

## **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)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> 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  $\beta$ -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  $\beta$ -адренорецепторов, кортикостероидных, андрогенных рецепторов, относительно низкую  $\alpha_2$ -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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), лептин, адипонектин и резистин. Многие исследователи рассматривают ФНО- $\alpha$ , 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 фосфоэнолпируваткарбоксикиназы – 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., Кремская 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.