

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.379-008.64:615.254.5

© Л.В. Аккер, О.В. Стефановская, Н.В. Леонова, С.У. Хамадянова, 2008

Л.В. Аккер, О.В. Стефановская, Н.В. Леонова, С.У. Хамадянова **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КЛИМАКС: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

*Кафедра акушерства и гинекологии №2
Алтайский государственный медицинский университет
Барнаул, Россия*

Выполнено исследование, целью которого явилось определить влияние дроспиренона, входящего в состав низкодозированного препарата Анжелик, на метаболизм углеводов и состояние гемостаза у пациенток с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе.

Исследованы 50 пациенток с климактерическим синдромом, находящихся в естественной менопаузе, длительностью более 2-х лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа. 30 женщинам, не имеющим противопоказаний назначен низкодозированный препарат Анжелик. Оценивались показатели углеводного обмена по уровню глюкозы натощак, С-пептида, инсулина, инсулинорезистентность рассчитывалась по индексу Ното, показатели гемостаза по уровню тромбоцитов, коагулограммы, Д-димеру исходно, через 3 и 6 месяцев лечения.

В процессе лечения препаратом Анжелик было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы и инсулинорезистентности к 6 месяцу приема, отсутствие влияния на состояние систему гемостаза.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Анжелик для заместительной гормональной терапии у пациенток в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом 2 типа, как эффективный, безопасный и обладающий рядом дополнительных положительных свойств.

Ключевые слова: климактерический синдром, сахарный диабет 2 типа, заместительная гормональная терапия, углеводный обмен, гемостаз.

L.V.Akker, O.V.Stefanovskaja, N.V.Leonova, S.U.Hamadyanova **DIABETES AND CLIMAX: MODERN OPPORTUNITIES OF REPLACEABLE HORMONAL THERAPY**

Research by which purpose is executed was to define influence of the drospirenon which is a part of a preparation the Angeliq, on a metabolism of carbohydrates and a condition of a hemostasis at patients with a diabetes 2 types in a postmenopause.

50 patients with the climacteric syndrome, being in the natural menopause, duration more than 2th years, 2 types suffering by a diabetes are investigated. To 30 women who are not having contra-indications the Angeliq is appointed a preparation. Parameters of a carbohydrate exchange on a level of glucose on an empty stomach, With-пептида, insulin, an index of an insulin-resistance were estimated. Parameters of a hemostasis on a level thrombocyte, clotting factor, D-Dimery initially, through 3 and 6 months of treatment.

During treatment by a preparation the Angeliq we have noted authentic decrease in a level of glucose and an insulin-resistance by 6 month of reception

Absence of influence on a condition system of a hemostasis.

Obtained data allow to recommend a preparation the Angeliq for replaceable hormonal therapy at patients in a postmenopause, suffering diabetes 2 types as effective, safe and possessing a number of additional positive properties.

Keywords: climacterical syndrome, a diabetes 2 types, replaceable hormonal therapy, a carbohydrate exchange, a hemostasis.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией. Подавляющее большинство случаев диабета относится к двум наиболее обширным этиопатогенетическим категориям: сахарный диабет типа 1(СД1) с абсолютным дефицитом инсулина и сахарный диабет типа 2(СД2), при котором хроническая гипергликемия развивается из-за комбинации резистентности к инсулину и неадекватного компенсаторного инсулинсекретного ответа [3,4]. Применительно к климактерическому периоду наибольшую клиническую значимость

имеет СД 2. Он составляет 90-95% всех больных СД.

Частота возникновения сахарного диабета значительно увеличивается у женщин старше 50 лет и, возможно, менопауза оказывает определенное влияние на повышение его распространенности среди женщин старшей возрастной группы. По данным регистра СД Алтайского края распространенность СД 2 среди женщин составляет 3,9%. В возрасте 40-49 лет 1,1% женщин болеют СД 2, в возрасте 50-59 лет -2,2%, в возрасте 60-69 лет-8,7% женского

населения, в возрасте старше 70 лет-11,3% женщин.

Доказано, что половые гормоны оказывают множественные эффекты на различные органы и ткани. К наиболее значимым последствиям и клиническим проявлениям эстрогенного дефицита, оказывающего значительно влияние на качество жизни женщин в перименопаузальном и постменопаузальном возрасте, относят высокий риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (в 3 раза), острого нарушения кровообращения (в 7 раз). Эти заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин смертности у женщин в постменопаузе, причем резкий скачок развития заболеваний происходит после наступления менопаузы. Но и сахарный диабет представляет собой классическую модель микро- и макрососудистых осложнений. Столь масштабное поражение всего сосудистого русла не происходит ни при одном другом заболевании. Сахарный диабет типа 2 - это заболевание крупных сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания и болезни периферических сосудов являются причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД типа 2, чем классическая триада: нефропатия, нейропатия, ретинопатия, хотя опасность этих заболеваний также очень высока [5]. Сочетание климактерического синдрома и СД создает условия для возможного взаимоотягощения. Вот почему важно в менопаузе выявлять СД 2 типа и адекватно лечить его и в то же время активно компенсировать те гормональные изменения, которые характерны для климактерического периода.

В течение многих лет существовало мнение, что женщинам с СД противопоказано назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для лечения и профилактики менопаузальных расстройств. Основопологающим доводом подобного утверждения служил тот факт, что большинство используемых гестагенов в составе ЗГТ оказывало отрицательное влияние на показатели гемостаза, углеводный и липидный обмен, сводя к минимуму положительное влияние эстрогенов [1,2]

Сложности и проблемы, возникающие на пути использования ЗГТ у женщин с выпадением функции яичников, неизбежно способствуют развитию и совершенствованию этого метода лечения, созданию новых гормональных компонентов и на их основе новых эффективных и безопасных препаратов. К этим препаратом следует отнести препарат Анже-

лик (фирма Шеринг, Германия), который является современным средством непрерывной низкодозированной комбинированной терапии: каждая таблетка содержит 1 мг эстрадиола гемигидрата и 2 мг дроспиренона. Использование дроспиренона, обладающего антиандрогенным действием, в определенной степени устраняет неблагоприятное влияние андрогенов на метаболические процессы. Выведение под влиянием дроспиренона избыточных количеств натрия способствует лучшей регуляции артериального давления. Кроме того, показано положительное действие дроспиренона на состояние и функцию эндотелия, усиление активности оксида азота, подавление конверсии ангиотензина 1 в ангиотензин 2, что также способствует снижению АД, улучшению функции миокарда [6]. Дроспиренон оказывает хорошее влияние на состояние липидного профиля [7]. Встает вопрос о влиянии дроспиренона на метаболизм углеводов у пациенток в постменопаузе с СД2, немаловажной составляющей которого является инсулинорезистентность, а также связано ли его действие с усилением инсулинорезистентности и повышением степени гликемии.

Другая проблема - влияние дроспиренона на гемостаз, так как ЗГТ относят к одному из факторов развития венозных тромбозов.

Указанные вопросы явились целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 50 пациенток с климактерическим синдромом (КС) в возрасте 45 - 57 лет (средний возраст участниц исследования составил $52 \pm 0,5$ года), находящихся в естественной менопаузе длительностью более 2-х лет, которые страдают СД 2 и имеют абдоминальный тип ожирения. Показанием для назначения ЗГТ во всех случаях были климактерические расстройства, среди которых преобладали нейровегетативные симптомы. Тяжелая степень климактерических расстройств была выявлена у 3 пациенток, средняя степень - у 20, легкая у 27. Средний балл по шкале оценки климактерического модифицированного индекса (ММИ) до начала лечения составил 41 ± 2 балла.

С целью коррекции менопаузальных расстройств 30 женщинам, не имевшим противопоказания, был назначен низкодозированный препарат Анжелик. При обследовании у 20 женщин выявлена гипертриглицеридемия, поэтому данной категории пациенток назначен альтернативный метод лечения- Климадинон (фитоэстроген «Бинорика») в сочета-

нии с гиполлипидемической терапией. В случае нормализации уровня триглицеридов через 3 месяца лечения этим женщинам назначался Анжелик. ЗГТ назначалась при компенсации и субкомпенсации сахарного диабета. Все пациентки имели навыки самоконтроля, с ними проведены обучающие беседы об особенностях пищевого режима, назначена дозированная физическая нагрузка.

Перед началом ЗГТ назначали обязательно обследование: УЗИ молочных желез и органов малого таза, цитологическое исследование цервикальных мазков, оценка факторов коагуляции, измерение АД, консультации окулиста, невролога, нефролога, кардиолога. Оценка КС проводилась с помощью модифицированного менопаузального индекса (Е.В. Уварова, 1983). Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ). Выраженность абдоминального ожирения определяли по величине объема талии (ОТ). При величине ОТ ≥ 80 см устанавливали абдоминальное ожирение (по классификации IDF, 2005).

Показатели углеводного обмена оценивались с помощью уровня гликемии, иммунореактивного инсулина, С-пептида. Для определения инсулинорезистентности мы рассчитывали индекс Номы [4].

Показатели гемостаза оценивались с помощью коагулограммы, концентрации Д-димера.

Вся диагностическая программа выполнялась при первом обращении женщин по поводу менопаузальных расстройств через три и шесть месяцев терапии.

Результаты исследования и обсуждение

При первичном обследовании избыточная масса тела (ИМТ 25.0-29.9 кг/см²) установлена у 15, ожирение I степени (ИМТ 30.0-34.9 кг/м²) у 16, ожирение II степени (ИМТ 35.0-39.9 кг/м²) у 15, ожирение III степени (ИМТ – 40 кг/м²) у 4 пациенток. Все имели показатель ОТ ≥ 80 см, что свидетельствовало о наличии у них абдоминального ожирения. ИМТ через три и шесть месяцев после начала приема препаратов достоверно не изменился, хотя и отмечена отчетливая тенденция к снижению массы тела (ИМТ уменьшился с 32 кг/м² до 30,67 кг/м²). Стабильность показателя, оценивающего степень абдоминального ожирения (ОТ), говорит не только об отсутствии негативного влияния используемого препарата на выраженность абдоминального ожирения, но и о сдерживающем их эффекте на увеличение массы тела (ОТ уменьшился с 99,24 см $\pm$ 1.9 до 95,10 см $\pm$ 1,8).

Прием препарата привел к позитивным изменениям в углеводном обмене. Тенденция к снижению уровня глюкозы натощак выявлена на третьем месяце применения ЗГТ и достоверно уменьшилась к шестому месяцу, также было отмечено достоверное уменьшение инсулинорезистентности к шестому месяцу приема ЗГТ. (табл. 1,2)

Таблица 1.

Концентрация глюкозы, инсулина, С-пептида в сыворотке крови у пациенток, получавших препарат Анжелик

Показатели	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Достоверность	P ₁	P ₂	P ₃
Глюкоза, ммоль/л	7,83 $\pm$ 0,37	7,61 $\pm$ 0,31	6,78 $\pm$ 0,23
С-пептид, нг/мл	3,73 $\pm$ 0,67	3,35 $\pm$ 0,52	2,97 $\pm$ 0,4
Инсулин, мМЕ/мл	15,94 $\pm$ 1,67	13,59 $\pm$ 1,31	13,05 $\pm$ 1,49

Примечание: 0,02 < P₁₋₃ < 0,01

Таблица 2

Показатель инсулинорезистентности на фоне приема препарата Анжелик

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Достоверность	P ₁	P ₂	P ₃
Индекс Номы	5,19 $\pm$ 0,44	4,3 $\pm$ 0,37	3,72 $\pm$ 0,45*

Примечание: 0,02 < P₁₋₃ < 0,01

Одним из широко обсуждаемых факторов риска ЗГТ являются тромбозы глубоких вен и тромбоэмболии магистральной легочной артерии или ее ветвей. Внимание к проблеме тромбозов на фоне ЗГТ привлечено в 1996г (E.Daly et al., 1996; F. Grodstein et al., 1996). С этого времени начаты клинические исследования с целью выявления значимых факторов риска тромбозов: исследование путей введения препаратов, сопутствующих моментов (ожирение, наследственные тромбофилии и др.), качества используемых средств ЗГТ, особенно их прогестогенных компонентов [8,9].

В настоящем исследовании проведена оценка коагулограммы и концентрации Д-димера – продукта деградации нерастворимого фибрина.

Исследование показало, что у пациенток принимавших Анжелик, исходные параметры фибриногена, ПТИ, АПТВ, тромбоцитов, а также концентрация Д-димера находилась в пределах в пределах нормальных значений.

Прием препарата в течение шести месяцев не отразился на состоянии системы гемостаза. Также не отмечено увеличения концентрации Д-димера (табл. 3).

Таблица 3

Показатели гемостаза на фоне приема препарата Анжелик

Показатели	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ПТИ, %	94,5 $\pm$ 1,03	95 $\pm$ 0,68	94,5 $\pm$ 0,69
Фибриноген, мг/л	3701 $\pm$ 48,59	3666,67 $\pm$ 24,95	3616,67 $\pm$ 23,16
АПТВ, сек	23,23 $\pm$ 0,99	24 $\pm$ 0,87	23,35 $\pm$ 0,8
РФМК, мг%	4,07 $\pm$ 0,17	3,91 $\pm$ 0,15	3,86 $\pm$ 0,16
Тромбоциты, тыс	284,31 $\pm$ 4,02	284,31 $\pm$ 3,36	285,83 $\pm$ 3,66
Д-Димер, нг/мл	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0

Примечание: P < 0,5

Выводы

Низкодозированный препарат Анжелик обладает хорошей переносимостью. Ни в одном случае не было осложнений на фоне ЗГТ, что обеспечивает длительность приема, улучшая течение КС: у 68 % женщин средняя степень тяжести КС перешла в легкую степень, у 40% женщин легкая степень проявления КС, у 1 женщины тяжелая степень тяжести КС перешла в среднюю степень. Важным и впервые установленным свойством препарата, связанным с входящим в его состав дроспиреноном, является положительное влияние на содержание в сыворотке крови глюкозы, инсулина, С - пептида. Другие эффекты, свойственные дроспиренону - выведении воды и натрия,

дополняют значимость препарата. Так, он способствует устранению отеочного синдрома, снижению массы тела. Не исключено, что снижению массы тела также способствует уменьшение концентрации инсулина в процессе приема препарата Анжелик: инсулин усиливает липогенез и тормозит липолиз, поэтому снижение его уровня облегчает разрушение жировой ткани. Препарат не влияет на состояние системы гемостаза.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Анжелик для ЗГТ у пациенток в постменопаузе, страдающих СД 2, как эффективный, безопасный и обладающий рядом дополнительных положительных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян О.Р., Анцифиров М.Б./ Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы. Руководство для врачей./ Под ред. Дедова И.И. - М., 2001.- С.15-16.
2. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, в период перименопаузы: Автореф. дис./ д-ра мед. наук.- М., 2004.- 18с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: Руководство для врачей.- М., 2004.-С.71-72.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей.- М.: Универсум пабблишинг, 2003.
5. Желлиингер П. Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск// Сахарный диабет. - 2004.-№2.- С.2-4.
6. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/ angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-597
7. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974- 2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898- 915
8. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961- 967
9. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851- 854