

УТИЦАЈ ХОРМОНСКЕ СУПСТИТУЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ НА МЕТАБОЛИЗАМ ЛИПИДА И ГЛИКОЗЕ КОД ЖЕНА У ПОСТМЕНОПАУЗИ СА ДИЈАБЕТЕСОМ ТИП 2 И ХИПЕРЛИПИДЕМИЈОМ

Миљанка ВУКСАНОВИЋ¹, Теодора БЕЉИЋ¹, Срђан ПОПОВИЋ²

¹Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; ²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Женама оболелим од дијабетеса тип 2 код којих је утврђен лош липидни статус нерадо се преписује хормонска супституциона терапија (ХСТ) иако је познат њен повољан ефекат на метаболизам липида код жена у менопаузи.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде ефекти оралне хормонске супституционе терапије на гликорегулацију и ниво липида код жена у постменопаузи и са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом.

Метод рада Током шест месеци примењена је континуирана комбинована ХСТ (2 mg естрадиола и 1 mg норетистерон-ацетата) код 30 жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом и две контролне групе жена у постменопаузи (30 са хиперлипидемијом и 30 здравих испитаница). Вредности укупног холестерола, триглицерида, LDL-холестерола, HDL-холестерола и гликозилираног хемоглобина (HbA1c) бележене су у тромесечним интервалима, док су вредности препрандијалне и постпрандијалне гликемије бележене месечно.

Резултати ХСТ значајно смањује ниво укупног холестерола ($\chi^2_{Friedman}=11,712$; $p<0,01$) и LDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=10,403$; $p<0,01$) код жена у постменопаузи са дијабетесом тип 2, док је ефекат нешто бољи код испитаница у контролним групама. Ниво триглицерида ($\chi^2_{Friedman}=5,400$; $p\geq 0,05$) и HDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=1,113$; $p>0,05$) није се значајно смањио код жена у постменопаузи са дијабетесом тип 2. После шест месеци оралне примене ХСТ значајно се смањио ниво HbA1c ($F=44,693$; $p<0,01$) код жена са дијабетесом. У испитиваној групи жена са дијабетесом вредности препрандијалне и постпрандијалне гликемије су се смањиле, али не на нивоу статистичке значајности ($\chi^2_{Friedman}=6,527$; $p>0,05$).

Закључак Континуирана комбинована хормонска терапија показује повољан ефекат на ниво липида и HbA1c код жена у постменопаузи са дијабетесом тип 2 већ после шест месеци примене, међутим, циљне вредности липида за испитанице оболеле од дијабетеса нису постигнуте.

Кључне речи: хормонска супституциона терапија; дијабетес тип 2; хиперлипидемија

УВОД

С настанком менопаузе код жена оболелих од дијабетеса настају ендокринолошке и метаболичке промене као и код здравих жена, тако да су и индикације и контраиндикације за примену хормонске супституционе терапије (ХСТ) сличне [1]. Постоје докази да ХСТ отклања тегобе током климактеријума, смањује степен остеопорозе, побољшава контролу гликемије, смањује централну гојазност, има повољне ефекте на крвни притисак и спречава развој кардиоваскуларних болести (КВБ). Упркос овој чињеници, мали број жена оболелих од дијабетеса примењује ХСТ [2].

У менопаузи се смањује лучење инсулина и његово преузимање од јетре, што се одражава на подношење гликозе. Ткива жена у постменопаузи су мање осетљива на дејство инсулина, а осетљивост на инсулин је у негативној корелацији са трајањем менопаузе [3]. Овакве промене у метаболизму угљених хидрата не доводе до значајнијих промена у концентрацији гликозе и инсулина у крви здравих жена у постменопаузи [2]. Међутим, код особа са генетском предиспозицијом и гојазношћу повећана резистенција ткива на инсулин може довести до испољавања дијабетеса тип 2 [1], а код већ постојећег дијабетеса погоршати регулацију саме шећерне болести.

Дијабетес мелитус (*diabetes mellitus*) тип 2 је независан фактор ризика за настанак КВБ, што се повезује са већом преваленцијом хипертензије и дислипидемије, као и хиперинсулинемије и резистенције на инсулин. Код жена у постменопаузи са добро леченим дијабетесом тип 1 вредности липида у крви су најчешће нормалне. Код жена у постменопаузи са дијабетесом тип 2 веома често настају поремећаји у концентрацији липида: снижен ниво HDL-холестерола, повишен ниво LDL-холестерола, триглицерида и аполипопротеина В. Упоредо с променама у концентрацији утврђене су и промене у структури липида, што повећава њихову атерогеност [4]. Познато је да ХСТ има повољан ефекат на липиде у серуму код жена у постменопаузи с хиперлипидемијом или без ње. Да ли се исти ефекат ХСТ постиже код жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом испитивано је у малом броју студија [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита ефекат шестомесечне континуиране, комбиноване оралне хормонске терапије на гликорегулацију и ниво липида код жена у постменопаузи и са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом.

МЕТОД РАДА

У ендокринолошкој амбуланти Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничко-болничког центра „Звездара” у Београду испитано је 90 жена у постменопаузи. Код 30 испитаница су дијагностиковани дијабетес тип 2 и хиперлипипропротеинија (група Т2ДМ; болест је трајала најмање пет година), код 30 је дијагностикована само хиперлипипропротеинија (група А-ХЛП), а 30 жена су биле здраве испитанице (група Б-здраве). Пре почетка испитивања све испитанице су прегледане, урађене су основне лабораторијске анализе, мамографија, ехосонотографија преглед дојки и мале карлице, као и гинеколошки преглед, ради искључења оних с контраиндикацијом за хормонску супституцију менопаузе. Код свих жена су утврђене климактеричне вазомоторне сметње (валунзи) као индикација за примену ХСТ. Испитанице су примале континуирану оралну комбиновану хормонску терапију од 2 mg естрадиола и 1 mg норетистерон-ацетата (*Kliogest*[®], *Novo Nordisk*). Надгледање је било проспективно у месечним интервалима током шест месеци у Дневној болници Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КБЦ „Звездара”. Све испитанице су дале писану сагласност за учествовање у студији, а Етички комитет КБЦ „Звездара” је одобрио извођење студије.

Постменопаузни статус испитаница утврђен је на основу података из анамнезе (период од престанка менструалног крвављења најмање годину дана) и хормонских анализа ($F_{SH} > 40 IU/l$; $LH > 20 IU/l$) [6]. Критеријум за укључивање жена с хиперлипипропротеинијом биле су вредности укупног холестерола веће од 6,0 mmol/l и вредности триглицерида веће од 1,7 mmol/l, што представљају вредности за макроваскуларни ризик [7]. У студију нису укључене жене пушачи, с манифестном коронарном болешћу, ослабљеном функцијом јетре и бубрега, другим ендокринолошким обољењима осим дијабетеса, наследним поремећајем метаболизма липида, нивоом триглицерида у плазми већим од 10 mmol/l, естроген-сензитивним туморима или историјом о постојању тромбоемболијских болести. Изузете су и жене које су бар три месеца пре почетка студије лечене метформином, диуретицима, хиполипемичима и кортикостероидима.

Све испитанице су дневно пешачиле најмање један километар и обављале уобичајене дневне активности. Дневно су уносиле 2000 kcal, а испитанице са дијабетесом користиле су 14 угљенохидратних јединица распоређених у 3-5 оброка. Од 30 жена са дијабетесом тип 2 пет је лечено оралним хипогликемијским агенсима (16,6%), 17 комбинованом терапијом оралних хипогликемика и хуманог инсулина (56,6%), а осам жена конвенционалном терапијом само хуманим инсулином (26,6%). Током испитивања терапија за регулисање вредности гликемија се није битно мењала, те није узета у разматрање.

Код испитаница са дијабетесом тип 2 месечно су бележене вредности гликемије наште и постпрандијално, које су одређиване применом теста глукозооксидазе (*GOD/PAP*), а вредности гликозилираног хе-

моглобина A_{1c} (HbA_{1c}) су одређиване хроматографским, спектрофотометријским и јоноизмењивачким методом у тромесечном интервалу. Код свих испитаница су у тромесечним интервалима бележене вредности следећих параметара: укупни холестерол, триглицериди, LDL -холестерол, HDL -холестерол, FSH , LH , индекс телесне масе (ИТМ) и обим струка (ОС). Укупан холестерол одређиван је ензимским колориметријским методом (*PAP*) модификованим према Триндеру (*Trinder*) у тесту *Ciba-Corning* (нормалне вредности холестерола су 3,4-6,5 mmol/l). Анализе су рађене на анализатору *Impact 400E*. Ниво триглицерида је одређиван ензимским колориметријским методом по Нацлеу (*Nagele*), који је модификован према Триндеру у тесту *Ciba-Corning*, а крајњи производ је кинонимска боја, чија се екстинкција мери на 540 nm и директно је пропорционална концентрацији триглицерида у узорку (нормалне вредности триглицерида су 0,5-1,9 mmol/l). Анализе су такође рађене на анализатору *Impact 400E*. Ниво HDL -холестерола је одређиван преципитационим методом који се заснива на таложењу LDL -холестерола и $VLDL$ -холестерола липопротеина са сулфатним полианјонима помоћу *Ciba-Corning* теста, у којем се користе декстран-сулфат и магнезијум-сулфат. После центрифугирања HDL -холестерол остаје у супернатанту, који се одваја и у којем се одређује његова концентрација (нормалне вредности HDL -холестерола су 0,67-1,94 mmol/l). Ниво LDL -холестерола је рачунат по Фридевалдовој (*Friedewald*) једначини:

$$LDL\text{-холестерол} = (\text{укупни холестерол} - HDL\text{-холестерол} - \text{триглицериди}) \times 0,16.$$

Ограничавајући фактор је концентрација триглицерида већа од 3,8 mmol/l, када се не може израчунати ниво LDL -холестерола (нормалне вредности LDL -холестерола су 1,60-4,8 mmol/l).

Формирање базе података и њихова обрада рађени су у програму *SPSS 10.0*. За обраду података коришћени су стандардни статистички методи. За испитивање разлике коришћени су: t -тест, χ^2 -тест, Фишеров (*Fisher*) тест *ANOVA*, Фридманов (*Friedman*) тест *ANOVA*, Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест *ANOVA*, Вилкоксон (*Wilcoxon*) тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест. Пирсонова (*Pearson*) корелација је коришћена за испитивање повезаности.

РЕЗУЛТАТИ

Код 30 испитаница са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом (група Т2ДМ) болест је просечно трајала $10,9 \pm 5,5$ година. Жене са дијабетесом се нису разликовале по старости ($F = 0,841$; $p > 0,05$), времену почетка менопаузе ($F = 1,307$; $p > 0,05$) и трајању постменопаузе ($F = 1,664$; $p > 0,05$) од контролних група испитаница у постменопаузи са хиперлипидемијом или без ње (Табела 1). Просечан ИТМ ($F_{ИТМ} = 5,322$; $p < 0,01$) и обим струка ($F_{ОС} = 26,236$; $p < 0,01$) био је значајно већи код жена са дијабетесом тип 2 него код испитаница контролних група. ИТМ је код жена са дијабетесом на почетку истраживања био $27,15 \pm 3,20$

ТАБЕЛА 1. Клиничке одлике испитаница.
TABLE 1. Clinical features of patients.

Клиничке одлике Clinical features	Група Т2ДМ Group T2DM	Група А-ХЛП Group A-HLP	Група Б-здраве Group B-healthy	p
Старост (године) Age (years)	51.80±3.28	50.67±3.98	50.80±3.80	<0.05
Почетак менопаузе (године) Menopause onset (years)	48.37±3.57	46.93±3.72	48.18±3.89	<0.05
Трајање менопаузе (године) Menopause duration (years)	3.43±1.72	3.73±2.20	2.77±2.34	<0.05
ИТМ (kg/m ²) BMI (kg/m ²)	27.12±3.08	25.22±2.96	24.62±3.27	<0.01
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)	89.74±3.12	85.14±2.25	82.43±3.47	<0.01
FSH на почетку (mU/l) FSH at the start (mU/l)	62.71±13.11	69.30±23.52	69.30±10.96	<0.05
FSH после шест месеци (mU/l) FSH after 6 months (mU/l)	57.72±12.31	54.41±13.45	50.26±8.69	<0.05
LH на почетку (mU/l) LH at the start (mU/l)	23.31±5.47	26.23±9.70	25.33±6.52	<0.05
LH после шест месеци (mU/l) LH after 6 months (mU/l)	22.19±5.71	25.37±7.24	25.32±6.54	<0.05

T2DM – жене у постменопаузи и са дијабетесом и хиперлипидемијом; А-ХЛП – жене у постменопаузи и с хиперлипидемијом; Б-здраве – жене у постменопаузи; FSH – фоликулостимулишући хормон; LH – лутенизирајући хормон

T2DM – postmenopausal women with type 2 diabetes and hyperlipidemia; A-HLP – postmenopausal women with hyperlipoproteinemia; B-healthy – healthy postmenopausal women; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone

kg/m² и није се значајно променио током шест месеци ($\chi^2_{Friedman}=0,750$; $p>0,05$). Обим струка (ОС) код испитаница групе Т2ДМ се такође није мењао током шест месеци ($\chi^2_{Friedman}=1,441$; $p>0,05$). Вредности гонадотропина (FSH, LH) се нису разликовале између група на почетку и на крају испитивања.

Липидни статус код жена са дијабетесом тип 2 битно се разликовао од липидног статуса код здравих жена (група Б-здраве) и испитаница с хиперлипотеинемиијом (група А-ХЛП) по значајно већим вредностима укупног холестерола, LDL-холестерола и триглицерида и мањим вредностима HDL-холестерола (Табела 2). Примена ХСТ током шест месеци довела је до значајног смањења нивоа укупног холестерола ($\chi^2_{Friedman}=11,712$; $p<0,01$) и LDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=10,403$; $p<0,01$) код жена са дијабетесом. Вредности триглицерида су се мењале, али на граници статистичке значајности ($\chi^2_{Friedman}=5,400$; $p\geq 0,05$), док се вредности HDL-холестерола нису битно промениле

код ове групе испитаница током шест месеци примене ХСТ ($\chi^2_{Friedman}=1,113$; $p>0,05$). Шестомесечна орална примена ХСТ довела је до високо статистички значајног снижења нивоа укупног холестерола ($\chi^2_{Friedman}=24,940$; $p<0,01$) и LDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=14,867$; $p<0,01$) код жена групе А-ХЛП. Ниво триглицерида није показао статистички значајне промене ($\chi^2_{Friedman}=0,673$; $p>0,05$), док су се вредности HDL-холестерола благо повећале у односу на почетне, али без статистичке значајности ($\chi^2_{Friedman}=2,915$; $p>0,05$). Пратећи ефекте примене ХСТ током шест месеци у групи Б-здраве уочено је статистички високо значајно смањење вредности укупног холестерола ($\chi^2_{Friedman}=11,522$; $p<0,01$) и LDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=16,756$; $p<0,01$). Промене концентрација триглицерида ($\chi^2_{Friedman}=0,467$; $p>0,05$) и HDL-холестерола ($\chi^2_{Friedman}=2,860$; $p>0,05$) нису биле статистичке значајне.

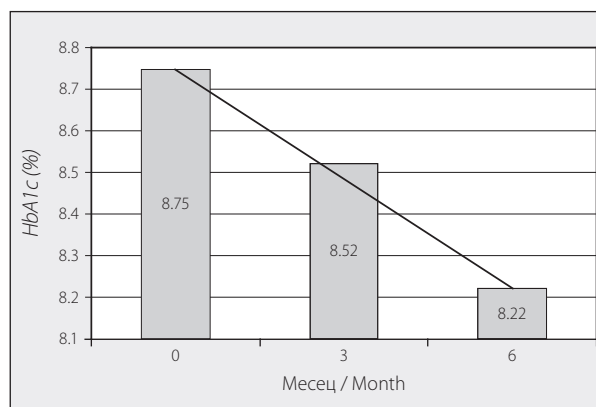
Уопштено посматрајући, између све три испитиване групе постојала је разлика у вредностима

ТАБЕЛА 2. Вредности липида током шест месеци примене хормонске супституционе терапије.
TABLE 2. Lipid values during six months of hormone replacement therapy.

Липидне фракције Lipid fractions	Месец Month	Група Т2ДМ Group T2DM	Група А-ХЛП Group A-HLP	Група Б-здраве Group B-healthy	p
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	0	7.45±0.97	7.54±0.76	5.80±0.88	<0.01
	3	6.79±1.05	6.66±0.91	5.57±0.88	
	6	6.44±1.07	6.45±0.86	5.41±0.69	
LDL-холестерол (mmol/l) LDL-cholesterol (mmol/l)	0	5.16±0.78	4.23±0.48	3.59±0.74	<0.01
	3	4.51±0.92	4.02±0.63	3.39±0.46	
	6	4.27±0.85	3.73±0.70	3.07±0.55	
HDL-холестерол (mmol/l) HDL-cholesterol (mmol/l)	0	1.06±2.28	1.31±0.39	1.43±0.44	<0.05
	3	1.14±0.18	1.37±0.47	1.31±0.48	
	6	1.16±0.21	1.40±0.45	1.40±0.45	
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	0	2.55±1.04	1.64±0.67	1.26±0.59	<0.05
	3	2.04±0.96	1.50±0.54	1.24±0.56	
	6	2.18±0.90	1.52±0.70	1.25±0.64	

свих липидних фракција ($F_{y-хол}=30,198$; $F_{ТГЛ}=20,354$; $F_{HDL}=5,874$; $F_{LDL}=9,741$; $p<0,01$). Поређењем група утврђено је да се групе Т2ДМ и А-ХЛП нису разликовале у променама вредности холестерола током испитивања ($p>0,05$). Забележена је статистички високо значајна разлика ($p<0,01$) у променама вредности укупног холестерола између група Т2ДМ и А-ХЛП с једне стране и групе здравих жена с друге (Графикон 1). Статистички значајна разлика у променама вредности LDL-холестерола забележена је између група Т2ДМ и А-ХЛП ($p<0,05$), а високо статистички значајна између група Т2ДМ и Б-здраве и А-ХЛП и Б-здраве ($p<0,01$). Концентрација укупних триглицерида током шест месеци примене ХСТ била је високо статистички значајна између група Т2ДМ и А-ХЛП и Т2ДМ и Б-здраве ($p<0,01$). Пратећи вредности HDL-холестерола уочена је статистички значајна разлика између група Т2ДМ и А-ХЛП на почетку студије, која се одржавала током испитивања ($p<0,05$). Концентрација HDL-холестерола у плазми на почетку студије код група Т2ДМ и Б-здравих показивала је високо статистички значајну разлику ($p<0,01$), која се такође одржавала током шест месеци испитивања ($p<0,05$).

Током ове шестомесечне студије, применом ХСТ код жена са дијабетесом тип 2, дошло је до значајног смањења вредности гликозилираног хемоглобина ($HbA1c_{\text{старт}}=8,75\pm 1,09\%$; $HbA1c_{\text{3 месеца}}=8,52\pm 1,02\%$; $HbA1c_{\text{6 месеци}}=8,22\pm 1,07\%$; $F=44,693$; $p<0,01$) (Графикон 2). Амбулантно бележење вредности гликемија наше и постпрандијално на месечним контролним прегледима такође су се смањивале током шест месеци, али без статистичке значајности ($\chi^2_{\text{Friedman T2DM}}=6,527$; $p>0,05$) (Табела 3). На почетку испитивања забележена је високо статистички значај-



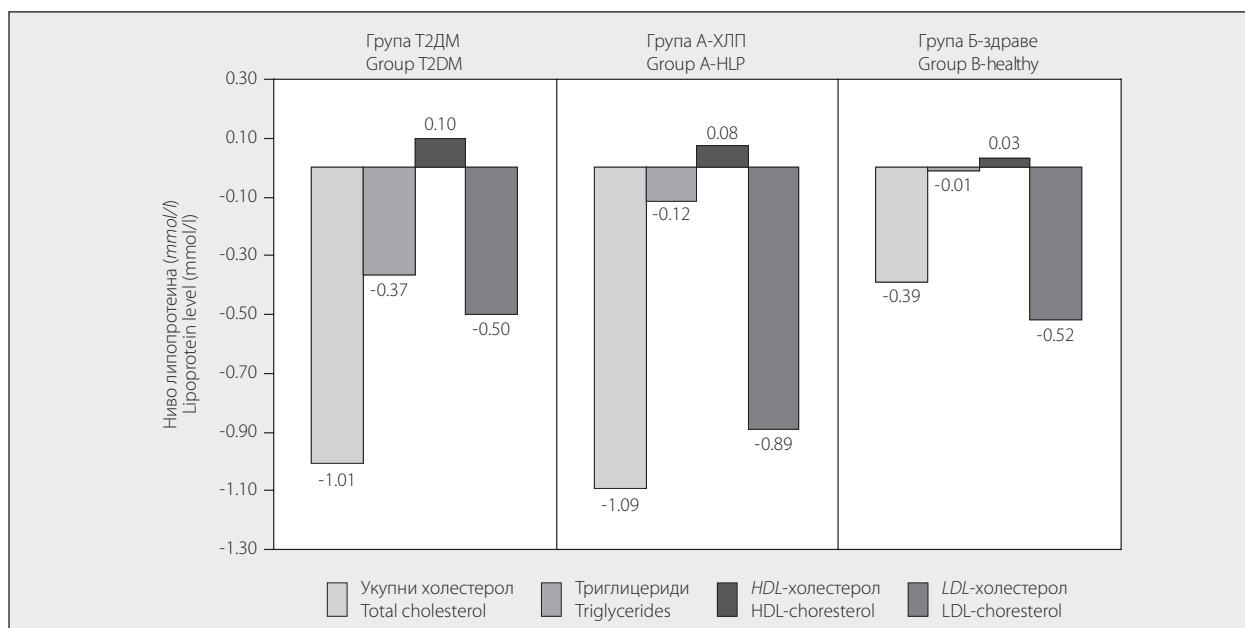
ГРАФИКОН 2. Вредности гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) код жена са дијабетесом тип 2 током шест месеци примене хормонске супституционе терапије.

GRAPH 2. Level of glycosylated hemoglobin ($HbA1c$) in postmenopausal women with type 2 diabetes during six months of hormone replacement therapy.

ТАБЕЛА 3. Вредности гликемије код жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом.

TABLE 3. Value of glycemia in women with type 2 diabetes and hyperlipidemia.

Месяц Month	Гликемија (mmol/l) Glycemia (mmol/l)	
	Наше Fasting	Постпрандијално Postprandial
0	9.76±4.61	14.77±3.92
1	11.03±3.98	13.90±3.56
2	9.78±2.84	13.33±3.98
3	10.39±3.53	13.32±4.40
4	10.77±3.08	13.23±4.16
5	9.80±3.24	12.74±4.05
6	10.79±4.00	11.80±3.79

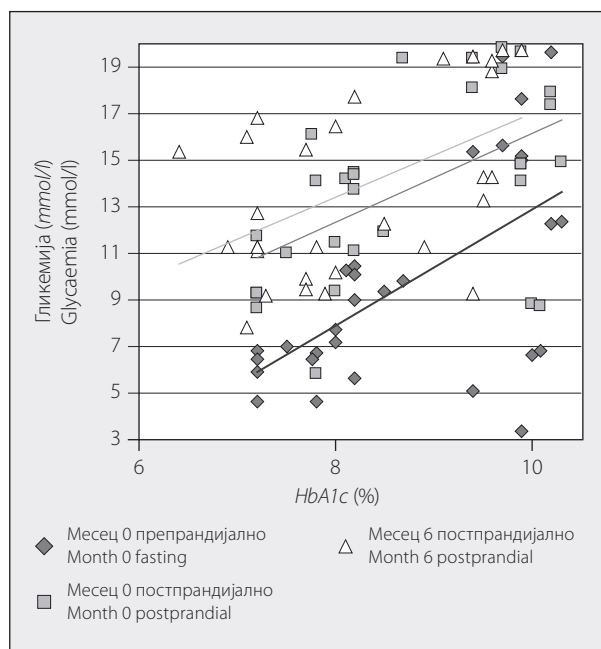


ГРАФИКОН 1. Ефекат шестомесечне оралне примене хормонске супституционе терапије на промену нивоа липопотеина.

GRAPH 1. The effect of six-month oral hormone replacement therapy on the change of lipoprotein levels.

Т2ДМ – жене у постменопаузи и са дијабетесом и хиперлипидемијом; А-ХЛП – жене у постменопаузи и с хиперлипидемијом; Б-здраве – здраве жене у постменопаузи

T2DM – postmenopausal women with type 2 diabetes and hyperlipidemia; A-HLP – postmenopausal women with hyperlipoproteinemia; B-healthy – healthy postmenopausal women



ГРАФИКОН 3. Повезаност гликозилизованог хемоглобина ($HbA1c$) и гликемије код жена са дијабетесом тип 2.

GRAPH 3. Correlation of glycosylated hemoglobin ($HbA1c$) and glycaemia in women with type 2 diabetes.

на позитивна корелација $HbA1c$ са препрандијалном и постпрандијалном гликемијом код жена са дијабетесом тип 2 ($r_{0\text{ пре}}=0,595$; и $r_{0\text{ пост}}=0,527$; $p<0,01$), док се на крају испитивања она одржава само са постпрандијалном гликемијом ($r_{6\text{ пост}}=0,502$; $p<0,01$) (Графикон 3).

ДИСКУСИЈА

Добијени резултати су показали да супституција оралном естрогено-гестагеном терапијом има подједнако повољан ефекат на снижење нивоа укупног холестерола и LDL -холестерола код жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом, као и код жена са хиперлипидотемијом. Шестомесечна орална хормонска супституциона терапија код жена у постменопаузи и са дијабетесом и хиперлипидемијом није значајно променила ниво триглицерида и HDL -холестерола. Истовремено, код жена са дијабетесом уочен је повољан ефекат на гликорегулацију са значајним смањењем вредности гликозилизованог хемоглобина.

Просечно време наступа менопаузе је између 45. до 55. године (у просеку, у 51. години). На основу резултата испитивања може се рећи да се испитанице са дијабетесом нису разликовале према времену настанка менопаузе ($48,37\pm 3,57$ година) од здравих особа, што су потврдили и аутори који су испитивали јављање менопаузе код жена с различитим коморбидитетом [8]. У нашој студији жене у постменопаузи са дијабетесом тип 2 су биле гојазније, имале већи ИТМ и обим струка од испитаница обе контролне групе. Гојазност се дефинише као стање сувишног накупљања масног ткива које доводи до повећања индекса телесне масе [9]. Повећање телесне масе за 20% изнад стандардне представља ризик по здравље, а централ-

ни или интраабдоменски тип гојазности, тј. нагомилавање масти у пределу стомака, повезује се са повећаним кардиоваскуларним ризиком [10]. С настанком менопаузе мењају се и метаболичке потребе организма, метаболизам се успорава за 4-5% по животној декади, те ако се енергетска потрошња не смањи, долази до повећања телесне масе за 3-6 kg [8]. Повећан ИТМ и обим струка (за жене већи од 88 cm) су фактори ризика за морбидитет и морталитет од КВБ [10, 11], што указује на повећани кардиоваскуларни ризик код испитаница групе Т2ДМ. Чернов (*Tchernof*) и Пулман (*Poehlman*) [12] у својој студији истичу да менопауза не повећава телесну масу, већ изазива поновну дистрибуцију телесних масти, повећавајући насlage на абдомену. Корну (*Cornu*) и сарадници [13] су у свом истраживању показали да ХСТ може имати повољан или готово занемарљив ефекат на телесну масу и ИТМ. Пратећи ефекат шестомесечне континуиране, комбиноване хормонске терапије нисмо забележили значајно повећање или смањење вредности ИТМ и обима струка ни код једне групе испитаница.

Сваки повишен ниво липида код особа оболелих од дијабетеса представља важан фактор ризика за настанак КВБ у односу на особе оболеле од хиперлипидемије. Сматра се да је то последица квалитативне разлике липопротеинских фракција или других фактора ризика за развој КВБ, као што су повишен крвни притисак, измењен метаболизам гликозе, резистенција на инсулин, абдоменска гојазност, измењен проинфламациони и протромботички статус код дијабетичара. Атерогеном дислипидемијом сматра се повећана серумска концентрација малих честица LDL -холестерола повећане густине, триглицерида, присуство липопротеина (а) и смањен ниво протективне фракције HDL_2 -холестерола [14].

Код жена са дијабетесом тип 2 забележен је изузетно атерогени липидни статус са повећаним вредностима укупног холестерола, LDL -холестерола и триглицерида и малим вредностима HDL -холестерола. ХСТ је значајно смањила ниво укупног холестерола и LDL -холестерола. Ово се може објаснити супресијом активности хепатичне липазе пероралним естрогеном [15]. Такође је уочено безначајно смањење вредности триглицерида иако је примењен орални вид суплементације естрогених хормона. Познато је да орално примењени естрогени повећавају синтезу триглицерида у јетри стварањем великих честица $VLDL$ -холестерола. Безначајно снижење нивоа триглицерида код жена са дијабетесом могла би се објаснити бољом контролом дијабетеса, корекцијом исхране, као и почетно већим вредностима триглицерида у односу на контролне групе. Шестомесечна примена ХСТ није имала повољан ефекат на фракцију HDL -холестерола. На крају студије у групи Т2ДМ уочено је повећање вредности HDL -холестерола за свега 0,10 $mmol/l$, у групи А-ХЛП за 0,08 $mmol/l$, а у групи Б-здраве за 0,03 $mmol/l$. На основу добијених резултата могао би се стећи утисак да ХСТ није била довољно ефикасна јер се сматра да само повећање од 0,26 $mmol/l$ вредности HDL -холестерола смањује коронарни ризик за 42-50% [16]. Међутим, Штадберг (*Stadberg*) и Матсон (*Mattsson*) [17] су установили да

се тек после 12 месеци примене ХСТ може очекивати повећање вредности HDL-холестерола код жена у постменопаузи, док је бележење нивоа липида у нашој студији трајало свега шест месеци.

Према Националном водичу клиничке праксе [7] и препорукама Америчког удружења за дијабетес (*American Diabetes Association – ADA*) [18], постоји препорука о циљним вредностима нивоа липопротеина за мали васкуларни ризик и циљним вредностима за настанак микроваскуларних и макроваскуларних компликација код болесника са дијабетесом тип 2. Применом шестомесечне ХСТ уочили смо смањење вредности укупног холестерола и LDL-холестерола, али без достизања циљних вредности за испитанице оболеле од дијабетеса тип 2. То би значило да ХСТ код жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипотеинемом има изванредан повољан ефекат, али би уз ову терапију требало примењивати и лекове за смањење нивоа масти у крви.

Естрогенска супституција код здравих жена у менопаузи има повољан ефекат на метаболизам гликозе [19, 20]. Резултати ове кратке студије показују да континуирана естрогено-гестагена терапија код жена са дијабетесом тип 2 не смањује значајно вредности гликемије, али их и не погоршава. С обзиром на то да шест месеци примене ХСТ има значајно повољан ефекат на HbA1c, то значи да би се могао очекивати помак у смислу снижења нивоа гликозе посматрано на дужи период. У студији Овенса (*Owens*) и сарадника [21] у којој је праћен ефекат примене 1 mg естрадиола и 0,5 mg норетистерон-ацетата код жена у постменопаузи и са дијабетесом тип 2 такође није уочено смањење вредности препрандијалне и постпрандијалне гликемије, иако је забележено смањење нивоа HbA1c.

Гликозилирани хемоглобин (HbA1c) је добар показатељ просечне контроле гликемије у последња два три месеца и боље корелише са нивоом постпрандијалних гликемија, него са гликемијама наше, јер око 70% гликозилације протеина потиче од постпрандијалних гликемија [22, 23]. Према критеријумима Националног водича клиничке праксе [7] и Експертског комитета ADA [18], наше испитанице су имале „умерено задовољавајућу” метаболичку контролу дијабетеса (HbA1c 8,75±1,09%). На почетку студије утврђена је високо статистички значајна позитивна корелација између HbA1c, препрандијалне и постпрандијалне гликемије, док се после шест месеци примене ХСТ одржавала само позитивна корелација постпрандијалне гликемије и HbA1c, чије су вредности значајно смањене. На основу смањења вредности HbA1c и корелације HbA1c са постпрандијалном гликемијом може се рећи да је ХСТ утицао на побољшање гликорегулације код жена са дијабетесом тип 2, а да је промена нивоа HbA1c током шест месеци одраз бољих постпрандијалних контрола.

Упоредивши наше резултате с резултатима других студија, утврдили смо да су ове студије биле високо контролисане и строго селектоване. У тим студијама испитанице су имале од почетка бољу гликорегулацију (почетна гликемија 7,8 mmol/l и HbA1c 7,4%; 7,7%), као и мање почетне вредности укупног холестерола (6,8 mmol/l), LDL-холестерола (3,44

mmol/l) и триглицерида (2,46 mmol/l), што указује на бољу метаболичку контролу шећерне болести код њихових испитаница још пре почетка примене ХСТ [24, 25]. Дизајнирајући ову студију, били смо свесни чињенице да је лечење трансдермалним естрадиолом најчешће примењивана у пракси развијених земаља и да даје најбоље резултате код жена са дијабетесом [26]. Међутим, код наших испитаница већа је примена пероралних препарата с обзиром на њихову доступност, те је због тога наш циљ био да испитамо ефекте оралне примене ХСТ код жена са дијабетесом тип 2 и хиперлипотеинемом без обзира на њихову метаболичку контролу болести, што је и остварено.

ЗАКЉУЧАК

Хормонска супституциона терапија примењена је код жена у постменопаузи и са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом ради испитивања ефекта пероралне примене ХСТ на гликорегулацију и метаболизам липида. После шест месеци уочено је значајно снижење нивоа укупног холестерола и LDL-холестерола, али без постизања циљних вредности за жене оболеле од дијабетеса тип 2. Остварен је повољан ефекат на гликорегулацију који се огледао у значајном смањењу вредности гликозилираног хемоглобина. Није уочена значајна промена у телесној маси. Из свега наведеног, ХСТ се не може сматрати довољном за превенцију кардиоваскуларних болести код жена у постменопаузи са дијабетесом тип 2 и хиперлипидемијом.

ЛИТЕРАТУРА

- Gaspard UJ, Gotal JM, van den Brule FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas* 1995; 21:171-7.
- Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, et al. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. *Metabolism* 1996; 45:1267-75.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal oestrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-204.
- Manswaring P, Morfis L, Diamond T, Howes LG. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas* 2000; 34:239-47.
- Lopez-Lopez R, Huerta R, Malacara JM. Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6:174-8.
- Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69:31.
- Lalić NM, Pantelinac P, Milovanović V. Terapija dijabetesa. In: Radna grupa za dijabetes. Nacionalni vodič kliničke prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002. p.11-38.
- Poehelman ET, Teherouf A. Transversing the menopause: change in energy expenditure and body composition. *Coronary Artery Disease* 1998; 9:799.
- Olefsky JM. Debljina ili pretilost. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. I izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 1999. p.391-6.
- Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 2003; 158(12):1161-70.
- dos Ries CMRF, de Melo NR, Meirelles ES, et al. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003; 46: 59-68.

12. Techernof A, Poehlmann ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 1998; 6(3):246-54.
13. Cornu C, Mercier C, Ffrench P, et al. Postmenopausal hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomized clinical trial. *Maturitas* 2000; 37:95-104.
14. Rainwater DL. Lipoprotein correlates with LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000; 148:151-8.
15. Brussard HE, Gevers-Leuven JA, Kluft C, et al. Effect of 17 β -estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. *Arthro Throm Vasc Bio* 1997; 17(2):324-30.
16. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:S5-S20.
17. Stadberg E, Mattsson L-A. Low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate as continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996; 3:90-6.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:S4-S17.
19. Wilson PWE. Does oestrogen reduce glycemic levels? *Diabetes Care* 1998; 21:1585-6.
20. Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis: the effects on insulin secretion. *Diabetologia* 1980; 19:475-8.
21. Owens D, Collins PB, Johnson A, et al. Lipoproteins and low-dose estradiol replacement therapy in post-menopausal type 2 diabetic patients: the effect of addition of norethisterone acetate. *Diabet Med* 2000; 17:308-15.
22. Hanefeld M, Schaper F. Prandial hyperglycemia: is it important to track and treat? *Curr Diab Rep* 2005; 5(5):333-9.
23. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. Control of postprandial hyperglycemia an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(2):98-107.
24. Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, et al. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(3):157-64.
25. Palin SL, Kumar S, Sturdee DW, et al. HRT in women with diabetes-review of the effects on glucose and lipid metabolism. *Diabet Res Clin Pract* 2001; 54:67-77.
26. Andersson B. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Drug & Aging* 2000; 17(5):399-410.

INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES AND HYPERLIPIDEMIA ON LIPID AND GLYCOSE METABOLISM

Miljanka VUKSANOVIĆ¹, Teodora BELJIĆ¹, Srđan POPOVIĆ²

¹Center of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Hospital Center Zvezdara, Belgrade;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Hormone replacement therapy (HRT) is less frequently prescribed to postmenopausal women with diabetes type 2 who have poor lipid status despite well known favorable effect of HRT on lipid levels.

OBJECTIVE The aim of this study was to assess the effect of oral HRT in postmenopausal women with type 2 diabetes and hyperlipidemia.

METHOD Continuously combined HRT, estradiol 2mg + norethisterone acetate 1mg was given to 30 women with diabetes type 2 and hyperlipidemia and two control groups of postmenopausal women (30 with hyperlipidemia only and 30 healthy women) over a 6-month period. Total cholesterol (t-HOL), triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) were evaluated in 3-month intervals. Fasting and postprandial glucose levels were evaluated monthly.

RESULTS HRT significantly decreased levels of t-HOL ($\chi^2_{\text{Friedman}}=11.712$; $p<0.01$) and LDL-c ($\chi^2_{\text{Friedman}}=10.403$; $p<0.01$) in postmenopausal women with type 2 diabetes. However, the

effect was more pronounced in two control groups. Triglycerides ($\chi^2_{\text{Friedman}}=5.400$; $p\geq 0.05$) and HDL-c ($\chi^2_{\text{Friedman}}=1.113$; $p>0.05$) did not change in postmenopausal women with type 2 diabetes. Six month of oral HRT significantly decreased HbA1c ($F=44.693$; $p<0.01$). Fasting and postprandial glycemia was decreased but not significantly ($\chi^2_{\text{Friedman}}=6.527$; $p>0.05$).

CONCLUSION Six-month application of HRT is effective in lowering the lipid levels and HbA1c in postmenopausal women with type 2 diabetes. However, target lipid levels were not achieved.

Key words: hormone replacement therapy; type 2 diabetes; hyperlipidemia

Miljanka VUKSANOVIĆ

Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”

Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd

E-mail: mmnv2105@yahoo.com