

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Н.А. МИРЗАХМЕДОВА

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, г. Ташкент

МENOПАУЗАДАГИ АЁЛЛАРДА УГЛЕВОД ВА ЁГ АЛМАШИНУВИ БУЗИЛИШИНING ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

Н.А. МИРЗАХМЕДОВА

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PATHOGENETIC ASPECTS OF DISORDERS OF CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM IN MENOPAUSAL WOMEN

N.A. MIRZAKHMEDOVA

Tashkent Institute of Advanced Medical, Republic of Uzbekistan, Tashkent

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения более миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. При этом в странах Западной Европы от 20–25% женщин страдают ожирением. Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительность жизни пациентов: с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, синдромом апноэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Но наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа. Риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) значительно возрастает прямо пропорционально индексу массы тела и выраженности дислипидемии. В настоящее время численность больных СД составляет 177 млн. человек, причем 90% больных – пациенты с СД 2 типа. Практически за 20 последних лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. К 2020 году прогнозируется увеличение количества больных до 300 млн. человек. Следует отметить, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [1, 2].

При этом каждый «лишний» килограмм массы тела выше нормы увеличивает риск развития СД вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности: при увеличении массы тела на 5 кг популяционный риск развития СД составляет 27%. Взрослые с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² имеют более чем семикратное увеличение риска развития нарушений углеводного обмена.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что менопауза увеличивает распространенность СД в женской популяции. У женщин старше 45 лет риск развития СД, сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в несколько раз. В Консенсусах Европейских и Российских кардиологов и гинекологов (2007, 2008

г.), на основании данных Фремингемского исследования и крупного наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses Health Study), констатирован серьезный факт: у женщин с СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в период пери- и постменопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. К сожалению, наступление постменопаузы у женщин очень часто сопровождается увеличением массы тела и/или показателей объема талии и коэффициента объема талии / объема бедер. Ошибочно это связывают с применением гормональной заместительной терапии (ГЗТ) в данный период, ссылаясь на данные некоторых исследований, где у женщин, использующих ГЗТ, была выявлена масса тела выше, чем у женщин, не применяющих данный вид терапии.

Женщины с СД, как и женщины общей популяции, имеют те же показания к назначению ГЗТ. Однако процент использования ГЗТ у женщин, с СД и без него различны и составляют 17% и 39%, соответственно. В период менопаузы у женщин с СД возрастает риск возникновения патологии эндометрия. СД, избыточная масса тела/ожирение, артериальная гипертензия (АГ) – триада, повышающая риск возникновения рака эндометрия на 50%.

Известно, что женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза.

У женщин в постменопаузальный снижение утилизации глюкозы, риск развития СД II типа или НТГ составляют 80% [3], из этого следует, что старение является физиологическим ИР состоянием [4, 5]. Снижение чувствительности рецепторов β -клеток поджелудочной железы ухудшает глюкозостимулированную секрецию инсулина и приводит к развитию СД II типа или НТГ [6]. Частым метаболическим нарушением у женщин в постменопаузе является значительное повышение посталиментарного уровня глюкозы в сыворотке крови, в то время как уровень глюкозы

в крови натошак повышается незначительно [8]. У 64% женщин с НТГ выявляется положительная корреляционная зависимость между возрастом и ИМТ; между возрастом и первыми клиническими проявлениями НТГ; между длительностью МП и прибавкой массы тела. Одна из гипотез формирования ММС, это снижение чувствительности тканей к инсулину, вызванное ЭсД с наступлением МП. Характерно, что при лечении женщин ЗГТ в течение 6-ти недель было отмечено уменьшение ИР и улучшение показателей гликемии в течение суток [9].

Исследования с применением эугликемического клемп-теста (определение ИР) у больных АГ продемонстрировали, что в постменопаузе женщины более ИР, чем в пременопаузе, по сравнению с мужчинами соответствующего возраста и с той же степенью ожирения. ИР у женщин в постменопаузе, тесно связана с нарушениями липидного обмена – увеличением уровня ТГ, снижением ХС ЛПВП натошак и с показателями постпрандиальной липемии.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют развитию ожирения, что может свидетельствовать о возможных взаимодействиях этих двух процессов. В то же время, повышение веса тела на 1/3 от идеального приводит к снижению инсулиночувствительности на 40% [11].

Неслучайно Reaven G не включил ожирение в число первостепенно значимых факторов. По современным представлениям ожирение может выступать в роли фактора, инициирующего проявления МС. Проспективные исследования убедительно показывают, что избыточное накопление абдоминальной жировой ткани сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития АГ, СД 2 типа, атеросклеротических заболеваний [6].

Исследования последних лет показали, что висцеральная жировая ткань богаче иннервирована, имеет более мощную сеть кровеносных и лимфатических сосудов [5]. Клетки висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных, андрогенных рецепторов, относительно низкую α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение [2].

Гормональные нарушения, сопутствующие висцерально-абдоминальному ожирению (повышение кортизола, повышение свободного тестос-

терона и андростендиона у женщин, повышение инсулина, повышение норадреналина) способствуют отложению жира преимущественно в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно развитию ИР и метаболических нарушений. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие ИР на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую ИР. СЖК подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СЖК препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной ГИ.

По исследованиям последних лет жировая ткань обладает ауто-пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, например более 14 пептидных гормонов [4], которые могут вызвать развитие осложнений ожирения и инсулинорезистентности. Наиболее изученными на сегодняшний день являются фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), лептин, адипонектин и резистин. Многие исследователи рассматривают ФНО- α , как медиатор инсулинорезистентности при ожирении.

Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается [12]. Многими исследованиями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез, путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоккиназы - фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза.

Уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), ангиотензина и норадреналина. Ключевым звеном, объединяющим АГ, нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые осложнения является инсулинорезистентность сопутствующая гиперинсулинемия (ГИ).

Доказано, что не только гиперлипидемия, но и нарушение соотношения между отдельными фракциями липидов (дислипидотеинемия) играют важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца и развитии системного атеросклероза. Установлены следующие критические показа-

тели уровня липидов сыворотки крови, повышающие риск развития ишемической болезни сердца (ИБС): общий холестерин (ОХС) более 240 мг/дл; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) менее 35 мг/дл; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/дл; триглицериды (ТГ) более 500 мг/дл. Механизм влияния половых стероидов на липидный спектр крови сложен. Полагают, что гормоны действуют на катаболизм ЛПВП в основном посредством изменения активности печеночной липопротеинлипазы. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушению липидного обмена и формированию инсулинорезистентности, что и обуславливает склонность к увеличению массы тела в данный возрастной период. В жировой ткани происходит активный синтез женских половых гормонов (внегонадный синтез эстрогенов): эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона. При избытке жировой ткани этот координированный процесс может нарушаться, а в период окончания менструальной функции усугубляться. Важно и то, что ожирение характеризуется значительным преобладанием количества жировой ткани над мышечной и, наиболее часто встречается у женщин между 30 и 70 годами. Преобладание мышечной ткани над жировой косвенно подтверждает наличие гиперандрогении у женщин в период менопаузы и, естественно не зависит от индекса массы тела: то есть может встречаться как у женщин с нормальной массой тела, так и ожирением. При этом висцеральное ожирение также напрямую связано с состоянием инсулинорезистентности.

Таким образом, постменопауза является инсулинорезистентным состоянием, а период климактерия ассоциируется со значительным повышением риска развития ишемической болезни сердца и других макроангиопатий, способствуя снижению продолжительности жизни женщины. Поиск новых путей решения задач по профилактике углеводных нарушений в менопаузе остается актуальным.

Литература:

1. Абрамова Н. А. Эндокринология: нац. рук. – ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Балаболкин М. И., Кремникова В. М., Клебанова Е. М. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2 // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – №. 11. – С. 535-541.
3. Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // *РМЖ*. – 2001. – Том.9 (2). – С. 67–71.
4. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике. – М., 2001. – С. 21-36.
5. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // *Доктор РУ*. – 2010. - №3. - С. 15-18.
6. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // *Consilium medicum*, экстравыпуск. – 2002. - С. 3–6.
7. Подзолков В.И., Хомицкая Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2004. - №3(6). – С. 290–4.
8. Чекина Н. А., Чукаев С. А., Николаев С. М. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения // *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. – 2010. – №. 12.
9. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 352 с.
10. Dagenais GR, Yi Q, Mann J et al. Prognostic Impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease // *Am Heart J*. - 2005. – Vol.149. – P. 54–60. Taraseviciute A. et al. Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women // *European journal of medical research*. – 2006. – Т. 11. – №. 5. – С. 198.
11. Rapelli A. Hypertension and obesity in menopause // *J Hypertens*. - 2002. – Том.20. - S26–S28.
12. Kaplan NM. Lifestyle modifications for prevention and treatment of hypertension // *J Clin Hypertens*. – 2004. - №6 (12). – P. 716–9.
13. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. – *Maturitas*, 2003. – Vol.44. – P. 66–82.