

**Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан
Ташкентская Медицинская Академия**

На правах рукописи

Рузметова Феруза Алимовна

**«Современный подход к лечению ожирения у женщин с
менопаузальным метаболическим синдромом»**

14.00.01 – Акушерство и Гинекология

**Магистерская диссертация
на соискание степени магистра**

**Научный руководитель:
к.м.н., доцент Каюмова Д.Т.**

Ташкент 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5-8
ГЛАВА 1. «ОЖИРЕНИЕ КАК ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА».	
1.1. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме.....	9-18
1.2. Критерии диагноза ММС.....	18-22
1.3. Лечение метаболического синдрома.....	22-31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин.....	32-38
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Клинические методы исследования.....	38-41
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	41-42
ГЛАВА 3. КОРРЕКЦИЯ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	
3.1. Оценка исходного состояния, некоторых объективных и anamnestических данных у больных с метаболическим синдромом.....	43-52
3.2. Показатели липидного обмена у обследованных больных до лечения.....	53-54
3.3. Липидный обмен и оценка некоторых объективных данных обследованных больных с метаболическим синдромом в зависимости от метода проводимого лечения.....	54-62
ВЫВОДЫ.....	63
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	64
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	65-75

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающего фермента

АТР III – Третья Редакция Доклада Комитета экспертов по диагностике, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых Национального Института Здоровья США (2001)

ВЗОМТ – воспалительные заболевание органов малого таза

ГИ – гиперинсулинемия

ДЭК – диаэлектрокоагуляция

ЖКТ – желудочный кишечный тракт

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КА – коэффициент атерогенности

ММС – менопаузальный метаболический синдром

МПИ – менопаузальный индекс

МС – метаболический синдром

НАМ – надвлагалищная ампутация матки

НТГ – нарушенная толерантность к углеводам

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ОАГА – отягощенный акушерский, гинекологический анамнез

ОБ – объем бедер

ОГА – отягощенный гинекологический анамнез

ОТ – объем талия

ОХС – общий холестерин

РОПМ – ручное обследование полости матки

СД – сахарный диабет

ТГ - триглицериды

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеиды очень низкой плотности

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Менопаузальный метаболический синдром одна из актуальной патологии в гинекологии. В настоящее время во всем мире отмечается рост числа этого синдрома. В 1988 году G.Reaven впервые предложил термин «метаболический синдром», который получил широкое распространение [78] и в 1996 году пересмотрел патогенез метаболического синдрома. Впервые концепция менопаузального метаболического синдрома была выдвинута С.Р.Spencer в 1997 году [113]. Предложено несколько гипотез, ведущая из которых - повышение тонуса симпатической нервной системы, приводящая к изменению сосудистого тонуса и развитию артериальной гипертензии. Вторая широко обсуждаемая гипотеза - нарушение обменных процессов в жировой ткани с формированием абдоминального ожирения и инсулинорезистентности (В.П.Сметник, И.Г.Шестакова, 2003) [65].

Менопаузальный метаболический синдром – это совокупность метаболических нарушений, возникших после возрастного выключения функции яичников. Снижение, а в последующем полное угасание функции яичников с катастрофическим снижением биосинтеза эстрадиола и прогестерона, в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах сопровождается гормональной перестройкой в организме женщины. Эстрадиол одновременно участвует в процессах гомеостаза, в регуляции утилизации и сохранения энергии, поэтому его дефицит приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома (Репина М.А., 2003) [56].

Метаболический синдром встречается у 35-49% женщин в постменопаузе, и частота этого синдрома неуклонно увеличивается (Answell V.J., 2003). Частота метаболического синдрома составляет в популяции до 15-20%, примерно 30-35% в структуре нарушений репродуктивной функции

и до 65-70% с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия: частота ранних потерь беременности возрастает до 35% (В.И.Кулаков., И.Б.Манухин., Г.М.Савельева, 2009) [35]. Среди лиц с избыточной массой тела распространенность метаболического синдрома варьирует в пределах 22-28%, среди лиц с ожирением 50-60%. Распространенность этого синдрома имеет четкую возрастную зависимость: среди лиц от 20-29 лет она составляет 7%, а среди людей старше 60 лет достигает 40% (Л.А.Мищенко, 2009).

Метаболический синдром у женщин сопровождается повышением риска ишемической болезни сердца, у пациентов с метаболическим синдромом в 5-9 раз чаще возникает сахарный диабет. Развитие метаболического синдрома во многом зависит от массы тела и коррелирует с ИМТ как у мужчин, и так у женщин. Причины развития этого синдрома включают: психические стрессы, нейроинфекции, различные операции, травмы, роды, аборт. Он также чаще развивается у женщин с определенным преморбидным фоном (врожденная или приобретенная функциональная лабильность гипоталамических и экстрагипоталамических структур) [35].

Современное определение метаболического синдрома (Barclay L., 2005) [77] представляет собой:

- Центральное ожирение: у женщин $OT \geq 80$ см.

В сочетании как минимум 2 следующих нарушений:

- Повышение уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
- Пониженные уровни ХС-ЛПВП $<1,04$ ммоль/л – у мужчин, $<1,29$ ммоль/л – у женщин
- Повышенное АД $>130/85$ мм рт ст.
- Гипергликемия натощак $>5,6$ ммоль/л
- Установленный ранее диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

Все компоненты метаболического синдрома связаны с повышением массы абдоминального или висцерального жира, который сам является

источником свободных жирных кислот и способствует повышению синтеза триглицеридов в печени. По результатам ряда исследований, быстрая прибавка в массы тела после менопаузы происходит примерно у 60% женщин (Spencer С.Р., 1997) [113]. По данным Healthy Women,s Study, в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет - на 5,5 кг [105].

Главная цель всей системы медицинской помощи в гинекологии – это восстановление и/или сохранение качества жизни больных. Таким образом, изучение влияния менопаузального метаболического синдрома на качество жизни женщин, а также разработка комплексного лечения и дальнейший прогноз больных представляется интересным и актуальным. Профессор Остроумова О.Д. [124] акцентировала внимание на том, что оптимальная терапия метаболического синдрома возможна только при взаимодействии медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Необходимо: снизить избыточную массу тела, отказаться от курения, уменьшить потребления поваренной соли, увеличить физическую нагрузку. Комбинация современных медикаментозных препаратов и изменение образа жизни пациенток нормализует метаболические параметры, продлевает продолжительность активной жизни женщин и значительно улучшает качество жизни.

Цель исследования.

На основании оценки компонентов метаболического синдрома у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов, усовершенствовать комплексное лечение менопаузального метаболического синдрома.

Задачи исследования.

1. Изучить компоненты менопаузального метаболического синдрома у женщин в позднем репродуктивном возрасте и перименопаузе.

2. На основании изучения компонентов менопаузального метаболического синдрома составить алгоритм диагностики и дифференцированного лечения его.

ГЛАВА I.

Ожирение как основной компонент менопаузального метаболического синдрома.

(обзор литературы).

1.1. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме.

Учитывая увеличение продолжительности жизни населения, драматическое увеличение количества пожилых людей, и в то же время успехи медицинской науки, улучшение питания, а также увеличение количества людей, ведущих малоактивный образ жизни, экологические факторы, а также хроническое влияние стрессовых факторов – возникают так называемые «болезни цивилизации», одной из которых можно считать состояние описываемое в современной литературе как «хронический метаболический дисбаланс» или метаболический синдром [35].

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В англоязычной литературе в качестве синонима встречается термин «синдром X» [93].

В 1922 г. Ланг Г.Ф. отметил наличие тесной связи артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. В 1926 г. Мясников А.Л. и Гротель Д.М. указали на частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ. В 1945 г. в клинике Ланга Г.Ф. его сотрудники Голубеева Н.А и Павловская Л.А при определении толерантности к глюкозе у 180 больных АГ установили, что лишь у 30 % из них были нормальные гликемические кривые, у 39 % выявлялся сахарный диабет 2-го типа. В 1981 г. Hanefeld M. и Leonardt W. предложили случаи сочетания различных метаболических нарушений обозначить термином "метаболический синдром".

В 1988 г. Reaven G. на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов выдвинул гипотезу, в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенная дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) служат проявлением одного патологического состояния, которое он предложил называть "синдромом X". [73,113]. Спустя год Kaplan D. привел данные, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе сочетания сахарного диабета, ожирения, АГ и ИБС, назвав его "смертельным квартетом" [92].

Компонентами метаболического синдрома (МС) по мнению G. M. Reaven являются: избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХЛ ЛПВП и артериальная гипертензия [78]. Впервые концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС) была выдвинута С. Р. Spencer в 1997г. [113].

Современное определение метаболического синдрома – совокупность метаболических нарушений, главное из которых – инсулинорезистентность (Маньковский Б.Н., 2005) [39]. Основные признаки метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия [66].

По данным Сметник В.П. (2003), менопаузальный метаболический синдром (ММС) – это совокупность возникших после возрастного выключения функции яичников метаболических нарушений. Снижение, а в последующем полное угасание функции яичников с катастрофическим снижением биосинтеза эстрадиола и прогестерона, в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах сопровождается гормональной перестройкой в организме женщины [65]. Эстрадиол, гормон репродуктивной функции, одновременно участвует в процессах гомеостаза, в регуляции утилизации и сохранения энергии, поэтому его дефицит приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома. Последний

включает изменения спектра липопротеинов, развитие инсулинорезистентности, повышение коагуляционного потенциала, снижение уровня глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), повышение уровня лептина и ожирении (Репина М.А., 2003) [56].

По результатам Александрова А.Л. (2001), частота встречаемости МС составляет от 15 до 25% среди населения, причем пик развития заболевания приходится на молодой и средний возраст (25-40 лет) [2]. 67% больных СД умирают от сердечно-сосудистых причин. Главными причинами, приводящими к смерти при СД 2 типа, являются такие сердечно-сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения [79,98].

Все компоненты метаболического синдрома взаимосвязаны, то не представляется возможным выделить единый этиологический фактор. Предложено несколько гипотез, ведущая из которых - повышение тонуса симпатической нервной системы (Гинзбург М. М., Крюков Н. Н., 2002) [20], приводящая к изменению сосудистого тонуса и развитию артериальной гипертензии. Вторая широко обсуждаемая гипотеза (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., 2001) – нарушение обменных процессов в жировой ткани с формированием абдоминального ожирения и инсулинорезистентности [10].

Попытки установить единственный фактор, ответственный за развитие МС, привели к выделению трёх равноценных компонентов: глюкозо-инсулиновая ассоциация, липидный компонент и гипертензивный компонент (Казека Г.Р., 2002) [27]. Мадянов И.В. и соавторы (1997г) вводят в состав МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона, гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности [37]. Всё это указывает на то, что МС – комплекс динамических нарушений, который, имея в основе ИР и ожирение, может вызывать другие метаболические сдвиги или усугублять уже имеющиеся [26]. Показано, что уровни тестостерона в крови

положительно коррелируют с количеством абдоминального жира. У женщин в постменопаузе снижаются уровни белка, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, гиперандрогения, что также способствует формированию абдоминального ожирения (Poehlman E.T., 1997) [125].

Перова Н.В. и соавторы (2001) сформировали группы риска МС [48]:

- пациенты с любыми проявлениями ИБС или другими атеросклеротическими заболеваниями;
- здоровые люди, у которых при профилактическом обследовании выявлен один из признаков МС;
- близкие родственники больных с ранними (у мужчин - до 55 лет, у женщин - до 60 лет) проявлениями атеросклеротических заболеваний.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии, (Чазова И. Е., Мычка В. Б., 2002) было установлено, что наиболее вероятной является следующая последовательность метаболических нарушений: абдоминальное ожирение, формирование ИР, затем возникает комплекс нарушений, состоящий из ГИ, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, АГ и СД 2-го типа [67].

Этиологическими факторами метаболических нарушений считают изменение уровня стероидных гормонов, особенно эстрогенов. На генетическую природу метаболических нарушений указывают данные о некоторых генах, участвующих в регуляции обмена веществ. В частности, это относится к гену ожирения (ob-ген), открытому Zhang и соавторы в 1994г [127]. Этот ген кодирует выработку лептина – гормона, продуцируемого жировыми клетками, и рецепторов к нему. Предполагают, что существует взаимодействие между системой гипоталамус – гипофиз – яичники и лептином, который играет роль связующего звена, регулируя потребление пищи и являясь аффлекторным сигналом насыщения для гипоталамических центров, регулирующих обмен веществ [126].

Патогенез метаболического синдрома объясняется тем, что андронидный тип ожирения приводит к избыточному поступлению жирных кислот от висцеральной жировой ткани в печень через портальную вену [106,107]. В связи с этим происходит уменьшение связывания и деградации инсулина – ГИ (местная – на уровне печени), происходит торможение супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью. Попадая в системный кровоток, свободные жирные кислоты способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани, вызывая периферическую ИР – избыток свободных жирных кислот стимулирует глюконеогенез и они же являются субстратом для синтеза триглицеридов [25,88]. Повышение уровня кортизола в свою очередь стимулирует липазу на капиллярах верхней половины туловища, брюшной стенки и висцеральной жировой ткани – это ведет к увеличению депонирования жира и гипертрофии жировых клеток; снижает чувствительность тканей к инсулину – ИР и ГИ; стимулирует аппетит и активность автономной нервной системы. ГИ стимулирует липогенез (образование жира в ответ на его потери в процессе липолиза) и тормозит липолиз [46,49]. При метаболическом синдроме происходит накопление и интенсивная ароматизация половых гормонов и их секреция, также происходит конверсия андростендиона в эстрон. Влияние половых гормонов на жировую ткань – это прямая регуляция активности липопротеинлипазы – фермента, который регулирует накопление триглицеридов в адипоцитах [121]. В перименопаузе – активность липопротеинлипазы снижается и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах – происходит перераспределение жира, активность фермента становится выше в абдоминальном жире [14].

При изучении возникающих после менопаузы – изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов, Маньковский Б.Н. (2005) установил, что все указанные изменения

взаимосвязаны и многие из них являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило исследователям выделить определенный менопаузальный метаболический синдром [39].

Менопауза сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, с каждым годом после прекращения функции яичников такая вероятность увеличивается на 6% (Wu S., Chou P., Tsai S., 2001) [117]. Более точным показателем углеводного обмена и независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии является инсулин [91]. Как известно, в норме инсулин оказывает положительное влияние на метаболизм липидов, подавляя липолиз в жировой ткани и стимулируя ее основной фермент липопротеинлипазу [81]. Однако при инсулинорезистентности эти эффекты реализуются с нарушениями, что ведет к повышению потока свободных жирных кислот, синтеза триглицеридов и снижению антиатерогенных фракций липопротеидов [119,87]. Вазодилатация, стимулируемая инсулином в норме, нарушается при инсулинорезистентности, подтверждением чего служит положительная связь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией [83]. При синдроме инсулинорезистентности развивается дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке (оксид азота является мощным вазодилататором) [90]. Он оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, предохраняет стенки сосудов от повреждения [69]. Поэтому развивающаяся дисфункция эндотелия способствует ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов, что и подтверждено многочисленными исследованиями (Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M., 2000) [111].

По данным И.Г. Шестаковой, повышение базального уровня инсулина имеется у 89% женщин в постменопаузе, у трети из них обнаруживаются клинические симптомы инсулинорезистентности (*Acantosis nigricans*) [68,70].

На основании тщательного анализа работ соавторами Соловьевой А.Г. (2001), посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры было предложено выделять менопаузальный МС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов [28].

Влияние различных гормонов на метаболические процессы [122].

Гормональные показатели	Влияние на метаболические процессы	Показатели в перименопаузе
Эстрогены	Антиатерогенный эффект	Снижены
Гестагены	Слабый проатерогенный эффект	Снижены
Андрогены	Проатерогенный эффект	Избыток
Глюкокортикоиды	Способствуют развитию ИР	Избыток
Гормон роста	Способствует развитию ИР	
Пролактин	Стимулирует синтез андрогенов в надпочечниках	

По данным Мельниченко Г. А., Пышкина Е.А. (2001) 50% пациентов с АГ составляют женщины в период менопаузы, частота выявления СД 2 типа у женщин 40-50 лет – 3-5%, в возрасте 60 лет – 10-20%, то есть с возрастом

прогрессируют нарушения углеводного обмена [41]. Наиболее уязвимым периодом переходного возраста женщин является пременопауза, т. е. начальный период снижения функции яичников (в основном после 45 лет и до наступления менопаузы), что сопровождается критическим снижением уровня эстрогенов. При многофакторном анализе с учетом возраста и менаузального статуса, только постменопауза оказалась независимым предиктором развития метаболического синдрома (Miller A.M. и др., 2003) [103].

Таким образом, по данным Н.А. Шостак (2002) все компоненты метаболического синдрома: инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперактивность симпатической нервной системы, повышенное артериальное давление (АД) - связаны с повышением массы абдоминального или висцерального жира, который сам является источником свободных жирных кислот и способствует повышению синтеза триглицеридов в печени [71,72]. Кроме того, абдоминальное и особенно висцеральное ожирение связано со снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией, а также с нарушением метаболизма липидов и липопротеидов, на основании чего ожирение считается ключевым признаком метаболического синдрома [95].

Ожирение является видимой вершиной айсберга, тенденция к его развитию появляется в 40-45 лет (пре- и перименопауза), усиливается после 50-55 лет (постменопауза) (Репина М.А., 1996) [58]. Особенностью ожирения является то обстоятельство, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящих к сокращению продолжительности жизни человека и ухудшающих ее качество (Yanovski S.Z., Yanovski J.A., 2002) [118], такими как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз ИБС, апноэ во сне, некоторые виды злокачественных новообразований, нарушения репродуктивной функции, заболевания опорно-двигательного аппарата [4]. Кроме того, при ожирении

наблюдается относительный иммунодефицит, повышающий частоту грибковых и стрептококковых кожных заболеваний [80,86]. Частым симптомом, сопровождающим увеличение массы тела, является нарушение репродуктивной функции. В частности, у женщин отмечаются нарушения менструального цикла и ановуляция, неизбежно приводящие к бесплодию (Прилепская В.Н., 2010) [53]. Наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа [23].

По данным М.А Геворкян (2008) ожирение – это избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более [18].

Любое увеличение массы тела, связанное с изменениями концентрации половых гормонов и менопаузой в том числе – это результат нарушения баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом. Увеличение поступления энергии либо, наоборот, снижение ее расхода приводит к увеличению массы тела за счет накопления жира [85,99]. Ежедневный расход энергии на две трети состоит из базального метаболизма, который используется организмом для поддержания температуры тела, ионного градиента через клеточные мембраны, сокращение гладкой мускулатуры для работы сердца и кишечника и осуществления других метаболических процессов. Для расхода энергии характерна наследственная предрасположенность и низкая скорость базального метаболизма может предопределять примерно 25% в ежедневном расходе энергии (Poehlman E.T., 1998) [108].

Поскольку базальный метаболизм является огромной частью ежедневного расхода энергии, даже небольшие изменения этого компонента чрезвычайно важны в регуляции масса тела у женщин в климактерии. Установлено, что после менопаузы скорость базального метаболизма замедляется, не зафиксировали связанных с возрастом изменений скорости базального метаболизма у здоровых женщин в возрасте до 48 лет, тогда как в

группе женщин старше 48 лет отметили значительное снижение скорости обменных процессов на 4-5% в каждое десятилетие (Poehlman E.T., 1997) [109]. Снижение скорости базального метаболизма в постменопаузе также связывают с уменьшением массы метаболических активных тканей, в основном мышечной. Установлено, что после менопаузы масса тканей, не содержащих жир, уменьшается примерно на 3 кг (Ramlau-Hansen C.H., 2007) [110].

По данным Healthy Women's Study (2001), в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг [105].

Таким образом, ММС развивается в наиболее активном возрасте, а его симптомы снижают качество жизни этих больных вплоть до их инвалидизации или даже гибели. Поэтому изучение ММС является актуальным на сегодняшний день.

1.2. Критерии диагноза ММС.

Согласно оценке экспертов ВОЗ, (1998) метаболический синдром имеет место при наличии одного из критериев:

- Сахарный диабет 2 типа
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Повышенные уровни глюкозы натощак
- Инсулинорезистентность

В сочетании с 2 и более критериями:

- Артериальное давление (АД) $\geq 160/90$ мм.рт.ст.
- Гиперлипидемия (ТГ ≥ 150 мг/дл и/или ХС-ЛПВП ≤ 39 мг/дл)
- Абдоминальное ожирение (Окружность талии/Окружность бедер (ОТ/ОБ) $>0,85$ и/или индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м²)
- Микроальбуминурия (≥ 20 мкг/мин или альбумин/креатинин ≥ 20 мг/г)

Метаболический синдром по ВОЗ, (1999) характеризуется следующими критериями:

- Тканевая инсулинорезистентность (ИР)
- Гиперинсулинемия (ГИ)
- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)
- Первичная артериальная гипертензия (АГ)
- Дислипидемия – повышение уровня общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, понижение уровня ХС ЛПВП
- Абдоминальное ожирение
- Гиперурикемия
- Микроальбуминурия
- Гиперандрогения у женщин
- Гипертрофия миокарда
- Эндотелиальная дисфункция
- Повышение содержания фибриногена в крови
- Увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов
- Увеличение СРБ и других адипоцитокинов
- Активизация симпатической нервной системы
- Неалкогольный стеатоз печени и холелитиаз
- Синдром обструктивного апноэ во время сна

Тогда как АТР (Adupt Treatment Panel III) – Американская национальная образовательная программа по холестерину, (2001) [97] предложила новое определение метаболического синдрома 3 и более критериев:

- Абдоминальное ожирение;
- ОТ у женщин > 88 см;
- Гипертриглицеридемия ≥ 150 мг/дл;
- Снижение уровней ХС-ЛПВП ≤ 40 мг/дл;
- АД $\geq 130/85$ мм.рт.ст.;

- Гипергликемия $\geq 6,1$ ммоль/л;

Современное определение метаболического синдрома (Barclay L., 2005)

[77] представляет собой:

- Центральное ожирение: ОТ ≥ 94 см и ОБ ≥ 80 см.

В сочетании как минимум 2 следующих нарушений:

- Повышение уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- Пониженные уровни ХС-ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л – у мужчин, $< 1,29$ ммоль/л – у женщин;
- Повышенное АД $> 130/85$ мм рт ст.;
- Гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- Установленный ранее диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

Наличие ожирения определяют по индексу массы тела (ИМТ) — отношению массы тела в килограммах к росту в метрах (в квадрате). Согласно классификации ВОЗ, при ИМТ, превышающем 25 кг/м^2 , фиксируют избыточный вес, а при 30 кг/м^2 и более — ожирение. ИМТ не дает информации о количестве и характере распределения жировой ткани. Для получения полной картины ожирения используют несколько различных методик: рентгеновскую денситометрию, магнитно-резонансную томографию, взвешивание под водой, биоэлектрический импеданс. В клинической практике наиболее простой и распространенный способ — вычисление отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) — ОТ/ОБ. По данному показателю при ОТ/ОБ $> 0,8$ классифицируют андроидное (абдоминальное) ожирение, когда происходит преимущественное накопление жира в области передней брюшной стенки. Выделяют подкожно-абдоминальное и висцеральное ожирение (избыток жира в висцерально-мезентериальной области). При ОТ/ОБ $< 0,7$ ожирение называют гиноидным, оно характеризуется избытком жира на бедрах [104].

По критериям ВОЗ, (2003) разработанным для этнических групп Азиатского региона, МС отмечается:

- при нормальном ИМТ 18,5-22,9 – в 3,1%
- при избыточном ИМТ 23-24,9 – в 16,4%
- при ожирении ИМТ более 25 – в 19,2% случаев [76].

Согласно данным М.Ж. Toth и соавторы (2000), характер отложения жира в менопаузе не зависит от возраста и степени ожирения, а зависит только от прекращения функции яичников: уже в ранней постменопаузе объем жира в области бедер больше на 36%, а объем интраабдоминального жира увеличен на 49% по сравнению с женщинами, у которых функция яичников сохранена [115].

Индекс массы тела у женщин в пери- и постменопаузе [124].

Индекс массы тела, кг/м ²	Перименопауза 48,4 ± 3,7 лет		Постменопауза 59,8 ± 6,4 лет	
	Число пациенток	М ± m %	Число пациенток	М ± m %
≤ 25	22	51,2 ± 7,7	13	23,2 ± 10,8
26-29	18	41,8 ± 9,2	31	55,4 ± 6,3
≥ 30	3	7,0 ± 14,7	12	21,4 ± 11,0
Итого	43		56	

По степени тяжести различают легкие, средние, и тяжелые формы климактерия, диагноз которых ставится по индексу Куппермана (1959) в модификации Е.В.Уваровой (1983).

По данным Серова В.Н. (2008), у каждой второй женщины (51%) климактерий имеет тяжелое течение. У 33% женщин отмечается средняя, а у 16% – легкая степень климактерического синдрома [61].

Оценка степени тяжести климактерического синдрома [34].

Симптомы, в баллах	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Нейровегетативные	более 10-20	21-30	более 30
Метаболические	1-7	8-14	более 14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	более 14
Менопаузальный индекс (МПИ)	12-34	35-38	более 58

По ВОЗ, (2003) – 1,7 млрд. человек (26%) на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. За последние 10 лет заболеваемость ожирением возросла на 75%. По прогнозам, к 2010 году ее уровень возрастет еще на 8%. К 2025 году будет насчитываться более 300 млн. человек, страдающих ожирением [128].

Таким образом, диагностика МС не представляет больших трудностей. Постановка диагноза на ранних стадиях развития МС, очевидно, облегчит коррекцию и развитие возможных вторичных осложнений его.

1.3. Лечение метаболического синдрома.

Лечение метаболического синдрома подразумевает выполнение пяти основных задач: нормализация массы тела, увеличение физической активности – изменение стиля образа жизни, антигипертензивная терапия, применение липидоснижающих препаратов и дезагрегационная терапия [64].

Методы лечения МС делятся на медикаментозные и немедикаментозные. С появлением новых препаратов с высокой эффективностью повышается роль медикаментозной терапии. Однако простые и экономичные немедикаментозные методы лечения остаются также актуальными. Немедикаментозное лечение включает: обучение больных рациональному гипо- и эукалорийному питанию, повышению физической активности и изменению образа жизни [62].

В последнее время популярны низкокалорийная и очень низкокалорийная диеты. Они позволяют добиться более быстрой потери массы тела, однако не способствуют удержанию достигнутого результата и могут спровоцировать электролитные и метаболические нарушения [36].

Правила суточного рациона диеты [38]:

- 0,8-1,5 г/кг массы тела белка,
- 10-30% жира (из них около 10% за счёт полиненасыщенных жирных кислот),
- не менее 50 г/день углеводов,
- минимум 1 литр жидкости,
- питание дробная и регулярная (каждые 3 часа) и оканчивается за 1,5-2 часа до сна,
- суточный рацион 500-1000 ккал/день.

При этом процесс физиологического снижения массы тела происходит со скоростью 0,9-1,5 кг в неделю и снижается вес на 10-15% от исходного в течение первого года, 5-7% в течение второго, а далее основное внимание уделяется удержанию достигнутого веса [45]. Голодание не метод лечения ожирения, так как способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [7].

При подборе продуктов в рационе питания, имеет значение их гликемический индекс, который способствует вызывать повышение уровня глюкозы. Чем выше гликемический индекс, тем выше гипергликемия, вызываемая расщеплением углеводов. Используются продукты с гликемическим индексом не более 50 [13,60].

Программа физических занятий включает в себя, режим занятий: 3-4 раза в неделю по 30-60 минут, динамические нагрузки: ходьба, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах. Все физические нагрузки составляются после обследования сердечно-сосудистой и дыхательной системы [47].

Медикаментозная терапия включает разные группы препаратов.

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).
- Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина — сибутрамин.
- Препарат периферического воздействия — орлистат.
- Антидепрессанты в коррекции пищевого поведения.
- Гиполипидемические препарат.
- Антигипертензивные препараты [63,64].

ЗГТ является патогенетической терапией ММС, поскольку синдром развивается со снижением и возрастным «выключением» функции яичников.

Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать развитию ММС, который клинически проявляется прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения за короткий промежуток времени (6–10 мес).

Выбор того или иного препарата ЗГТ при ММС определяется характером менопаузы (естественная или хирургическая), длительность периода постменопаузы (циклические режимы при постменопаузе до 2 лет, непрерывные комбинированные при постменопаузе более 2 лет), а также степенью выраженности метаболических нарушений.

Компоненты ЗГТ и их влияние на метаболические процессы [123].

Компоненты	Масса тела	Объем жира	Триглицериды	Холестерол		ЛП (а)	Глюкоза
				ЛПВП			
Микронизированный эстрадиол	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Эстрадиол, трансдермальная форма	↓↑	↓↑	↑→	→	↓	↑	→
Конъюгированные эквинные эстрогены	↑	↑	↑	↑→	↓	↓	→
Прогестагены - 19-норстероиды	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Тиболон (тиболон)	↓↑	↓↑	↑	↓	↑	↓	↑
Медроксипрогестерона ацетат	↑	↑	↑	↓	↑	→	↑
Дидрогестерон	↓	↓	→	↑	↓	→	→

↑- повышение, ↓- снижение, →- нет эффекта

ММС – это полисимптомное состояние, и в клинической практике при обследовании женщины с таким синдромом, как правило, выявляются лишь некоторые его признаки: чаще всего это абдоминальное ожирение, повышенные базальные уровни инсулина при ненарушенной толерантности к глюкозе, а также повышенные уровни общего ХС и ХС ЛПНП. Другие проявления ММС встречаются реже [120]. Поэтому при выборе режима ЗГТ пациентке с ММС крайне важно тщательно анализировать наличие и степень

метаболических нарушений, а также присутствие различной сопутствующей патологии (жировой гепатоз, обструктивное апноэ, остеоартроз и др.). При наличии у пациентки дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез, курение), а также при выявлении патологии печени, гиперкоагуляции, выраженной гипертриглицеридемии показана парентеральная ЗГТ; например, эстрогены в виде пластыря (эстрадиол) или геля (эстрадиол), а при необходимости добавления гестагенного компонента – аналоги натурального прогестерона (дюфастон) [19].

В последние годы активно разрабатываются режимы ЗГТ с минимально эффективными дозами эстрогенного и прогестагенного компонентов. Создан препарат "Фемостон-1/5", в котором доза эстрогена (эстрадиол) и прогестагена (дидрогестерон) уменьшена на половину (1 мг и 5 мг соответственно). Данный препарат назначается женщинам с естественной менопаузой при условии длительности постменопаузы больше года, а фемостон 2/10 (циклический режим) показан женщинам в перименопаузе. По влиянию на основные факторы ММС непрерывный комбинированный режим фемостон 1/5 ничем не отличается от циклического режима фемостон 2/10. В ряде клинических исследований отмечено, что на фоне циклического и непрерывного режимов фемостона отмечается снижение массы тела и уменьшение соотношения ОТ/ОБ. Особенности прогестагенного компонента - дидрогестерона, который не обладает андрогенными свойствами, дают возможность назначать фемостон женщинам с факторами риска сердечно-сосудистой патологией, например, при артериальной гипертензии, дислипидемии, то есть при менопаузальном метаболическом синдроме [57].

Препараты ЗГТ, применяемые при ММС [112].

Естественная менопауза		Хирургическая менопауза (после гистерэктомии)
перименопауза	постменопауза	
Циклические режимы: Фемостон 2/10 Трисеквенс эстрадиол + Дюфастон эстрадиол + Дюфастон	Непрерывные комбинированные режимы: Фемостон 1/5 эстрадиола валерат + диеногест Клиогест	Монотерапия эстрогенами: Эстрофем эстрадиол эстрадиол

По данным множества исследований (2003), применение ЗГТ независимо от типа препарата и способа введения способствуют снижению массы тела и уменьшению количества абдоминально-висцерального жира у женщин с ММС [94].

В медикаментозном лечении ожирения используются два препарата: сибутрамин и орлистат. Препараты применяются в сочетании с гипокалорийной диетой, а при тяжёлых случаях ожирения могут назначаться совместно [15,17]. Механизм действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина сибутрамина (линдакса) [6] заключается в избирательном ингибировании обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина в синапсах нейронов центральной нервной системы, результатом чего является более быстрое возникновение и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, уменьшение объема потребляемой пищи. Помимо усиления чувства насыщения, линдакса повышает расход энергии, стимулируя термогенез [40].

Препарат сибутрамин (линдакса) назначается в начальной дозе 10 мг в сутки в течение 4 нед, после чего больным с потерей массы тела менее 2 кг дозу препарата увеличивается до 15 мг в сутки [16]. Орлистат (ксеникал) –

препарат периферического действия, подавляющий активность липаз желудочно-кишечного тракта и уменьшает всасывания пищевых жиров в кишечнике [55].

В настоящее время при лечении МС используются препараты двух групп, снижающие ИР: бигуаниды и тиазолидиндионы. Бигуаниды, представителем которых является метформин, являются препаратами первого ряда. Обладая комплексным действием, препараты способствуют снижению массы тела и повышают чувствительность тканей к инсулину [21]. По результатам проспективного исследования, метформин снижает риск развития смертности от СД на 42%, от инсульта - на 41% [1].

Основными механизмами действия метформина в преодолении ИР является подавление глюконеогенеза в печени, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину путем повышения аффинности инсулиновых рецепторов, снижение абсорбции глюкозы в тонком кишечнике, анорексигенный эффект [3]. По результатам проспективного исследования UKPDS (2002), метформин снижает риск развития смертности от СД на 42%, от инсульта - на 41% [44]. Установлено, что метформин оказывает благоприятное действие на фибринолиз, АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию и вес [74]. Тиазолидиндионы представлены препаратами пиоглитазон и зиглитазон. Особенностью этих лекарственных средств является их действие только в условиях присутствия эндогенного инсулина. Препараты усиливают захват глюкозы периферическими тканями [8,82].

В случае, когда не удаётся достичь достаточного гипогликемического контроля, используются препараты сульфанилмочевины. Они не назначаются при НТГ и могут вызывать гипогликемические состояния. Хорошо сочетаются с бигуанидами [5,9]. В последнее время на смену глибенкламиду пришли препараты нового поколения: гликлазид и глимеприл, практически не вызывающие гипогликемию и принимающиеся один раз в день [75,84].

Инсулинотерапия у больных с МС должна назначаться как можно позже. Предпочтительна комбинация инсулинов с бигуанидами [24].

Лечение статинами решение о медикаментозном лечении дислипидемии базируется на данных определения уровня липидов после соблюдения гиполипидемической диеты не менее 3-6 мес, а также данных по определению суммарной степени риска развития атеросклероза [96,32]. При отсутствии эффекта от немедикаментозных методов лечения и сахароснижающей терапии, а в некоторых (уже упомянутых) случаях одновременно с этими мероприятиями используются гиполипидемические средства [100]. В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (2000) симвастатин значительно уменьшал число осложнений ИБС у пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем ЛПНП [114]. Общая смертность под влиянием симвастатина уменьшилась на 45% в группе больных СД 2 типа, (на 29% в группе больных без СД 2 типа), а риск ИМ – на 55% (на 32% в группе больных без СД 2 типа) [116].

В лечении АГ при МС предпочтение отдается ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Это связано с целым рядом доказанных положительных влияний на патогенетические механизмы МС: снижение ИР, вазопротекторное и нефропротекторное действие, коррекция эндотелиальной дисфункции, а так же отсутствие отрицательного влияния на жировой обмен [30,42]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II имеют такие же, как и ингибиторы АПФ, гемодинамические и метаболические свойства, а также способствуют снижению симпатической активности, повышение которой играет существенную роль в патогенезе АГ при ожирении [31].

После многолетних исследований эффективности и безопасности антагонистов кальция получены доказательства снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения АГ этими препаратами. Предпочтение следует отдавать недигидропиридиновым и дигидропиридиновым препаратам длительного действия, например

нифедипин антиангинальное, гипотензивное средство (антагонист кальция) [29,59].

Хирургическое лечение ожирения - так называемая бариатрическая хирургия проводится при повышении ИМТ более 40 кг/м². К хирургическим методам относят рестриктивные операции на желудке, шунтирование части тонкой кишки и комбинированные операции. Операции проводятся лапароскопически и требуют специализированных стационаров и больших материальных затрат. Операции позволяют, в ряде случаев, снизить вес до 50% от исходного и оказывают благоприятное влияние на течение СД, АГ, сердечной недостаточности, дислипидемии и обмен мочевой кислоты [22].

В последние годы возрос интерес к физиотерапевтическим методам лечения МС. Это связано, с одной стороны, с разработкой новых физиотерапевтических аппаратов, а с другой – с появлением новых методик воздействия [89]. Физиотерапевтическое лечение является доступным и физиологичным методом воздействия на весь организм. Такие свойства как способность к формированию компенсаторно-приспособительных реакций, отсутствие токсичности и алергизации организма, практическое отсутствие побочных реакций и длительное последствие в совокупности с хорошей совместимостью с другими методами лечения обусловили применение физиотерапевтических методик в лечении больных с МС [101,102].

Минеральные воды используются преимущественно при заболевании органов пищеварения. Однако эффекты их воздействия распространяются и на углеводный обмен [51]. В частности получены данные (Полушина Н.Д. и др., 1999), что применение гидрокарбонатно-хлоридной натриевой воды с минерализацией 10-14 г/л у больных с МС повышает чувствительности периферических тканей к действию инсулина на стадии НТГ [52].

Лечение больных с МС методом иглорефлексотерапии оказывает влияние на патогенетические звенья в его развитии: восстанавливает баланс

глюкоза/инсулин, нормализует углеводный и жировой обмен, снижает АД, уровень гормонов щитовидной железы; последнее объясняется снижением симпатического влияния на их продукцию [43].

В лечении больных с МС используются методики фототерапии: внутривенное лазерное облучение крови и накожное воздействие видимым некогерентным поляризованным светом (аппарат Биоптрон-2, Швейцария) [12]. Первая методика доказала свою эффективность при лечении больных с преобладанием в клинике нарушений реологии и микроциркуляции, особенно у пожилых больных. Вторая методика, а также их комплексное воздействие оказывают значительное положительное влияние на метаболические сдвиги: нормализуют жировой и углеводный обмен, периферическое тканевое кровообращение и нормализуют дисбаланс симпатической и парасимпатической нервных систем [11].

Метод общей магнитотерапии внедрён в практику в последние десятилетия. Общие магнитные поля способны оказать спазмолитический, антигипертензивный и гипокоагуляционный эффект. Опыт применения многокурсовой общей магнитотерапии у больных с МС открывает перед врачом и пациентом возможности снижения дозы антигипертензивных препаратов [50]. Отмечено положительное влияние метода на показатели жирового обмена и состояние вегетативной НС.

Доказали положительное влияние на многие компоненты МС микроволновая терапия и лазеротерапия [50]. Известно множество эффективных физиотерапевтических методик для лечения ожирения, АГ и СД. Использование их у больных с МС откроет новые возможности в лечении данного заболевания.

Анализ эпидемиологических данных по Прилепской В.Н. (2008) позволяет предположить, что, несмотря на большое количество новых разработок как в диетотерапии, так и в медикаментозном лечении, число больных с ожирением увеличивается во всех возрастных группах [54].

Критерием эффективности лечения ожирения являются снижение массы тела, индекса ОТ/ОБ, улучшение липидного спектра крови [33].

Таким образом, выбор метода лечения ММС зависит от сопутствующих заболеваний и степени ожирения. Патогенетически обоснованными и эффективными средствами при ММС являются: назначение ЗГТ, а также препаратов для лечения ожирения с центральным механизмом действия, усиливающих чувство насыщения и термогенез, или подавляющих активность липаз желудочно-кишечного тракта. Назначая фармакологические средства, соблюдать низкокалорийную диету и поддерживать физическую активность, что значительно повышает эффективность лечения.

Оценивая в целом проведенный анализ литературы по ММС можно сделать вывод, что МС относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Поскольку его возникновение, во многом, зависит от здорового образа жизни, то он является предметом нового направления в психологии - психологии здоровья. Здоровый образ жизни включает рациональное питание, поддержание нормальной массы тела, регулярная и соответствующая возрасту физическая активность и неприятие табакокурения.

ГЛАВА II.

Материалы и методы исследования.

2.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин.

Для выполнения поставленной цели исследования нами обследовано 40 женщин в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах, которым проводилась комплексная программа коррекции компонентов метаболического синдрома. Критериями отбора пациентов были критерии МС ВОЗ и АТР III.

Исследования проводились на базе акушерского-гинекологического комплекса 2 клиники Ташкентской медицинской академии (I, II Гинекологические отделения, Центр Женского Здоровья).

Всем женщинам проведены клиничко-лабораторные методы исследования и анкетирования. Оценивалось состояние индекса массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Все пациентки были разделены в зависимости от вида проводимой комплексной программы на 2 группы.

I группу составили 10 женщин (средний возраст 48,2 лет), которым терапия проводилась сибутрамином (линдакса) в начальной дозе 10 мг в сутки в течение 3 месяцев, при отсутствии снижения массы тела, за первый месяц, приема препарата на 5,0% – доза препарата повышалась до 15 мг/сутки.

II группу составили 20 женщин (средний возраст 50,8 лет), которые посещали шейпинг клуб, где путем индивидуального подхода была разработана программа дозированных физических нагрузок.

Все мероприятия были рекомендованы в комплексе с диетой низкой энергетической ценности. Курс комплексной программы в обеих исследуемых группах составил 3 месяца, длительность последующего наблюдения – 3 месяца после прекращения лечения.

При разработке возможных путей коррекции ожирения представлялся интересный путь пролонгирования чувства насыщения и, как следствие, уменьшения объема потребляемой пищи, введением в плановую терапию препарата селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина сибутрамина (линдакса). Помимо усиления чувства насыщения, линдакса повышает расход энергии, стимулируя термогенез [40].

Группу контроля составили 10 женщин, не имеющих соматической и гинекологической патологии.

Возраст всех обследованных женщин от 36 до 61 лет, средний возраст составил – 49,5 лет.

Таблица 2.1

Распределение обследованных по возрасту.

Возраст, лет	Группа контроля (n=10)		Основные группы (n=30)	
	абс	%	абс	%
36-40	2	20,0	2	6,7
40-45	2	20,0	3	10,0
45-55	5	50,0	17	56,6
55 и более	1	10,0	8	26,7
Всего	10	100,0	30	100,0

При обзоре данных по возрасту можно сделать вывод, что женщины в возрасте от 45 до 55 лет составили 56,7% всех обследованных основной группы, и 50,0% в группе контроля. Как видно из таблицы 2.1 все обследованные женщины сопоставимы по возрасту.

Таблица 2.2

Экстрагенитальные заболевания

ЭГЗ	Группа контроля (n=10)		Основные группы (n=30)	
	абс	%	абс	%
Гипертоническая болезнь	1	10,0	9	30,0
Сахарный диабет			8	26,7
Диффузный зоб	1	10,0	6	20,0
Ревматоидный артрит			6	20,0
Хронический гастрит	2	20,0	6	20,0
Хронический холецистит	1	10,0	4	13,3
Хронический колит	1	10,0	5	16,7
Хронический пиелонефрит	1	10,0	3	10,0
Анемия I степени	1	10,0	2	6,7
Анемия II степени	1	10,0	2	6,7
ИБС			1	3,3

При анализе наличествующих ЭГЗ, становится очевидным, что большую долю при МС занимает гипертоническая болезнь (30,0%) и сахарный диабет (26,7%) как основные патогенетические проявления МС изменение сосудистого тонуса (АГ) и инсулинорезистентность (СД). По данным литературы (Bray G.A., 1999) это связано с инсулинорезистентностью, которая развивается при ожирении. Вазодилатация, стимулируемая инсулином в норме, нарушается при инсулинорезистентности, подтверждением чего служит положительная связь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией [83]. При синдроме инсулинорезистентности развивается дисфункция эндотелия сосудов, способствующая ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов [90].

Следующее по частоте встречаемости из ЭГЗ занимает – диффузный зоб, ревматоидный артрит и хронический колит. Эта патология встречалась при МС на 6,7% чаще, чем в группе контроля. Также имела место быть такая патология как: хронический гастрит, хронический холецистит, хронический пиелонефрит, анемия I, II степени. ИБС встречалась 3,3% случаев, только в основном группе.

Таблица 2.3

Степень ожирения по возрастным группам.

Воз- раст	Норм. вес ИМТ= 19-25		Изб.вес ИМТ= 25-30		Ож. I ст. ИМТ= 30-35		Ож. II ст. ИМТ= 35-40		Ож. III ст. ИМТ= 40-60		Всего Ожире- ния	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
35-40 (n=4)	2	5,0	1	2,5	1	2,5					1	2,5
40-45 (n=5)	1	2,5	2	5	1	2,5			1	2,5	2	5,0
45-55 (n=22)	3	7,5	7	17,5	7	17,5	4	10,0	1	2,5	12	30,0
55 и более (n=9)			3	7,5	3	7,5	2	5,0	1	2,5	6	15,0

При анализе степени ожирения по возрастным группам выявлено, увеличение встречаемости ожирения в возрасте 45-55 лет (30,0%), что возможно связано с замедлением скорости базального метаболизма после менопаузы. Базальный метаболизм является огромной частью ежедневного расхода энергии, даже небольшие изменения этого компонента чрезвычайно

важны в регуляции масса тела у женщин в климактерии. Скорость базального метаболизма не изменяется у здоровых женщин в возрасте до 48 лет, а в группе женщин старше 48 лет отмечается значительное снижение скорости обменных процессов на 4-5,0% в каждое десятилетие [109]. Снижение скорости базального метаболизма в постменопаузе также связывают с уменьшением массы метаболических активных тканей, в основном мышечной. Установлено, что после менопаузы масса тканей, не содержащих жир, уменьшается примерно на 3 кг [110].

Таблица 2.4

Отягощенный гинекологический анамнез.

Осложнения	Группа контроля (n=10)		Основные группы (n=30)	
	абс	%	абс	%
Бесплодие			3	10,0
Артифициальный аборт	2	20,0	21	70,0
Самопроизвольный выкидыш	2	20,0	8	26,7
Неразвивающаяся беременность	1	10,0	9	30,0
Миома матки			8	26,7
Эндометриоз яичников			6	20,0
Эрозия шейки матки			4	13,3
Опущения матки			3	10,0
Хронический эндометрит	1	10,0	6	20,0
Мастопатия	1	10,0	2	6,7
ДЭК			3	10,0
НАМ			4	13,3
Экстирпация матки			2	6,7

При анализе структуры гинекологической патологии обращает на себя внимание наличие миомы матки (26,7%) во второй группе, причём она занимает большую долю в структуре гинекологических болезней как не печально, но факт что в данный момент увеличивается количество пациентов с миомой матки тоже, нашло свое отражение в нашей таблице. Поэтому у некоторых больных произведена операция надвлагалищная ампутация (13,3%) или экстирпация матки (6,6%). В 20,0% случаев при МС миома матки сочеталась с эндометриозом яичников, причем исключительно у больных во втором группе. В 10,0% случаев женщины страдали бесплодием, а 70,0% больных второй группе имели искусственный аборт, что в 3,5% раз превышала этот показатель в группе контроля. Из ВЗОМТ чаще при МС встречались эрозия шейки матки (13,3%) и хронический эндометрит (20,0%) также превышающие показатели группе контроля. Каждая четвертая больная имела самопроизвольное прерывание беременности.

Таблица 2.5

Распределение обследованных по паритету

Роды	Группа контроля (n=10)		Основные группы (n=30)	
	абс	%	абс	%
Бесплодие			3	10,0
1	2	20,0	7	23,3
2-3	6	60,0	18	60,0
4 и более	2	20,0	2	6,7

При анализе паритета обследованных можно сделать вывод, что 60,0% женщин имели от 2 до 3 родов, как и в группе контроля, тогда как многорожавших было на 13,3% меньше сравнительно с группой контроля. 10,0% больных с МС родов в анамнезе не имели в связи с имеющимся бесплодием.

Отягощенный акушерский анамнез.

ОАА	Группа контроля (n=10)		Основные группы (n=30)	
	абс	%	абс	%
Кесарево сечение			2	6,7
РОПМ	1	10,0	2	6,7
Разрыв шейки матки	1	10,0	1	3,3

При анализе акушерских анамнестических данных выявлено, что у 17,5% женщин имелись патологические роды. У 6,7% пациенток было произведено кесарево сечение и у 7,5% женщин ручное обследование полости матки, по поводу дефекта плаценты. У 5,0% пациенток роды осложнялись разрывом шейки матки.

Таким образом, контингент обследованных в основном был представлен возрастной группе от 45 до 55 лет, в этой же возрастной группе каждая третья больная имела ожирение. Каждая 3-4 больные имели хроническую артериальную гипертензию и сахарный диабет. Основная доля обследованных имели ОАГА.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Клинические методы исследования.

В работе использованы следующие методы исследования:

Проводился сбор анамнеза с целенаправленным выяснением времени, начала и характера нарушений менструальной функции.

Выяснялась физиологическая и личная активность, психологическое состояние женщин при помощи анкетирования.

Проведена оценка тяжести менопаузального периода. Степень тяжести климактерического синдрома определялась по индексу Куппермана [61].

Таблица 2.7

Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Баллы		
	1	2	3
Нейровегетативные			
Повышенное АД мм рт.ст.	150/90	160/100	Более 160/100
Пониженное АД мм рт.ст.	100/70	100/70	90/60
Головные боли	редко	часто	постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Серцебиение в покое	1-2	1-2	1-2
Непереносимость высокой t	+	++	+++
Судороги/онемение	+	++	+++
«Гусиная кожа»	изредка	ночью	всегда
Дермографизм	белый	красный	красный
Сухость кожи	умеренная	кератоз	короста
Потливость	+	++	+++
Отечность	лица слабая	век	постоянно
Аллергия	ринит	крапивница	отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	утром	вечером	постоянно
Нарушение сна	при засыпании	прерывисто	бессонница
Приливы жара/день	менее 10	10-20	более 20

Приступы удушья/неделя	1-2	1-2	1-2
Симпатоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2
Метаболические/эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Дисфункция щитовидной железы	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия молочных желез	диффузная	узловая	ф/аденома
Мышечно-суставные боли	редко	периодические	постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психоэмоциональные			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость, возбудимость	+	++	+++
Изменение аппетита	повышение	снижение	потеря
Навязчивые идеи	подозрительность	страхи	суицид
Настроение	лабильное	депрессия	меланхолия
Либи́до	угнетение	отсутствие	повышение

* Интенсивность проявления синдрома: (+) слабая, (++) средняя, (+++) сильная степень.

Оценка степени тяжести климактерического синдрома.

Симптомы, в баллах	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Нейровегетативные	более 10-20	21-30	более 30
Метаболические	1-7	8-14	более 14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	более 14
Менопаузальный индекс (МПИ)	12-34	35-38	более 58

Определялся тип телосложения по следующим критериям:

Мужской тип (высокий рост, широкие плечи и узкий таз);

Вирильный тип (средний рост, широкие плечи и узкий таз);

Евнухоидный тип (увеличение длины тела, увеличение длины ног, равные межакромиальные и межвертелные размеры);

Женский тип (средний рост, узкие плечи и широкий таз).

Проведено антропометрические исследование с вычислением ИМТ, ОТ/ОБ.

Индекс массы тела определялся по методу, предложенному G.Breyt:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м})^2$$

При норме 19-26. Повышение данного показателя более 26 свидетельствует о метаболических нарушениях и ожирении различной степени тяжести, а снижение на наличие астенического синдрома.

Оценка состояния отношения окружности талии к окружности бедер в см (ОТ/ОБ) в норме должно 0,8. Повышения данного показателя более 0,85 считается андронидным типом ожирения и встречается в постменопаузе и у мужчин.

2.2.2. Лабораторные методы исследования.

Для определения уровня липидов в сыворотке крови и уровня глюкозы забор крови производился утром натощак. В качестве нормативных значений использовали пределы нормы, разработанные в лаборатории ЦНИЛ ТМА.

С целью определени липидного спектра использовали сухую химию при помощи биохимического анализатора производства Австрии – VITROS system Chemistry DTE II и VITROS system Chemistry DTS II методом фотокалорометрии.

С помощью этого метода определены ОХС, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП.

ЛПОНП определяли по следующей формуле:

$$\text{ЛПОНП} = \text{триглицериды} / 2,18$$

Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли следующей формулой:

$$\text{КА} = \text{ОХС} / \text{ЛПВП}$$

В норме коэффициент атерогенности у мужчин до 4,0 , а у женщин до 3,4.

ГЛАВА III.

Коррекция ожирения у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (результаты собственных исследований и их обсуждение).

3.1. Оценка исходного состояния, некоторых объективных и анамнестических данных у больных с метаболическим синдромом.

За период с 2009г. по 2010г. нами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 40 женщин в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах.

Критериями для включения больных в исследование явились:

- Центральное ожирение: ОТ \geq 94 см и \geq 80 см.

В сочетании как минимум 2 следующих нарушений:

- Повышение уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- Пониженные уровни ХС-ЛПВП $<1,04$ ммоль/л – у мужчин, $<1,29$ ммоль/л – у женщин;
- Повышенное АД $>130/85$ мм рт ст.;
- Гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- Установленный ранее диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

Все женщины были разделены на 2 группы в зависимости от вида проводимой комплексной программы.

I группу составили 10 женщин (средний возраст 48,2 лет), которым терапия проводилась сибутрамином (линдакса) в начальной дозе 10 мг в сутки в течение 3 месяцев, при отсутствии снижения массы тела, за первый месяц, приема препарата на 5,0% – доза препарата повышалась до 15 мг/сутки.

II группу составили 20 женщин (средний возраст 50,8 лет), которые посещали шейпинг клуб, где путем индивидуального подхода была разработана программа дозированных физических нагрузок.

Все мероприятия были рекомендованы в комплексе с диетой низкой энергетической ценности.

Группу контроля составили 10 женщин, без значимой соматической и гинекологической патологии.

Возраст обследованных женщин колебался от 36 до 61 лет, средний возраст составил 49,3 лет.

Таблица 3.1

Возрастные группы обследованных женщин

Возраст, лет	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
36-40	1	10,0	1	5,0	2	20,0	4	10,0
40-45	1	10,0	2	10,0	2	20,0	5	12,5
45-55	6	60,0	11	55,0	5	50,0	22	55,0
55 и более	2	20,0	6	30,0	1	10,0	9	22,5
Ср.возраст	48,2		50,8		48,9		49,3	

При анализе возраста женщин выяснено что, наблюдаемые с возрастом от 45 до 55 лет составили 55,0% всех обследованных. Группы были аналогичны и сравнимы по возрасту.

Наиболее уязвимым периодом переходного возраста женщин является пременопауза, т. е. начальный период снижения функции яичников (в основном после 45 лет и до наступления менопаузы), что сопровождается критическим снижением уровня эстрогенов. При многофакторном анализе с учетом возраста и статуса, только постменопауза оказалась независимым предиктором развития метаболического синдрома (Miller A.M. и др., 2003) [103].

Таблица 3.2

Экстрагенитальные заболевания

ЭГЗ	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Гипертоническая болезнь	2	20,0	7	35,0	1	10,0	10	25,0
Сахарный диабет	3	30,0	5	25,0			8	20,0
Диффузный зоб	3	30,0	3	15,0	1	10,0	7	17,5
Ревматоидный артрит	2	20,0	4	20,0			6	15,0
Хронический гастрит	2	20,0	4	20,0	2	20,0	8	20,0
Хронический холецистит	1	10,0	3	15,0	1	10,0	5	12,5
Хронический колит	2	20,0	3	15,0	1	10,0	6	15,0
Хронический пиелонефрит	1	10,0	2	10,0	1	10,0	4	10,0
Анемия I степени	1	10,0	1	5,0	1	10,0	3	7,5
Анемия II степени	1	10,0	1	5,0	1	10,0	3	7,5
ИБС			1	5,0			1	2,5

В структуре ЭГЗ во всех группах доминировала гипертоническая болезнь и сахарный диабет с одинаковой частотой. По данным Мельниченко Г. А., Пышкина Е.А. (2001) 50,0% пациентов с АГ составляют женщины в период менопаузы, частота выявления СД 2 типа у женщин 40-50 лет – 3-5,0%, в возрасте 60 лет – 10-20,0%, то есть с возрастом прогрессируют нарушения углеводного обмена [41].

Ревматоидный артрит встречался 1,5 раз больше в группе принимавших сибутрамин по сравнению с группой занимающихся шейпингом, тогда как в контрольной группе не выявлялся.

Такая патология как диффузный зоб, анемия I и II степени считаются распространенными заболеваниями для нашего контингента и в наших обследованиях наблюдались тоже, но диффузный зоб чаще встречался в I группе (30,0%).

Из заболеваний ЖКТ выявлялся хронический гастрит (у 20,0% I и II группе), хронический холецистит (10,0 и 15%), хронический колит (20,0 и 15,0%) почти с одинаковой частотой.

ИБС встречалась у 10,0% в I и 5,0% во II группе, и отсутствовала в контрольной группе.

Проведенной анализ имеющейся экстрагенитальной патологии показал, что наиболее часто у больных основных групп имелись гипертоническая болезнь, сахарный диабет, диффузный зоб, хронический гастрит и колит.

Таблица 3.3

Зависимость степени ожирения от возраста обследованных.

Воз- раст	Норм. вес ИМТ= 19-25		Изб.вес ИМТ= 25-30		Ож. I ст. ИМТ= 30-35		Ож. II ст. ИМТ= 35-40		Ож. III ст. ИМТ= 40-60		Всего Ожире- ния	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
35-40 (n=4)	2	5,0	1	2,5	1	2,5					1	2,5
40-45 (n=5)	1	2,5	2	5,0	1	2,5			1	2,5	2	5,0
45-55 (n=22)	3	7,5	7	17,5	7	17,5	4	10,0	1	2,5	12	30,0
55 и более (n=9)			3	7,5	3	7,5	2	5,0	1	2,5	6	15,0

При анализе зависимости степени ожирения от возраста выявлено, что ожирение встречалось в возрасте от 45 до 55 лет чаще, чем в других возрастных группах. Также отмечалась характерное нарастание степени ожирения с увеличением возраста обследованных.

Любое увеличение массы тела, связанное с изменениями концентрации половых гормонов и менопаузой в том числе – это результат нарушения баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом. Увеличение поступления энергии либо, наоборот, снижение ее расхода приводит к увеличению массы тела за счет накопления жира [85,99]. Ежедневный расход энергии на две трети состоит из базального метаболизма, который используется организмом для поддержания температуры тела,

ионного градиента через клеточные мембраны, сокращение гладкой мускулатуры для работы сердца и кишечника и осуществления других метаболических процессов. Для расхода энергии характерна наследственная предрасположенность и низкая скорость базального метаболизма может предопределять примерно 25,0% в ежедневном расходе энергии (Poehlman E.T., 1998) [108].

Таблица 3.4.

Отягощенный гинекологический анамнез.

Осложнения	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Бесплодие	1	10,0	2	10,0			3	7,5
Артифициальный аборт	4	40,0	8	40,0	1	10,0	13	32,5
Самопроизвольный выкидыш	3	30,0	5	25,0	2	20,0	10	25,0
Неразвивающаяся беременность	3	30,0	6	30,0	1	10,0	7	17,5
Миома матки	2	10,0	4	20,0			8	20,0
Эндометриоз яичников	2	20,0	4	20,0			6	15,0
Эрозия шейки матки	2	20,0	2	10,0			4	10,0
Опухания матки	1	10,0	2	10,0			3	7,5
Хронический эндометрит	2	20,0	4	20,0	1	10,0	7	17,5
Мастопатия	1	10,0	1	5,0	1	10,0	3	7,5

ДЭК	2	20,0	1	5,0			3	7,5
НАМ	1	10,0	3	15,0			4	10,0
Экстирпация матки	1	10,0	1	5,0			2	5,0

Анализ гинекологического анамнеза показал, наиболее значимой патологией было миома матки (20,0%). У женщин II группы миома матки встречалась в 3 раза чаще, чем I группе, тогда как в группе контроля этой патологии не было. По поводу чего у 10,0% женщин I группы и 15,0% II группы произведена операция надвлагалищная ампутация и у 10,0% I группы и 5,0% II группы экстирпация матки. У 7,5% женщин выявлено бесплодие, с одинаковой частотой, как в первой, так и во второй группе и не встречалось в контрольной группе. Анализ течения беременностей показал, что гинекологический анамнез у 32,5% женщин был отягощен искусственным аборт, а самопроизвольный аборт отягощал гинекологический анамнез у 25,0% обследованных почти в одинаковом проценте случаев во всех трех группах, где в 17,5% случаев причиной являлась неразвивающаяся беременность. Такая патология как эндометриоз яичников, эрозия шейки матки, опущения матки, не имели место ни в одном случае среди женщин контрольной группы, тогда как у обследованных обеих групп эта нозология встречалась почти с одинаковой частотой. У 7,5% женщин произведена операция ДЭК по поводу эрозии шейки матки. Хронический эндометрит и мастопатия встречались так же почти в одинаковом проценте случаев во всех группах.

Данный анализ выявил, что каждая обследованная имела по одной, а чаще и более нозологических единиц в гинекологическом анамнезе, что несомненно оказывало влияние на нейрогуморальную регуляцию синтеза гормонов (Сметник В.П., 2003) [65].

Таблица 3.5.

Паритет обследуемых женщин

Роды	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Бесплодие	1	10,0	2	10,0			3	7,5
1	2	20,0	5	20,0	2	20,0	9	22,5
2-3	6	60,0	12	60,0	6	60,0	24	60,0
4 и более	1	10,0	1	5,0	2	20,0	4	10,0

При анализе паритета обследованных женщин выявлено, что 60,0% женщин имели от 2 до 3 родов, как и в группе контроля. Многорожавших было больше в группе контроля (20,0%) по сравнению с I и II группами (10,0%, 5,0%). 7,5% больных с МС родов в анамнезе не имели в связи с имеющимся бесплодием.

Анализ паритета показал, что в группах обследованных в основном были рожавшие.

Таблица 3.6.

Отягощенный акушерский анамнез.

ОАА	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Кесарево сечение	1	10,0	1	5,0			2	5,0
РОПМ	1	10,0	1	5,0	1	10,0	3	7,5
Разрыв шейки матки			1	5,0	1	10,0	2	5,0

При анализе акушерских анамнестических данных выявлено, что у 17,5% женщин имелись патологические роды. Из них кесарево сечение производилось в 2 раза больше в I группе, чем в группе с шейпингом, чего не наблюдалось в контрольной группе. У 7,5% женщин роды осложнялись дефектом плацентарной ткани, по поводу чего производилось ручное обследование полости матки. У 5,0% пациенток роды осложнялись разрывом шейки матки.

Таблица 3.7

Оценка менопаузального метаболического индекса по Купперману [41]

Степени тяжести	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
12 – 34 (слабая)	7	70,0	10	50,0	3	30,0	20	40,0
35 – 58 (умеренная)	3	30,0	9	45,0			12	30,0
58 и более (тяжелая)			1	5,0			1	2,5

При оценке степени метаболического синдрома, с помощью индекса Куппермана (Серов В.Н., 2008) [61], наблюдалась клиника легкой степени менопаузального метаболического синдрома у 40,0% женщин, причем в 2 раза чаще имела место в I группе. Метаболический синдром средней степени тяжести выявлен у 30% пациенток I группы, во II группе у 45,0%, в контрольной группе средней степени тяжести не имела место. 5,0% женщины имели клинику тяжелой степени метаболического синдрома, причем исключительно больных второй группы.

Таблица 3.8

Оценка соотношения ОТ/ОБ

ОТ/ОБ	Группы						Итого (n=40)	
	I (n=10)		II (n=20)		контрольная (n=10)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0,8	4	40,0	10	50,0	9	90,0	23	57,5
Более 0,85	6	60,0	10	50,0	1	10,0	17	42,5

При оценке соотношения ОТ/ОБ выявлялся андронидный тип ожирения (ОТ/ОБ более 0,85) в 5-6 раз чаще в основных группах, чем в контрольной (60,0% в группе с сибутрамином и 50% в группе с шейпингом). У 90,0% женщин в контрольной группе соотношения ОТ/ОБ было в норме, тогда как в основных группах нормальные показатели наблюдались в 2 раза меньше.

Таблица 3.9

Основные жалобы пациенток I и II групп

Жалобы	I группа (n=10)		II группа (n=20)		Всего (n=30)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нейровегетативные	4	40,0	18	90,0	22	73,3
Метаболические	8	80,0	16	80,0	24	80,0
Психоэмоциональные	5	50,0	18	90,0	23	76,7

Основными жалобами явились метаболические нарушения, и составили 80,0% в обеих основных группах. Второе место заняла психоэмоциональные нарушения, почти в 2 раза чаще встречались во II группе. Нейровегетативные расстройства выявлялись у 73,3% женщин, также отмечались 2 раза чаще во II группе.

Надо отметить, что при средней степени тяжести МС, а тем более при тяжелой степени больные имели совокупность метаболического, нейровегетативного и психоэмоциональных жалоб.

3.2. Показатели липидного обмена у обследованных больных до лечения.

Таблица 3.10

Липидный спектр, глюкоза и коэффициент атерогенности обследованных женщин до лечения

Липиды	Единица измерения	I группа	II группа	Группа контроля
Общий холестерин	ммоль/л	5,65	6,23	5,18
Триглицериды	ммоль/л	1,88	1,85	1,75
ХС-ЛПВП	ммоль/л	0,91	0,94	1,38
ХС-ЛПНП	ммоль/л	4,21	4,42	3,73
ХС-ЛПОНП	ед.ЭКСТ	0,86	0,85	0,65
Холестериновый коэф.атерогенности	М.:до 4,0 Ж.: до 3,4	5,43	5,73	3,6
Глюкоза	ммоль/л	6,4	6,1	5,62

В таблице 3.11 приведены средние значения показателей уровня липидов каждой группы. При исследовании липидов в сыворотке крови в I и II группах уровень их значительно отличается от аналогичных исследований контрольной группы. Холестериновый коэффициент атерогенности в двух группах в среднем на 2,13 (коэф.ат. 5,43 и 5,73) имеет такие же отличия и превышает показатели контрольной (коэф.ат. 3,6). Тенденция к снижению показателя ХС-ЛПВП говорит за наличие недостаточности антиатерогенных фракций липидов, по сравнению с показателями женщин контрольной группы имеющих нормальные цифры. Уровень глюкозы в крови колебался в двух основных группах выше нормативных значений, тогда как в контрольной группе в пределах нормы.

Проведенное лабораторное исследование показало нарушение метаболических процессов в менопаузальном периоде, что проявлялось, повышением уровня общего холестерина, триглицеридов и атерогенных

фракции липидов (ЛПНП и ЛПОНП). Тогда как показатели антиатерогенных фракций (ЛПВП) имели тенденцию к снижению.

Как уже было отмечено в начале главы, I группе терапия проводилась сибутрамином в начальной дозе 10 мг/сут в течение 3 месяцев, при необходимости доза увеличилась до 15 мг/сутки, II группа посещала шейпинг клуб, где путем индивидуального подхода была разработана программа дозированных физических нагрузок.

Курс терапии составил 3 месяца, длительность последующего наблюдения – 3 месяца после прекращения лечения.

3.3. Липидный обмен и оценка некоторых объективных данных обследованных больных с метаболическим синдромом в зависимости от метода проводимого лечения.

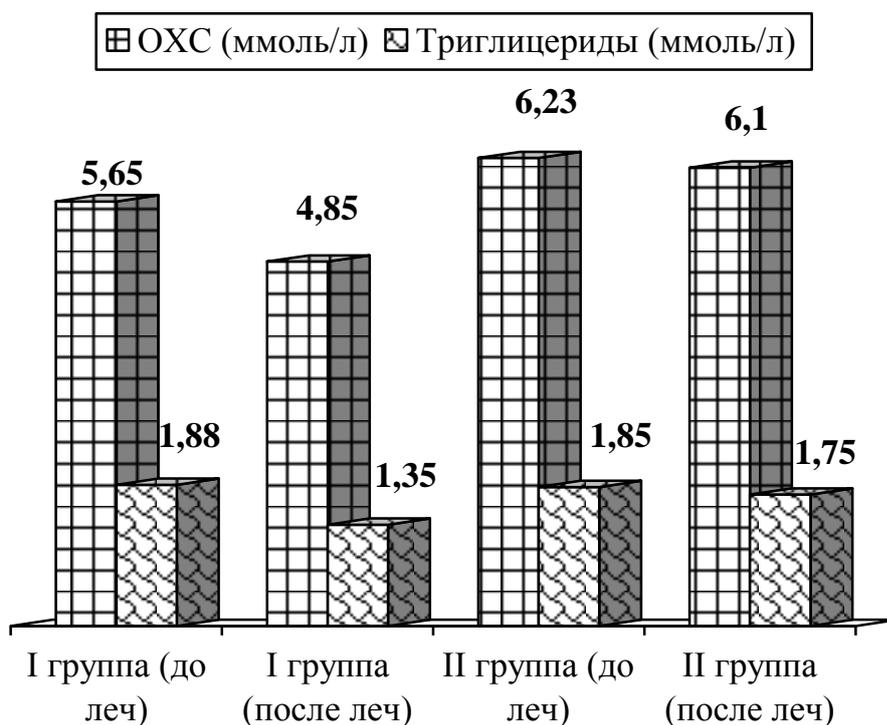


Рисунок 3.1 Динамика снижения уровня липопротеидов в зависимости от метода проводимого лечения.

Проведенные биохимические исследования у больных до и после различных методов лечения показали изменения их показателей.

Так ОХС снизился на 0,8% после применения сибутрамина, а после шейпинга на 0,13%, то есть в 6,1раз меньше по сравнению с группой применявших сибутрамин.

Снижение триглицеридов составило 0,5% в I группе и 0,1% во II группе, что в 5 раз меньше чем в первой группе применявших сибутрамин.

Снижение уровня ОХС, триглицеридов на фоне применение линдаксы было более выраженным, тогда как при применении дозированных физических нагрузок не наблюдалось значительного снижения этих показателей.

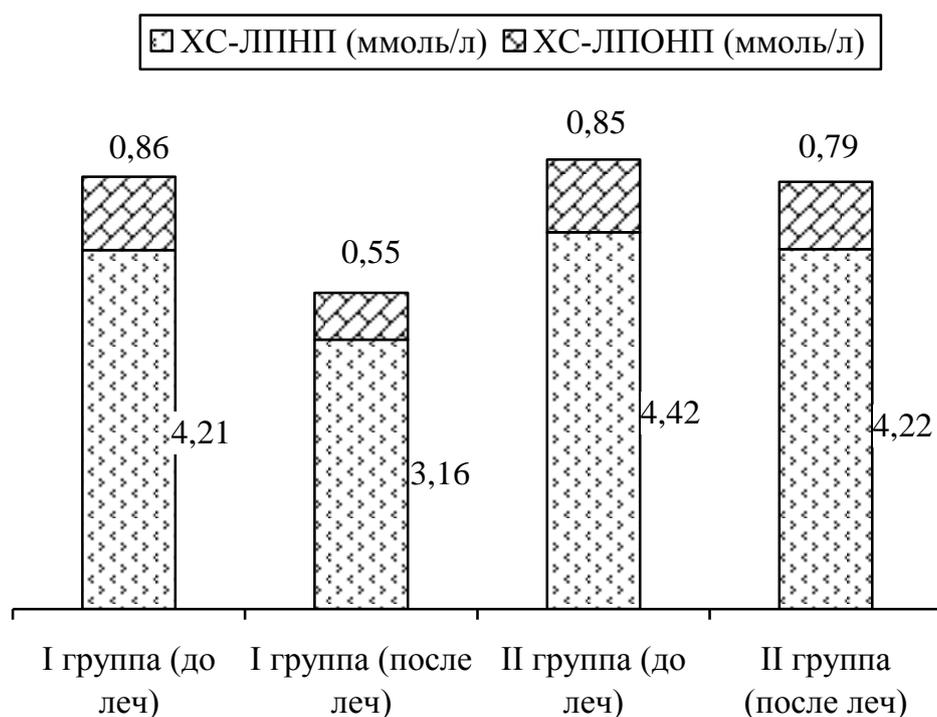


Рисунок 3.2 Динамика снижения уровня атерогенных липопротеидов в зависимости от метода проводимого лечения.

Как видно из рисунка 3.2 выявляется хорошая эффективность линдаксы в нормализации уровня атерогенных липопротеидов у пациенток с ожирением через 3 месяца после окончания терапии.

ЛПНП снизились в 5,2 раза больше в группе применявших сибутрамин (1,05%) по сравнению с группой шейпинга (0,2%).

ЛПОНП снизились на 0,31% в первой группе и 0,06% во второй группе, что выявляется в 5,1 раз меньше чем в группе применявших сибутрамин.

Такая же коррелятивная тенденция имела место и при исследовании уровня ЛПНП и ЛПОНП как при ОХС и триглицеридов.

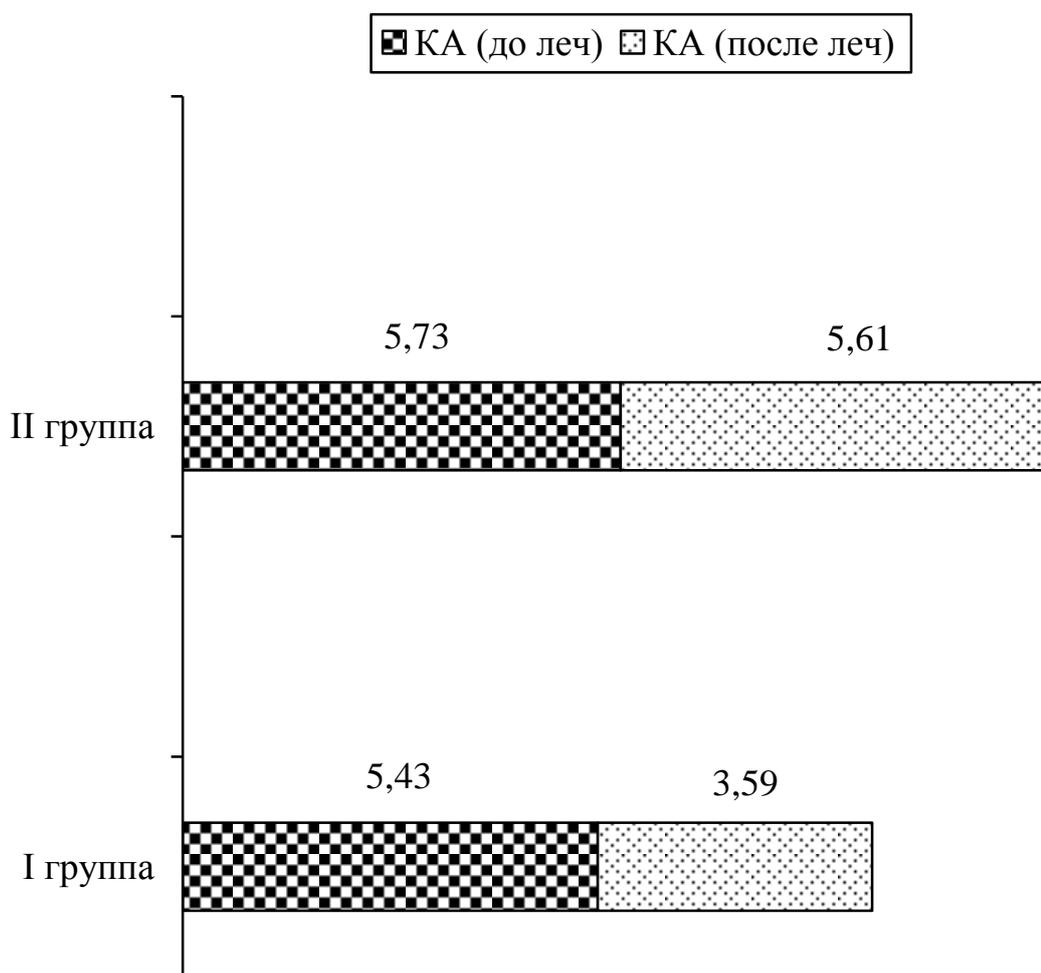


Рисунок 3.3 Показатели коэффициента атерогенности до и после проводимого лечения.

Коэффициент атерогенности (КА) – это соотношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности (ОХС/ЛПВП). В норме коэффициент атерогенности у мужчин до 4,0, а у женщин до 3,4.

Увеличение коэффициента атерогенности свидетельствует о высоком уровне атерогенных липопротеидов в крови, которые способствуют к отложению атеросклеротических бляшек в стенках сосудов и последующих осложнений связанных с этим.

В группе с применением сибутрамина КА снизился почти до уровня нормативных значений 3,59 на 1,84%. Во второй группе с проводимым шейпингом КА снизился на 0,12% , в 15,3 раз меньше чем в I группе, то есть влияние только одних дозированных физических нагрузок на КА не имело места.

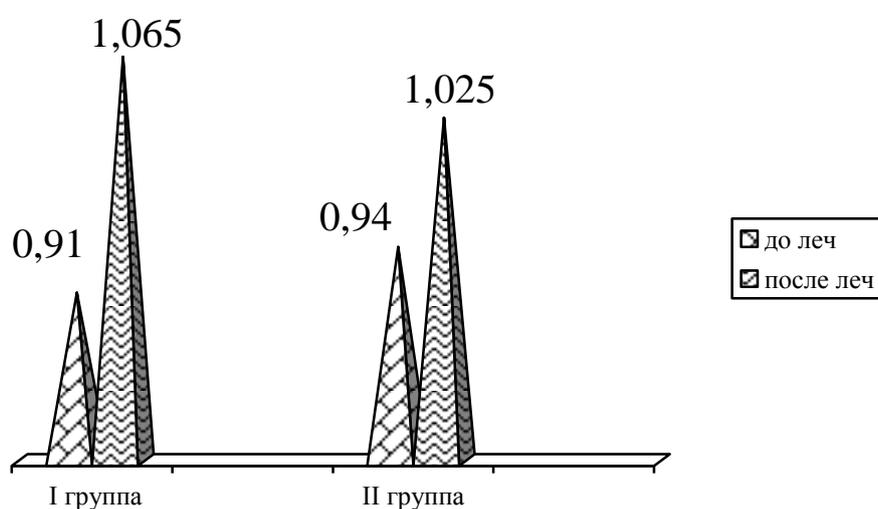


Рисунок 3.4 Динамика повышение антиатерогенных липопротеидов в зависимости от метода проводимого лечения.

При оценке эффективности проводимого лечения нами проведено исследование антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП).

Липопротеиды высокой плотности повышались на 0,08% в группе шейпинга и 0,16% в группе женщин применявших сибутрамин, то есть повышения их в 2 раза было больше, чем во второй группе.

Изменение показателей ЛПВП совпадало с проведенными исследованиями ОХС, триглицериды, ЛПНП и КА и указывает значимое, положительное влияние препарата сибутрамина на уровень липидного

обмена у больных с ММС, чего не отмечено от дозированных физических нагрузок.

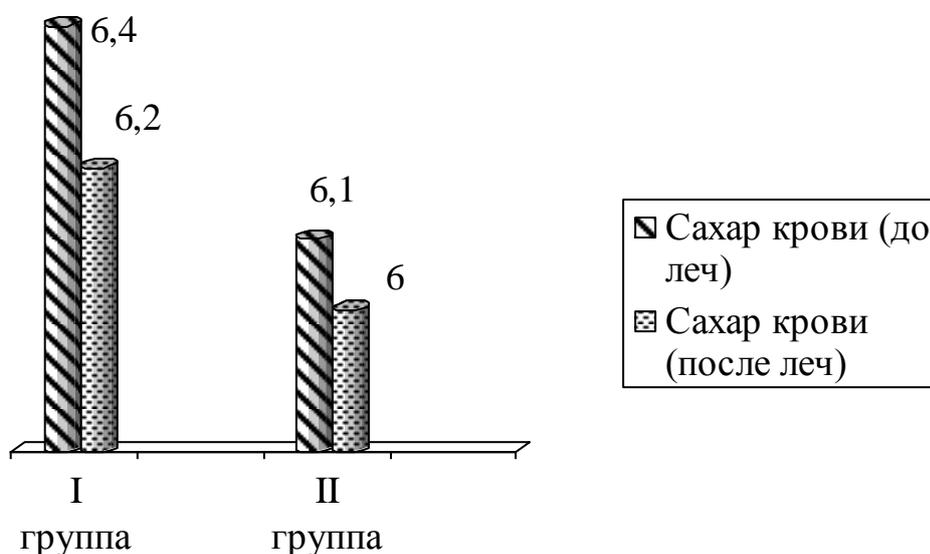


Рисунок 3.5 Показатели уровня глюкозы в крови в зависимости от метода проводимого лечения.

Исследования уровня глюкозы в крови почти не изменялось в двух основных группах после лечения. В группе у женщин, которые принимали сибутрамин, снижение сахара крови составило всего 0,2% , а в группе у женщин которые занимались шейпингом 0,1%.

Можно сделать вывод что, препарат сибутрамин в 2 раза больше снижает сахар крови, чем дозированного физического нагрузка, тогда как это снижение незначительное и не возможно считать это выраженным его влиянием на углеводный обмен организма.

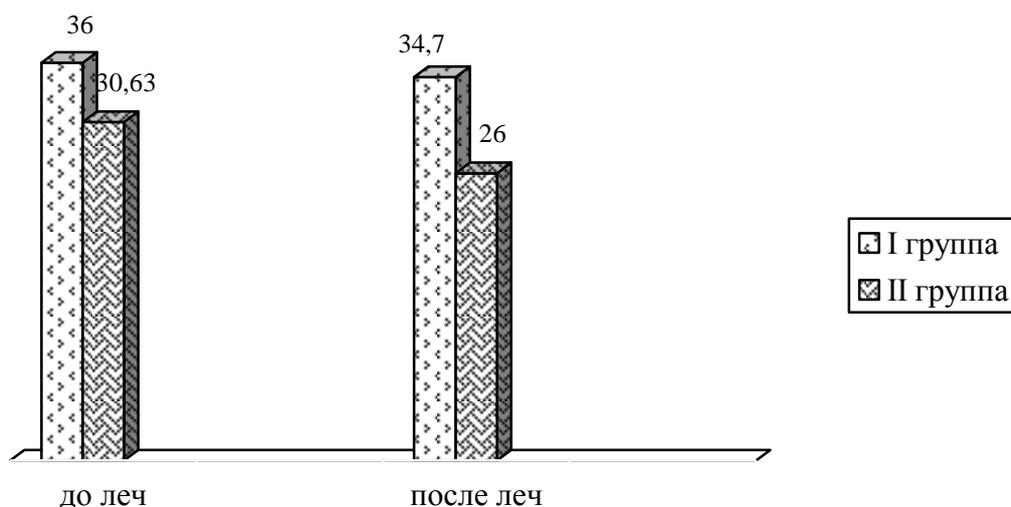


Рисунок 3.6 Показатели ИМТ (кг/м²) обследованных женщин до и после лечения.

Влияние различных методов лечения на ИМТ показал разные результаты.

При анализе показателей ИМТ видно что, в I группе ИМТ снизился на 1,3%, а после шейпинга на 4,63%, то есть дошла до нормативных значений и показатели были в 3,5 раза лучше, чем в группе с МС применявших сибутрамин.

Как видно из рисунка 3.6, частота нормализации индекса массы тела у пациенток с ожирением при применении дозированных физических нагрузок была выше, чем при применении сибутрамин, на протяжении всего лечения и по завершении составляла 84,8%.

Подтверждением этих исследований явилось измерение соотношения ОТ/ОБ.

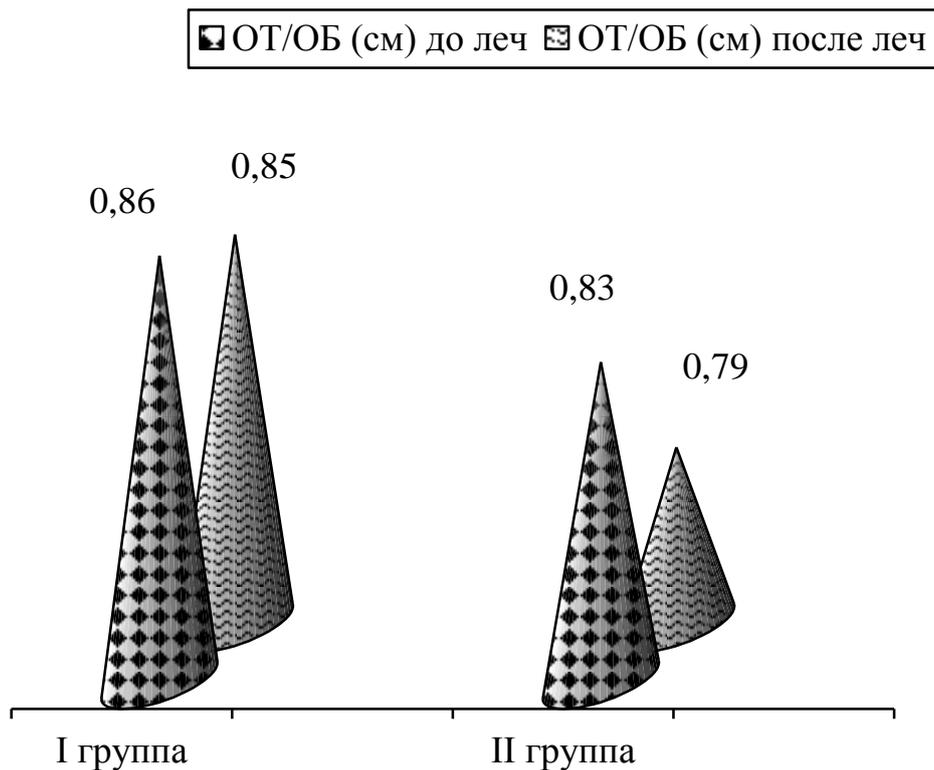


Рисунок 3.7 Показатели ОТ/ОБ обследованных женщин до и после лечения.

При анализе показателей ОТ/ОБ выявлено снижение показателей ОТ/ОБ до 0,03% в I группе и до 0,06% во второй группе.

Через три месяца выявлена высокая эффективность дозированной физической нагрузки в сравнении с группой применявших сибутрамин, то есть ОТ/ОБ уменьшилось на 2 раза больше.

Таким образом, проведенные исследования показали, что для лечения ММС не достаточно проведения монотерапии сибутрамином или дозированной физической нагрузки. Значимое влияние сибутрамина на липидный обмен, а дозированной физической нагрузки на ожирение, имеющего место при МС, в комплексе будут иметь патогенетический альянс в проводимом лечении.

Таблица 3.11

Частота побочных действий селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина сибутрамина.

Побочные действия препарата линдакса	N=10	
Побочные действия (всего n=4)	Абс	%
Головная боль	1	10,0
Головокружения	1	10,0
Тахикардия	1	10,0
Повышения АД	0	0
Сухость во рту	2	20,0
Запор	3	30,0

Анализ данных переносимости селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина у пациенток с метаболическим синдромом, показал достоверно хорошую переносимость линдаксы.

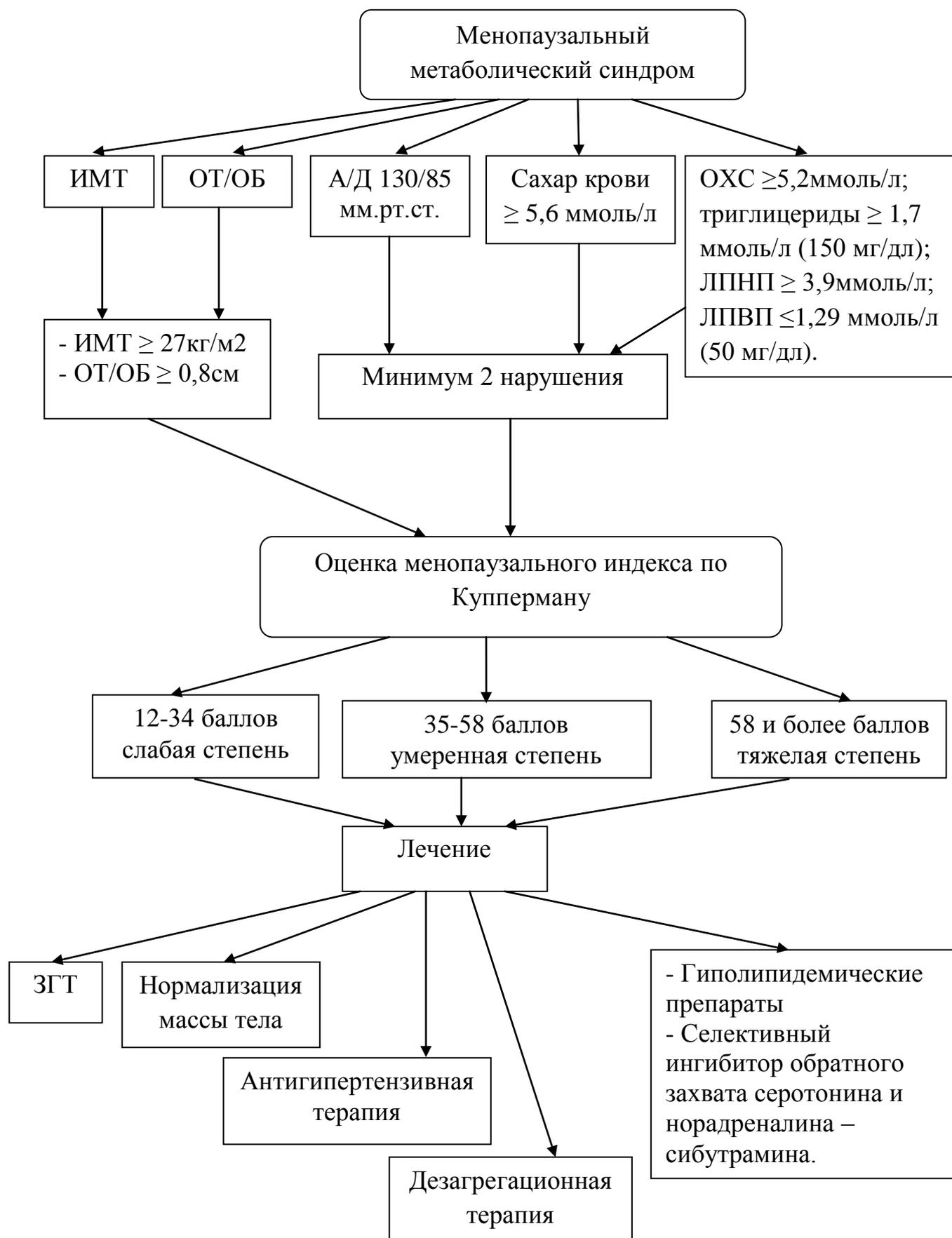
При приеме линдаксы побочные действия отмечались у 40% пациенток. В целом побочные эффекты со стороны ЖКТ при лечении линдаксой составили 30,0% в виде запора и у 20% пациенток наблюдалось сухость во рту. Такие симптомы, как головная боль, головокружение, тахикардия встречались у 10% больных. Повышение АД не отмечалось ни в одном случае.

Все это позволяет использовать линдаксу для коррекции липидного обмена при ММС.

ВЫВОДЫ

1. Климактерический синдром у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде чаще бывает со слабо (40,0%) и умеренно выраженной (30,0%) степенью тяжести. Ведущими компонентами ММС являются гипертоническая болезнь (27,5%), сахарный диабет (22,5%), заболевания ЖКТ (47,5%) на фоне ОАГА (100%). ММС сопровождается выраженным изменением липидного обмена (45,0%) в организме, сахарным диабетом (22,5%) и ожирением (52,7%).
2. У женщин с ММС – включение в терапию препарата комбинированного серотонинэргического и адренергического действия – сибутрамина влияет на липидный обмен, а дозированной физической нагрузки приводит только к снижению массы тела.

Практические рекомендации



ЛИТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Лечащий врач – 2003 - № 10. - С.24-28.
2. Александров А.Л. Сахарный диабет: Болезнь «взрывающихся» бляшек *Consilium medicum*. 2001 Т. № Ю. 4, С.6-7.
3. Алишева Е.К., Красильщикова Е.И., Шляхто Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. 2002. - № 1. - С. 29-65.
4. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Обучение больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. М: Издательство ЭНЦ РАМН, 2001. – С.242
5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Управление сахарным диабетом 2 типа. Роль и место Глюренорма. Учебное пособие. М.: Издательство Российской Медицинской Академии последипломного образования МЗ РФ, 2001. - С.43.
6. Анциферов М.Б., Дорофеев Л.Г. Опыт применения препарата Меридиа в практике лечения больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением// РМЖ. 2002. Т. Ю. №2. С.92-94.
7. Аронов Д.М. Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемий //Лечащий врач. 2002. - № 7-8. - С.10 - 14.
8. Байрамчуков Ф.Н., Булгакова А.Д., Куреленкова М.Е. и др. // Терапевтический архив.- 2002.- № 12.- С. 24-26.
9. Балаболкин М.И., Креминская В.М.// Сахарный диабет. 2001 №1(10). С. 41-46.
10. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа //Сахарный диабет. 2001. - № 1. -С. 28-37.
11. Баллюзек М.Ф. Возрастные особенности течения, надъювантная фототерапия сердечно-сосудистого метаболического синдрома: Автореф. дис. канд. мед. наук.- СПб., 2002.
12. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. // Эфферентная терапия.- 2000.- № 2.- С. 3-15.

13. Броневец И.Н. // Здоровоохранение.- 2003.- № 6.- С. 36-40.
14. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2:С 56 – 60.
15. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения, ее аспекты. // РМЖ. 2001. Т. 9. №24.
16. Бутрова С.А. Применение сибутрамина терапии больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2002. №2. С.44-46.
17. Бутрова С.А. Сибутрамин в лечение ожирения: применения в России. Клин фармакол и тер 2001; 10 (2). С.70-75.
18. Геворкян М.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Ожирение и метаболизм 3'2008, С.12-14
19. Геворкян М.А., Фаталиева К.З. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома. Журнал ОРЖИН акушерство, гинекология, репродукция. №6 2009; С. 2-3.
20. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. 2002: С.39 – 47.
21. Григорян О.Р. и др. Коррекция инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе. Проблемы репродукции. 2001 №4 С. 53-61.
22. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Кондратова И.В. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 5.- С. 258-262
23. Дедов И.И. ,Мельниченко Г.А. Ожирение М.МИА 2004 С.43-55.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002. С. 73-79.
25. Джанашия П.Х., Назаренко В. А., Николаенко С. А. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие. М.: РГМУ, 2000 – С.49.

26. Дуббосарская З.М., Дуббосарская Ю.А. Метаболический синдром и гинекологические заболевания 2009. - № 2. – С. 44.
27. Казека Г.Р. Метаболический синдром (серия «Врачебная практика»), - Новосибирск: «Галер Пресс», 2002. С.50.
28. Кардиология П.И., Новикова И. А., Соловьев А.Г. Роль неблагоприятных социально-психологических факторов в возникновении и течении сахарного диабета // Терапевтический архив. -2001.-№ 1. С.68-70.
29. Карпов Ю.А. “Лечение стабильной стенокардии: учет метаболических нарушений” РМЖ, 2001;9(2); С.62
30. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах.- М., 2002.
31. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Метаболический синдром, современные представления // www. Cardiosite.ru. 2003.
32. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение дислипидемий у больных сахарным диабетом 2 типа // Клиническая фармакология и терапия. -2002. №3 (т11). -С.25-31.
33. Критерии диагностики нарушения углеводного обмена. Инструкция по применению.- Минск, 2002.
34. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии Москва 2008; С. 594-595.
35. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология Рациональное руководства Москва 2009; С. 563-564.
36. Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. // Терапевтический архив.- 2000.- № 12.- С. 10-13.
37. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. и др. // Проблемы эндокринологии.- 1997.- № 6.- С. 30-3
38. Майоров А.Ю. Оценка функциональной активности инсулинового аппарата, периферической чувствительности и кинетики глюкозы у

- больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом.
Дисс. Канд. Мед. наук. М., 1996. С. 156.
39. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии // Мистецтво лікування. — 2005. — № 9. — С. 30-33.
40. Мартумян А.М., Е.В.Бирюкова Меридиа – эффективное средство для снижения веса и нормализации метаболических нарушений при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» 2007, № 2, С. 1-4
41. Мельниченко Г. А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома // Терапевтический архив. 2001. - № 12.1. С. 5-8.
42. Метельская В.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2003.- № 2.- С. 16-19.
43. Мин Л., Гончарова А.Г. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.- 1999.- № 6.- С. 39-40.
44. Мохорт Т.В., Холодова Е.А. Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа.- Минск, 2002.
45. Овсянникова Т.В. Российский вестник акушера-гинеколога 2010 № 2. – С.75.
46. Оганов Р. Г., Александров А. А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. Русский медицинский журнал 2002; 10; 11: С. 486 – 491.
47. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.- 2001.- № 1.- С. 19-31.
48. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. 2001 № 3. - С.4-9.

49. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний. *Международный медицинский журнал* 2001;7(3): С.6 – 10.
- 50.Подобед В.М. // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Материалы международной научно-технической конференции.- Минск, 2003.- С. 276-278.
- 51.Подобед В.М., Золотухина Е.И., Улащик В.С. и др. // *International Journal on Immunorehabilitation*. Выпуск «Физиология и патология иммунной системы».- Февраль 2004.- Т. 6, № 1.- С. 121.
52. Полушина Н.Д., Ботвинева Л.А., Фролков В.К. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*.- 1999.- № 6.- С. 16-19.
- 53.Прилепская В.Н. Беременность и ожирение: возможности применения Ксеникала. «Фарматека»№9, 2010
- 54.Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология. Ожирение. М, 2008
- 55.Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. // *Акуш. и гин.* – 2006. - №5. – С.51-55.
- 56.Репина М.А. *Журнал акушерства и Женских болезней*, том LII, выпуск 3, 2003, С.75-84
57. Репина М.А., Зинина Т.А., Корзо Т.М. Фемостон как препарат для ЗГТ при выпадении функции яичников // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 1999. -№1. – С.94-101.
- 58.Репина М.А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в пери- постменопаузе // *Проблемы репродукции*. - 1996. - № 3. - С.55-59.
- 59.Руюткина Л. А. Клинико-патогенетические особенности формирования артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, пути коррекции: Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Новосибирск 2001, - С.47.

60. Сазонова О.В., Голдобина Ю.В., Дегтярь Н.С., Ласовская Т.Ю. Оценка качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2002. - № 1 (И). - С.54 -56.
61. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология, Москва 2008; С. 488-489.
62. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководства по климактерию 2001. С.39-57.
63. Сметник В.П. Медицина климактерия / под ред. Сметник В.П. – Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – С.848.
64. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология, Москва 2006; С. 467-468.
65. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме// Consilium medicum. 2003 Т. 5.№9. С.543-546.
66. Современные проблемы артериальной гипертензии. Метаболический синдром, современные представления // www. Cardiosite. ru. 2003.
67. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consilium medicum 2002; 11; С.587 – 590.
68. Шестакова И.Г. Клинические особенности менопаузального метаболического синдрома // Тез. докл. 1-го Российского конгресса по менопаузе. Климактерий. - 2001. - № 3. –С.18-18.
69. Шестакова М.В. “Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома?” РМЖ, 2001;9(2);С.88
70. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. Сердечно – сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. Русский медицинский журнал 2002; 10; 11: С.480 – 485.
71. Шехтман М.М. Руководства по экстрагенитальной патологии у беременных (издание третье), Москва 2005; С.603-604.

72. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. Русский медицинский журнал 2002; 27; С.1255 – 1257.
- 73.Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Карпов Ю.А. Метаболический синдром X: предпосылки к развитию артериальной гипертензии и атеросклероза (часть I) лекция // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - № 10 (4). - С. 44 - 47.
- 74.Abassi F., Chu J.W., McLaughlin T. Et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus.// Metabolism.–2004.–Vol. 53, №2.–P.159–164.
75. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. // Part 1. Diabet Med. 1998. – Vol. 15. - P. 539-533.
76. Anuurad E., Shiwaku K., Nogi A. Et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for Western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers // J. Occup. Health. – 2003. - Vol. 45. – P. 335-343.
77. Barclay L. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with sir George Alberti. Medscape Medical News 2005
- 78.Barret-Connor E, Wenger NK, Grady D et al. Maturitas 1998; 31: 1-7.
- 79.Bartnik M., Ryden L, Ferrari R., et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. Eur Heart J 2004;25:1880–1890.
- 80.Bellver J., Melo M.A., Bosch E. Heederson Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of endometrium. Fertil Steril 2007; 88: 2: 446.
- 81.Bloomgarden ZT. Clin Ther 1998; 20: 216-31.
82. Bolego C., Poli A., Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic woman // Curr. Atherosckler. Re P. 2003. – Vol. 5. – P. 79-81.
- 83.Bray GA. Clinical Cornerstone 1999; 2: 1-15.

84. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Gynecol.* 2006 Apr; 58(2):109–14.
85. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2404-2411.
86. Chen A., Fernandez C. et al. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology* 2009; 20: 1: 74.
87. Cheung AP. *Maturitas* 2000; 35: 45–50.
88. Coleman RL, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. A cardiovascular risk calculator for type 2 diabetes. *Diabetes* 54 suppl.1:A172,2005.
89. Corona G., Mannucci E., Schulman C., Petrone L., Mansani R., Cilotti A., balercia G., Chiarini V., Forti G., Maggi M., Psychobiologic Correlates of the Metabolic Syndrome and Associated Sexual Dysfunction. *Eur. Urol.* 2006 Mar.
90. Crook D. *Brit J Obstet Gynecol* 1997; 104: 4–13.
91. Despres J.P., Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // *Cun. Opin. Lipidol.* - 1994, 5. - P. 274-289.
92. Godsland I.F., *J Intern Med* 1996; 240: 1–60.
93. Godsland I.E., Crook D., Stevenson F. et al. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardio-logical syndrome // *Br. Heart. J.* - 1995, 74. - P. 47-52.
94. Gregson B.A., Mendelow A.D. // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, N 11. – P.2593 – 2597.
95. Haban P., Simoncic R., Zidekova E., Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — 8 (3).
96. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

97. Hedderson M.M., Williams M.A., Holt V.L. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynec* 2008; 198:409.
98. Kahn S. E. The relative contributions of insulin resistans and beta-cell dysfunction to the patophysiology of Type 2 diabetes.// *Diabetologia.*–2005. – Vol. 48, №1. –P.3–19.
99. Kim S.Y., Dietz P.M., England L. et al. Trends in pre- pregnancy obesity in nine states. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 986.
100. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K “The HMG–CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase act and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals”. *Nat Med* 2000 Sep;6(9):1004–10
101. Linne Y. *Obes Rew* 2004. 5 .137-143
102. Lintsen A.M., Pasker-de Jong P.C. de-Boer E.J. et.al Effects subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* 2005; 20: 1867.
103. Miller A.M., Wilbur J., Chandler P.J., Sorokin O. Cardiovascular disease risk factor and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union // *Women Health.* – 2003. – Vol. 38. – P. 19-36.
104. Moos M.K. Healthier women, healthier reproductive outcomes, recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynec* 2008; 199: 280.
105. National Institutes of Health. Earl S. Ford, Wayne H., Giles. A comparision of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definition, *Diabetes Care*, 2001/ Betesda (NIH publ. no. 01-36-70)
106. *Obesity and Metabolism*, 2005;7 :21–27 5.*Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1393-401.
107. *Obesity Reviews* 2004; 5: 51-67 2.*Drugs* 2004 64(24):2845-2864
3.*Diabetes care* 2004 27(1):155-164

108. Poehlman ET, Tchernof A. *Coronary Artery Dis* 1998; 9: 799-803.
109. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 322-6.
110. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A. et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007; 22: 1634.
111. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM “Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease” *Circulation* 2000;101:1899–1906
112. Simkin-Silverman LR, Wing et al. Maintenance of cardiovascular risk factors changes among middle-aged women in a lifestyle intervention trial *Women’s Health*. 1998: 4: 255–71.
113. Spenser C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 341-355.
114. Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P, Ciccarese M, Cherchi GM, Maioli M “Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients.” *Eur J Clin Invest* 2000 Nov;30(11):980–987
115. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. et al. Menopausal-related changes in body fat distribution // *Ann. J. Acad. Sci.* - 2000, 904. - P. 502-506.
116. Van Nieuw Amerongen GP, Vermeer MA, Negre-Aminou P, Lankelma J, Emeis JJ, van Hinsbergh VW “Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function” *Circulation* 2000; 102(23):2803–2809
117. Wu S., Chou P., Tsai S. et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance // *J. Clin Epidemiol.* - 2001, 54. - P. 117-120.
118. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 591-602.

119. Zang S. L., Chen X., Hsieh T. J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J Endocrinol* 2002; 172; 2; 333–334.
120. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003;20(9):693–702.
121. <http://www.omnipharm.ru/articles/159/>
122. Copyright © 2005-2009 BestReferat.ru bestreferat@mail.ru
123. <http://www.circulationaha.org> Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome // *Circulation*.
124. <http://www.rusmedserv.com/>
125. <http://www.climax.ru/doctors/>
126. <http://www.health-ua.com/>
127. <http://www.wikipedia.org/>
128. <http://www.rmj.ru/main.htm/>