

Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Приведены данные о распространенности в мире различных нарушений углеводного обмена. Рассмотрен патогенез метаболического синдрома у женщин в период менопаузы (менопаузальный метаболический синдром). Описаны его клинико-лабораторные проявления. Представлены основные принципы лечения — немедикаментозные и медикаментозные. Дана характеристика свойств гипогликемического средства метформина гидрохлорид, приведены показания к его применению; показания и противопоказания к назначению заместительной гормональной терапии у женщин с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: менопауза, ожирение, заместительная гормональная терапия, метформин

Carbohydrate metabolism in menopausal women

O.R. Grigorian, E.N. Andreeva

Endocrinological Research Centre, Moscow

Data on the worldwide prevalence of carbohydrate metabolism disturbances are reviewed. Pathogenesis of metabolic syndrome in menopausal women (menopausal metabolic syndrome) is considered, its clinical and laboratory characteristics are presented. Main therapeutic modalities (medicamentous and non-medicamentous) are discussed. Properties of the hypoglycemic drug metformin and indications to its use are described along with indications and contraindications to substitution hormonal therapy in women with metabolic disturbances

Key words: menopause, obesity, substitution hormonal therapy, metformin

После наступления менопаузы более чем у половины женщин отмечается увеличение массы тела, сопровождающееся формированием менопаузного метаболического синдрома (ММС). Главными его проявлениями являются абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена. Вероятность развития метаболического синдрома увеличивается с возрастом. Продолжительность жизни женщины за последние 30–40 лет увеличилась, одновременно с этим возросла и продолжительность периода менопаузы. Так, 50 лет назад лишь 28% женщин доживали до возраста менопаузы и 5% — до 75 лет. На современном этапе около 90% пациенток переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет.

Многофакторный анализ с учетом возраста больных выявил, что постменопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома (МС). Одним из звеньев патогенеза ожирения при ММС является замедление на фоне дефицита половых стероидов основного обмена (расхода энергии). По данным Healthy Women's Study, в первые три года после наступления менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через восемь лет — на 5,5 кг. По данным М.А. Репиной (2003), увеличение массы тела начинается в возрасте 42–46 лет, то есть с началом перименопаузального периода. В этой группе женщины с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² встречаются лишь в 7% случаев. Позднее, в период постменопаузы, количество женщин с таким ИМТ возрастает в три раза. Однако для верификации ММС наличие ожирения (по ИМТ) не является обязательным, а проявления вышеуказанного синдрома часто встречаются и у пациенток с нормальным показателем ИМТ.

Распространенность МС в общей популяции достаточно высока и колеблется от 14% до 24%. Лидируют по этому показателю США, относительно часто встречается МС и в странах Северной Европы. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, МС, при отсутствии признаков расстройств углеводного обмена, выявлен у 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и / или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) — у 42% и 64%, а при сахарном диабете (СД) — у 78% и 84% больных соответственно [1, 2]. Распростра-

ненность НТГ в мире также довольно велика: она установлена примерно у 314 миллионов человек, а к 2025 году прогнозируется увеличение до 472 миллионов. По данным Zimmet P. (2000 г.), около четверти населения стран Западной Европы имеют НТГ или МС [1, 2, 3].

В настоящее время число больных СД в мире составляет 246 миллионов человек, причем у 90% больных выявляется СД 2 типа (СД2). Немногим менее, чем за 20 лет, число больных СД увеличилось в восемь раз. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2025 году численность больных СД превысит 300 миллионов человек. Это означает, что к 2025 году распространенность СД в экономически развитых странах составит 7,6%, в развивающихся — 4,9% [3]. В связи с тем, что СД2 часто не диагностируется в течение длительного времени, предполагают, что его фактическая распространенность в два-три раза превышает регистрируемую. В исследовании диабета, ожирения и образа жизни, проведенном в Австралии, было показано, что на каждый диагностированный случай СД2 приходится один недиагностированный. Третье Национальное исследование здоровья и питания в США также выявило высокий уровень распространенности недиагностированного СД2 среди населения — в среднем 2,7%, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет — 3,3% и 5,8% соответственно [1, 2, 3].

Известно, что в патогенезе МС ведущую роль играет инсулинорезистентность. Основными клиническими проявлениями МС являются НТГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или другие признаки атеросклероза; данный синдром также рассматривается как «прелюдия» к СД.

При этом женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушениям липидного обмена и формированию инсулинорезистентности, что и обуславливает склонность к увеличению массы тела в климактерический период [4, 5, 6].

В жировой ткани происходит активный синтез женских половых гормонов. При избытке жировой ткани еще до наступления менопаузы 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. После 70 лет количество жировой массы может увеличиваться, оставаться неизменным либо уменьшаться [7, 8, 9].

У женщин старше 50 лет типичным изменением в строении тела является увеличение массы висцерального жира. Самый распространенный и доступный метод диагностики абдоминального типа ожирения – измерение окружности талии. Она не должна превышать 94 см у мужчин и 80 см у женщин. При соотношении окружности талии и окружности бедер у женщины 0,85 и выше распределение жировой ткани неблагоприятно для организма, поэтому риск сердечно-сосудистых заболеваний и развития СД существенно повышается даже на фоне нормальной массы тела. Данные компьютерной томографии, как у мужчин, так и у женщин старше 50 лет, показывают наличие обратной корреляционной зависимости между соотношением подкожного и висцерального жира и возрастом, а также отложением жира в межмышечном пространстве передней брюшной стенки. При этом соотношение окружностей талии / бедер возрастает вне зависимости от ИМТ, как у мужчин, так и у женщин старше 50 лет [10, 11]. Преобладание мышечной ткани над жировой косвенно подтверждает наличие гиперандрогении у женщин в период менопаузы. Висцеральное же ожирение напрямую связано с состоянием инсулинорезистентности. Висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на печень и является метаболически более активной, чем подкожная клетчатка [12]. Прямое поступление свободных жирных кислот, а также других биологически активных субстанций, секретируемых висцеральной жировой тканью в печень, и представляет собой один из патогенетических механизмов развития и прогрессирования инсулинорезистентности [9, 13].

Увеличение количества висцерального жира с возрастом связано как с физиологическими изменениями в менопаузе, так и с изменением образа жизни. Однако не исключена и генетическая предрасположенность по аутосомно-рецессивному типу. По данным некоторых исследований, проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) половыми стероидами в период перименопаузы и менопаузы, а также использование препаратов из группы бигуанидов (метформина гидрохлорид) в сочетании с увеличением физической активности, способствует снижению массы висцеральной жировой ткани. При этом изменение окружности талии является лучшим маркером (в сравнении с ИМТ) при оценке степени риска смертности у женщин этой возрастной группы [6, 7, 14, 15].

Уровень лептина при старении изменяется по принципу *pari passu* (снижение параллельно увеличению возраста). У женщин в период менопаузы пропуск планового приема пищи подавляет секрецию лептина и стимулирует выделение гипоталамического нейропептида Y менее активно по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Было также показано, что введение лептина женщинам старше 50 лет не приводит к увеличению энергозатрат, что позволяет предположить наличие «дефекта» как в рецепторной функции лептина, так и в его действии [8, 16, 17].

Более того, в период менопаузы происходит изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящее к увеличению продукции глюкокортикоидов. Это способствует увеличению размеров абдоминальных адипоцитов и абдоминальному перераспределению жира. Влияние эстрогенов на симпатическую нервную систему реализуется через подавление активности тирозингидроксилазы – фермента, участвующего в синтезе катехоламинов. Показано, что у женщин в период менопаузы, по сравнению

с женщинами репродуктивного возраста, определяются повышенные, как базальные, так и стресс-индуцированные, уровни норэпинефрина в крови, нивелируемые на фоне лечения эстрадиолом.

Во многих исследованиях установлено, что уровень тестостерона в крови положительно коррелирует с количеством абдоминального жира. У женщин в период менопаузы снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, относительной гиперандрогении, способствующей формированию ожирения по абдоминальному типу. Сама же по себе гиперандрогения является сильным и независимым фактором риска развития СД2, заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии, общей смертности. Гиперандрогения у женщин в данный возрастной период может сама по себе способствовать развитию инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия, в свою очередь, могут приводить к гиперандрогении за счет стимуляции продукции андрогенов яичниками и торможения выработки ГСПС печенью [10, 11, 12].

Практически все метаболические нарушения, возникающие после наступления менопаузы, взаимосвязаны и еще более усугубляют неблагоприятное влияние дефицита половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. В особенности это касается инсулинорезистентности, являющейся ключевым признаком ММС и практически всегда сочетающейся с абдоминальным ожирением. Компенсаторная гиперинсулинемия является самостоятельным фактором риска ИБС. По данным статистики, у женщин в период менопаузы относительный риск ИБС почти в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста, но с сохраненной функцией яичников. Известно, например, что в норме инсулин подавляет липолиз в жировой ткани; при инсулинорезистентности реализация этих эффектов нарушается, повышается уровень свободных жирных кислот, увеличивается синтез триглицеридов и снижается содержание антиатерогенных фракций липопротеидов. Вазодилатация, стимулируемая инсулином в норме, нарушается при инсулинорезистентности, подтверждая связь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией.

Таким образом, менопауза является инсулинорезистентным состоянием, а климактерический период ассоциируется со значительным повышением риска развития ИБС и других макроангиопатий, способствуя снижению продолжительности жизни женщины.

Основным клиническим проявлением ММС является увеличение массы тела с формированием абдоминально-висцерального ожирения (при нормальных показателях массы тела в репродуктивный период). К основным клинико-лабораторным показателям ММС относятся: наличие окружности талии (> 80 см), уровни триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (< 1,29 ммоль/л), повышение артериального давления (> 130/85 мм рт.ст.), уровень глюкозы в плазме крови натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л).

У 30–40% женщин с ММС выявляется характерный признак, связанный с инсулинорезистентностью – шероховатые участки кожи различных оттенков коричневого цвета на локтях, под молочными железами и в паховых областях – так называемый *acanthosis nigricans*.

У женщин с нарушениями углеводного обмена в структуре проявлений климактерического синдрома преобладают вегетососудистые (приливы, потливость, сердцебиение и др.) и эмоционально-психические нарушения (у 90% и 99% женщин соответственно).

Как свидетельствуют исследования, проведенные в ФГУ ЭНЦ за период 2002 – 2006 годы, степень тяжести ранних проявлений климактерического синдрома зависит также и от ве-

метформин

Сиофор®



500 • 850 • 1000

КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



личины ИМТ. У женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² она минимальна (до пяти приливов в сутки), что можно объяснить внегонадным синтезом эстронов из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, создающих дополнительное «депо эстрогенов». С этим патогенетическим механизмом (помимо генетического фактора) связано и более позднее наступление менопаузы у данной категории больных по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела. В целом проявления климактерического синдрома вегетососудистого характера у 84% женщин с нарушениями углеводного обмена выражены слабо (легкая или средняя степень) и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера. Второе место в структуре проявлений климактерического синдрома у данной категории больных занимают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемые у 69% пациенток.

Что касается такого позднего осложнения менопаузального синдрома, как остеопороз, то чаще верифицируется лишь остеопения (-1,5 SD и меньше). А выраженность проявлений резорбтивных процессов в костной ткани имеет обратную зависимость от ИМТ. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречается гораздо чаще, чем при избыточной массе тела или ожирении. Наличие остеопении, а не остеопороза, у женщин с нарушениями углеводного обмена может быть обусловлено периферической конверсией половых стероидов (эстронов из андростендиона и эстрадиола из тестостерона) и / или гиперинсулинемией, приводящей к пролиферации остеобластов.

Урогенитальные нарушения встречаются у 90% пациенток. Однако наличие «острых» жалоб такого характера должно настораживать врача в плане дифференциальной диагностики с диабетическим вульвитом, возникающим остро и являющимся ранним маркером нарушений углеводного обмена. Кроме того, 87% женщин жалуются на сухость, зуд, жжение во влагалище, 51% — на диспареунию, 45,7% — на цисталгию и примерно 30% — на недержание мочи. Это обусловлено тем, что снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой оболочке мочеиспускательного канала, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. И впоследствии формируется нейрогенный мочевой пузырь, нарушается уродинамика и постепенно нарастает объем остаточной мочи, создавая благоприятные условия для восходящей инфекции [18]. Естественно, что описанные расстройства в совокупности с тяжелым эмоциональным стрессом влекут за собой снижение полового влечения у 90% женщин, а затем и невозможность половой жизни, что еще больше усугубляет депрессивное состояние, связанное с возрастными изменениями и отчасти с увеличением массы тела.

Более 95% женщин с ожирением в период менопаузы имеют хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, такие как хронический холецистит, варикозная болезнь нижних конечностей, синдром ночных апноэ, сердечно-сосудистые заболевания и др., которые утяжеляют общее состояние пациенток [8].

Главные принципы терапии менопаузального синдрома у женщин с нарушениями углеводного обмена — это комплексный и индивидуальный подход с участием специалистов разного профиля (терапевтов, эндокринологов, диетологов, кардиологов, гинекологов), определение совместно с пациентом реальных, достижимых целей компенсации проявлений данного синдрома и длительный мониторинг с тщательным контролем имеющихся факторов риска и / или сопутствующих заболеваний. Ожирение, которое часто сопутствует ММС, — это хроническое рецидивирующее заболевание, требующее долгосрочного лечения, цель которого — снижение массы тела, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Основой лечения является рациональное сбалансированное питание: гипокалорийное в период снижения и эукалорийное на этапе поддержания массы тела. Для создания отрицательного энергетического баланса суточная калорийность рациона уменьшается на 500 ккал, при этом для женщин она должна быть не менее 1200 ккал в сутки. Такой дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5–1 кг в неделю.

Особое внимание уделяется расширению аэробной физической активности для увеличения расхода энергии. Наиболее эффективны для снижения массы тела быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, лыжи.

Однако при использовании только немедикаментозных методов лечения редко удается достичь желаемых результатов. По данным Национального института здоровья США, у 30–60% пациентов, похудевших с помощью диеты и физической нагрузки, в течение последующего года масса тела возвращается к исходной, а через пять лет это происходит почти у 90%. Поэтому с целью повышения эффективности снижения и стабилизации сниженной массы тела, профилактики рецидивов, улучшения метаболических показателей и повышения приверженности больных к лечению используются медикаментозные препараты, такие как орлистат и сибутрамин. Как правило, использование фармакотерапии вышеуказанными препаратами проводится при неэффективности немедикаментозных методов лечения: снижение массы тела менее 5% в течение трех месяцев лечения. В тех случаях, когда у пациента выявляется длительный анамнез ожирения с большим количеством неудачных попыток по снижению веса и его удержанию и / или наследственная предрасположенность к СД2, сердечно-сосудистым заболеваниям при ИМТ более 30 кг/м², медикаментозное лечение орлистатом и сибутрамином рекомендовано в начале лечения. А при абдоминальном ожирении с ассоциированными заболеваниями и / или факторами риска (дислипидемией, гиперинсулинемией, СД2, артериальной гипертензией и т.д.) фармакотерапия может быть назначена и при ИМТ > 27 кг/м².

В последние годы в комплексной терапии ММС особое внимание уделяется средству из группы бигуанидов — метформину гидрохлорида (Сиофор, «Берлин-Хеми»), действие которого обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, это снижение уровня глюкозы в крови, отекающей от печени; на молекулярном уровне действие метформина преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени. Во-вторых, под влиянием препарата повышается периферическая утилизация глюкозы в результате активации пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Усиливается утилизация глюкозы слизистой оболочкой кишечника и увеличивается количество глюкозных транспортеров (Глют-1, Глют-3 и Глют-4) в плазматической мембране как адипоцитов, так и моноцитов. Повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца. Именно этим влиянием и объясняется снижение инсулинорезистентности у больных СД2. На этом фоне уменьшается базальный уровень инсулина в сыворотке крови. В отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулина, у больных, получающих метформин гидрохлорид, масса тела снижается преимущественно за счет уменьшения количества жировой ткани. На фоне этого снижаются концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышается уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, что оказывает положительное влияние на течение макроангиопатий и выраженный кардиопротективный эффект (табл. 1). Кроме того, имеются сообщения о снижении в ночные часы под влиянием метформина повышенного систолического и диастолического давления у лиц с инсулинорезистентностью как при наличии СД, так и при его отсутствии. Патогенез снижения АД у лиц с ММС, вероятно, связан со снижением инсулинорезистентности и компенсаторной гипер-

Таблица 1

Кардиопротективные эффекты метформина	
Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистые риски, связанные с метаболическим синдромом ↓ Гиперинсулинемия и глюкозотоксичность
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральная жировая ткань
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клеток
Нейтрализация конечных продуктов гликирования	↓ Степень повреждения ключевых ферментов и тканей ↓ Оксидативный стресс и апоптоз
Снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах	↓ Адгезии лейкоцитов к эндотелию ↓ Атерогенез
Снижение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ Атерогенез
Снижение поглощения липидов макрофагами	↓ Атерогенез
Улучшение микроциркуляции	↑ Кровоток и снабжение питательными субстратами тканей

инсулинемии и не объясняется только снижением массы тела [Шубина А.Т. и соавт., 2001]. Метформина гидрохлорид обладает легким анорексигенным эффектом. А риск развития гипогликемических состояний и гиперинсулинемии при его приеме отсутствует [3, 19, 20].

Таким образом, препарат метформина гидрохлорид обладает действием, направленным на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и относится (помимо соблюдения диетических рекомендаций и дозированной физической нагрузки) к патогенетическим видам лечения для пациенток с метаболическим синдромом в период пери- и постменопаузы.

Одним из патогенетических направлений лечения женщин с ММС при предъявлении жалоб, характерных для климактерического синдрома, является ЗГТ половыми стероидами. В последние годы на нашем рынке появилось множество современных гормональных препаратов, и для правильного назначения ЗГТ необходимо учитывать показания и противопоказания в каждом конкретном случае.

Во-первых, при подборе ЗГТ женщинам с ожирением и / или нарушениями углеводного обмена и / или гипертриглицеридемией необходимо определить цель назначения данной терапии.

В случае планирования терапии половыми стероидами для пациенток с ожирением и / или гипертриглицеридемией принципиальное значение имеет путь и доза вводимого эстрогенового компонента; а также подбор прогестагенового компонента. Если женщина более молодого возраста, то ей необходима циклическая гормональная терапия, при которой отмечается ежемесячная менструальная реакция.

У женщин, перенесших гистерэктомию, проводится монотерапия 17β эстрадиолом, желателен с чрескожным путем введения, повышая комплаентность пациентки к данному виду терапии.

В ряде исследований приведены данные о более низком соотношении ОТ/ОБ у женщин в климактерии, принимающих ЗГТ, по сравнению с женщинами без терапии половыми стероидами. Причем самое выраженное и быстрое уменьшение массы тела отмечается у пациенток в период перименопаузы. Снижение массы

тела на фоне ЗГТ обусловлено в значительной мере влиянием на обменные процессы в жировой ткани и, отчасти, на баланс энергии в организме. Однако ЗГТ, естественно, не оказывает воздействия на калорийность пищи и физическую активность. Поэтому важной частью терапии у женщин с ожирением являются поведенческие методы лечения основного заболевания. Женщинам с ожирением рекомендуется низкокалорийная диета и регулярная физическая активность, а также высокоэффективные препараты для лечения ожирения, которые можно назначать курсами по три-шесть месяцев в сочетании с ЗГТ.

Таким образом, у женщин с ожирением в климактерии используются следующие режимы ЗГТ:

1. Монотерапия эстрогенами. Используется у женщин, перенесших гистерэктомию. Эстрогены назначают прерывистыми курсами по три-четыре недели с пяти- / семидневными перерывами. У женщин с ожирением и / или гипертриглицеридемией, а также наличием выраженной сочетанной патологией гепатобиллиарной системы, желателен назначать эстрогены с парентеральным (чрескожным) путем введения.

2. Эстрогены в комбинации с гестагенами.

У женщин в пери- и пременопаузальной фазах используется циклическая или комбинированная заместительная гормональная терапия.

В клинике ФГУ ЭНЦ накоплен большой опыт использования ЗГТ в лечении климактерического синдрома у женщин с ожирением. У женщин с избыточной массой тела или ожирением и / или гипертриглицеридемией необходимо использовать чрескожные или вагинальные пути введения половых стероидов (для эстрогенового компонента), а также отдавать предпочтение натуральному микронизированному прогестерону как прогестагеновому компоненту.

При лечении местных урогенитальных нарушений и для профилактики рецидивирующих инфекций мочеполовых органов у данной категории больных в фазе постменопаузы целесообразно использовать препараты, включающие в свой состав эстриол, в виде вагинального крема (1 мг) и свечей (0,5 мг) или 17β эстрадиол в виде геля.

У женщин с ожирением, имеющих какие-либо гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.), положения по использованию ЗГТ не отличаются от их здоровых сверстниц. У женщин с ИМТ ≥ 40 кг/м² ЗГТ не проводится до тех пор, пока не будет снижена масса тела на 10% от исходной.

Необходимыми исследованиями перед началом ЗГТ у женщин с ожирением являются:

- изучение анамнеза с учетом противопоказаний к проведению ЗГТ;
- УЗИ органов малого таза;
- исследование молочных желез, маммография;
- онкоцитология;
- измерение АД, роста, массы тела, факторов коагуляции, уровня холестерина и триглицеридов в крови;
- определение уровней ТТГ, Т4 св.;
- измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c});
- измерение уровня гликемии натощак;
- проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (с 75 г глюкозы, разведенной в 200 мл воды);
- консультация окулиста, невропатолога, нефролога, эндокринолога.

У женщин, которым проводится ЗГТ, каждые три месяца необходим контроль АД, ИМТ, проведение один раз в шесть месяцев анализов крови (биохимия, коагулограмма) и УЗИ органов малого таза, один раз в год — денситометрии и маммографии, определение уровня HbA_{1c} один раз в три месяца, ППГТ, консультация эндокринолога и офтальмолога, а также целесообразны мини-лекции и групповые беседы о безопасности проводимой ЗГТ.

Противопоказаниями к проведению ЗГТ у женщин с ожирением являются:

- гормонозависимые опухоли матки и молочных желез;
- маточные кровотечения неясного генеза;
- острый тромбофлебит;
- тромбоз эмболические расстройства, связанные с приемом эстрогенов;
- выраженная почечная и печеночная недостаточность;
- меланома;
- менингиома;
- наличие в анамнезе инфарктов миокарда, нарушений мозгового кровообращения;
- ИМТ ≥ 40 кг/м².

На стабильность показателей углеводного обмена, ИМТ на фоне ЗГТ у женщин с ожирением также оказывают влияние следующие факторы. Во-первых, проведение с женщинами обучающих бесед об особенностях пищевого поведения (необходимость уменьшения в пищевом рационе жиров животного происхождения) обязательной дозированной физической нагрузке. Во-вторых, благотворное влияние оказывает снижение массы тела в результате соблюдения режимов питания и двигательной активности.

По данным отечественной литературы, анализ побочных эффектов, проявляющихся на фоне ЗГТ у женщин с ожирением, свидетельствует о низкой вероятности их проявлений при сравнении с общей популяцией, что объясняется тщательным обследованием перед проведением ЗГТ данной категории больных и низким процентом использования.

У женщин с избыточной массой тела или ожирением в период постменопаузы возрастает частота возникновения нарушений углеводного обмена (НТГ, СД2). Если количество калорий у женщин в фазе постменопаузы не снижено, по крайней мере, на 20%, то неизбежно повышение массы тела. Если больная с ожирением не прибегает к дозированной физической нагрузке и снижению в своем рационе жиров животного происхождения, то, естественно, очень скоро повышение массы тела приведет к прогрессированию инсулинорезистентности, повышению уровня сахара в крови и возникновению СД.

Таким образом, у женщин в климактерии с ожирением при коррекции и профилактике ММС предпочтение следует отдавать сахаропонижающему препарату метформин (Сиофор, «Берлин-Хеми»), обладающему действием, наравленным на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и относящемуся (помимо соблюдения диетических рекомендаций и дозированной физической нагрузки) к патогенетическому виду лечения у данной категории больных. В плане назначения ЗГТ в виде эстроген-гестагенных препаратов целесообразно использовать иной, нежели пероральный, путь введения, снижающий риск ухудшений со стороны углеводного, липидного обменов, системы гемостаза / фибринолиза и повышающий комплаентность пациентки.

Выбор режима заместительной гормональной терапии (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература

1. Бутрова С.А. Применение сибутрамина (Меридиа) в терапии больных сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С. 44–46.
2. Бутрова С.А. Эффективность Глюкофажа в профилактике сахарного диабета 2 типа // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – №27. – С. 1494–1498.
3. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – №24. – С. 1140.
4. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы: Руководство для врачей. – М., 2001. – С. 15–16.
5. Abaira C., Colwell J., Nutall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial // Arch. intern. Med. – 1997. – V. 157. – P. 181–188.
6. Andersson B., Mattsson L. et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity & improves glucose homeostasis & plasma lipids in postmenopausal woman with noninsulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 1997. – P. 642.
7. Goldsland I.F., Gandar K.F., Walton C., et al. Insulin resistance, secretion & elimination in postmenopausal woman receiving oral or transdermal hormone replacement therapy // Metabolism. – 1993. – V. 42. – P. 846–853.
8. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // Diabetes. – 1992. – V. 41. – №6. – P. 715–722.
9. Howard B.V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus // J. Lipid. Res. – 1987. – V. 28. – P. 613–628.
10. Kafonek S.D. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction (A review) // Drugs. – 1994. – V. 47. – P. 16–24.
11. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. – 1997. – V. 11. – №2. – P. 137–141.
12. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabetes. – 1996. – V. 142. – P. 146–151.
13. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Опыт применения препарата Меридиа в практике лечения сахарного диабета типа 2 с ожирением // РМЖ. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 92–94.
14. Adams M.R., Kaplan J.R., Manuck S.B. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta-estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of effect of added progesterone // Arteriosclerosis. – 1990. – V. 10. – №6. – P. 1051–1057.
15. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM // Diabetes Care. – 1994. – V. 17. – P. 405–411.
16. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. – 2001. – Т. 3. – № 5. – С. 160–166.
17. Балаболкин М.И., Креминская В.М. // Сахарный диабет. – 2001. – №1. – С. 41–46.
18. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Блошанская С.И. и др. Эстриол как средство профилактики и лечения урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом / Тез. докл. I Российского диабетологического конгресса. – М., 1998. – 214 с.
19. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Значение и место формина (метформина) в комплексной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2. // Фарматека. – 2006 – №3.
20. Ушакова Е.А. Значение научных публикаций для внедрения результатов клинических исследований лекарственных средств в медицинскую практику // Фарматека. – 2005. – №3. – С. 62–68.

Григорян Ольга Рафаэльевна

д.м.н., главный научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: iceberg1995@mail.ru

Андреева Елена Николаевна

д.м.н., профессор, зав. отделением Эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва