РОЗУМІННЯ РОЛІ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У КАРДІОРЕНАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ: ШЛЯХ ДО ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ

ЧАСТИНА 2

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

ВПЛИВИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ І ЗДОРОВ'Я СУДИН

Експресія ERα, ERβ та GPER спостерігається на клітинах ендотелію та гладких м'язів судин, хоча може змінюватися залежно від віку, статі й рівнів естрогену в крові. Зокрема, експресія ERα знижувалася після менопаузи або після овариектомії в щурів, а експресія GPER – з віком. Естроген модулює транскриптомні зміни в клітинах судин шляхом зв'язування із цитозольними ER. Зв'язування естрогену з мембранними рецепторами стимулює ендотеліальну NO-синтазу, що призводить до активації численних шляхів: протоонкогенної тирозин-протеїнкінази (c-Src), рецептора епідермального фактора росту (EGFR), фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) та позаклітинно-сигнально-регульованої кінази (ERK). Естроген сприяє вазодилатації, збільшуючи рівні NO, простацикліну та знижуючи рівні ангіотензину II й ендотеліну-1; зменшує міграцію та проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки; сприяє ремоделюванню судин, посилюючи активність матриксної металопротеїнази. Результати досліджень щодо впливу естрогену на жорсткість артерій суперечливі: деякі дослідження на гризунах демонстрували зниження жорсткості; інші припускають, що захисний ефект має брак естрогену.

На клітинах ендотелію та гладких м'язів судинної стінки можлива також експресія AR. Перетнувши плазматичну мембрану, андрогени зв'язуються з цитозольними AR, чинячи геномну дію; зв'язування з мембранними AR призводить до негеномних змін у клітинах. Мембранні AR досі чітко не ідентифіковані, потенційними кандидатами є рецептори, пов'язані з G-білком, сімейство C групи 6-членів A (GPR6A), оксоейкозаноїдний рецептор-1 (OXER1), меластатин-8 із транзиторним рецепторним потенціалом (TRPM8) і цинк-регульований транспортер [Zrt]-білок (ZIP9). Активація вказаних рецепторів забезпечує швидке підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію та посилення сигнального шляху RAS/MEK/ERK MAPK. Взаємодія андрогенів із цитозольними й мембранними AR насамперед сприяє вазодилатації. Проте андрогени впливають на різні фізіологічні процеси та можуть зумовлювати вазоконстрикцію (рис.).

Вплив на гіпертензію

Дослідження вказують на вищі рівні АТ у чоловіків порівняно із жінками відповідного віку зі зникненням різниці після менопаузи; тому поширеність гіпертензії в жінок після 60 років вища, ніж у чоловіків. Дослідження на гризунах продемонстрували вищі рівні АТ у самців; орхіектомія або лікування антагоністами рецепторів тестостерону на ранніх стадіях життя запобігали подальшому виникненню гіпертензії в самців. Клінічні випробування ЗГТ після менопаузи не показали жодних позитивних впливів. Окрім того, хоча старші чоловіки з нижчими рівнями андрогенів зазвичай мали вищі показники АТ, замісна терапія андрогенами погіршувала гіпертензію.

Статеві гормони взаємодіють з різними фізіологічними процесами, які впливають на контроль АТ. Дослідження на гризунах продемонстрували, що естроген впливає на депресорні компоненти РАС: шлях АПФ-2 → ангіотензин (1-7) → Mas-рецептор/РАТ-2; клінічно це підтверджено пригніченням вазоконстрикторів унаслідок терапії естрогеном у жінок після менопаузи. Тестостерон посилює судинозвужувальні компоненти РАС, зокрема шлях АПФ → ангіотензин II → РАТ-1. Окрім того, естроген модулює симпатичну нервову систему, посилюючи експресію β-адренергічних рецепторів (β-АР) і знижуючи експресію α-адренергічних рецепторів (α-АР). Андрогени знижують активність β-АР, впливаючи на їхні сигнальні шляхи, та посилюють експресію α-АР у клітинах. Загалом естроген посилює індуковану β-АР релаксацію судин, андрогени сприяють звуженню судин, індукованому α-АР.

Вплив на атеросклероз

Окрім нижчих показників поширеності атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) у жінок до менопаузи, а також вищого ризику серцево-судинних ускладнень після менопаузи, є дані про статеві відмінності в характеристиках і прогресуванні атеросклеротичних бляшок. Атеросклерозу притаманна складна взаємодія між окисненими ЛПНЩ та моноцитами, які диференціюються в макрофаги, стимулюючи ріст і дестабілізацію бляшок шляхом утворення пінистих клітин і вивільнення запальних цитокінів. Хронічне запалення

посилюється після менопаузи через зниження рівня естрогену. Захисні ефекти опосередковують ERα через ядерні/транскрипційні та мембранні шляхи, впливаючи на ендотелій, макрофаги й регуляцію мікроРНК.

Досліджувався також зв'язок між ендогенними статевими гормонами й атеросклерозом. Дослідження за участю 249 жінок віком 42-57 років до або на початку менопаузи показало незалежні асоціації нижчих рівнів естрадіолу та ГЗСГ і вищих рівнів фолікулостимулювального гормону з прискореним прогресуванням субклінічного атеросклерозу. Сприятливі зміни ліпідного профілю вказують на потенційну захисну роль естрогену та ГЗСГ проти ССЗ у цій когорті. Крім того, дослідники зосередилися на оцінюванні впливу ЗГТ на атеросклероз, оскільки результати попередніх досліджень були суперечливими. Для вторинної профілактики атеросклерозу було запропоновано ЗГТ естрогеном. Проте більшість досліджень не продемонстрували жодної значущої користі. Зокрема, дослідження Papworth HRT Atherosclerosis Study показало, що серед жінок після менопаузи з ангіографічно підтвердженою ІХС черезшкірна ЗГТ не знижувала частоту госпіталізації внаслідок гострого коронарного синдрому або ризик серцевої смерті, а частота подій у групах ЗГТ та контролю істотно не відрізнялася. Інше дослідження за участю 1458 жінок після менопаузи, які отримували ЗГТ 2-3 роки, показало значно нижчі показники кальцифікації аорти в групі ЗГТ порівняно із жінками, які не отримували ЗГТ, а також зниження смертності: на 30% від усіх причин, на 46% від ССЗ, на 53% від ІХС. Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 180 жінок після менопаузи (17β-естрадіол: n=91, плацебо: n=89) показало, що підвищені рівні естрону, загального й вільного естрадіолу та ГЗСГ у сироватці крові асоціювалися зі значущим зниженням прогресування товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій упродовж 2 років спостереження. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 226 жінок після менопаузи з ІХС (середній вік – 63,5 року) мікронізований 17β-естрадіол у режимі монотерапії або разом з послідовним уведенням медроксипрогестерону ацетату суттєво не уповільнював прогресування атеросклерозу коронарних артерій упродовж понад 3 років спостереження. Дослідження не виявило істотних відмінностей у відсотковій зміні стенозу між групами ЗГТ та контролю.

Було висловлено припущення, що на результати може впливати час початку ЗГТ: пізній початок після менопаузи потенційно призводить до несприятливих серцево-судинних наслідків, а більш ранній початок може бути сприятливим. Дефіцит естрогену до менопаузи є критичним чинником, що спричиняє передчасний атеросклероз, який можна пом'якшити за допомогою естрогеновмісних контрацептивів. У періоди перименопаузи й ранньої постменопаузи терапія естрогеном демонструвала суттєві переваги, зупиняючи прогресування атеросклерозу та знижуючи ризик смерті. Проте початок терапії естрогеном у пізньому постменопаузальному періоді потенційно підвищував ризик ІХС через посилення запальних процесів у бляшках, хоча цей ризик пом'якшувався прийманням статинів.

Увагу дослідників також привернула ГАГТ щодо потенційних довгострокових наслідків і серцево-судинних ризиків у когорті трансгендерних осіб. Нещодавній систематичний огляд охоплював 12 досліджень за участю трансгендерних осіб на ГАГТ. У чоловіків ГАГТ асоціювалася зі збільшенням маркерів субклінічного атеросклерозу – товщини сонної артерії та швидкості пульсової хвилі; в жінок ГАГТ демонструвала різні ефекти, потенційно знижуючи маркери запалення та швидкість пульсової хвилі зі змішаним впливом на жорсткість артерій і вазодилатацію.

На відміну від багатьох публікацій, які підтверджують сприятливий вплив естрогену на атеросклероз і серцево-судинні результати, для тестостерону бракує достатньо переконливих доказів. Кокранівський систематичний огляд оцінив ефективність екзогенних стероїдних статевих гормонів, зокрема тестостерону, в лікуванні атеросклерозу нижніх кінцівок. Аналіз трьох досліджень за участю 109 пацієнтів з переміжною кульгавістю чи критичною ішемією ніг не виявив значущого покращення об'єктивних показників або суб'єктивного полегшення симптомів унаслідок терапії тестостероном. Водночас автори зазначили обмежену кількість і застарілість досліджень як можливі причини непереконливих висновків. Зв'язок між рівнями ендогенних статевих гормонів і позакоронарної кальцифікації вивчали в когорті з 2737 жінок після менопаузи та 3130 чоловіків у межах дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). У чоловіків нижчі рівні вільного тестостерону асоціювалися з більшою поширеністю та прогресуванням кальцифікації мітрального кільця й низхідного відділу грудної аорти, навіть після корекції на інші фактори ризику ССЗ. Отже, тестостерон може відігравати роль у кальцифікації судин незалежно від традиційних чинників ризику. В експерименті було показано: тестостерон і дигідротестостерон пригнічують кальцифікацію гладком'язових клітин аорти людини шляхом активації AR, що стимулює транскрипцію гена Gas6 (специфічний ген зупинки росту-6) через пряме зв'язування з його промоторною ділянкою. Ці результати розкривають ангіозахисну дію андрогенів. У дослідженні за участю представників різних етнічних груп у африканських чоловіків з низьким рівнем тестостерону й підвищеним рівнем естрадіолу було виявлено вищий серцево-судинний ризик, гіпертензію та підвищене співвідношення альбумін/креатинін; схожі, але менш виражені тенденції спостерігалися в білих чоловіків з низьким умістом тестостерону.

Питання щодо потенціалу прогестерону нейтралізувати кардіозахисні ефекти естрогену також залишається дискусійним. Нижчі рівні прогестерону значуще корелювали з тяжчими стадіями атеросклеротичних змін сітківки. Отже, низький прогестерон може спричиняти розвиток атеросклерозу артерій сітківки в чоловіків.

Підсумок відомих впливів статевих гормонів на здоров'я судин

• Жінки до менопаузи мають нижчі рівні АТ і нижчу поширеність АССЗ, ніж чоловіки того самого віку, але поширеність гіпертензії й АССЗ істотно зростає після менопаузи.
• Естроген сприяє вазодилатації й ремоделюванню судин, зменшує міграцію та проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки; збільшує кількість компонентів РАС, які протидіють підвищенню АТ, і посилює вазорелаксацію, індуковану β-АР, у симпатичній нервовій системі; контролює ліпідний обмін, запалення та стабільність бляшок, пом'якшуючи прогресування атеросклерозу.
• Андрогени можуть провокувати як вазодилатацію, так і вазоконстрикцію. Вони збільшують кількість вазоконстрикторних компонентів РАС і спричиняють вазоконстрикцію, індуковану α-АР.

ВПЛИВИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ І МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Вплив на ожиріння

Одним із чинників ожиріння, котрий значною мірою ігнорується, є стать. Зазвичай поширеність ожиріння в жінок вища, ніж у чоловіків. Статеві гормони, естроген і тестостерон, впливають на розподіл жиру та метаболізм. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2,5 мільярда дорослих у світі (43%) мали надмірну масу тіла станом на 2022 р. порівняно з 25% у 1990 р. Зростання поширеності ожиріння є серйозною проблемою громадського здоров'я через системні наслідки та хронічні ускладнення.

Абдомінальне ожиріння є обов'язковим компонентом МС. Нещодавній метааналіз за участю понад 28 мільйонів осіб показав, що глобальна поширеність МС становить 12,5-31,4% у різних популяціях й асоціюється з подвоєнням ризику ІХС і цереброваскулярних захворювань, у 1,5 раза вищим ризиком смерті від усіх причин.

В експерименті було продемонстровано дисфункцію репродуктивної осі та гіпогонадний гіпогонадизм у мишей, яких тривалий час годували значною кількістю їжі. Метаболічний профіль тварин відповідав ІР та МС, що свідчить про тісний зв'язок між цими станами. Вплив статевих гормонів на обидва стани значно ускладнює картину, підкреслюючи потребу скринінгу та втручань з урахуванням статі.

Вплив на гіпертригліцеридемію

Тривала терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадизмом сприяла зниженню рівня тригліцеридів (ТГ). Тестостерон пригнічує активність ліпопротеїнліпази в адипоцитах – ключового ферменту, що розщеплює циркулювальні ТГ до вільних жирних кислот, які поглинаються жировими клітинами та знову перетворюються на ТГ для зберігання. Тестостерон збільшує кількість β-АР, що, своєю чергою, стимулює ліполіз і знижує синтез жирних кислот. І навпаки, низький рівень тестостерону внаслідок високої активності ароматази запускає механізм збільшення кількості адипоцитів і відкладання жиру, що призводить до подальшого зниження рівня тестостерону та підвищення ТГ. Моделі гризунів з нокаутом AR продемонстрували: дефіцит дії андрогенів знижує ліполіз і є головним чинником виникнення ожиріння.

Відомо, що рівні ліпопротеїнів (ЛП) і ТГ значно підвищуються після менопаузи. ЗГТ пом'якшувала дисліпідемію, знижуючи вміст ТГ. Позитивний ефект естрогену на рівень ТГ очевидно зумовлений прямим впливом на печінку через ERα. У моделі мишей з нокаутом ERα було показано здатність естрогену зменшувати стеатоз печінки шляхом зниження рівня ТГ, діючи на ERα безпосередньо в печінці. Отже, естроген і тестостерон знижують рівень ТГ, зменшуючи накопичення жиру й ожиріння.

Адипокіни (лептин, адипонектин, резистин) і кишкові пептиди (грелін) вважаються ключовими чинниками взаємодії між енергетичним гомеостазом і репродуктивною системою. Ожиріння асоціюється з гіперлептинемією. Щоденні ін'єкції лептину мишам з його дефіцитом сприяли підвищенню активності ліпопротеїнліпази, зниженню маси тіла та зменшенню постпрандіальних рівнів жирних кислот. Це свідчить про впливи лептину на окиснення ліпідів і зменшення їх накопичення в жировій тканині. Крім того, було встановлено обернений зв'язок між рівнями циркулювального лептину та вільного й загального тестостерону. Це може пояснюватися асоційованим з лептином підвищенням рівня естрогену, що додатково стимулює активність ароматази (рис.).

Вплив на гіперхолестеринемію

Клінічні випробування продемонстрували позитивні впливи тестостерону й естрогену на рівні холестерину. Ліпідний профіль жінок після менопаузи характеризується підвищенням ЛП, загального холестерину (ЗХ), ХС ЛПНЩ та співвідношення ЗХ до холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЗХ / ХС ЛПВЩ). Пероральна ЗГТ значно знижувала рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ЗХ / ХС ЛПВЩ порівняно з плацебо або відсутністю лікування. У багатьох дослідженнях було показано, що всі типи пероральної ЗГТ у жінок після менопаузи сприяють значному зниженню концентрацій ЛП (а) порівняно з плацебо та відсутністю лікування. Водночас не було виявлено достовірної різниці в рівнях ХС ЛПВЩ, що контрастувало зі зниженням рівнів ХС ЛПВЩ у чоловіків з гіпогонадизмом. Дослідження з тамоксифеном, селективним модулятором ER у жінок, показали дозозалежне

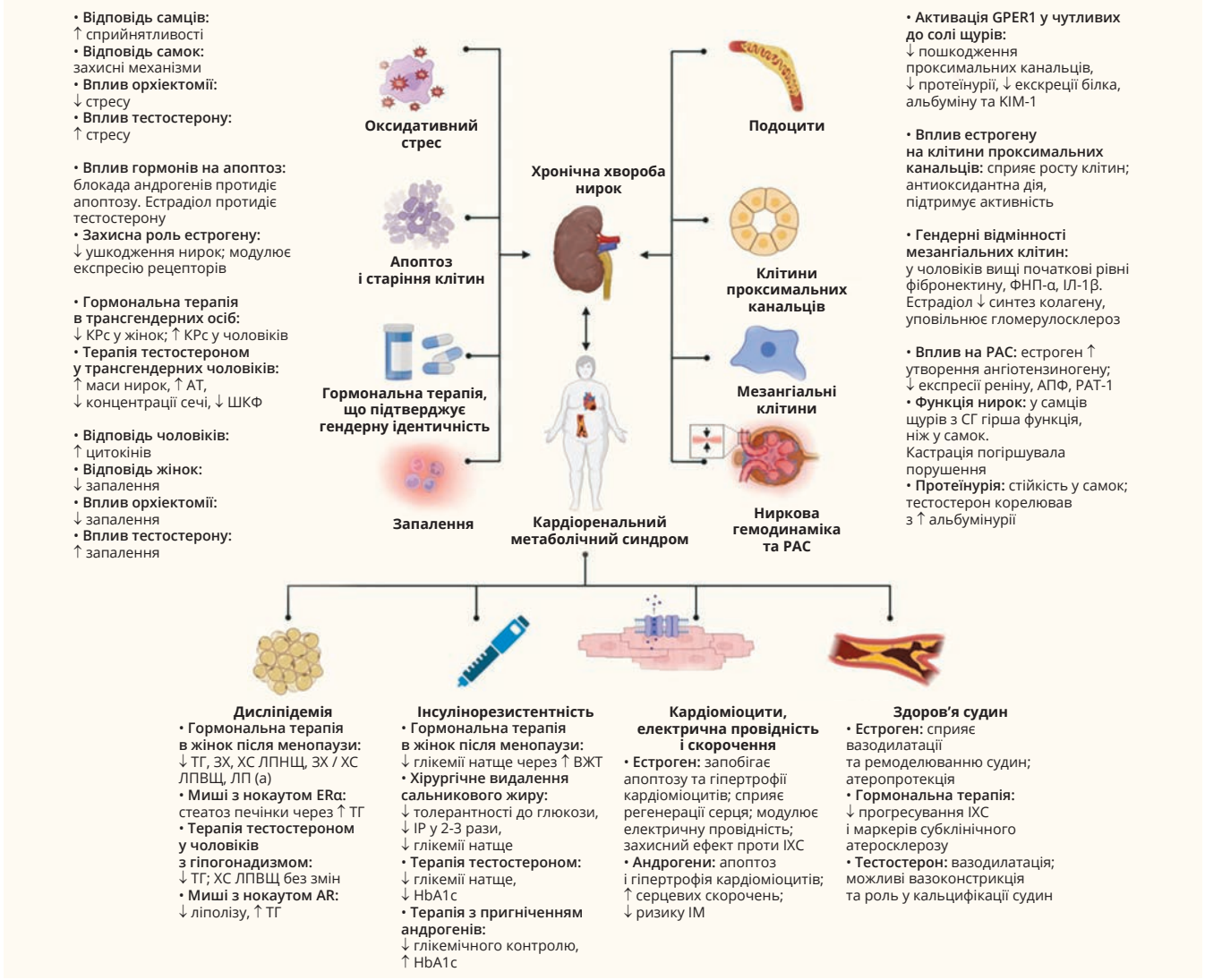


Рис. Взаємодії між КРМС і статевими гормонами: підсумок даних

Примітки. ↓ – зменшення/зниження; ↑ – підвищення/посилення; AR – андрогенові рецептори; ERα – естрогенові рецептори-α; GPER1 – пов'язані з G-білком естрогенові рецептори-1; HbA1c – глікований гемоглобін; KIM-1 – молекула пошкодження нирок-1; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АТ – артеріальний тиск; ВЖТ – вісцеральна жирова тканина; ЗХ – загальний холестерин; ІЛ-1β – інтерлейкін-1β; ІМ – інфаркт міокарда; ІР – інсулінорезистентність; ІХС – ішемічна хвороба серця; КРс – креатинін сироватки крові; ЛП (а) – ліпопротеїн (а); РАТ-1 – рецептори ангіотензину 1-го типу; СГ – спонтанна гіпертензія; ТГ – тригліцериди; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

зниження рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ. Дослідження із застосуванням добавок андростендіону показали підвищення естрадіолу та зниження рівнів ТГ і ХС ЛПВЩ. Тривала терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадизмом забезпечувала зниження рівнів ЗХ, ХС неЛПВЩ та залишкового холестерину зі слабким підвищенням ХС ЛПВЩ.

◎ *Вплив на інсулінорезистентність*

ІР – це неспроможність циркулювального інсуліну регулювати поглинання та використання глюкози. Інсулін регулює метаболізм ліпідів у клітинах печінки й адипоцитах; ІР посилює ліпогенез, що призводить до асоційованої з метаболічними порушеннями стеатотичної хвороби печінки. Клінічні випробування ЗГТ показали значуще зниження індексу HOMA та нових випадків діабету в жінок без нього, а також зниження рівня глікемії натще в жінок з діабетом, імовірно, внаслідок зменшення вісцеральної жирової тканини (ВЖТ). Хірургічне видалення великого сальника забезпечувало довготривале покращення метаболічного профілю з підвищенням толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну у 2-3 рази, а також зниженням рівнів глікемії натще й інсуліну порівняно з контрольною групою. Лікування естрогеном самців мишей на дієті, що спричиняла ожиріння, запобігало збільшенню жирової тканини та покращувало гомеостаз глюкози й інсуліну.

Тривале лікування тестостероном чоловіків з гіпогонадизмом сприяло зниженню рівнів глікемії натще з поступовим зниженням HbA1c; за відсутності лікування спостерігалися протилежні зміни. У пацієнтів з раком простати АДТ показала негативний вплив на контроль глікемії та рівень HbA1c, а також підвищену частоту нових випадків діабету. Після 6 місяців терапії тестостероном у пацієнтів з ідіопатичним гіпогонадотропним гіпогонадизмом було зафіксовано різке зниження індексу HOMA й маси жирової тканини з одночасним збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) та безжирової маси тіла.

З'являється дедалі більше доказів про кореляцію та причинний вплив запалення на ІР. У багатьох моделях ожиріння в гризунів прозапальний цитокін ФНП-α опосередковує ІР унаслідок ожиріння. При ожирінні й ІР було виявлено надмірну експресію ФНП-α в білій жировій тканині; миші, які не мали ліганду ФНП-α, були відносно захищеними від індукованої ожирінням ІР (рис.).

Вплив на запалення

У жировій тканині є високоваскуляризований матрикс сполучної тканини, який містить безліч імунних клітин. Експресія транскриптів у тканині навколо гонад у мишей з мутаціями, пов'язаними з ожирінням, показала, що зі 100 найвагоміших мутацій 30% асоціювалися з макрофагами. Важливість макрофагів підкреслює імуногістохімічний аналіз цієї тканини та підшкірної клітковини людини: було виявлено позитивні кореляції між відсотком клітин з маркером макрофагів F4/80$^+$, масою жирової тканини та масою тіла. Нормальний уміст макрофагів у жировій тканині становить 10%, сягаючи 50% при ожирінні. Макрофаги жирової тканини відповідають за експресію ФНП-α та подальше посилення експресії ІЛ-6. Імунологічні дослідження показують, що черевна й сальникова біла жирова тканина секретує у 2-3 рази більше ІЛ-6, аніж підшкірна жирова тканина. За даними досліджень *in vitro*, естроген реалізує протизапальну дію через ERα в імунних клітинах і клітинах, що вивільняють цитокіни, безпосереднього знижуючи кількість прозапальних цитокінів, які впливають на клітинний метаболізм.

Клінічні дослідження показали суперечливі результати та значні відмінності впливів статевих гормонів на запальні маркери. Наприклад, екзогенний естроген підвищував рівень СРБ; ендогенний естроген його знижував. Пероральний кон'югований кінський естроген підвищував рівень СРБ на 48 і 64% чере 6 і 12 місяців відповідно. Тривале лікування тестостероном сприяло зниженню рівня СРБ у всіх пацієнтів. У чоловіків з МС рівні вільного тестостерону та ГЗСГ були на 11 і 18% нижчими. Чоловіки з низьким умістом тестостерону мали у 2,7 раза більшу ймовірність виникнення МС. Загальний і вільний тестостерон, а також ГЗСГ були обернено пропорційні до рівнів інсуліну, глюкози, ТГ, СРБ, феритину та прямо пропорційні до ХС ЛПВЩ.

Вплив на накопичення й розподіл жиру

За локалізацією біла жирова тканина може бути вісцеральною та підшкірною. До менопаузи жінки схильні до накопичення підшкірного жиру, який має захисний метаболічний ефект; чоловіки часто накопичують ВЖТ, що порушує метаболізм і спричиняє хвороби. Після менопаузи жінки починають накопичувати ВЖТ, зменшуючи підшкірні депо. Особливості депонування жиру важливі для розуміння впливу статевих гормонів на метаболічні наслідки ожиріння.

Зниження загального тестостерону часто виявляється в чоловіків з абдомінальним ожирінням і МС. Вищий ризик МС у чоловіків з нижчими рівнями загального тестостерону зберігався навіть після корегування на ГЗСГ, ІМТ й індекс HOMA. Це вказує на фундаментальну роль низьких концентрацій тестостерону як причини МС, що підвищує ризик на 40-70% порівняно із чоловіками з еугонадною формою хвороби. Ожиріння безпосередньо впливає на рівень тестостерону, а знижений рівень тестостерону посилює ожиріння. І навпаки, довготривала терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадизмом забезпечувала прогресивне та стійке покращення маси тіла, ІМТ, окружності талії незалежно від початкових показників. У жінок із синдромом полікістозних яєчників надлишок андрогенів, особливо високий рівень вільного тестостерону, позитивно корелював з накопиченням абдомінального жиру та ВЖТ; рівні ГЗСГ негативно корелювали з абдомінальним жиром.

Рівень естрогену та накопичення ВЖТ демонструють обернену залежність. Низький рівень естрогену, спричинений делецією ароматази в мишей, призводив до фенотипу ожиріння й ІР, подібного до фенотипу при недостатності яєчників. Високий рівень естрогену призводив до збільшення підшкірного жиру та зменшення ВЖТ, адже експресія AR вища у ВЖТ, а експресія ER – у підшкірній жировій тканині. Миші з нокаутом специфічних для жирової тканини AR мали підвищений рівень естрадіолу в жировій тканині, що зумовлювало підшкірне ожиріння та гіперлептинемію. Естроген регулює розподіл жиру в організмі через рецептори ERα й ERβ; ERα сильніше впливають на енергетичний баланс і витрати енергії. Самці та самки мишей з повною делецією ERα демонстрували підвищену масу жиру з дворазовим збільшенням ВЖТ, що свідчить про пригнічувальний вплив естрогену на жирову тканину. Зниження циркулювальних ERα після менопаузи було причиною підвищення ВЖТ та покращувалося після заміщення ERα.

Підсумок відомих впливів статевих гормонів на метаболічне здоров'я

• Тестостерон асоціюється зі зниженням рівнів ТГ; естроген потенційно знижує рівні холестерину.
• Статеві гормони впливають на розподіл жирової тканини, оскільки чоловіки схильні накопичувати вісцеральний жир, а жінки – підшкірний.
• Лікування тестостероном та естрогеном впливає на чутливість до інсуліну на тваринних моделях.

ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З КРМС

Складні взаємозв'язки між метаболізмом, серцево-судинною системою та нирками, на які значною мірою впливають статеві гормони, потребують нових індивідуалізованих методів лікування. Сучасний підхід до ведення пацієнтів з КРМС передбачає агресивні заходи модифікації способу життя з акцентами на зміни поведінки, фізичну активність і дієту, а також медикаментозне лікування. Інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 – два класи лікарських засобів, особливо важливі для пацієнтів з КРМС завдяки кардіоренальним захисним ефектам, окрім забезпечення глікемічного контролю. Проте для ефективного лікування пацієнтів з КРМС потрібні персоналізовані плани лікування та постійний контроль багатодисциплінарної команди. На думку авторів огляду, ендокринні процеси, особливо рівні статевих гормонів та їхні впливи на КРМС, мають бути невід'ємною частиною навчальної програми для фахівців, які займаються лікуванням пацієнтів з КРМС.

ВИСНОВКИ

- Для розроблення ефективних утручань треба враховувати складну взаємодію між статевими гормонами, метаболічними функціями, здоров'ям нирок і серцево-судинної системи. Вкрай важливо усвідомлювати потенційні наслідки лікування, спрямованого на статеві гормони.
- Естроген демонструє захисну дію проти пошкодження нирок, впливає на структуру та функцію нефронів; вплив тестостерону свідчить про гендерно-специфічні механізми патогенезу ХХН.
- Естроген пом'якшує перебіг атеросклерозу та пошкодження судин, посилюючи вироблення NO й вазодилатацію; терапія тестостероном має тенденцію зменшувати запалення, впливаючи на ремоделювання судин, експресію молекул адгезії та факторів росту.
- Статеві гормони мають значущий вплив на метаболічне здоров'я, особливо за ожиріння та МС. Естроген і тестостерон впливають на розподіл і метаболізм жирів, що пояснює гендерні відмінності поширеності ожиріння. ЗГТ демонструє потенціал покращення ліпідного профілю та чутливості до інсуліну, зменшуючи ризик МС і цукрового діабету 2-го типу.
- Визнання впливу статевих гормонів на КРМС є важливим для розвитку персоналізованої медицини та покращення результатів лікування пацієнтів.

Література

Guldan M., Unlu S., Abdel-Rahman S.M., et al. Understanding the role of sex hormones in cardiovascular kidney metabolic syndrome: toward personalized therapeutic approaches. J. Clin. Med. 2024 Jul 25; 13 (15): 4354. doi: 10.3390/jcm13154354.