

Влияние препарата «Фемостон 1/5» на композиционный состав тела у женщин с сахарным диабетом 2 типа в период постменопаузы

О.Р. Григорян

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Общеизвестно, что физиологическое старение является инсулинорезистентным состоянием, ассоциирующимся с типичными изменениями количественного состава тела [1, 8, 9]. Это связано с тем, что с возрастом происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в нарушении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением периферической чувствительности к нему (инсулинорезистентность).

Частота встречаемости СД 2 типа у женщин в возрасте 60–70 лет составляет ~ 10–20% в сравнении с 3–5% в возрасте 40–50 лет. 80-летний возрастной рубеж увеличивает количество заболевших СД 2 типа женщин в среднем еще на 17% [1, 2].

Использование ГЗТ у пациенток с нарушениями углеводного обмена стало возможным в последние 10 лет. Это связано с тем, что во-первых — достижения современной диабетологии позволили максимально рано выявлять и адекватно корригировать проявления СД на ранних этапах, во-вторых — появились новые компоненты прогестагенов, входящие в состав современных препаратов для ГЗТ, не влияющие на углеводный и жировой обмен, а в-третьих — увеличилась средняя продолжительность и качество жизни женщины с нарушениями углеводного обмена.

Общеизвестно, что для пациенток с нарушениями углеводного обмена препаратом выбора является «Фемостон», где в качестве прогестагенового компонента содержится дидрогестерон. Однако до появления на Российском рынке данного препарата, в соотношении 1/5, использование его у пациенток в период постменопаузы было не всегда удобным в связи с тем, что во-первых, дозировка 2/10 вызывала у 50–60% женщин менструальноподобные реакции; а во-вторых, не всегда являлось физиологичным для пациенток старшей возрастной группы.

Цель исследования: изучение влияния гормональной заместительной терапии препаратом «Фемостон 1/5» на показатели углеводного и липидного обмена, композиционный состав тела у женщин с сахарным диабетом 2 типа и различным ИМТ в период постменопаузы.

Материал и методы

В клинике ГУ ЭНЦ РАМН было обследовано 45 женщин, находящихся в фазе постменопаузы в возрасте 52–59 лет, больных СД 2 типа.

Диагноз СД 2 типа ставили на основании классификации и

диагностических критериев ВОЗ (1999г.).

В 1-ую группу вошло 16 женщин в возрасте 52 – 58 лет (средний возраст $54,5 \pm 2,4$ года) с массой тела $79,4 \pm 8,3$ кг, ИМТ — $34,25 \pm 2,68$ кг/м². Во 2-ую группу вошло 9 женщин в возрасте 48 – 57 лет (средний возраст $54,4 \pm 2,7$ лет) с нормальной массой тела $56,2 \pm 4,4$ кг, ИМТ — $23,9 \pm 2,2$ кг/м².

В обеих группах гормональная заместительная терапия проводилась в течение 12 месяцев препаратом «Фемостон» (17 β -эстрадиол 1mg + дидрогестерон 5 mg) фармацевтической фирмы «Солвей Фарма», Голландия:

Контрольную группу составили 20 женщин с СД 2 типа в возрасте 51–58 лет ($54,6 \pm 2,2$ лет) с нормальной и избыточной массой тела (в среднем масса тела составила $73,2 \pm 2,9$ кг, ИМТ — $33,2 \pm 1,3$ кг/м²), не получавшие до проведения исследования и в ходе его выполнения препараты для ГЗТ.

Критерии включения:

- СД 2 типа;
- женщины в фазе постменопаузы в возрасте 52–58 лет;
- толщина эндометрия (М-эхо) по данным УЗИ органов малого таза не более 4 мм;
- согласие больной на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе инфаркта миокарда и острой тромбоэмболии в течение года до начала исследования;
- повышенный уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови;
- гипертриглицеридемия в сочетании с избыточной массой тела;
- узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии;
- наличие каких-либо онкологических заболеваний. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся с помощью жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень — 4,5–6,2%). У всех больных проводилось определение в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов ферментативным способом на биохимическом анализаторе. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда В.Т. и соавт. Композиционный состав тела изучали с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием специального пакета программ на аппарате Эксперт XL фирмы «Лунар» (США). Сравнение полученных данных проводилось исходно и через 12 месяцев на фоне лечения.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistika for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. В случае выявления достоверных различий, множественное сравнение проводи-

лось с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия χ^2 -квадрат. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке данных ИМТ, отношения ОТ/ОБ (окружность талии/окружность бедер) исходно и на фоне проводимой терапии в исследуемых группах больных было выявлено следующее.

В группе 1 (женщины с СД 2 типа и ожирением) ИМТ исходно составил $34,25 \pm 2,68$, через 12 месяцев терапии — $32,10 \pm 2,24$ ($p < 0,05$); что соответствовало снижению массы тела на $6,72 \pm 2,56$ кг в сравнении с исходными показателями. Коэффициент ОТ/ОБ в данной группе снизился с $0,9 \pm 0,1$ до $0,96 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Во 2-ой группе женщин статистически значимых изменений ИМТ выявлено не было. Однако через 12 месяцев терапии соотношение ОТ/ОБ изменилось с $0,79 \pm 0,03$ до $0,74 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

В контрольной группе женщин, не получавших ГЗТ во время наблюдения, ИМТ увеличился с $33,2 \pm 1,3$ до $34,7 \pm 1,5$ кг/м², а также увеличилось соотношение ОТ/ОБ с $0,8 \pm 0,18$; до $0,98 \pm 0,19$ ($p < 0,05$).

Оценка динамики показателей HbA1c представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в группе женщин с СД 2 типа и ожирением отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c, составившее в среднем 1,06 %. В группе женщин с нормальным ИМТ снижение HbA1c было более значимым и составило 1,1 % ($p < 0,05$). В контрольной группе женщин отмечалось статистически достоверное увеличение HbA1c на 1,08 % к 12-му месяцу наблюдения.

Динамика уровня гликемии натощак и содержания ИРИ в сыворотке крови у обследуемых больных была следующая: наблюдалось снижение уровня гликемии

натощак и базального ИРИ в ходе лечения у пациенток в группах 1 и 2, причём это снижение не зависело от показателя ИМТ. Снижение базальной гликемии составило в среднем 12% и 9,7% соответственно (1 группа: исходно — $7,9 \pm 1,1$ ммоль/л; через 12 мес. — $7,1 \pm 0,9$ ммоль/л; 2 группа: исходно — $7,1 \pm 1,4$ ммоль/л; через 12 мес. — $6,9 \pm 1,4$ ммоль/л, ($p < 0,05$).

Снижение уровня ИРИ в группе 1 через 12 месяцев лечения составило 9% (исходно $35,1 \pm 6,6$, через 12 мес. — $32,3 \pm 6,0$ мЕД/мл, ($p < 0,05$). В группе 2 снижение ИРИ через 12 мес. лечения составило 11,4% — с $35,2 \pm 4,6$ до $31,2 \pm 3,1$ мЕД/мл, ($p < 0,05$). В контрольной группе женщин (группа 3) отмечалось увеличение ИРИ через 12 мес. от начала обследования: с $34,9 \pm 1,2$ до $38,1 \pm 1,7$ мЕД/мл, что составило в среднем 8,2%, ($p < 0,05$). В группе женщин с ожирением была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем гликемии натощак и содержанием ИРИ: чем меньше уровень базальной гликемии, тем меньше уровень ИРИ ($r = 0,422$, $p < 0,05$).

С целью оценки степени резистентности к инсулину в ходе исследования мы изучали показатель НОМА во всех обследуемых группах.

В группе 1 было отмечено его достоверное снижение в среднем на 12% через 12 мес. лечения (с $5,9 \pm 1,4$ до $4,7 \pm 1,0$; $p < 0,05$). В группе 2 — показатель НОМА снизился с $5,9 \pm 1,7$ до $4,5 \pm 1,2$, что составило 14% ($p < 0,05$). В группе 3 изменения показателя НОМА были статистически незначимы.

В ходе исследования у всех женщин проводился сравнительный анализ композиционного состава тела (табл. 2). До начала терапии во всех группах женщин было отмечено преобладание мышечной ткани над жировой. Как видно из табл. 2 статистически значимое уменьшение жировой ткани было отмечено лишь в группе пациенток на ГЗТ и ожирением и составило 8,2% ($p < 0,05$). Статистически значимое уменьшение мышечной ткани так же было выявлено лишь в группе женщин с СД 2 типа и ожирением на ГЗТ и составило в среднем 7,2% ($p < 0,05$). В контрольной группе женщин (не принимавших ГЗТ) количество жировой ткани увеличилось на 4,6% ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей липидного обмена выявил следующее: динамика уровня общего холестерина в сыворотке крови отмечалась в обеих группах женщин с СД 2 типа, принимавших ГЗТ: в 1 группе с — $7,9 \pm 0,4$ до $7,0 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$), что составило 11,4%; во 2 группе с $8,8 \pm 1,7$ до $7,8 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). В контрольной группе женщин не было выявлено статистически значимых различий в динамике общего холестерина. Повышение уровня фракции ХС ЛПВП было зарегистрировано только во 2 группе женщин (до лечения — $1,32 \pm 0,28$, через 12 месяцев — $1,74 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$). Статистически значимое снижение уровня триглицеридов было отмечено у всех обследуемых женщин, получавших ГЗТ и составило: в группе 1 — в среднем 62,1%; в группе 2 — 75,8%. В контрольной группе содержание ТГ в сыворотке крови через 12 мес. увеличилось в среднем на 38,7% ($p < 0,05$).

Одним из решений проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщины явилось приме-

Таблица 1

Динамика показателей HbA1c на фоне терапии (n=45)

Группа	Гликированный гемоглобин	
	Исходно	Через 12 мес. терапии
1 (n=16)	$6,24 \pm 1,42$	$5,86 \pm 1,08^*$
2 (n=9)	$6,51 \pm 1,46$	$5,8 \pm 1,74^*$
3 (n=20)	$6,41 \pm 0,87$	$6,95 \pm 1,70$

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 2

Анализ композиционного состава тела обследуемых женщин по данным рентгеновского абсорбциометрического исследования (n=45)

Группа	Исходно		Через 12 мес. терапии	
	Мышечная ткань (г)		Жировая ткань (г)	
Группа 1 (n=25)	$50,1 \pm 13,1$	$42,3 \pm 11,1^*$	$39,5 \pm 13,1$	$37,2 \pm 11,8^*$
Группа 2 (n=9)	$49,9 \pm 11,4$	$41,0 \pm 11,6$	$40,8 \pm 10,1$	$36,9 \pm 11,1$
Группа 3 (n=20)	$48,1 \pm 13,011$	$51,4 \pm 8,9^*$	$40,2 \pm 9,9$	$45,9 \pm 8,1^*$

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

нение ГЗТ. Однако, в связи с тем, что информации о проведении ГЗТ у женщин с нарушениями углеводного обмена еще недостаточно, большинство врачей и пациенток предпочитают от нее воздерживаться.

Общеизвестно, что на состояние углеводного обмена большое влияние оказывает именно прогестагеновый компонент, входящий в состав современных препаратов для ГЗТ, а эффект эстрогенового компонента транзитен и зависит от времени, дозы и пути использования. Естественно, что препаратами выбора для данной категории больных остаются те средства, которые в качестве прогестагенового компонента содержат дидрогестерон. Появление на Российском рынке препарата, по своему составу адаптированного для женщин старшей возрастной группы, естественно расширило возможности его применения и для пациенток с нарушениями углеводного обмена. Так, по данным нашего исследования, у женщин с СД 2 типа на фоне проведения ГЗТ препаратом «Фемостон 1/5» в течение 12 месяцев, было выявлено достоверное снижение уровня гликемии натощак и базального ИРИ, составившее в среднем 12%. Кроме того, выявленное в ходе исследования преобладание мышечной ткани над жировой, являющееся косвенным признаком наличия гиперандрогенемии, дало основание предположить, что использование ГЗТ может нивелировать скрытые проявления гиперандрогенемии, связанные со сниженной выработкой ССГ печенью и, соответственно, влияющие на состояние инсулинорезистентности. Дело в том, что висцеральное ожирение связано с состоянием инсулинорезистентности, а сама висцеральная жировая ткань является более метаболически активной, чем подкожная жировая клетчатка [3, 5]. При физиологическом старении (особенно в период постменопаузы) отмечается увеличение количества висцерального жира, который может оказывать влияние на метаболические процессы вне зависимости от степени выраженности подкожной жировой клетчатки. Прямое поступление свободных жирных кислот, а также других биологически активных субстанций, выделяющихся из жировой ткани в печень, по мнению ряда зарубежных исследователей, и представляет собой один из патогенетических механизмов инсулинорезистентности [9, 10, 11]. Интересно отметить тот факт, что до начала проведения исследования в группе женщин с СД 2 типа и с нормальной массой тела было отмечено преобладание мышечной ткани над жировой, что могло косвенно судить о первичности гиперандрогенемии в развитии инсулинорезистентности у женщин с нарушениями углеводного обмена. На фоне приема ГЗТ,

параллельно со снижением ИРИ, было отмечено достоверное уменьшение количества как мышечной, так и жировой ткани, однако лишь в группе женщин с СД и ожирением. В контрольной группе пациенток (не принимавших ГЗТ) через 12 мес. от начала обследования параллельно с нарастанием инсулинорезистентности было отмечено статистически значимое увеличение количества жировой ткани.

В последнее время большое внимание уделяется нарушениям липидного обмена как основного фактора риска развития атеросклероза у женщин старшей возрастной группы [1, 2, 4]. Тканевая резистентность к инсулинзависимой утилизации глюкозы и инсулиновой супрессии неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) непосредственно связана с нарушениями обмена липидов и липопротеинов. НЭЖК плазмы являются первичными продуктами липолиза триглицеридов в жировой ткани. Они представляют собой основные субстраты энергетического метаболизма при отсутствии питания, когда уровень инсулина и глюкозы сравнительно низкий. НЭЖК в циркулирующей крови являются основным субстратом для синтеза триглицеридов в печени [11].

Увеличение концентрации инсулина после приема пищи в норме подавляет НЭЖК плазмы крови. Это происходит путем ингибирования гормоночувствительной липазы, а также энзима, отвечающего за липолиз. Инсулин также может снижать уровень НЭЖК плазмы, повышая их реэстерификацию в жировой ткани с целью накопления триглицеридов. А у больных, резистентных к супрессивному эффекту инсулина на липолиз жировой ткани, уровень НЭЖК как правило повышен. В ходе проводимого исследования было отмечено положительное влияние ГЗТ на липидный спектр крови. Однако в группе женщин с ожирением оно выявлялось в меньшей степени в сравнении с пациентками, имеющими нормальный ИМТ, что не противоречит данным зарубежных исследователей [6, 7].

Выводы

1. У женщин, больных СД 2 типа в период постменопаузы с целью коррекции и профилактики менопаузального метаболического синдрома рекомендуется использовать эстроген — гестагенные препараты, содержащие в качестве прогестагенового компонента — дидрогестерон в дозе 5 mg.
2. Использование ГЗТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы положительно влияет на показатели углеводного и жирового обмена (снижение уровня НОМА, ИРИ, HbA1c, ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов), а также при наличии ожирения, и на композиционный состав тела.

Литература

1. Анциферов М.Б. Исследование UKPDS и его значение в лечении сахарного диабета II типа. Сахарный диабет 1999; 4: 23-27.
2. Дедов И.И., Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом II типа в климактерии: Практическое руководство. М: Центр книги 1999.
3. Accili D., Drago J., Lee E. et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. Nat Genet 1996; 12: 106-109.
4. Andres R. Principles of geriatric medicine. New York: Mc-Graw-Hill 1985; 311.
5. Lebovitz H. Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Drug Benefit Trends 2000; 12 2: 8-16.
6. Modan M., Haikim H., Lusky A. et al. Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucose tolerance. J Clin Invest 1985; 75: 809-817.
7. Reaven G.M., Reaven E.P. Age, glucose intolerance, and non-insulin-dependant diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 1985; 33: 286-290.
8. Reaven G.M. (Banting) Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
9. Reaven G.M., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. Humana Press 1999.
10. Shimokata H., Tobin J.D., Muttter D. C. et al. Studies in the distribution of body fat: 1. effects of age, sex and obesity. J Gerontol 1989; 44: 66-73.
11. Weingard D.L., Sinsheimer P., Barrett - Connor E.L., Me Phi-lip J.B. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diab Care 1990; 13: (Suppl 2): 3-8.