

Патогенетические И Терапевтические Аспекты Метаболического Синдрома У Женщин Фертильного Возраста С Дефицитом Витамина Д

Хасанова Гулчехра Хикматовна¹, Тухтаева Нигора Хасановна²

Аннотация

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ожирение определяется как необычное или чрезмерное накопление жира, способное нанести вред здоровью. Она является глобальной медико-социальной проблемой для здравоохранения всех стран мира и пациентов всех возрастов. Частота метаболического синдрома (МС) в мире составляет почти 40% взрослого населения, а ожирение 13% (Lee et al., 2020). Мировая распространенность ожирения почти утроилась с 1975 по 2016 год и продолжает расти. Во Соединенных Штатах - 42,4% в 2018 году, во Франции распространенность ожирения среди взрослых составляла 17% в этом же году. Во всем мире наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков: в развитых странах мира 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением (WHO Fact-Sheets 2021, n.d.). Что касается показателей ожирения в Юго-Восточной и Восточной Азии, ВОЗ отмечает, что, хотя в этих регионах наблюдается один из самых низких показателей распространенности избыточного веса и ожирения в мире, в последние 10-15 лет наблюдается тревожная тенденция роста показателей (WHO Southeastasia/Health-Topics, n.d.).

¹ Старший преподаватель кафедры Прикладной косметологии, Ташкентского международного университета Кимё, Ташкент, Узбекистан

² д.м.н., доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней №2, Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

МС стал эпидемией мирового масштаба, в основном из-за изменений образа жизни, включая физическую неактивность и пищевые привычки. Учитывая ухудшение пандемии МС, необходимо найти новые терапевтические стратегии, поскольку на данный момент нет чудодейственного лекарства от ожирения.

Во всем мире в последние годы отмечается устойчивый рост распространенности ожирения, сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ)-факторов риска, тесно связанных между собой и объединяемых в рамках метаболического синдрома (МС) [1].

Согласно данным ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. в мире количество людей с ожирением достигнет 300 млн человек [2].

Высокую распространённость МС в начале XXI века считают побочным эффектом урбанизации, поскольку важными факторами, способствующими развитию МС, являются избыточное потребление пищи, содержащей трансжиры, простые углеводы и низкая физическая активность.

Проблемы современного рациона –это избыточная калорийность, избыток легких углеводов, дефицит клетчатки и живой растительной пищи в целом, избыток насыщенных, транс-, омега-6 и окисленных жиров, дефицит макро- и микронутриентов, избыток соли, пищевая непереносимость, нарушение режима питания, дефицит макро-, микронутриентов во внутриутробном периоде и в раннем возрасте.

Кроме того, образ жизни современного гражданина является причиной хронического эмоционального стресса и интеллектуального перенапряжения, приводящих к расстройству нейрогормональной регуляции вегетативных функций [3].

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности у женщин репродуктивного возраста. Частота данной патологии составляет около 30—35% в структуре нарушений репродуктивной функции и достигает 70% среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия. Таким образом, МС является одним из самых распространенных заболеваний молодых женщин [4]. Избыточное содержание в организме жировой ткани сопровождается метаболическими, гормональными, сосудистыми и провоспалительными нарушениями [5], вследствие чего, целесообразным представляется рассмотреть существующие представления о взаимодействиях между МС, ожирением и репродуктивной системой женщин.

Установлено, что наступление беременности при ИМТ более 30 кг/м² занимает существенно больше времени, чем при нормальной массе тела, и ожирение становится фактором риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода, асфиксии, кесарева сечения [6] Кроме того, доказано, что ожирение до и во время беременности способствует материнской смертности. Более чем в 50% случаев всех материнских смертей в Великобритании у пациенток был избыток массы тела или ожирение [7].

Сочетание ожирения и его осложнений, таких как гипертония, инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа, и дислипидемия приводит к развитию МС. Ожирение связано с повышением уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Эти изменения приводят к дислипидемии, которая является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Lee et al., 2020). ЛНП и проинфламматорные медиаторы являются основными причинами атерогенеза и уязвимости бляшки при атеросклерозе. Это заболевание характеризуется отложением бляшки, состоящей в основном из частиц ЛНП, иммунных клеток и эндотелиальных клеток. Разрыв этой бляшки может привести к инфаркту миокарда и инсульту (Soysal et al., 2020).

В связи с этим представляет интерес не только использование фармацевтических препаратов, но и специфических диет повышающих метаболических процессы в организме больного. В современной литературе в лечении ожирения важное значение придают кетогенной диете.

Обстоятельный обзор исследований, основанных на доказательствах, о воздействии кетогенных диет на широкий спектр состояний здоровья, представил Дэвид Людвиг из Центра профилактики ожирения Фонда New Balance, Детской больницы Бостона и Медицинской школы Гарварда. Исследования Дэвида Людвига подчеркивают, что классическая кетогенная диета,

характеризующаяся очень низким содержанием углеводов (не более 20 грамм или 5% от общего калоража в день) и высоким содержанием жиров (до 75%), оказывается более эффективной в лечении ожирения и диабета, по сравнению с диетами с низким содержанием жиров. (Ludwig, 2020). Вейюй Чжан, Синь Го, Лулу Чэнь, Тин Чэнь, Цзяюй Юй, Чаодун Ву и Хуань Чжэн из различных учреждений Китая и США провели подробное исследование воздействия КД на кардиометаболические заболевания. Исследование, проведенное группой ученых под руководством Вэйю Чжан, показало, что кетогенные диеты могут играть значительную роль в лечении кардиометаболических заболеваний, включая ожирение, сердечную недостаточность и гипертонию, хотя их эффективность при диабете и дислипидемии остается предметом дискуссии (Zhang et al., 2021). Виктория М. Гершуни, Стефани Л. Ян и Валентина Медичи провели исследование о питательном кетозе для контроля веса и обращения МС. В контролируемом 12-недельном исследовании люди с МС, следующие калорийно ограниченной кетогенной диете, потеряли 14 процентов своего жирового тела (Gershuni et al., 2018).

Поэтому тучные женщины репродуктивного возраста должны активно модифицировать образ жизни до зачатия или в ранние сроки беременности [8].

В лечении МС первостепенными являются мероприятия направленные на модификацию образа жизни, включая нормализацию массы тела, отказ от курения, увеличения степени физической активности.

Среди компонентов диеты, обеспечивающих коррекцию основных проявлений МС, наиболее важными являются энергетическая ценность диеты, количество и качественный состав жира, белка, углеводов, пищевых волокон, витаминов, макро- и микроэлементов, минорных компонентов пищи [9].

Метаболический синдром больше связан с типом белков, жиров и углеводов, чем с их абсолютным количеством. Были изучены различные диеты с разным содержанием белков, жиров и углеводов. Одним из исследований участвовали более 750 субъектов с избыточным весом, из восьми стран Европы. Первоначально, 938 субъектов находились на диете с очень низкой калорийностью (от 800 до 1000 ккал в день) в течении 8 недель. Субъектам, которым удалось достичь снижения веса на 8%, затем случайным образом была назначена одна из пяти диет, чтобы помочь поддержать их вес, и наблюдались ещё 26 недель. Ни одна из диетических рекомендаций не включала ограничение калорийности, так как часть цели состояла в том, чтобы определить, влияли ли рекомендации по макронутриентам и гликемическому индексу на потребление калорий и сытость. В результате проведенного исследования пришли к выводу что, диета с повышенным содержанием белка и сниженным содержанием продуктов с высоким гликемическим индексом благоприятно влияет на концентрацию инсулина в крови [10].

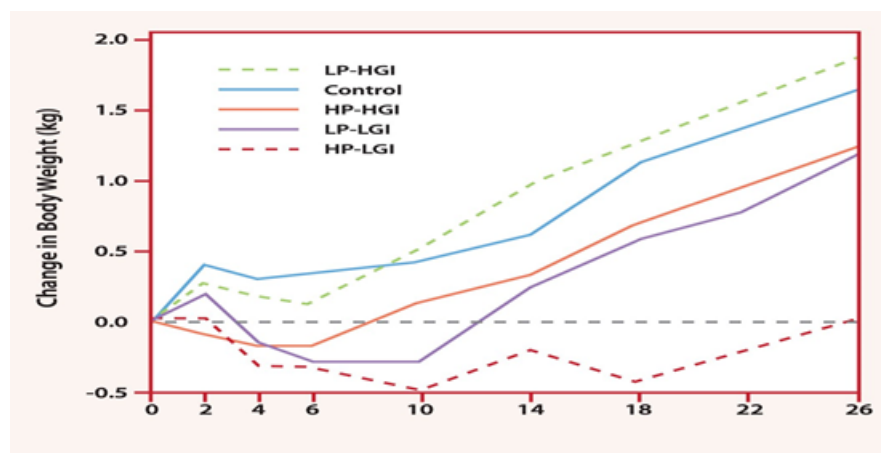


Рис 1. Изменение массы тела после снижения массы тела на 8% в зависимости от макронутриентов и инструкций по гликемическому индексу.

Патофизиология МС достаточно сложна. На формирование инсулинорезистентности и МС оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы. К экзогенным факторам относят: снижение физической активности, высокоуглеводный характер питания и потребление избыточного количества животных жиров, недостаток биологически активных веществ в пище (в частности, магния, витаминов группы В, витамина D). К эндогенным факторам относят гормональные нарушения (повышение кортизола, повышение тестостерона у женщин, снижение прогестерона, снижение соматотропного гормона, нарушения катехоламинового баланса), асептическое воспаление гипоталамуса и нарушения метаболизма висцеральной жировой ткани (абнормальные изменения интенсивности липолиза и липогенеза, изменение эндокринных функций самой жировой ткани, которая выделяет в кровоток лептин, адипонектин и фактор некроза опухоли- α) [11].

Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что МС ассоциирован с дефицитами различных микронутриентов: магния, цинка, витамина D и миоинозитола [12]. Дефициты этих микронутриентов, особенно сочетанные, стимулируют развитие таких компонентов МС, как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и ожирение

В соответствии с данными системы поиска PubMed с 1990 по 2020 год опубликовано 649 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме МС при дефиците витамина D. Отмечено, что количество работ, посвященных изучению данной проблемы, существенно возросло за последние 10 лет.

В настоящее время накоплено достаточное количество клинических исследований, посвященных различным биологическим эффектам витамина D и его благоприятному влиянию на здоровье человека [13]. Исследования последних лет показали важную роль нормального уровня обеспеченности витамином D в поддержании здоровья человека [14]. Витамин D участвует в регулировании синтеза половых гормонов – прогестерона, тестостерона и эстрогенов, которые обеспечивают правильное созревание фолликулов и благополучное течение беременности.

На сегодняшний день активно изучают связь между концентрацией 25гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и МС (Maroufi N.F. et al., 2020; Weldegiorgis T.Z. et al., 2020). Так, результаты 20-летнего проспективного исследования CARDIA, исходно включавшего молодых людей с риском развития ССЗ, показали, что нормализация уровня 25(OH)D ассоциирована со снижением риска развития АО, нарушений углеводного обмена и нарушений метаболизма липидов (снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) независимо от возраста, пола, расы [15]. Кроме того, в одномоментном исследовании, проведенном в Китае, было установлено, что лица с тяжелым дефицитом витамина D (25(OH)D менее 10 нг/мл) имели риск развития МС в 1,5 раза выше по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D превышал 10 нг/мл [16].

Магний является одним из важнейших биоэлементов, имеющих принципиальное значение для поддержания метаболических функций в организме. Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований указывают на то, что достаточное потребление магния из пищи и препаратов магния способствует нормализации чувствительности тканей и клеток к инсулину [17], уменьшению выраженности проявления компонентов МС [8]. Особенно таурат магния (магний в сочетании аминокислотой таурин)-очень хорошо помогает при высоком гликированном гемоглабине, проблемах с сердцем(аритмии, тахикардии).

Магний является важным медиатором как углеводного, так и липидного метаболизма, поэтому его пониженный уровень в плазме крови связан с более яркой выраженностью компонентов МС. Например, наблюдения за группой из 117 пациентов с избыточным весом и ожирением показали, что чем ниже были уровни магния, тем большим числом компонентов МС характеризовалось состояние пациента [17]. Суточное потребление магния в группе пациентов с МС (n=200) было обратно пропорционально значениям метаболических биомаркеров резистентности к инсулину

(уровни глюкозы натощак, уровни инсулина, индекс HOMA-IR). Риск повышенного значения индекса HOMA-IR ($>3,6$) был на 71% ниже (ОР 0,29, 95% ДИ 0,12–0,72, $p<0,01$) у участников с самым высоким потреблением магния (>300 мг/сут) [10].

Таблица 1. Взаимосвязь уровней магния в сыворотке крови и некоторых параметров метаболизма (исследование ARIC, данные на момент начала исследования) [21]

Параметр	Квинтиль магния (ммоль/л)						P
	<0,70	0,70–0,75	0,75–0,80	0,80–0,85	0,85–0,90	>0,95	
Число пациентов (%)	426 (16)	552 (21)	689 (26)	522 (20)	297 (11)	136 (5)	-
ИМТ, кг/м ²	29,1±6,4	29,8±6,4	29,1±5,8	29,0±5,8	29,0±5,9	28,0±4,0	0,03
Окружность талии:окружность бедер	0,92±0,07	0,91±0,08	0,90±0,08	0,91±0,08	0,91±0,07	0,90±0,07	0,007
Прием диуретиков, %	30	24	22	22	19	22	0,02
Калий сыворотки, ммоль/л	4±0,5	4,1±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	4,3±0,5	4,3±0,4	0,001
Инсулин натощак, пкмоль/л	85±62	86±65	77±54	78±52	77±69	71±39	0,01

С физиологической точки зрения, магний требуется для осуществления энергетического метаболизма – процессов расщепления белков, жиров и углеводов и превращения их в АТФ. Среди 720 известных в настоящее время магний-зависимых белков протеома человека более 310 участвуют в метаболизме АТФ. В частности, магний необходим для передачи сигнала от рецепторов инсулина и для эффективного расщепления глюкозы. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов взаимосвязи между дефицитом магния, пиридоксина и МС.

Известно, что нарушения репродуктивных функций связаны с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола [3].

У пациенток 18–30 лет с проблемами репродуктивного здоровья на фоне избыточной массы тела (ИМТ >26 кг/м²) и высокого уровня стресса по шкале ИДИКС уровни миоинозитола в крови значительно ниже (менее 24 мкмоль/л, в среднем 16 мкмоль/л) [14].

Терапия инозитолом (либо миоинозитол + фолиевая кислота, либо миоинозитол + Д-хироинозитол + фолиевая кислота) значительно улучшала чувствительность тканей к инсулину, снижала уровни гликозилированного гемоглобина, ХС и ТГ, а также АД (при использовании более 3 мес.) [15].

Исходя из вышеперечисленного можно сделать выводы что, уменьшение или исключение рафинированного сахара и простых углеводов, увеличение потребление сложных углеводов и цельнозерновых продуктов (овсяные, ячменные, пшеничные) 3-4 раза в неделю другие изменение питания и стиля жизни, которые благоприятно отразятся на уровне глюкозы и инсулина могут положительно повлиять на продолжительность жизни и снизить риск развития хронических заболеваний у женщин фертильного возраста. Кроме этого, регулярная (ежедневная) 40-минутная ходьба в день:

- сжигает примерно 100-120 ккал в день;
- обладает сосудорасширяющим действием;
- способствует снижению веса и снижению резистентности к инсулину;
- положительно влияет на мозг и нервную систему;
- способствует профилактике ГБ.

Недостаточность и дефицит витамина D коррелирует с основными патологическими изменениями при метаболическом синдроме, такими как дислипидемия, инсулинорезистентность, ожирение. С практической точки зрения у пациентов с метаболическим синдромом целесообразно определять уровень витамина D в сыворотке крови и, соответственно, при его дефиците осуществлять коррекцию. Кроме того, терапия холекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. в течение трех месяцев ассоциирована с нормализацией показателей гликемического контроля у женщин с МС.

А также, магний является одним из важнейших нутрициальных факторов, определяющих эффективность метаболизма жиров и углеводов, нормальное физиологическое протекание которых является существенным компонентом профилактики МС. По данным клинико-эпидемиологических исследований, адекватная обеспеченность населения магния значительно снижает риск развития МС. Клинические испытания в рамках доказательной медицины показывают перспективность использования пероральных препаратов органического магния и его синергиста пиридоксина, органических солей магния (лактат, цитрат магния) в терапии и профилактике избыточной массы тела и МС и у женщин.

Инозитолы в комбинации с метформином могут работать как синергисты, что позволяет использовать снижение дозы метформина, особенно у пациенток с плохой его переносимостью. Эффективность D-хироинозитола в лечении женщин с метаболическим синдромом связана с улучшением чувствительности тканей к инсулину и улучшением овуляторной функции, снижением концентрации андрогенов в сыворотке крови, снижением АД и концентраций ТГ.

Список литературы

1. Kh, T. N., Sh, K. M., & Kurbanov, A. K. (2021). Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5), 34-37.
2. Kh, T. N., Sh, K. M., & Sibirskina, M. V. (2022). Genotypical Features of Helicobacter Pylori in the Formation of Nsaid Gastropathies in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eurasian Medical Research Periodical*, 8, 94-97.
3. Khasanova, G. H., Tukhtaeva, N. K., Saidov, V. M., & Zhulkevych, I. V. (2019). Modern approaches to dietotherapy in hypertensive disease. *Вісник наукових досліджень*, (1), 11-14.
4. Nurmetov, Kh. T., Marufkhanov, Kh. M., Talipov, R. M., & Tukhtaeva, N. Kh. (2023). Clinical and epidemiological features of ankylosing spondylarthritis in a hospital setting.
5. Nurmetov, Kh. T., Marufkhanov, Kh. M., Talipov, R. M., Tukhtaeva N. Kh. (2023). Clinical and epidemiological features of ankylosing spondylitis in a hospital setting
6. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. *Texas Journal of Medical Science*, 25, 58-62.
7. Tukhtaeva, N. K., & Karimov, M. S. (2023). Features of helicobacter pylori genes in NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.
8. Tukhtayeva, N. K., Karimov, M. S., & Azadaeva, K. E. (2023). Articular syndrome in the practice of a rheumatologist.
9. Азадаева, К. Э., Тухтаева, Н. Х., & Каримов, М. Ш. (2023). Характеристика липидного профиля крови у больных реактивным артритом при нарушении микробиоценоза гастродуоденальной зоны и пути его коррекции.
10. Каримов, М. Ш., Тухтаева, Н. Х., & Сибиркина, М. В. (2020). Некоторые показатели фармакокинетики диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом с учетом коморбидных состояний: научное издание. *Терапевтический вестник Узбекистана/научно-практический журнал: ЗАО СЕАЛ МАГ*, (2), 120-125.

11. Мавлянов, И. Р., Мустафин, Р. И., & Тухтаева, Н. Х. (2012). Характеристика просветной и пристеночной микрофлоры желудка больных с ревматоидными и реактивными артритами. *Вестник новых медицинских технологий*, 19(2), 319-322.
12. Мирзаханова, М. И., & Каримов, М. Ш. (2006). Проблемы ранней диагностики и лечения ревматоидного артрита. Методическое руководство. *Методическое руководство. Ташкент*, 5-8.
13. Нурметов, Х. Т., Маруфханов, Х. М., Талипов, Р. М., & Тухтаева, Н. Х. (2023). Клинико-эпидемиологические особенности анкилозирующего спондилартрита в условиях стационара.
14. Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш., & Сибиркина, М. В. (2020). Изучение обсемененности *N. rufo* у больных ревматоидным артритом.