

# Гендерные особенности метаболического синдрома

Несмотря на значительные вариации компонентов метаболического синдрома (МС), в соответствии с различными классификациями к наиболее существенным интегральным критериям относятся: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение углеводного гомеостаза. Накоплен значительный эпидемиологический и клинический материал о неблагоприятном прогностическом влиянии кластера метаболических нарушений на формирование патофизиологических проявлений, которые служат плацдармом для поражения практически всех систем и органов: сердечно-сосудистой (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, внезапная кардиальная смерть, эмболия легочной артерии), дыхательной (синдром ночного апноэ, синдром гиповентиляции, бронхиальная астма), костно-мышечной (гиперурикемия и подагра, остеоартрит, остеохондроз), нервной (дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт), эндокринной (сахарный диабет (СД) 2 типа, синдром поликистозных яичников, аменорея, бесплодие), пищеварительной (гастроэзофагеальный рефлюкс, жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь, грыжи), мочеполовой (гипогонадизм у мужчин, рак эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, осложнение беременности, нефропатии), кожи (стрии, гиперпигментация, лимфостаз, акантоз, карбункулы).

Получены убедительные данные, суммирующие вклад каждого из показателей МС или их сочетаний в сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность. Эти данные порой неоднозначны и противоречивы, но главный тезис нашел свое отражение в публикации под названием «Является ли МС главной угрозой здоровью человека в XXI веке?». Этот вопрос правомочен и имеет достаточно многочисленную экспериментальную и проспективную базу для утвердительного ответа. Получены четкие статистические данные об ассоциации МС в целом или его отдельных компонентов с повышенным риском сердечно-сосудистых фатальных и нефатальных событий, что дало толчок для появления нового термина «кардиометаболический синдром». Более того, основные патофизиологические проявления МС — инсулинорезистентность и дисфункция адипоцитов оказывают атерогенный эффект по отношению не только к коронарным сосудам, но и к другим сосудистым бассейнам различного калибра. Поэтому вполне логично рассматривать МС как один из ведущих триггеров патологического каскада сосудистой патологии, манифестирующей инфарктом миокарда, инсультом, нефропатией и другими клиническими состояниями, в реализации которых принимают участие и гендерные факторы.

В контексте кардиоваскулярного риска существенная роль отводится повышенному артериальному давлению (АД), которое является частым атрибутом МС. Среди

заболевание приобретает кризовое, часто злокачественное течение.

Особенности течения АГ у женщин в период менопаузы: гипокINETИЧЕСКИЙ тип гемодинамики, повышение чувствительности к хлориду натрия и рост периферического сосудистого сопротивления, повышенная вариабельность АД в течение суток, склонность к преимущественному повышению САД, быстрое развитие поражения органов-мишеней и формирование гипертрофии миокарда. Наряду с этим АГ потенцирует клинику климатического синдрома.

Исследования показали, что появление у женщин в менопаузе повышенного АД увеличивает риск смертности от ИБС в 10 раз, а также значительно возрастает риск смертности от инсульта.

**До менопаузы у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста частота ИБС в 4-6 раз ниже, риск развития инфаркта миокарда в 2 раза меньше.**

Несмотря на то что ИБС у женщин развивается позже, чем у мужчин, ее течение значительно тяжелее, с большим количеством осложнений. Так, в остром периоде инфаркта миокарда в женской популяции чаще встречается левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма и проводимости.

**Более низкий удельный вес сердечно-сосудистой патологии у женщин младших возрастных групп традиционно связывают с защитным действием эстрогенов (табл.).**

Таблица. Механизмы защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему

прямое	опосредованное
<b>Эндотелий сосудов и кардиомиоциты:</b> – вазодилатация посредством влияния на синтез оксида азота – стимуляция открытия кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов – торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и стимуляция ангиогенеза	<b>Липидный профиль:</b> контроль выработки регуляторных белков и влияние на процессы накопления и распределение жировой ткани  <b>Обмен глюкозы и инсулина:</b> регуляторное влияние на чувствительность тканей и секрецию инсулина  <b>Гемостаз:</b> протективное влияние на факторы свертывания (снижение уровня фибриногена, VII фактора)

большого количества публикаций об АГ сведения в отношении половых различий достаточно ограничены. Существуют данные о различном влиянии пола на возникновение и прогрессирование АГ, которое прослеживается на протяжении всей жизни. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается реже, но с утратой фертильности распространенность ее повышается и впоследствии превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников.

**Стандартизированные по возрасту исследования убедительно доказали, что менопауза независимо от возраста является мощным фактором риска развития и прогрессирования АГ.**

J. Staessen и соавт. установили, что у женщин после менопаузы систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое АД выше, чем до менопаузы. При анализе данных Фремингемского исследования у женщин был выявлен высокий уровень АД после прекращения менструальной функции. На протяжении последующих 4-5 лет частота АГ у женщин удваивается. Кроме того, менопауза усугубляет течение АГ —

Установлено, что эстрогены оказывают регулирующее влияние на активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), подавляя превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также снижая чувствительность ангиотензиновых рецепторов. Прямой сосудистый эффект эстрогенов — снижение сердечного выброса в сочетании с вазодилатацией — объясняет более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, эстрогены обладают свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция,  $\alpha_2$ -адреноблокаторов и способностью уменьшать инсулинорезистентность.

В климактерическом периоде женщина живет в условиях «синдрома дефицита эстрогенов». Повышение АД у женщин происходит на фоне угасания функции яичников, сопровождающегося снижением уровня эстрогенов до 30% в сравнении с репродуктивным периодом с параллельным повышением уровня гонадотропинов по закону обратной связи. При гипофункции яичников эстрогены образуются за счет конверсии андрогенов надпочечников в жировой ткани, развивается относительная гиперандрогения.

**Дефицит эстрогенов, наблюдающийся с наступлением менопаузы, способствует активации целого ряда факторов, патогенетически связанных с развитием АГ и метаболических нарушений.**

В частности, снижение выработки эстрогенов ведет к увеличению в крови уровня эндотелина-1, сильнейшего вазоконстриктора, способного увеличивать реабсорбцию натрия в почках. Эндотелин также усиливает оксидативный стресс, о чем свидетельствуют высокие уровни P2-изопростана или малонового диальдегида. Уменьшается активность оксида азота, возникает гиперактивация РАС и симпатно-адреналовой системы. Известно, что ангиотензин II стимулирует синтез супероксида и повышает, в свою очередь, активность оксидативного стресса. Исследования также показывают, что у женщин в период менопаузы активность ангиотензинпревращающего фермента повышается, в то время как в плазме он остается неизменным, в связи с чем может отмечаться локальное образование ангиотензина II в яичниках.

На возрастной период наступления менопаузы, как и на возникновение АГ, влияют такие факторы, как индекс массы тела, курение, социально-экономическое положение. Доказано, что никотин нарушает метаболизм эстрогенов.

**Менопауза у курящих женщин наступает раньше, чем у некурящих, в связи с более низким уровнем эстрогенов.**

Кроме того, курящие женщины реже, чем мужчины, покидают эту привычку, боясь увеличения массы тела.

Не менее важным следствием гипоестрогении является нарушение состояния систем, играющих особую роль в дестабилизации атеросклеротического процесса и отвечающих за продукцию провоспалительных цитокинов, состояние функции эндотелия и гемостаз.

Наступление менопаузы у женщин ассоциируется с атерогенными нарушениями в липидном профиле сыворотки крови в связи со снижением активности механизмов гормональной защиты от нарушений метаболизма. Однако эти данные несколько противоречивы. Так, многочисленные данные свидетельствуют о том, что с менопаузой связано повышение уровня общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), при этом уровень ХС ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Наряду с этим имеются данные о том, что наступление менопаузы не влияет на уровень общего ХС, а также, что уровень АД и сывороточное содержание ХС ЛПНП имеют тенденцию к увеличению с возрастом, но без скачкообразного повышения после менопаузы. По результатам проспективного Гетеборского исследования, переход из пременопаузального в постменопаузальное состояние, сопровождающийся повышением в крови общего ХС, ЛПНП и снижением ЛПВП, не ассоциировался с повышением АД. Таким образом, признается наличие связи увеличения сердечно-сосудистого риска у женщин с менопаузой, но характер и выраженность этой связи требуют дальнейшего изучения.



О.Н. Ковалева

У больных с АГ часто отмечают ожирение — компонент МС, который имеет значение как для женщин, так и для мужчин. Выделяют следующие факторы увеличения жировой ткани у женщин в перименопаузальном периоде: снижение уровня женских половых гормонов; изменение баланса энергии (снижение скорости обменных процессов при относительном увеличении поступления энергии с пищей); уменьшение размеров адипоцитов и повышение активности липопротеинлипазы в абдоминальной и висцеральной жировой ткани, что тем самым повышает интенсивность липолиза и ведет к увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови; активизации синтеза глюкозы и триглицеридов в гепатоцитах, а также снижению печеночного клиренса инсулина, в результате чего развивается гиперинсулинемия. Вследствие истощения функции поджелудочной железы и формирования инсулинорезистентности появляется нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия. Типичным для МС является не наличие гиперхолестеринемии, а гипертриглицеридемия и гипоальфа-липопротеинемия.

**Таким образом, при дефиците эстрогенов развивается резистентность к инсулину, накапливается висцеральный жир.**

В совокупности эти патологические изменения составляют кластер серьезных нарушений, получивших название «менопаузальный метаболический синдром».

Как у женщин, так и у мужчин получены убедительные данные о взаимосвязи между снижением функциональной активности половых желез и ожирением. В последние годы интерес к изучению функции гонад у лиц мужского пола значительно возрос в связи с исследованием различных аспектов МС. Возрастные инволютивные изменения у мужчин характеризуются снижением продукции тестостерона и других половых мужских гормонов, а также повышением концентрации в крови эстрогена и нарушением андрогенно-эстрогенного баланса. В отличие от женщин у мужчин не наступает резкое завершение репродуктивной функции, но происходит постепенное снижение продукции тестостерона.

**Накоплены убедительные данные о взаимосвязи между гипогонадизмом и МС, поэтому низкий уровень тестостерона может служить критерием этого состояния.**

Это подтверждается исследованиями, в которых установлена положительная корреляция между концентрацией тестостерона и чувствительностью к инсулину, а также отрицательная корреляция между концентрацией тестостерона и резистентностью к инсулину, массой тела, отношением окружности талии/окружность бедер, содержанием жира в организме, уровнем липидов.

Массачусетское проспективное исследование 1156 мужчин 40-70 лет подтвердило корреляцию между низким уровнем

Продолжение на стр. 56.

О.Н. Ковалева, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

## Гендерные особенности метаболического синдрома

Продолжение. Начало на стр. 55.

свободного тестостерона и СД 2 типа. Дефицит андрогенов к началу исследования составлял 6%, а через 7,0-10,4 года повысился до 12,3%, что сопровождалось нарушениями углеводного обмена. В исследовании представлена роль возрастных гормональных изменений в развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Каждый из компонентов МС представляет собой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Очень важно, что комбинация этих факторов оказывает аддитивный или синергический эффект.

Дисфункция адипоцитов, инсулинорезистентность по типу триггерных механизмов запускает каскад гемодинамических, нейрогормональных, иммуновоспалительных реакций. Эти процессы способствуют развитию АГ, акселерации атеросклероза и атерогенному изменению артерий, служат плацдармом для развития атеросклеротического поражения сосудов различной локализации.

По данным финских ученых, факторы риска МС ассоциируются с ускоренным развитием атеросклероза у людей молодого возраста, при этом обнаружены гендерные отличия влияния МС на проявления субклинического каротидного атеросклероза, ранним маркером которого является толщина комплекса интима-медиа. Наблюдали 1809 молодых взрослых, принявших участие в исследовании Cardiovascular Risk in Young Finns, которые имели данные по толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии, полученные в 2001 и 2007 году. В динамике наблюдения установлено, что окружность талии, ХС ЛПНП и инсулин непосредственно ассоциировались с прогрессированием толщины комплекса интима-медиа в многовариантной модели с учетом возраста, пола. Вместе с тем, по данным R. Kawamoto и соавт. (2007), МС является фактором риска для раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у женщин, но не у мужчин.

Эпидемиологический феномен ожирения имеет важное клиническое значение, так как вносит существенный вклад в увеличение частоты заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Представляют интерес данные исследования, опубликованные в 2008 г., в котором целенаправленно анализировали влияние абдоминального ожирения на частоту смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Исследование Nurses Health Study началось в 1976 г. в 11 больших штатах США. В нем приняли участие 121 700 медицинских сестер в возрасте от 35 до 55 лет, которые заполняли почтовые опросники о стиле жизни и состоянии здоровья. Каждые два года обновлялась информация о потенциальных факторах риска (АГ, уровень ХС, физическая активность, употребление алкоголя, наличие менопаузы, гормонозаместительная терапия) и вновь диагностируемых заболеваний сердечно-сосудистой системы, случаях СД и рака. У наблюдаемых женщин был вычислен индекс массы тела (ИМТ) в соответствии с данными, представленными участницами исследования. В 1986 г. женщины измерили и сообщили такие показатели, как окружность талии и бедер. В качестве конечной точки регистрировалась смерть. Эта информация была получена от родственников участниц исследования или национального регистра случаев смерти (National Death Index). Для каждого случая смерти был представлен сертификат и с разрешения родственников — медицинская документация.

Данные Nurses Health Study показали, что более высокие показатели окружности талии и соотношения окружность талии/окружность бедер ассоциировались с более

низким уровнем физической активности, но с большей частотой АГ и гиперхолестеринемии. Для американок с ИМТ в пределах 27-29 кг/м<sup>2</sup> относительный риск развития ИБС повышается в 1,8 раза, а при ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup> в 3 раза выше в сравнении с женщинами с ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup>.

Прибавление массы тела также повышает риск ИБС независимо от предшествующего ИМТ. Это особенно показательно в верхнем квартиле, в котором масса тела увеличивается более чем на 20 кг.

В этом же исследовании установлено, что риск смерти растет прогрессивно у женщин с ИМТ выше 29 кг/м<sup>2</sup>. Смертность была самой низкой среди женщин, чья масса тела на 15% была меньше средней для женщин аналогичного возраста, или среди тех, чья масса тела была стабильной с молодости. Неблагоприятным прогностическим фактором служит увеличение массы тела в молодом и среднем возрасте, даже если этот показатель соответствует 5-10 кг. У женщин отмечается повышенный риск ИБС, СД 2 типа и АГ по сравнению с лицами, у которых изменение массы тела не превысило 2 кг.

Ассоциация между ожирением и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была подтверждена исследованием с участием 8373 финских женщин в возрасте от 30 до 59 лет на протяжении 15 лет. Это наблюдение обнаружило, что каждое прибавление массы тела на 1 кг повышает риск коронарной смерти на 1-1,5%. Частично эти данные можно объяснить связью между массой тела и уровнем АД. Это эпидемиологическое исследование было продолжено и включило к 2005 г. результаты наблюдений за 47 212 финскими мужчинами и женщинами среднего возраста. Проспективные исследования показали, что сердечно-сосудистая и общая смертность возрастает по мере увеличения частоты избыточной массы тела и ожирения как у мужчин, так и у женщин.

Проспективные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ожирение связано с повышенным риском инсульта и у мужчин, и у женщин, причем абдоминальное ожирение имеет более тесную корреляцию, чем периферическое ожирение во всех этнических группах.

В настоящее время ожирение относят к модифицируемым факторам риска инсульта.

В проспективном когортном исследовании с участием 21 414 мужчин с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) относительный риск инсульта в целом соответствовал 1,32, для ишемического инсульта — 1,35, геморрагического — 1,25 в сравнении с мужчинами с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Мужчины с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) имели более высокие относительные риски развития инсульта в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. Каждое повышение ИМТ на одну единицу ассоциировалось с повышением риска ишемического инсульта на 4%, геморрагического — на 6%. Увеличение частоты инсультов у лиц с ожирением может быть объяснено протромботическими и/или провоспалительными состояниями, которые часто сопровождают аккумуляцию жировой ткани.

Тактика лечения больных с МС отражена в международных рекомендациях. Основные принципы тактики ведения таких больных состоят в модификации образа жизни, лечения ожирения, нормализации АД, коррекции дислипидемии, профилактике тромбогеморрагических осложнений. При наличии СД пациентам с МС рекомендуется дополнительное применение антидиабетических препаратов. Проведение первичной и вторичной профилактики требует учета гендерных влияний.

О.П. Вікторів, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України, м. Київ

## Побічні реакції при медичному застосуванні ліків і підшлункова залоза

Особливості та механізми взаємодії організму людини з лікарськими засобами (ЛЗ) в умовах патології — одне з ключових питань сучасної клінічної фармакології. Незважаючи на суттєвий прогрес у наших уявленнях щодо фундаментальних питань медичної науки, багато з її напрямів до цього часу чекають своїх першовідкривачів. Значною мірою це стосується проблеми виникнення та розвитку несприятливих побічних реакцій (ПР) при медичному застосуванні ліків.



О.П. Вікторів

На жаль, поки що існує аксіома, що не було, немає і не передбачається абсолютно безпечних ЛЗ. За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України, їх кількість постійно збільшується (рис.) Критерій користь/ризик при виборі фармакотерапевтичних заходів є основою сучасної раціональної фармакотерапії. Разом з позитивним фармакодинамічним ефектом кожному ЛЗ притаманна певна негативна дія (очікувана та можлива неочікувана) на різні органи та системи організму, наслідки якої суттєво впливають на якість життя хворого.

Не є винятком існування негативних впливів представників різних фармакологічних груп ліків на підшлункову залозу. Враховуючи роль цього органу в забезпеченні життєдіяльності організму людини, лікар має постійно тримати в центрі уваги цю можливість.

Слід підкреслити, що порушення обміну речовин, яке виникає у зв'язку з безпосереднім впливом інших системних ускладнень, зумовлених інсулінами та іншими гіпоглікемічними засобами на рівень глюкози, особливо у поліморбідних хворих, призводить до патологічного ланцюга серйозних розладів у роботі організму.

Слід зазначити, що можливі безпосередні негативні впливи на функцію підшлункової залози спеціальних ЛЗ для лікування цукрового діабету як 1, так і 2 типу можуть бути причиною інших системних розладів. Вони іноді стають останньою ланкою у хибному колі медикаментозних ускладнень і проявів основного та супутніх захворювань.

ПР, які викликає інсулінотерапія.

- Алергічні реакції, пов'язані переважно з недостатнім очищенням інсуліну від домішок (проінсуліну, соматостатину, глюкагону, панкреатичного поліпептиду) або із застосуванням яловичого чи свинячого

інсуліну, який за складом відрізняється на 3 або 1 амінокислоту від інсуліну людини.

- Ліподистрофія на місці ін'єкцій.
- Гіпоглікемія.
- набряки мозку, легень, підшкірної клітковини, внутрішніх органів.
- Збільшення маси тіла.
- Минуші порушення рефракції ока (виникають на початку інсулінотерапії).

Пероральні протидіабетичні ЛЗ, на жаль, також можуть стати причиною розвитку різних ПР, таких як:

- диспептичні;
- алергічні;
- набряки;
- гіпоглікемія;
- минуша лейкопенія, тромбоцитопенія;
- антабусоподібна дія;
- підвищений ризик смерті від серцево-судинних захворювань (аритмія, гіпертензія);
- холестатична жовтяниця;
- збільшення маси тіла.

Серйозним ускладненням, пов'язаним з функцією підшлункової залози, є розвиток гіперглікемічних станів при проведенні фармакотерапії.

Медикаментозна гіперглікемія може розвинути при тривалій терапії багатьма ЛЗ. Відомий тимчасовий гіперглікемічний ефект при застосуванні морфіну, героїну, ефіру та хлороформу для наркозу, кофеїну та ін. Вважається, що цей феномен пов'язаний зі стимуляцією цими ЛЗ утворення адреналіну, який є контрінсулярним гормоном і мобілізує глікоген у печінці. Відомо, що цукровий діабет може розвинути внаслідок застосування

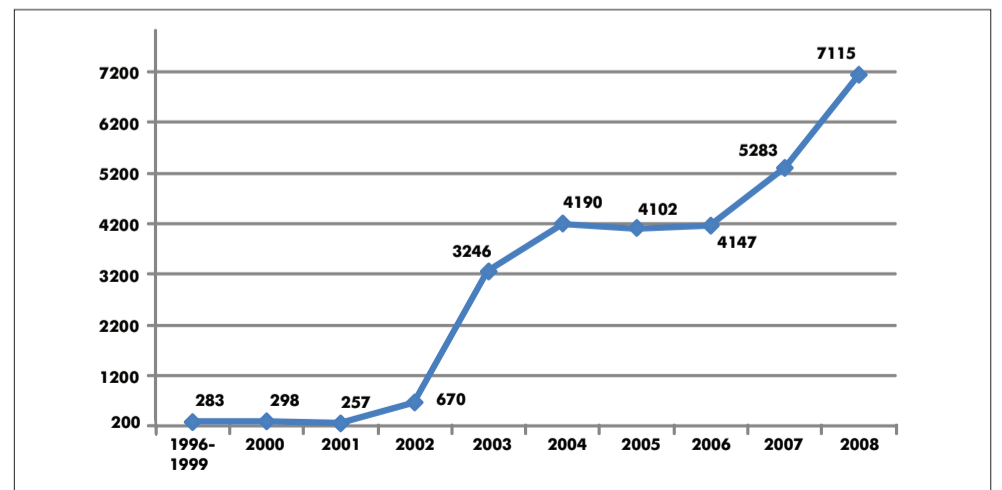


Рис. Динаміка повідомлень про ПР ЛЗ в Україні (1996-2008 рр.)