

Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома

М.А. Геворкян, К.З. Фаталиева

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ

Резюме: в статье рассматриваются механизмы формирования и диагностика менопаузального метаболического синдрома (ММС), критерии выбора заместительной гормонотерапии (ЗГТ) при ММС.

Ключевые слова: метаболический синдром, заместительная гормонотерапия.

В XXI веке проблема ожирения представляется как быстрорастущая угроза здоровью населения. Так, в России 25% трудоспособного населения страдает ожирением (1). В США более 30% женщин страдают ожирением (2). По данным ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес или ожирение.

Метаболический синдром – сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные исследования выявили патогенетическую связь центрального (висцерального) ожирения, инсулинорезистентности (ИР) (как следствие гиперинсулинемии), нарушения липидного обмена, артериальной гипертензии (2, 3). Это так называемый «смертельный квартет». Висцеральный (абдоминальный) тип ожирения был признан независимым от степени ожирения фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (4, 5).

Метаболический синдром (МС) у женщин репродуктивного возраста ранее практикующие врачи знали как нейро-обменно-эндокринный синдром (НОЭС), протекающий по типу легкой формы болезни Кушинга. У женщин репродуктивного возраста МС является одной из наиболее частых причин нарушения репродуктивной функции. Доказано, что причинами формирования МС является воздействие различных стрессорных факторов. В результате нарушается нейроэндокринный контроль секреции кортиколиберина, активируется система «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» и, как следствие, повышается продукция кортизола и адренальных андрогенов, ответственных за формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентности. Кроме того, как известно, стрессовые ситуации нарушают функцию центров, ответственных за пищевое поведение, что приводит к

повышенному потреблению пищи, способствующему ожирению.

Таким образом, МС – срыв механизмов адаптации, формирующийся как реакция нейроэндокринной системы на воздействие различных эндогенных и экзогенных стрессорных факторов.

С возрастом адаптационные резервы истощаются, наступает т. н. физиологическое старение, характеризующееся инсулинорезистентностью независимо от других факторов. Поэтому частота СД 2 типа у женщин в возрасте 60-70 лет составляет до 20% в сравнении с 5% - в 4-5 декаде жизни (6).

В последние годы отмечено увеличение продолжительности жизни женщин в среднем до 80 лет, из которых треть она проводит в периоде постменопаузы. Снижение гормональной функции яичников на фоне процессов физиологического старения считается независимым фактором риска развития менопаузального метаболического синдрома (ММС) и, как следствие, атеросклероза, ССЗ, СД 2 типа, что не только снижает качество жизни, но и приводит к фатальным исходам.

Таким образом, ММС можно охарактеризовать как прибавку массы тела с перераспределением жировой ткани по висцеральному типу у более, чем 60% женщин постменопаузального возраста в результате прогрессивного снижения гормональной функции яичников на фоне физиологических процессов старения. ММС манифестирует висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, атеросклерозом, что приводит к ССЗ и СД 2 типа.

Механизмы формирования ММС: роль гормональных нарушений в постменопаузе

В основе формирования ММС лежит усиление активности симпатической нервной системы (адаптационный стресс), что приводит к формированию висцерального ожирения, инсулинорезистентности, как следствие - к гиперинсулинемии, дислипидемии, артериальной гипертензии. К способствующим факторам можно отнести возраст, высококалорийную пищу, гиподинамию, генетическую предрасположенность и изменение уровней гормонов. Инсулинорезистентность можно считать ключевым фактором и определить как патофизиологическое состояние, когда количества инсулина недостаточно для поддержания нормогликемии в результате резистентности периферических тканей (в основном скелетных мышц). Как следствие, повышается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. Взаимосвязь висцерального ожирения и инсулинорезистентности доказана. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую - к антилиполитическому действию инсулина, обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение. Повышенная липолитическая активность в висцеральной жировой ткани приводит к тому, что в портальную систему поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК). Инфильтрация печени жирами приводит к нарушению ее функции, в частности, метаболизма самого инсулина, что сопровождается развитием системной гиперинсулинемии. Поступление в печень повышенных концентраций СЖК стимулирует синтез и высвобождение богатых триглицеридами ЛПОНП.

Увеличение содержания в крови СЖК способствует резистентности к инсулину скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза - жирные кислоты, т.е. тормозит поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, приводя к развитию гипертриглицеридемии. СЖК сначала оказывают стимулирующее, а затем липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы. Избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью. Из-за периферической резистентности к инсулину понижается активность липопротеинлипазы скелетных мышц и жировой ткани. Липопротеинлипаза отвечает за нормальный метаболизм липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых триглицеридами. Уровни триглицеридов повышаются в результате усиленного образования их в печени в сочетании с уменьшенным периферическим метаболизмом; при этом уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) уменьшаются вследствие понижения активности метаболизма ЛПОНП. В результате перечисленных выше изменений формируется «липидная» триада (увеличение концентраций триглицеридов, ЛПОНП и снижение содержания ЛПВП), способствующая формированию атеросклероза и артериальной гипертензии (7).

Возрастные изменения углеводного обмена независимо от массы тела проявляются в виде базальной гиперинсулинемии, что связано с изменениями секреции инсулина и периферической к нему резистентностью (8). Однако у большинства женщин постменопаузального возраста отмечается только повышение постпрандиального уровня глюкозы.

С возрастом увеличивается масса тела, как у мужчин, так и у женщин, что связано с перераспределением компонентов, составляющих массу тела: снижается чистая масса тела (остеопороз, атрофия мышечной ткани), снижается общий объем жидкости (возрастная дегидратация), увеличивается масса жировой ткани (висцеральной). Исследования у женщин в постменопаузе, выполненные с использованием рентгеновской абсорбциометрии, показали перераспределение жировой ткани от традиционного гиноидного типа (в виде «песочных часов») к отложению жира в верхней части туловища по типу висцерального (андроидного) (9-11).

Одним из наиболее важных факторов в формировании ММС является прогрессивное снижение уровня эстрогенов и прогестерона в постменопаузе. В результате формируется относительная гиперандрогения за счет снижения продукции половых стероид-связывающих глобулинов (ПССГ), индуцированного гиперинсулинемией и снижением уровня эстрадиола. Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани: снижают число рецепторов к андрогенам в висцеральной жировой ткани;

препятствуют распределению жировой ткани по висцеральному типу; оказывают благоприятное действие на нейроэндокринный контроль пищевого поведения. Кроме того, показано прямое влияние эстрогенов на углеводный обмен за счет уменьшения базального уровня инсулина и не прямое – на повышение продукции ПССГ в печени, что приводит к снижению биодоступности андрогенов. К другим важным антигипертензивным эффектам эстрогенов относится антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов (сосудорасширяющий эффект), снижение уровня альдостерона, кортизола и др. (рис. 1).

Синтез эстрадиола (E_2) в перименопаузе (после 40 лет) в раннюю фолликулярную фазу может быть даже повышенным, что обусловлено более ранней и избыточной стимуляцией ФСГ когорты антральных фолликулов. В дальнейшем с уменьшением фолликулярного запаса уровень E_2 снижается прогрессивно длительно-сти постменопаузы; соответственно, повышаются концентрации ФСГ. Основным эстрогеном в постменопаузе является эстрон, который синтезируется из андростендиона яичникового и надпочечникового происхождения. Снижение уровня эстрадиола приводит к уменьшению продукции ПССГ в печени. В постменопаузе в тека клетках и строме продолжается синтез андрогенов, но основным их источником являются надпочечники. В результате формируется относительная гиперандрогения (ГА), следствием которой является формирование ММС. Взаимосвязь ГА и ИР показана в многочисленных исследованиях и является независимым фактором, повышающим риск развития ССЗ, СД 2 типа. ГА можно отнести к пусковому механизму в формировании ММС на фоне физиологических процессов старения у женщин в постменопаузе. Таким образом, роль гиперандрогении в формировании ММС сводится к нарушению обмена глюкозы и инсулина, формированию висцерального ожирения; снижению чувствительности скелетных мышц к инсулину - инсулинорезистентности; дислипидемии и атеросклерозу.

Диагностика ММС не представляет сложности, поскольку прибавка массы тела с распределением

жировой ткани по висцеральному типу проявляется в перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте на фоне дефицита эстрогенов и часто сопровождается всем хорошо известными симптомами климактерического синдрома (КС). Клинически развитие висцерального ожирения проявляется увеличением окружности талии более 80 см и соотношения ОТ/ОБ более 0,8. Наличие висцерального ожирения и 2-х дополнительных критериев, к которым относится: ИР, повышение уровня триглицеридов, снижение содержания ХС-ЛПВП и артериальная гипертензия является основанием для диагностирования ММС. У большинства женщин системные изменения в организме, связанные с угасанием функции яичников, проявляются многообразной гаммой психоэмоциональных симптомов, что приводит к стрессу и повышенному потреблению пищи. Именно симптомы КС побуждают женщину обратиться к гинекологу. К сожалению, страх перед гормонотерапией имеет место не только у пациенток, но и многих практикующих врачей. Женщины полагают, что на фоне гормонотерапии будет прибавляться масса тела. Многочисленные исследования свидетельствуют об обратном (обзор Cochrane по результатам 22 исследований). Показано, что своевременно начатая ЗГТ оказывает профилактическое действие на перераспределение жировой ткани и формирование висцерального ожирения. Неэффек-

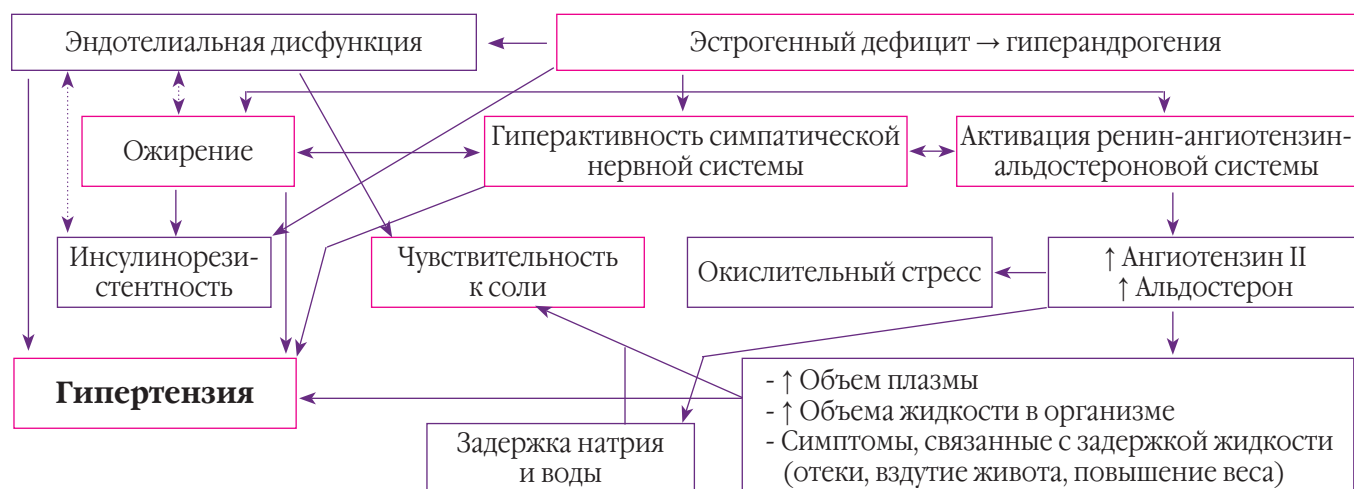


Рис. 1. Механизмы развития гипертензии у женщин в постменопаузе (Схема по K. Vitale, D. Rosano. Gynaecol Forum. 2007; 12: 10-14)

тивное лечение симптоматическими средствами усугубляет климактерические нарушения, не является патогенетическим, поскольку не восполняет дефицит эстрогенов. В результате прогрессируют вышеописанные метаболические нарушения, увеличивается масса висцерального жира. В консенсусе российских кардиологов и гинекологов было сказано, что метаболические нарушения в пери- и ранней постменопаузе, которые только формируются или их продолжительность и глубина еще не велики, поддаются профилактике или коррекции с помощью ЗГТ. На Международном конгрессе по менопаузе (май 2008 года, Мадрид) были выдвинуты следующие положения по ЗГТ, которых следует придерживаться практикующим врачам при назначении гормонотерапии климактерических нарушений (12, 13):

- Гормональная терапия (ГТ) должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся здорового образа жизни. ГТ должна подбираться индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний, с учетом анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины.
- Правильно назначенная ЗГТ безопасна для здоровых женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе и обладает значительным профилактическим эффектом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и переломов, что снижает смертность.
- ЗГТ назначается по четким показаниям, прежде всего для купирования менопаузальных симптомов. Для этих целей в настоящее время не существует никакой эффективной альтернативы. Потребность в продолжении лечения и наличие показаний для ЗГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном ее использовании.
- Доказанные положительные эффекты ЗГТ: симптомы КС, урогенитальные расстройства, остеопороз, ССЗ. Женщины в ранней постменопаузе могут начинать прием ЗГТ без опасения увеличения рисков со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Женщины, принимающие ЗГТ, должны быть предупреждены, что риск развития рака молочной железы не увеличивается в течение 7 лет приема ЗГТ, т.е. зависим больше от других факторов риска. Существует четкая взаимосвязь между МС и раком органов репродуктивной системы. Индекс массы тела (ИМТ) >30 повышает риск рака молочных желез в 2 раза.
- Время начала приема ЗГТ оказывает серьезное влияние на отдаленные последствия относительно здоровья. Раннее начало ЗГТ (перименопауза) может снизить общую смертность (на 30%), риск ССЗ. Женщинам после 60 лет с естественной менопаузой, ранее не использовавшим ЗГТ, не следует начинать эту терапию без абсолютных показаний.

Очень важно грамотное консультирование пациентки перед назначением гормонотерапии. При этом необходимо в доступной форме объяснить ей, какие системные изменения в организме происходят в результате угасания функции яичников (в частности, прибавка веса). Врач должен информировать женщину о том, что риски ЗГТ напрямую связаны с личным и семейным анамнезом, имеющимися заболеваниями, возрастом и, соответственно, длительностью постменопаузы. Польза-риск ЗГТ постепенно изменяется с возрастом женщины, **что больше связано с физиологией старения, а не приемом ЗГТ.**

Обследование женщин перед назначением ЗГТ включает:

- Анамнез, осмотр с определением ИМТ, Т/Б, АД и т.д. Опрос пациентки должен помочь выявить наличие показаний и противопоказаний для ЗГТ, включая симптомы КС, нарушение менструальной функции, личный и семейный риск переломов вследствие остеопороза, венозной тромбоэмболии, рака молочных желез и ССЗ.
- Гинекологический осмотр, мазок на онкоцитологию, УЗИ органов малого таза, маммография.
- Лабораторные методы для исключения противопоказаний к гормональной терапии и определения метаболических и гемостазиологических параметров, гормональные исследования для подтверждения эстрогендефицита (ФСГ, эстрадиол, по показаниям – ТТГ).
- Измерение АД (более 140/90 мм рт.ст. - необходимо повторное измерение с целью констатации его стабильного повышения).

Пациентки должны проходить обследование ежегодно.

Виды системной ЗГТ: Эстроген – заместительная терапия; комбинации эстрогенов с прогестагенами; SERM (Ралоксифен) – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; тиболон (Ливиал®) – тканеселективный регулятор эстрогенной активности.

Данная статья больше посвящена профилактике ММС, но если женщина обратилась к врачу уже с типичными проявлениями метаболических нарушений, параллельно ЗГТ следует назначать лечение висцерального ожирения. В основе комплексной метаболической терапии должно быть рациональное питание и физические нагрузки, направленные на снижение массы тела (не менее 7-10% в год). Кроме того, можно рекомендовать фармакологические препараты для лечения ожирения (сибутрамин, орлистат). Учитывая особенности нарушения липидного обмена у женщин, целесообразно проведение лечения, направленного на снижение уровня ЛПОНП, богатых триглицеридами (ТГ). С этой целью назначают препараты, снижающие их синтез и усиливающие выведение ЛПОНП из организма: фибраты и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в больших дозах (850-1000 мг эйкозопентаеиновой и докозогексаеиновой кислот в день). В результате лечения следует добиваться следующих показателей липидного обмена: ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ЛПВП > 1,3 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л. При уровне гликемии > 6,1 ммоль/л и неэффективности терапии, направленной на снижение массы тела, рекомендуется метформин по 1500 мг/с. При наличии артериальной гипертензии рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, поскольку эти препараты обладают не только гипотензивным действием, но и препятствуют развитию и прогрессированию СД 2 типа.

Выбор схемы ЗГТ: при наличии матки – комбинированная терапия эстроген + гестагенами. В перименопаузе – циклические препараты, имитирующие нор-

мальный менструальный цикл: 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона, 1 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона, 2 мг эстрадиола валерата/150 мкг левоноргестрела, 2 мг эстрадиола валерата/500 мкг норгестрела, 2 мг эстрадиола валерата/1 мг ципротерона ацетата и т.д. В постменопаузе – непрерывная терапия, не дающая кровотечений; предпочтение – низким дозам эстрогенов: тиболон 2,5 мг, 1 мг эстрадиола гемигидрата/2 мг дроспиренона, 1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона. При отсутствии матки – монотерапия эстрогенами 3 года или тиболон (Ливиал®). После гистерэктомии по поводу наружного эндометриоза единственная альтернатива ЗГТ – Ливиал®. Переход с циклического режима на непрерывный рекомендуется у женщин в возрасте 50 и более лет, т.е. она, вероятнее всего, находится в постменопаузе, или при отсутствии менструальноподобной реакции на циклическом режиме ЗГТ.

В постменопаузе рекомендуется снижение дозы эстрогена. Стартовая доза эстрадиола – 1 мг/сут, «метаболически нейтральный» прогестаген. Тканеселективный регулятор эстрогенной активности Ливиал® показан женщинам при заболеваниях молочных желез, длительной ЗГТ (более 7 лет) при желании женщины качественно жить. В последние годы все больше женщин, особенно социально активных, интеллектуального труда, привержены к длительной ЗГТ, что связано с протективным влияни-

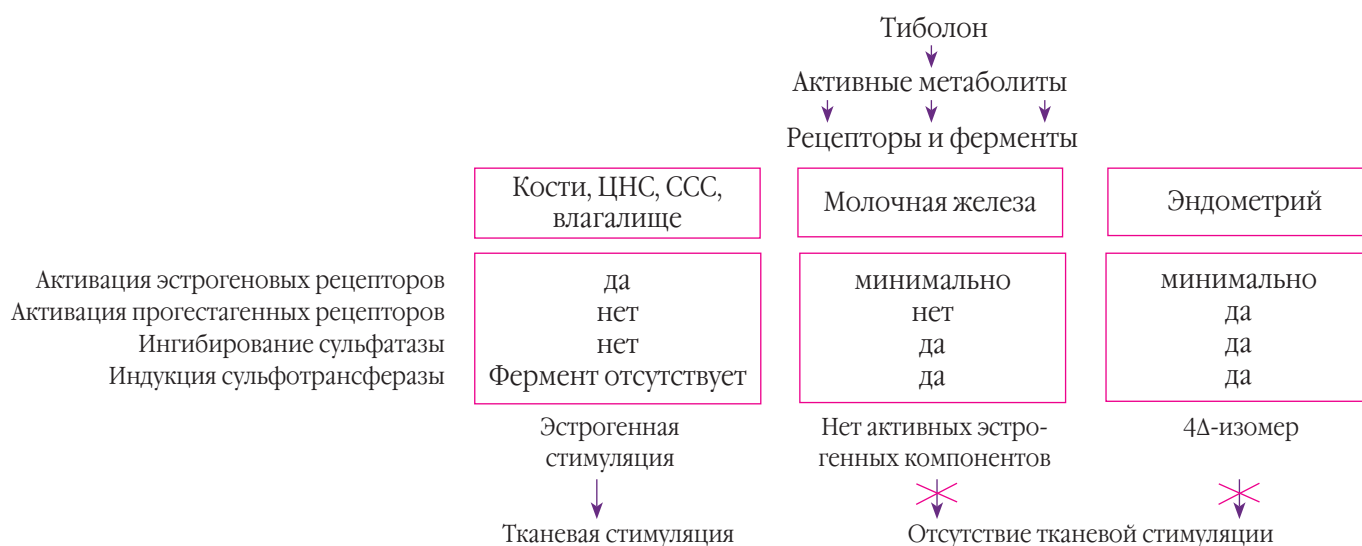


Рис. 2. Механизм действия тиболона (Схема по Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001; 76: 231-238)

ем эстрогенов на функции ЦНС. Нет четких данных, что длительное использование ЗГТ улучшает или ухудшает показатель «польза-риск» (13). Нет необходимости лимитировать длительность использования ЗГТ при том, если польза-риск обсуждается с пациенткой ежегодно (12). Становится очевидным, что при длительной ЗГТ (более 7 лет) единственным препаратом выбора становится Ливиал®, избирательно регулирующий эстрогенную активность в тканях (рис. 2).

Известно 2 механизма регуляции эстрогенной активности (В.П. Сметник, Н.Н. Kloosterboer; 2003). Рецепторный уровень: эстрадиол или его аналоги стимулируют эстрогенные рецепторы и пререпторный уровень: тканевые ферменты стимулируют или тормозят синтез активных форм эстрогенов. В результате достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в ЦНС, костях и мочеполовом тракте,

сердечно-сосудистой системе и отсутствует нежелательное эстрогенное влияние в эндометрии и молочных железах. Ливиал® не отличается по эффективности от традиционной ЗГТ в лечении вазомоторных и урогенитальных симптомов; увеличивает минеральную плотность костной ткани и эффективен для профилактики остеопороза. В отличие от традиционной ЗГТ тиболон не вызывает пролиферации эндометрия, меньше прорывных кровотечений, не стимулирует ткань молочной железы, поэтому нет нагрубания молочных желез и масталгии, нет и увеличения маммографической плотности. Ливиал® обладает хорошей приемлемостью: наблюдается меньше случаев отказа из-за побочных эффектов. На основе многочисленных исследований не отмечено отрицательного действия на метаболические и гемостазиологические параметры. И, самое главное, ткане-селективный профиль тиболона позволяет использовать его для длительной ЗГТ, что улучшит качество жизни женщины, треть которой она проводит в климактерии.

Таким образом, правильно подобранная **гормонотерапия климактерических нарушений** у женщин в возрасте перименопаузы и ранней постменопаузы – эффективный и безопасный метод профилактики и лечения ММС, создающего предпосылки для развития ССЗ и СД 2 типа. Однако, только с целью профилактики ММС назначать ЗГТ не следует.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мельниченко Г.Г., Романцова Е.И. - Ожирение. М. 2004. с. 67-71.
2. Linne Y.Obes Rew 2004. 5. p.137-143.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М. МИА. 2004. с. 43-55.
4. Cox D.J., Godner-Frederik L. et al. Diabetes Care. 2001. 24. с. 637-642.
5. Linne Y.Obes Rew 2004. 5. p.137-143.
6. Barzilai N, Hawkins M. The pathophysiology of Diabetes in Aging. In: Diabetes Mellitus in the Eldery. 1999, 5-20.
7. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. Медпрактика. М. 2002. с.23-25.
8. Григорян О.Р. и др. Коррекция инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе. Проблемы репродукции. 2001, 4, 53-61.
9. Guthrie J.Ret al. Climacteric 2004;7:375-89;
10. Misso ML et al. Maturitas 2005;51:299-306;
11. A. Genazzani и M. Gambacciani. Gynecol Endocrinol 2006;22:145-50
12. Updated practical recommendation for HRT in peri-and postmenopause Climacteric,2008,11,108-123.
13. NAMS position statement. Menopause 2008.
14. Сметник В.П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии. Климактерий. 2003, № 1.