u>одного</u>** специфического генетического фактора риска (генетической варианты) инфаркта миокарда

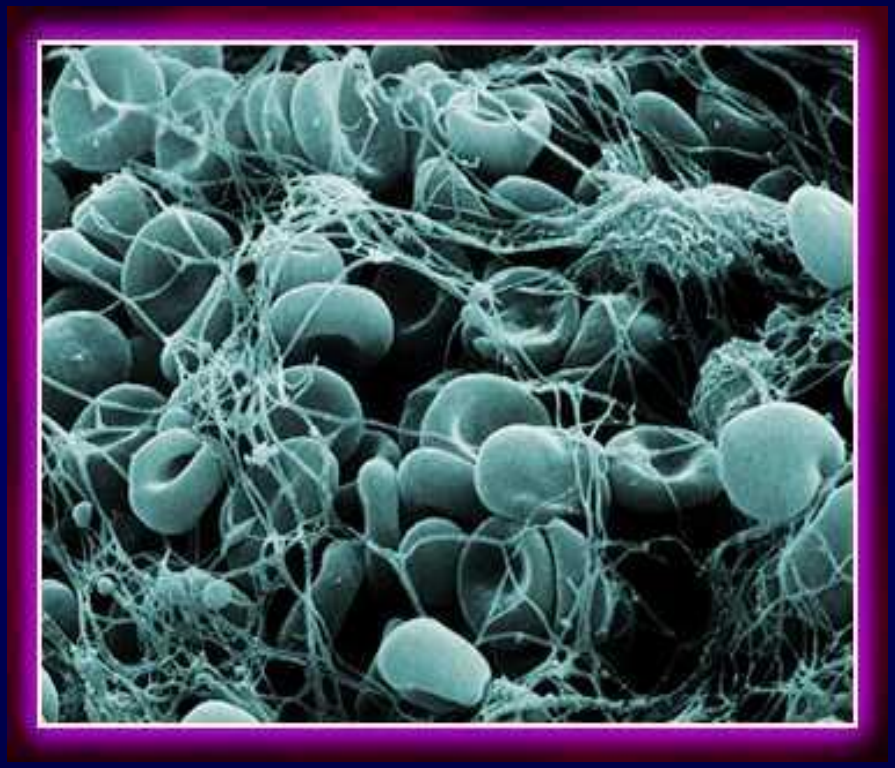
Генетический полиморфизм

Образ жизни
Окружающая среда
Питание

Синдром устойчивости к инсулину

ИБС: вовлечены *множественные* факторы риска

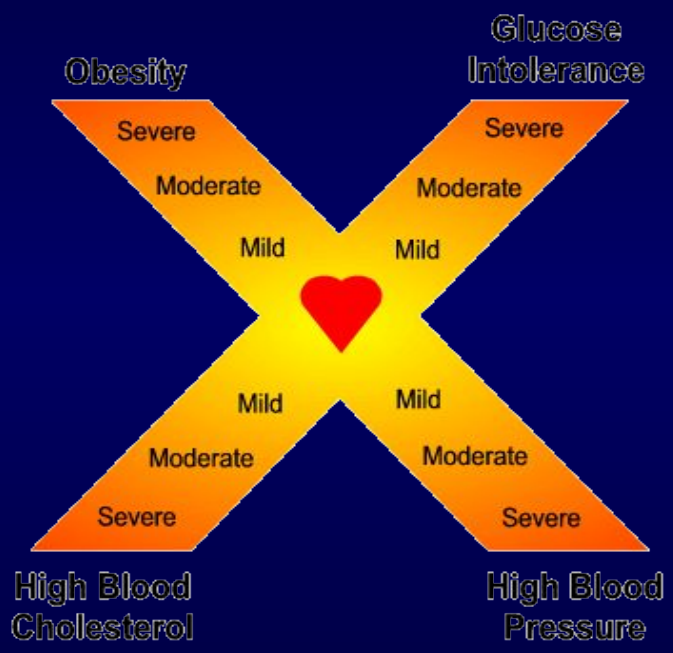
Гиперкоагуляция и метаболический синдром



Механизм ?

Риск атеро**матоза**

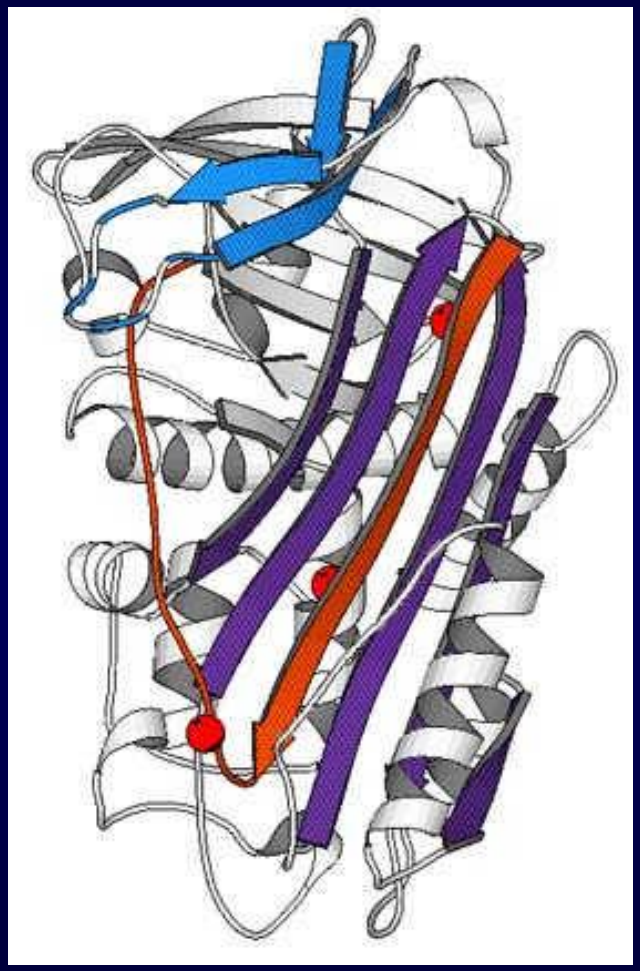
Риск атеро**тромбоза**



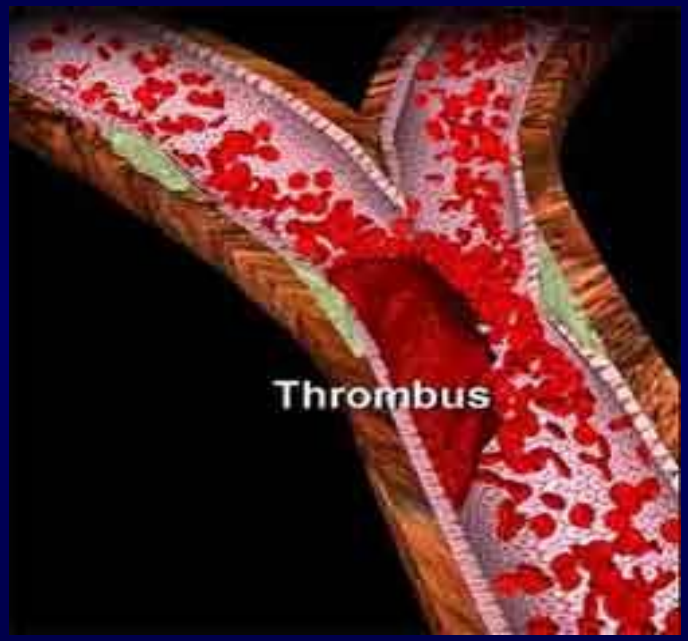
??

Почему метаболические факторы риска, такие как холестерин или ожирение, увеличивают риск атеро**тромбоза**?

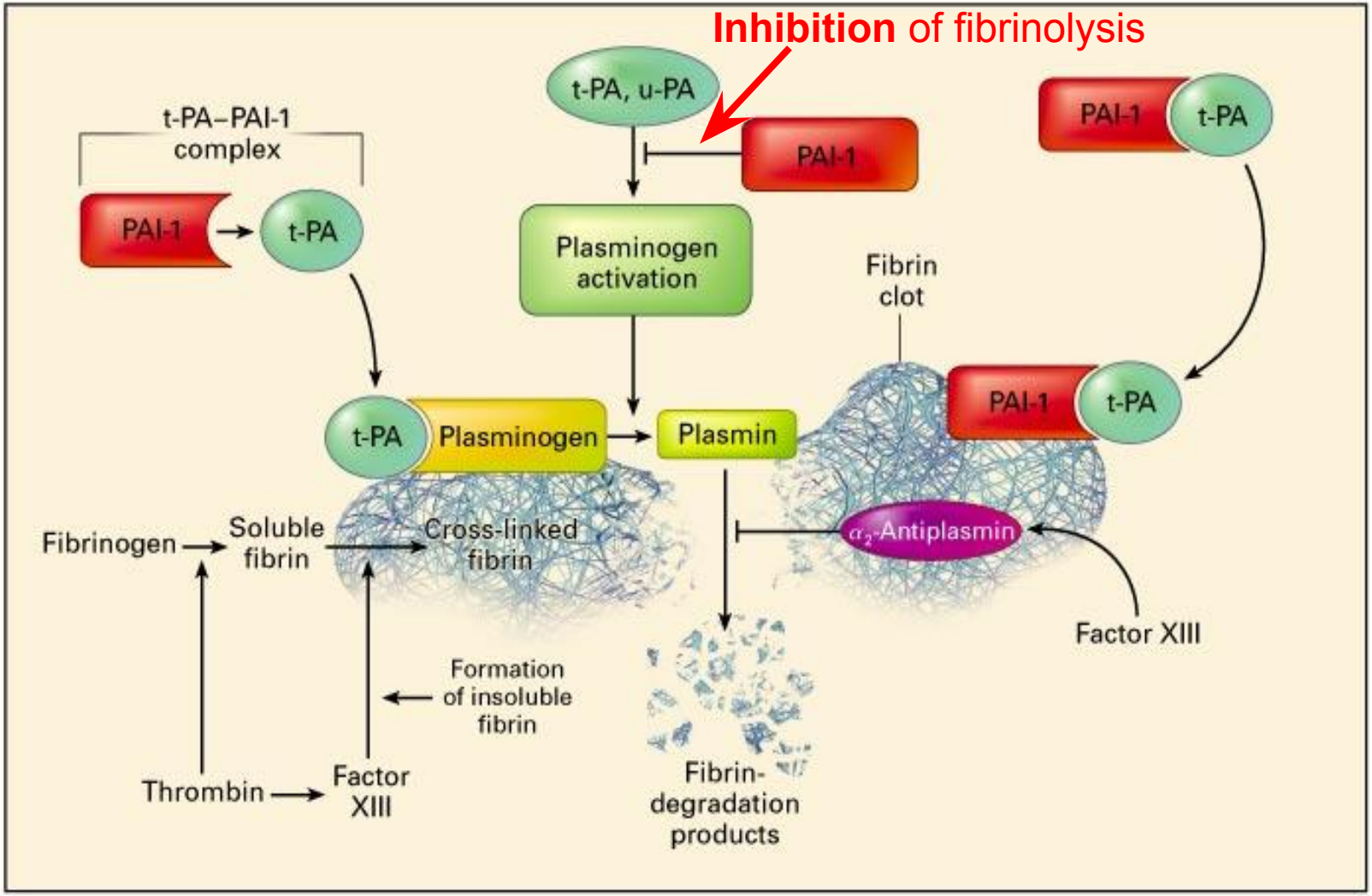
Ингибитор 1 активатора плазминогена **(PAI-1):**
Важный маркер резисентности к инсулину!!



?

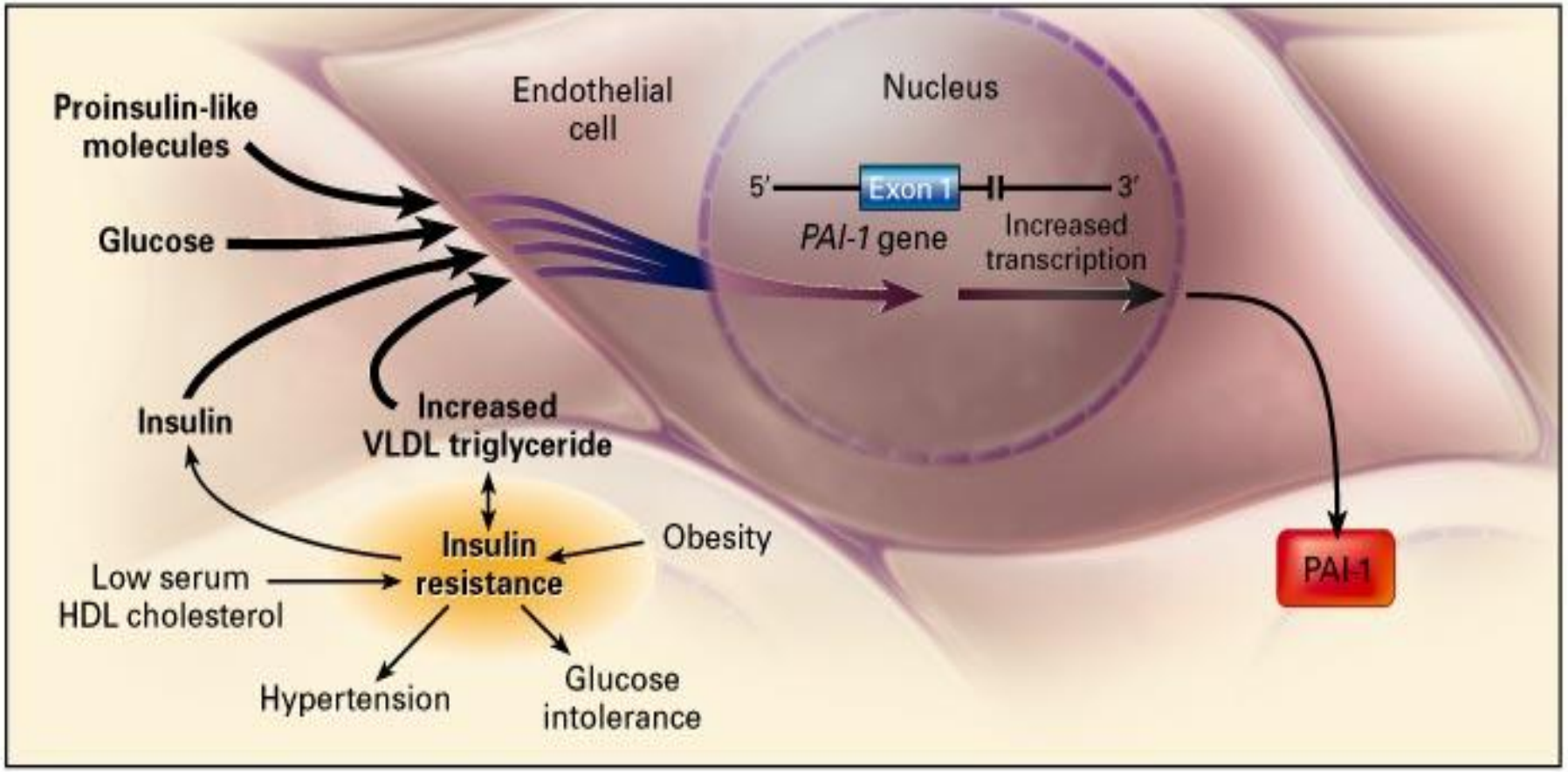


Ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1)



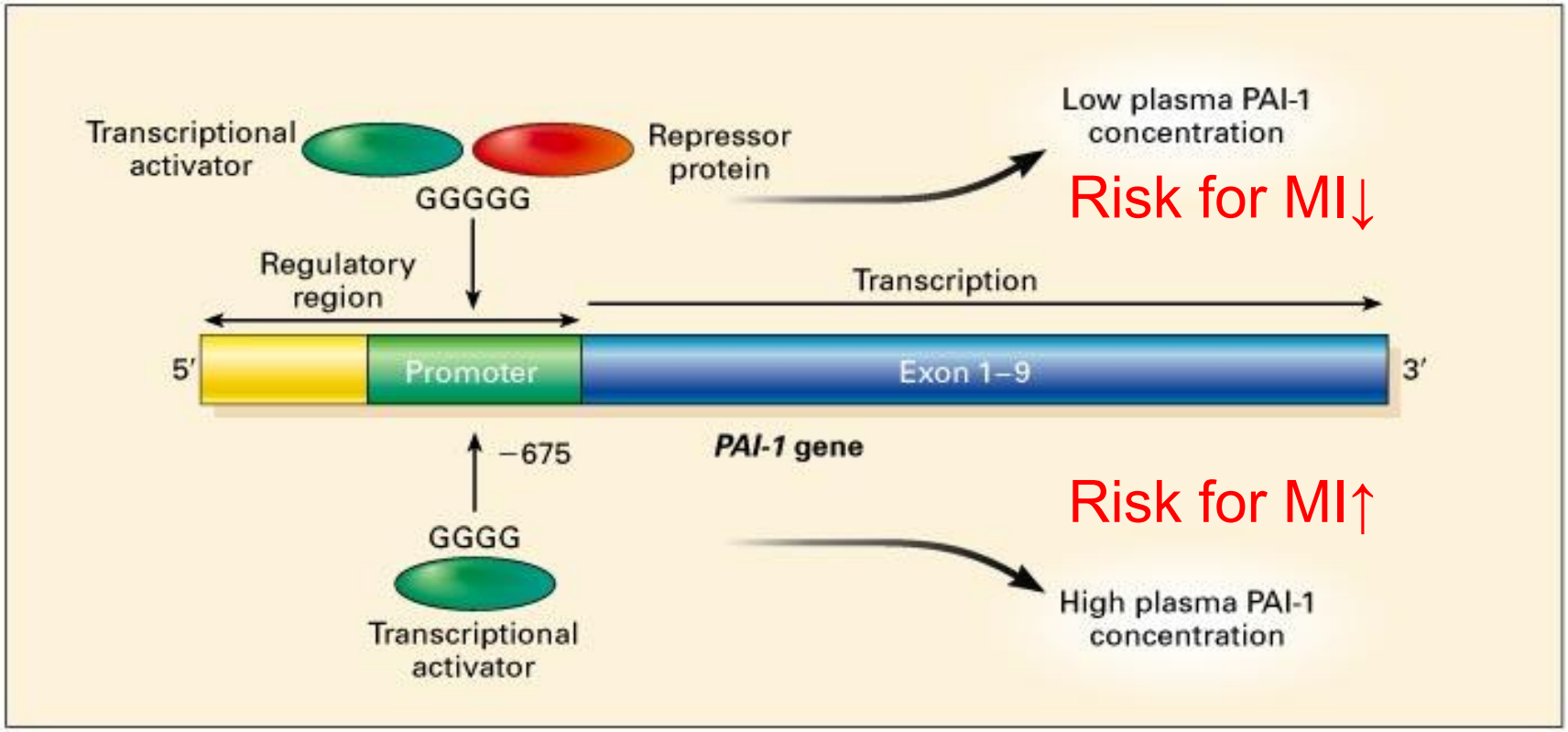
Kohler et al. N Engl J Med 342:1792-1801, 2000

Связь между коагуляцией и метаболичесими факторами риска: **PAI-1**



Kohler et al. N Engl J Med 342:1792-1801, 2000

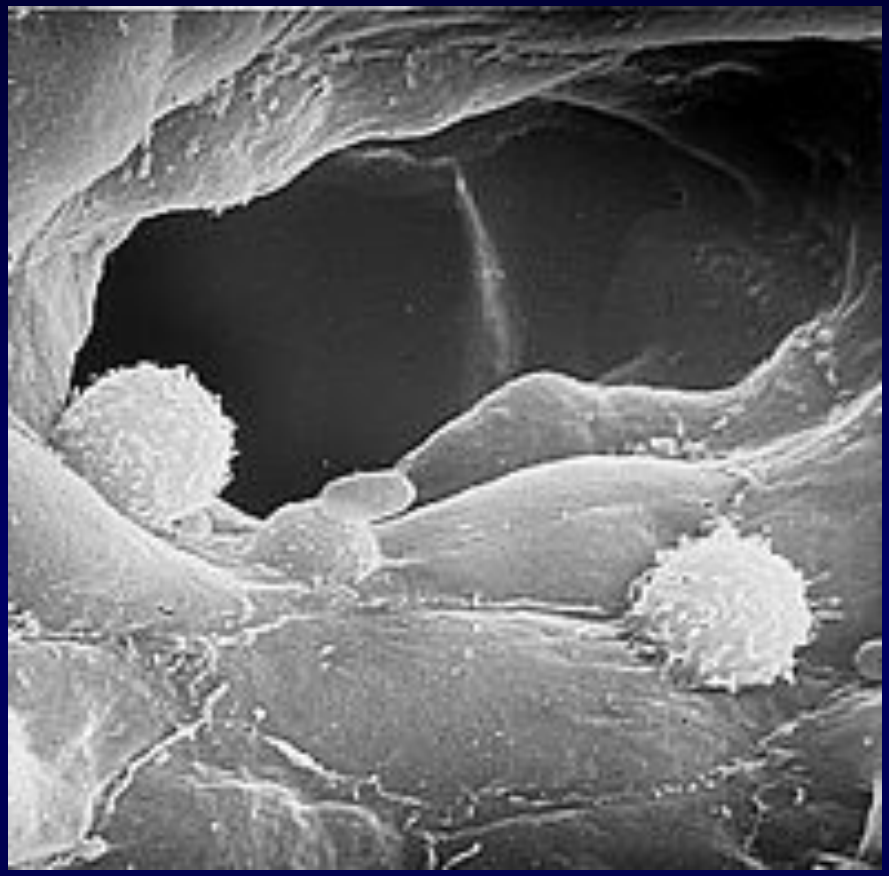
PAI-1 4G/5G Полиморфизм



Kohler et al. N Engl J Med 342:1792-1801, 2000

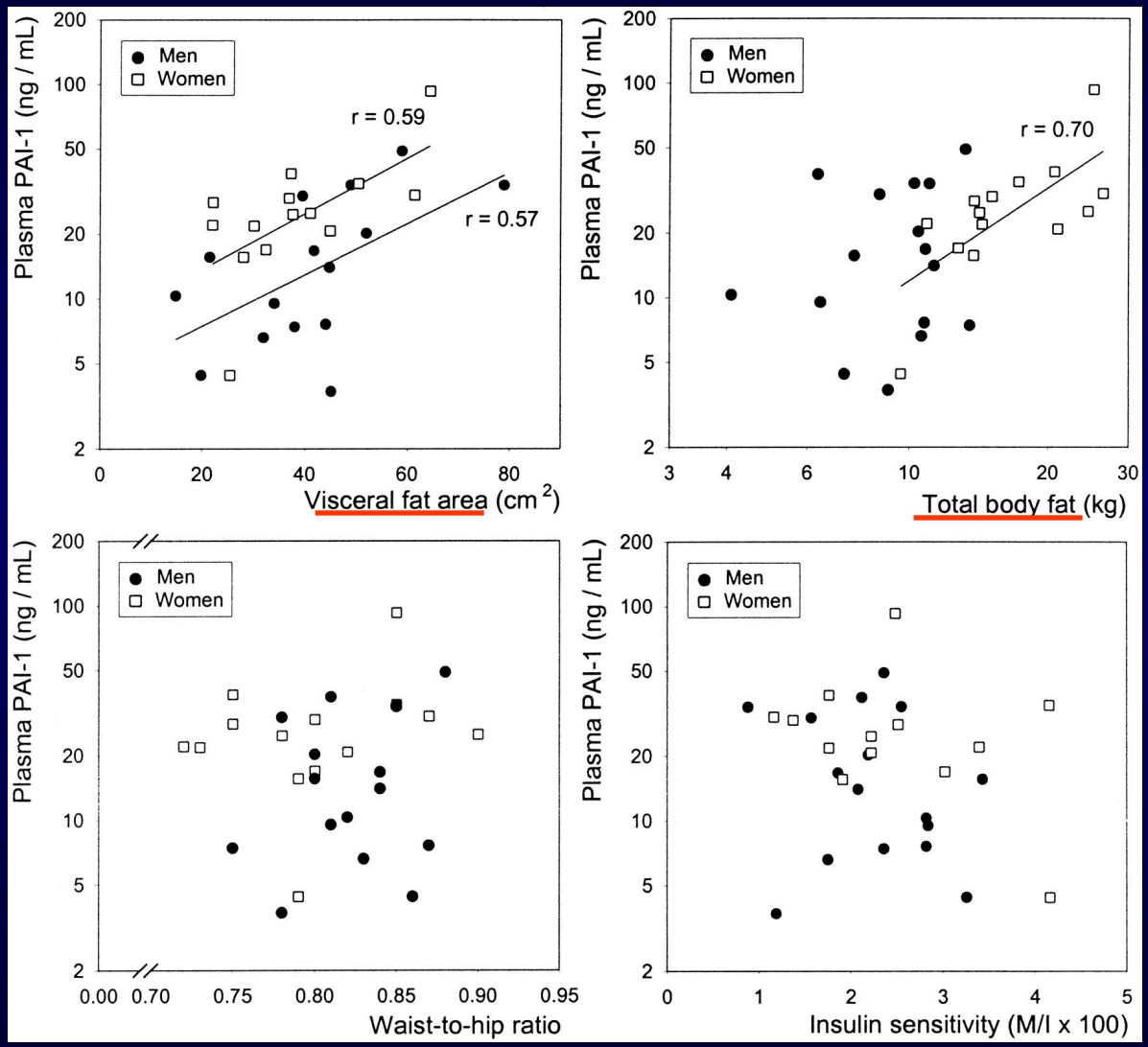
Распространенный генетический полиморфиизм PAI-1 участка гена –промоутера влияет на уровень PAI-1 плазмы

Образование PAI-1



-эндотелиальные клетки
-клетки стромы, адипоциты
-остеобластные клетки
-гладкомышечные клетки сосудов
-моноциты/макрофаги.....

Корреляция между областью висцерального жира (MRI техника) И уровнем PAI-I плазмы

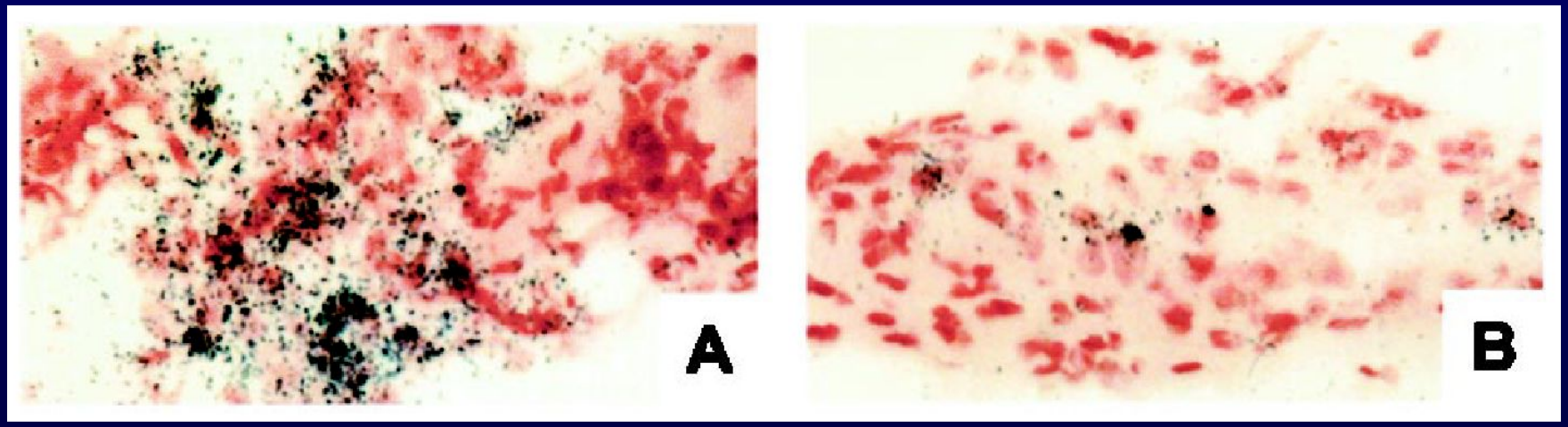


Giltay et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:1716-1722

MRI:
«магнитно-резонансная визуализация."

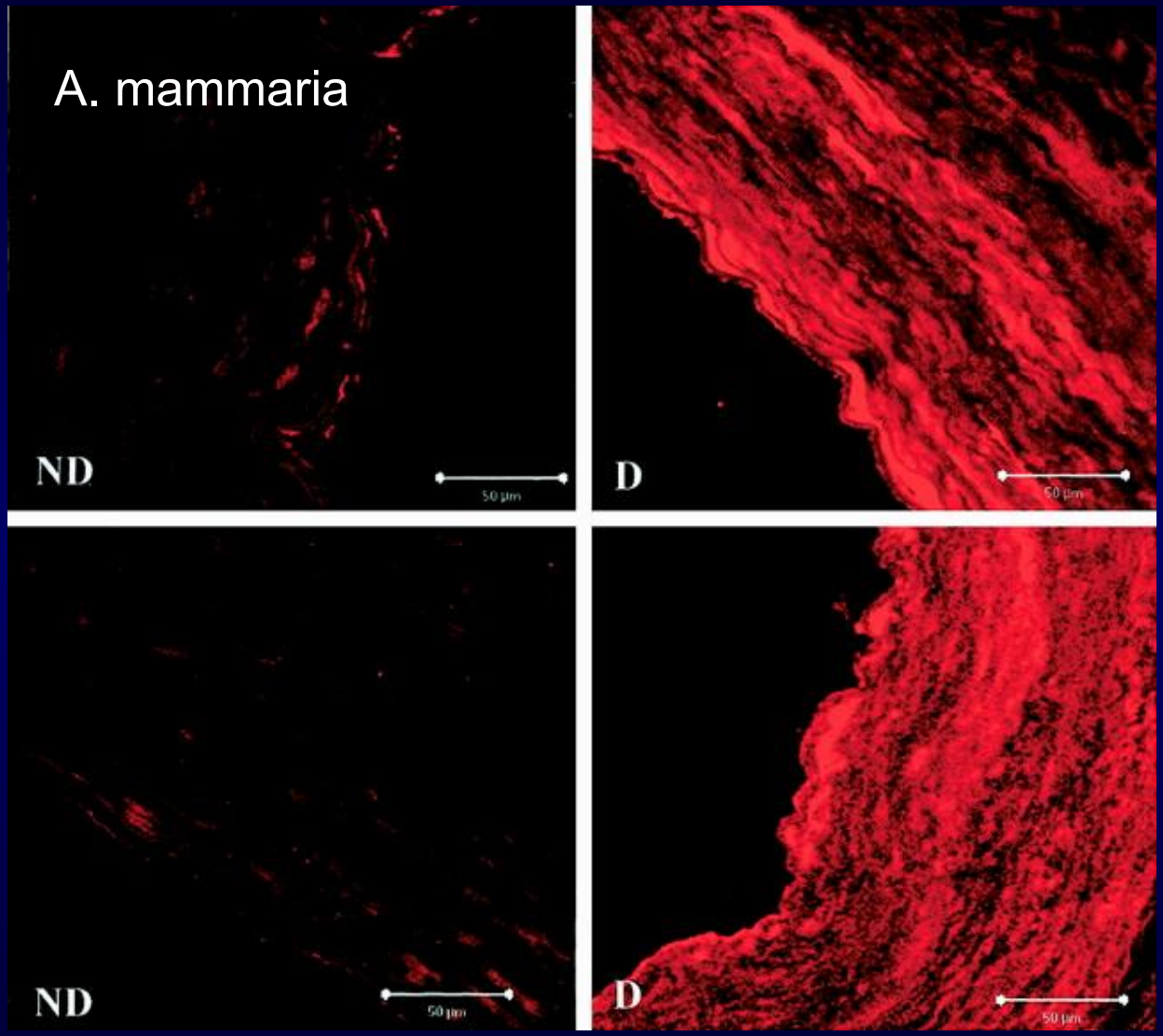
PAI-1 в висцеральной (A) и подкожной (B) жировой ткани

Субъекты с индексом массы тела (BMI) 41±6.3 кг/м^2



Bastelica et al. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002;22:173

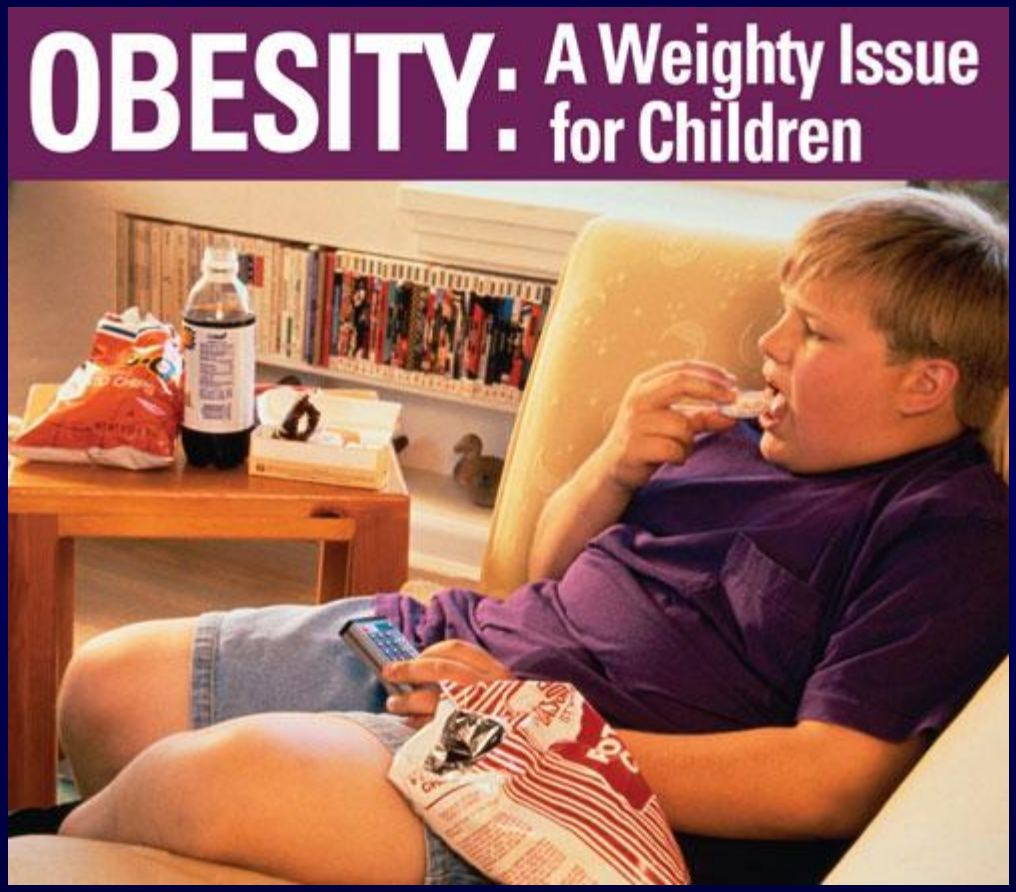
PAI-1 в стенке артерии при диабете 2 типа



Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;8:1378-82

Устойчивость инсулину начинается рано.....

ОЖИРЕНИЕ: Весомая проблема для детей



Уровень PAI-1 плазмы у детей с ожирением

Table 1 Clinical data on the obese and control groups of children

	Obese (n=102)	Controls (n=105)	Statistical significance
Sex ratio (male/female)	66/36	76/29	NS
Age (y)	9.9±2.3	10.0±3.2	NS
BMI (kg/m^2)	28.4±3.3	19.3±2.9	$p<0.001$
Height (cm)	144.2±13.7	144.0±18.8	NS
Weight (kg)	60.5±16.9	39.7±13.5	$p<0.001$

BMI (body mass index)

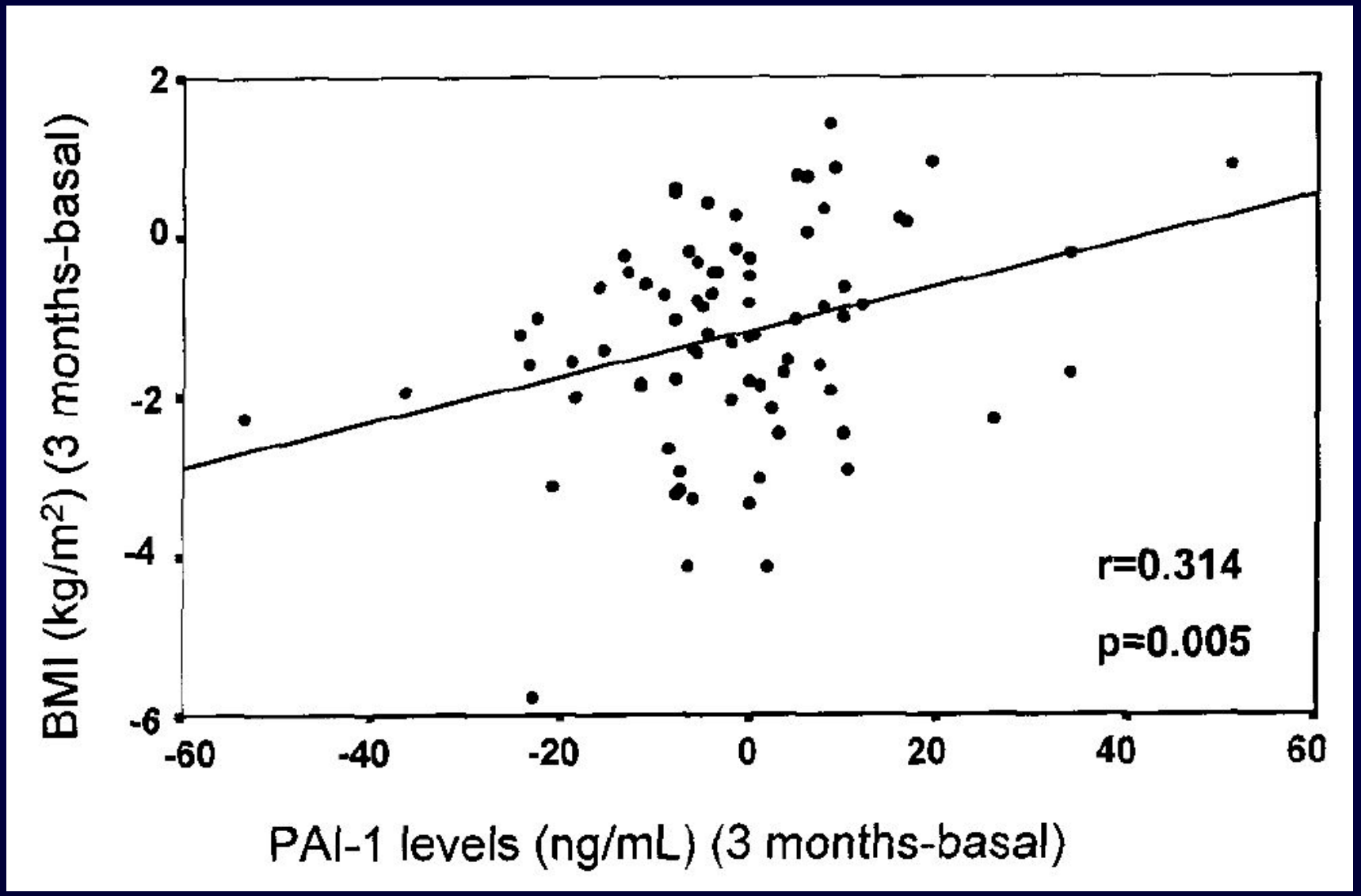
The values are expressed as mean ± SD

Estelles A et al. Thromb Haemost. 2001 Aug;86(2):647-52

Table 2 Glucose and lipid metabolism and fibrinolytic parameters in groups of children

	Obese (n=102)	Controls (n=105)	Statistical significance
Glucose (mmol/L)	4.36±0.57	4.53±0.40	NS
Insulin (μU/mL)	15.2±7.4	10.0±3.7	p<0.01
Total cholesterol (mmol/L)	4.37±0.79	4.24±0.67	NS
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.25±0.28	1.36±0.29	p<0.01
LDL- cholesterol (mmol/L)	2.69±0.70	2.57±0.69	NS
VLDL-cholesterol (mmol/L)	0.41±0.24	0.39±0.47	NS
Apo B/A_1	0.63±0.19	0.55±0.15	p<0.01
Triglycerides (mmol/L)	0.90±0.51	0.70±0.30	p<0.01
Lipoprotein(a) (mg/dL)	11.5±9.7	9.0±9.4	NS
	9 (0.1-40)	5(0.1-38)	
ELT(min)	217 ±53	129±55	p<0.001
PAI-1 ag (ng/mL)	28±14	14±9	p<0.001
PAI-1 act (U/mL)	22±11	8±8	p<0.001
t-PA ag (ng/ml)	7±3	5±1	p<0.001
Fibrinogen (g/L)	3.08±0.56	2.56±0.50	p<0.001

Корреляция между BMI и PAI-1



Синдром резистентности к инсулину

Выводы 1

Риск атероматоза

-Гиперинсулинемия
-Непереносимость глюкозы
-Гипертония
-Висцеральное ожирение
-VLDL триглицерид ↑
-HDL холестерол ↓
-Гиперхолистеринемия

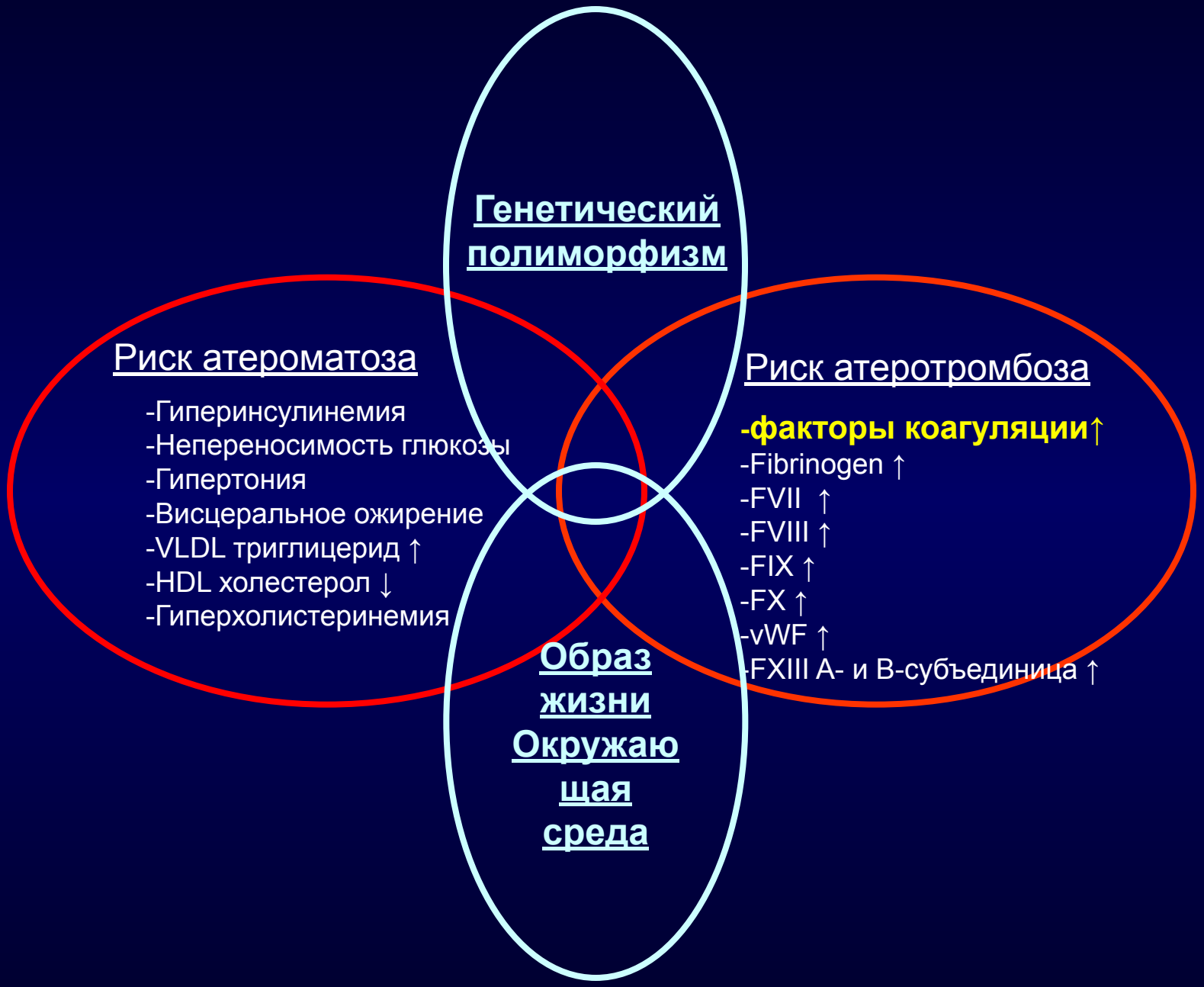
Риск атероматоза

--Гиперинсулинемия
-Непереносимость глюкозы
-Гипертония
-Висцеральное ожирение
-VLDL триглицерид ↑
-HDL холестерол ↓
-Гиперхолистеринемия

Риск атеротромбоза

-PAI-1 ↑
-фибриноген ↑
-FVII ↑
-FVIII ↑
-FIX ↑
-FX ↑
-vWF ↑
-FXIII ↑

Генетический полиморфизм
Риск атероматоза
-Гиперинсулинемия
-Непереносимость глюкозы
-Гипертония
-Висцеральное ожирение
-VLDL триглицерид ↑
-HDL холестерол ↓
-Гиперхолистеринемия
Риск атеротромбоза
-факторы коагуляции↑
-Fibrinogen ↑
-FVII ↑
-FVIII ↑
-FIX ↑
-PAI-1 ↑
-vWF ↑
-FXIII A- и B-субъединица ↑


Генетический полиморфизм
Риск атероматоза
-Гиперинсулинемия
-Непереносимость глюкозы
-Гипертония
-Висцеральное ожирение
-VLDL триглицерид ↑
-HDL холестерол ↓
-Гиперхолистеринемия
Риск атеротромбоза
-факторы коагуляции↑
-Fibrinogen ↑
-FVII ↑
-FVIII ↑
-FIX ↑
-FX ↑
-vWF ↑
-FXIII A- и B-субъединица ↑
Образ жизни
Окружающая среда

Синдром резистентности к инсулину (IRS)

Выводы 2

-Риск атеротромботического сосредоточения возникает также в связи с резистентностью к инсулину (не только атероматозный риск, такой как гипертония, гиперлипидемия и т.д.)

-Фибринолиз подавляется возросшим PAI-1

-PAI-1 важный маркер резистентности инсулину

-Существуют прямые молекулярные биологические связи между метаболическими факторами риска и коагуляцией и синдромом резистентности к инсулину

-Некоторые факторы свертываемости связаны с синдромом резистентности к инсулину, не только PAI-1

Спасибо за внимание!