

Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Hormonalna terapia zastępcza w cukrzycy

Hormonal replacement therapy in postmenopausal diabetic women

STRESZCZENIE

Zmiany metaboliczne, zachodzące w organizmie kobiety po menopauzie, są następstwem zmniejszenia produkcji hormonów płciowych i ich niedoboru w organizmie. Pojawiają się wówczas otyłość brzuszna, insulinooporność, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, które zwiększają ryzyko chorób układu krążenia. Zespół powyższych zmian nazwano menopauzalnym zespołem metabolicznym (zespół X lub zespół W). Zaobserwowano, że cukrzyca typu 2 częściej występuje u kobiet po menopauzie. Oba procesy — klimakterium i cukrzyca — zwiększają ryzyko śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. Leczenie hormonalne u kobiet po menopauzie, chorych na cukrzycę powinno być indywidualnie dostosowywane i prowadzone ze szczególną uwagą ze względu na częstsze występowanie raka endometrium, patologie wątroby (stłuszczenie, kamica pęcherzykowa), nadciśnienie tętnicze, hipertriglicydemie oraz istniejącą insulinooporność. Leki hormonalne najlepiej podawać przezskórnie, aby nie nasilać istniejących schorzeń, a zapobiegać pojawiającym się. U kobiet z zachowaną macicą należy tak dobrać dawkę progestagenu, by nie stymulował on równocześnie receptora glikokortykoidowego.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, hormonalna terapia zastępcza, zespół menopauzalny

ABSTRACT

In postmenopausal women due to the lack of the sex hormones occur the metabolic changes. Visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension are the risk factors for cardiovascular diseases. These factors create the menopausal metabolic syndrome (syndrome X or syndrome W). After menopause the number of women with diabetes mellitus is growing up. Menopause and diabetes cause to higher mortality of cardiovascular diseases. Hormonal replacement therapy in diabetic postmenopausal women should be "tailored". Diabetic postmenopausal women often suffer from endometrial carcinoma, fatty liver, cholecystolithiasis, hypertension, hipertriglyceridemia, insulin resistance. Hormone replacement therapy should be provided transdermal to avoid the above concomitant illnesses. The progestagen which should be prescribed by intact uterus should bind only progesterone's receptor (not glycocorticosteroid's receptor).

Key words: diabetes mellitus type 2, hormonal replacement therapy, menopausal syndrome

Menopauza, czyli ostatnia miesiączka w życiu kobiety, występuje około 50. roku życia. Przy stałe wydłużającej się długości życia na okres po menopauzie przypada 1/3 życia kobiety. Zanik hormonów płciowych prowadzi do wielu zmian i zaburzeń w jej organizmie, które powodują powstanie tak zwanego menopauzalnego zespołu metabolicznego. Po menopauzie kobieta zmienia się fizycznie, obniża się zawartość beztłuszczowej masy ciała (przez 3 lata o ok. 3,78 %), wzrasta ilość tkanki tłuszczowej (o ok. 2–5 kg), dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej w taki sposób, że zwiększa się ilość tłuszczu wisceralnego (zgromadzonego w obrębie jamy brzusznej). Wzrastają również insulinooporność i ciś-

Adres do korespondencji: Dr med. Diana Jędrzejuk
Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław,
tel.: (0 71) 784 25 65, faks: (0 71) 327 09 81

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 1, 41–44
Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 15.11.2003 Przyjęto do druku: 15.12.2003

nienie tętnicze [1, 2]. W przypadku metabolicznego zespołu menopauzalnego, określanego także jako zespół X, wartości glukozy są prawidłowe, ponieważ insulinooporność jest kompensowana przez hiperinsulinemię [3, 4]. W polskich badaniach przeprowadzonych w populacji 2081 kobiet w wieku 45–65 lat, podczas których oceniano poszczególne objawy zespołu metabolicznego, wykazano, że otyłość występuje u 39% kobiet ze wsi i u 21% kobiet z miasta. U 40% stwierdzono nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową tolerancję glukozy i cukrzycę odpowiednio u 7 i 4,8%, a hipertriglicydemię — u 23% [5].

Przyczyny otyłości w klimakterium są złożone. Wpływają na nią obniżanie się wraz z wiekiem stężenia hormonu wzrostu i wolniejsza podstawowa przemiana materii, większe spożycie tłuszczu [6], związane z rolą galaniny i neuropeptydu Y (NPY) [7] oraz pojawienie się insulinooporności [8]. W wyjaśnieniu przyczyn otyłości w okresie menopauzy pomocne okazały się badania genetyczne. W ostatnio opublikowanych wynikach badań wskazuje się na rolę polimorfizmu genu dla receptora estrogenowego α , fosfatazy zasadowej (ACP-1) i dehydrogenazy 11-hydroksysteroidowej [9, 10]. Istotne znaczenie w rozwoju otyłości po menopauzie może mieć także zależność między stężeniem estrogenów i progesteronu w surowicy krwi a rozmieszczeniem i liczbą receptorów glikokortykosteroidów oraz androgenów [11]. Pojawiająca się otyłość należy do typowej dla mężczyzn otyłości brzusznej (można ją rozpoznać, gdy obwód w talii > 88 cm).

W czasie klimakterium wzrasta insulinooporność ze względu na zmniejszenie się liczby receptorów insuliny. Przyczyną powstania insulinooporności w mięśniach szkieletowych jest wzrost dostępności i utylizacji wolnych kwasów tłuszczowych. Insulinowrażliwość tkanek można obliczyć według wzoru: wskaźnik ilościowy Quicki = $1/\log(\text{stężenie insuliny na czczo } (\mu\text{j.m./ml}) + \log(\text{stężenie glukozy na czczo } (\text{mg/dl} \times 18, 182)) = 0,354 \pm 0,033$ [12].

Dyslipidemia w czasie klimakterium wynika z zależnej od hormonów płciowych aktywności lipazy lipoproteinowej, która wpływa na rezerwę triglicerydów w adipocytach. W związku z pojawieniem się w okresie klimakterium insulinooporności i hipertriglicydemii zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Nadciśnienie tętnicze w czasie klimakterium bierze swój początek z hiperinsulinemii, która, prowadząc do zwiększonej reabsorpcji sodu, stymuluje współczulny układ nerwowy. Wynikiem tego jest wzrost mięśniówki gładkiej naczyń i wzrost renino-

wej aktywności osocza, powodujący powstanie nadciśnienia tętniczego [8].

Konsekwencjami zespołu metabolicznego są, z jednej strony, cukrzyca typu 2, a z drugiej — choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), które powodują 30-procentową śmiertelność kobiet z powodu zawału serca i udaru mózgu.

Wraz z wiekiem wzrasta liczba kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Występuje ona u 12,5% kobiet w wieku 50–60 lat, natomiast wśród kobiet powyżej 60. roku życia — już u 18% [1]. Według polskich badań cukrzyca występuje u 4,8%, a nieprawidłowa tolerancja glukozy u 7% kobiet w wieku 45–66 lat [5].

W okresie menopauzy oraz u kobiet chorych na cukrzycę pojawiają się te same czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Należą do nich: wzrost wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 25 kg/m², wzrost wskaźnika talia-biodra (WHR, *waist-hip ratio*) powyżej 0,85 i zwiększenie obwodu w talii powyżej 88 cm. Pojawia się hiperlipidemia, w której stężenie triglicerydów jest wyższe od 1,7 mmol/l, a cholesterolu frakcji HDL mniejsze niż 1,0 mmol/l. Ciśnienie tętnicze przekracza wartość 130/85 mm Hg [1].

W badaniach wykazano, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie niż u kobiet przed menopauzą i u mężczyzn. Wynika to z wpływu endogennych hormonów płciowych na etiologię miażdżycy i unaczynienie. Stwierdzono również, że kobiety po menopauzie chore na cukrzycę częściej umierają z powodu zawału serca niż kobiety przed menopauzą lub mężczyźni [13].

U kobiet chorych na cukrzycę zazwyczaj występuje nadciśnienie tętnicze, wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL. Po menopauzie do wymienionych objawów dołączają się: wyższe stężenie lipoproteiny A, wyższa oksydacja cholesterolu frakcji LDL oraz powstawanie mniejszych i bardziej zagęszczonych cząsteczek LDL, które są bardziej miażdżycorodne. Wszystkie te czynniki ryzyka prowadzą do zwiększenia śmiertelności kobiet po menopauzie, z cukrzycą i chorobami układu krążenia [1]. W opublikowanych dotychczas wynikach badań potwierdzono, że u kobiet po menopauzie, chorych na cukrzycę 3 razy częściej występują choroby układu krążenia, a 4 razy częściej są one przyczyną zgonu niż u kobiet zdrowych [1, 14].

Aby zredukować ryzyko chorób układu krążenia, szczególnie u kobiet chorych na cukrzycę, należy wprowadzić odpowiednią edukację oraz wdrażać

leczenie tak, aby obniżyć masę ciała oraz zmniejszyć obwód w talii poniżej 88 cm, dzięki temu WHR obniży się do 0,85. Należy leczyć nadciśnienie tętnicze, aby osiągnąć wartości poniżej 130/85 mm Hg. Trzeba utrzymywać prawidłową gospodarkę lipidową, by stężenie triglicerydów nie przekraczało wartości 1,7 mmol/l, a cholesterolu frakcji HDL — 1 mmol/l. Glikemia nie powinna przekraczać 7 mmol/l, a stężenie HbA_{1c} — 7% [1]. Ponadto należy wdrożyć zdrowy styl życia, czyli zaprzestać palenia tytoniu, alkohol pić w umiarkowanych ilościach, zwiększyć aktywność fizyczną (spacer minimum 3 razy w tygodniu po 20 min) oraz stosować kwas acetylosalicylowy (po uwzględnieniu przeciwwskazań) [1].

W badaniach opisujących wpływ stosowania terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie na gospodarkę węglowodanową stwierdzono, że estrogenowa terapia zastępcza (ETZ) poprawia gospodarkę węglowodanową i lipidową u kobiet bez cukrzycy, nie zwiększa ryzyka chorób układu krążenia u kobiet chorych na cukrzycę, a przede wszystkim ryzyko zawału serca jest mniejsze niż u kobiet chorych na cukrzycę, które nie stosują ETZ [13]. W krajach wysoko rozwiniętych często stosuje się hormonalną terapię zastępczą, natomiast w Polsce odsetek kobiet poddanych HTZ wynosi zaledwie kilka procent. Zasadność jej stosowania nie podlega więc szerszej dyskusji, zwłaszcza że dotyczy ona niewielkiej liczby kobiet po menopauzie, a tendencja ogólnoswiatowa, aby taka terapia była dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjentów, znalazła zwolenników wśród większości lekarzy. Potwierdza to, że hormonalna terapia zastępcza jest stosowana świadomie, po wykonaniu niezbędnych badań kwalifikacyjnych oraz edukacji pacjentki.

Ponieważ u kobiet chorych na cukrzycę częściej występuje rak endometrium, przed włączeniem HTZ konieczne jest wykonanie USG miednicy mniejszej i/lub biopsji endometrium. Szczególnie istotne jest diagnozowanie każdego nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych u kobiet po menopauzie chorych na cukrzycę [1].

Sposób podania estrogenów jest szczególnie ważny dla kobiet po menopauzie, u których występują inne schorzenia, takie jak: otyłość, cukrzyca, choroba zatorowo-zakrzepowa. W terapii przezskórnej stosuje się mniejsze dawki estradiolu (w mikrogramach, a nie w miligramach) i uzyskuje się zbliżone do fizjologicznego stężenie estradiolu w osoczu. Stosunek stężenia estron/estradiol jest podobny jak w okresie premenopauzy i wynosi 1:2, po menopauzie u kobiet nieleczonych stosunek ten zmienia się na niekorzystny dla procesów metabolicznych i wy-

nosi 2:1. Podawane przezskórnie estrogeny nie pobudzają produkcji enzymów wątrobowych, dlatego mogą być stosowane u kobiet z patologią wątroby, na przykład stłuszczeniem, które często występuje u pacjentek z zespołem metabolicznym [15]. W Polsce kobiety chorują również na kamicy żółciową, pojawiającą się w przypadku otyłości. Stwierdzenie kamicy pęcherzyka jest przeciwwskazaniem do stosowania doustnej terapii hormonalnej ze względu na negatywny wpływ na metabolizm żółci. Leczenie przezskórne nie powoduje efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, nie wpływa na metabolizm żółci (nie zmienia się wysycenie żółci cholesterolom), ponadto hormony podawane tą drogą docierają bezpośrednio do narządów docelowych, dlatego u kobiet z rozpoznaną kamicy żółciową nie trzeba się obawiać nasilenia ataków kamicy czy wzrostu kamieni. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że podczas leczenia doustnego wysokie wysycenie żółci cholesterolom ściśle wiązało się z wysokim stężeniem estronu (E1) we krwi. Stężenie to maleje podczas stosowania ETZ przezskórnie. Jednocześnie terapia doustna powodowała obniżenie procentowej zawartości kwasu chenodezoksycholowego. Leczenie kwasem chenodezoksycholowym zmniejsza wysycenie żółci cholesterolom, dlatego doustne podanie estradiolu może powodować tworzenie się kamieni żółciowych [16]. Ryzyko kamicy objawowej zwiększa się u kobiet, które stosują doustną terapię hormonalną przez wiele lat, i zależy od wysokości dawki [17].

Wpływ HTZ na metabolizm insuliny zależy od sposobu podawania preparatu. Terapia doustna zwiększa stężenie estrogenów, co jest wywołane efektem pierwszego przejścia przez wątrobę i wpływa negatywnie na metabolizm insuliny oraz insulinooporność. Terapia przezskórna korzystnie działa na wydzielanie oraz eliminację insuliny (zmniejsza insulinooporność). Estrogeny podane przezskórnie nie wpływają również na stężenia angiotensynogenu, fibrynogenu, a także antytrombiny III, mogą być stosowane u kobiet, które mają nadciśnienie tętnicze lub przeżyły procesy zakrzepowe.

Konieczność stosowania progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą może zmniejszać lub znosić korzystne działanie estradiolu na stężenie cholesterolu frakcji HDL, insulinooporność i śródbłonek. Dlatego preferuje się terapię sekwencyjną z mniejszą łączną dawką progestagenów [1]. Poza tym, niektóre progestageny łączą się nie tylko z receptorem progesteronowym, lecz także z receptorem glikokortykoidów, nasilając niekorzystne procesy metaboliczne, między innymi

aktywowanie trombiny. Do progestagenów o zdolności łączenia się z obydwoma receptorami zalicza się: dezogestrel, gestoden, medroksyprogesteron. Specyficzne dla receptora progesteronowego są natomiast: norgestimat, lewonorgestrel, noretisteron [18].

W opublikowanych w ostatnim roku artykułach opisujących jedynie ujemne strony HTZ można zauważyć, że badania te przeprowadzono w grupie kobiet starszych (kilka lub kilkanaście lat po menopauzie, które do tej pory nie stosowały HTZ) i dotyczyły one jednego leku (skoniugowanych estrogenów w dawce 0,625 mg oraz medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg podawanych doustnie). Odniesienie wyników tej pracy do stosowania innych preparatów hormonalnych w mniejszych dawkach oraz do innego sposobu podania wydaje się niemożliwe. Wnioski z tej pracy dotyczą raczej wskazań do włączenia HTZ (należy rozważyć przeciwwskazania, a nie traktować HTZ jako panaceum na wszystkie dolegliwości kobiece) oraz określenia czasu jej wdrożenia (nie kilkanaście lat po menopauzie) [19, 20].

Podsumowując wszystkie dotychczasowe publikacje na temat stosowania HTZ po menopauzie, należy podkreślić, że terapia ta prowadzona z uwagą, dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjentki, daje możliwości zapobiegania i leczenia wielu schorzeń, jakie ujawniają się u kobiet w tym okresie. Wybór dawki leku, sposobu podania i czasu leczenia zależą od doświadczenia lekarza, edukacji pacjentki oraz jej oczekiwań.

Należy jednak podkreślić, że przeskórną terapię zastępczą można stosować u wszystkich pacjentek, u których nie ma przeciwwskazań do HTZ, natomiast tabletki należy wdrażać tylko u wybranych kobiet. Hormonalna terapia przeskórna jest leczeniem z wyboru u chorych z nadciśnieniem tętniczym, hipertriglicydemią, uszkodzeniem wątroby, kamicą żółciową, zaburzeniami tolerancji glukozy lub otyłością. Wynika z tego, że u pacjentek z zespołem metabolicznym, prowadzącym do cukrzycy typu 2 należy stosować leczenie przeskórne. Nie ma także przeciwwskazań do stosowania tego typu terapii u kobiet palących tytoń oraz przyjmujących wiele leków doustnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 87–95.
2. Dobs A.S., Nguyen T., Pace C., Roberts C.P.: Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replace-

- ment therapy on body composition in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1509–1516.
3. Reaven G.M., Brand R.K., Chen Y.D., Mathur A.K., Goldfine I.: Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42: 1324–1332.
4. Mogul H.R., Weinstein B.I., Mogul D.B., Peterson S.J., Zhang S., Frey M. i wsp.: Syndrome W: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance. *Heart Dis.* 2002; 4: 78–85.
5. Nadel I., Cypryk K., Pertynski T., Sobczuk A., Stetkiewicz T.: Studies on the incidence and clinical significance of the metabolic syndrome in postmenopausal women in Lodz region. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 823–828.
6. Sclavo M.: Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. *Ital. Heart J.* 2001; 2 (supl.): 125–141.
7. Milewicz A., Tworowska U., Demissie M.: Menopausal obesity — myth or fact? *Climacteric* 2001; 4: 273–283.
8. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A.: Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 4: 464–470.
9. Deng H.W., Li J., Li J.L., Dowd R., Davies K.M., Johnson M. i wsp.: Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2748–2751.
10. Bottini N., MacMurray J., Peters W., Rostamkhani M., Comings D.E.: Association of the acid phosphatase (ACP1) gene with triglyceride levels in obese women. *Mol. Genet. Metab.* 2002; 77: 226–229.
11. Wajchenberg B.L.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 697–738.
12. Hrebicek J., Janout V., Malincikova J., Horakova D., Cizek L.: Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 144–147.
13. Kaseta J.R., Skafar D.F., Ram J.L., Scott J.J., Sowers J.R.: Cardiovascular disease in the diabetic woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1835–1838.
14. Mahler R.J., Adler M.L.: Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1165–1171.
15. Marceau P., Biron S., Hould F.S., Marceau S., Simard S., Thung S.N., Kral J.G.: Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1513–1517.
16. Erpecum K.J., van Berge Henegouwen G.P., Verschoor L., Stelwinder B., Willekens F.L.H.: Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100: 482–488.
17. Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J.: Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83: 5–11.
18. Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B.: Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–2831.
19. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E., Siscovick D.S., Mouton C.P., Rifai N. i wsp.: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980–987.
20. Nelson H.D., Humphrey L.L., Nygren P., Teutsch S.M., Allan J.D.: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872–881.