

## Wpływ sześciomiesięcznej przezskórnej suplementacji 17 $\beta$ -estradiolem wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu lub doustnej podaży simwastatyny na poziomy glikemii i insulinemii u kobiet po menopauzie z prawidłową i nieprawidłową tolerancją glukozy

### *Influence of six months' transdermal 17 $\beta$ -oestradiol administration combined with oral medroxyprogesterone or oral simvastatin treatment on glycaemia and insulinaemia in postmenopausal women with normal and impaired glucose tolerance*

Józef Krzysiek<sup>1</sup>, Tomasz Milewicz<sup>1</sup>, Krystyna Sztefko<sup>2</sup>, Dorota Skucińska<sup>1</sup>, Stanisław Radowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Józef Krzysiek

<sup>2</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Krystyna Sztefko

<sup>3</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski

Przeгляд Menopauzalny 2006; 4: 204–212

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy było porównanie wpływu przezskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną octanu medroksyprogesteronu (HTZ) do doustnej podaży simwastatyny na poziom glukozy i insuliny u pacjentek po menopauzie z prawidłową i nieprawidłową tolerancją glukozy (IGFT).

**Materiał i metody:** 68 kobiet po menopauzie podzielono na 6 grup. W grupach A, B, C znajdowały się pacjentki z prawidłową tolerancją glukozy, a w grupach D, E, F z nieprawidłową tolerancją glukozy. Grupa A – 17 pacjentek, grupa D – 11 pacjentek – obie grupy przyjmowały przezskórną ciągłą suplementację 17 $\beta$ -estradiolem (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) z doustną podażą medroksyprogesteronu w dawce 10 mg (Gestomikron – Adamed). Grupa B – 10 pacjentek, grupa E – 10 pacjentek – obie grupy otrzymywały dziennie 20 mg simwastatyny (Zocor-MSD). Grupa C i F po 10 pacjentek – porady dietetyczne i obserwacja kliniczna. Badania kliniczne i laboratoryjne wykonano u każdej z kobiet przed rozpoczęciem badania oraz w 3. i 6. mies. jego trwania. W warunkach podstawowych oznaczono stężenie FSH, estradiolu, insuliny i glukozy. W trakcie doustnego testu obciążenia glukozą oznaczano stężenie glukozy oraz insuliny w 120. min jego trwania.

**Wyniki:** W grupie pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy HTZ zwiększała stężenie insuliny na czczo i w trakcie obciążenia glukozą. W grupie D HTZ nie wywoływała takiego efektu. Simwastatyna w grupie pacjentek z IGT obniżała stężenie insuliny na czczo. W grupie pacjentek po menopauzie, z prawidłową tolerancją glukozy, otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, obserwowano zmiany oporności receptora insulinowego, a simwastatyna nie wpływała na to zjawisko. W trakcie stosowania HTZ u kobiet z nieprawidłową tolerancją glukozy nie obserwowano zmian wrażliwości receptora insulinowego, podczas gdy zastosowanie simwastatyny poprawiało tę wrażliwość.

**Słowa kluczowe:** 17 $\beta$ -estradiol, medroksyprogesteron, simwastatyna, glukoza, insulina, kobiety po menopauzie

#### Summary

**Aim of study:** Comparison between influence of transdermal continuous 17 $\beta$ -oestradiol combined with oral medroxyprogesterone (HRT) and oral simvastatin treatment on glycaemia and insulinaemia in postmenopausal women with normal and impaired glucose tolerance.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. **Józef Krzysiek**, Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, e-mail: sekret.endo@interia.pl

**Materials and methods:** 68 postmenopausal women were allocated to six groups. Groups A, B and C consisted of women with normal glucose tolerance, while groups D, E and F had women with impaired glucose tolerance. Group A 17 patients, group D 11 patients. Both groups received HRT. Groups B (10 women) and E (10 women) received simvastatin 20 mg orally. Groups C (10 women) and F (10 women) were controls.

**Results:** Basic fasting FSH, oestradiol, DHEAS, SHBG insulin and plasma levels were assessed as well as glucose and insulin during OGTT.

HRT increased plasma insulin levels in women with normal glucose tolerance and had no such effect in women with IGT. Simvastatin had no effect on plasma insulin and glucose levels in postmenopausal women with normal glucose tolerance and reduced fasting insulin level in women with IGT.

**Key words:** 17 $\beta$ -oestradiol, medroxyprogesterone, simvastatin, glucose, insulin, postmenopausal women

## Wstęp

Okres pomenopauzalny związany jest ze stopniowym zmniejszaniem wydzielania estrogenów i progesteronu oraz zmianą wrażliwości komórek docelowych na gonadotropiny. Obniżeniu stężenia hormonów płciowych towarzyszy ryzyko wystąpienia chorób naczyń, zaburzeń metabolicznych, chorób układu moczowego, a także zaburzeń funkcji neuropsychologicznych. Od momentu menopauzy narasta zachorowalność i umieralność z powodu powikłań miażdżycy u kobiet, zrównując się z tymi wskaźnikami u mężczyzn. W dłuższej perspektywie czasowej przekraczają one analogiczne wskaźniki dla nowotworów piersi, szyjki i trzonu macicy oraz jajnika [1].

Zmiany stężeń poziomu lipidów, insuliny i glukozy w surowicy, pojawiające się po ostatniej w życiu kobiet miesiączce zależne są w większym stopniu od czasu, jaki upłynął od tego momentu niż od wieku kobiet [2, 3]. Spadek stężenia estrogenów wiąże się z obniżeniem wydzielania insuliny z trzustki w odpowiedzi na bodziec glikemiczny, przy jednoczesnym wzroście czasu półtrwania cząsteczek insuliny, co pozwala utrzymać stężenia insuliny w surowicy [2]. Samo jednak obniżenie wydzielania insuliny z trzustki po menopauzie, może w określonej grupie kobiet o zwiększonym ryzyku powstania cukrzycy spowodować jej wystąpienie [4]. Wzrost stężenia insuliny w surowicy u kobiet po menopauzie związany jest z narastaniem oporności receptora insulinowego, spadkiem eliminacji insuliny z surowicy oraz progresywnym obniżaniem się wątrobowego wychwytu insuliny [5–7]. Nadmiar (w przypadku stosowania doustnych dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych), jak i niedobór estrogenów (okres pomenopauzalny) wywiera niekorzystny wpływ na metabolizm węglowodanów u kobiet. Przywrócenie fizjologicznych stężeń estradiolu powoduje przywrócenie prawidłowego ich metabolizmu [7].

W okresie pomenopauzalnym dochodzi również do wzrostu stężenia trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL-cholesterolu, podfrakcji małych, gęstych cząstek LDL, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia frakcji HDL-cholesterolu, a zwłaszcza podfrakcji HDL<sub>2</sub>-cholesterolu [8–10]. Zmiany te pozostają w związku z osłabieniem katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszeniem produkcji apolipoproteiny AI oraz pogorszeniem eliminacji trójglicerydów.

Brak estrogenów nie może być jednak uznany za jedną przyczynę wzrostu ryzyka miażdżycy u kobiet po menopauzie, a stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) za wystarczający sposób prewencji tego schorzenia. Głównym sposobem zapobiegania powikłaniom miażdżycy wydaje się być aktywność fizyczna i dieta, a HTZ może być uznana za jeden z elementów zdrowego stylu życia [1]. Jednak substytucja estradiolu u kobiet po menopauzie odpowiada w różnych badaniach za 30 do 50% obniżenia ryzyka miażdżycy [11, 12]. Godsland [13] po wykonaniu metaanalizy 248 prac stwierdził, iż droga podażi estradiolu oraz typ użytego progestogenu determinują różnorodność wpływu HTZ na poziom lipidów i lipoprotein w surowicy. Margolis i wsp. [14] analizując wyniki badania WHI stwierdzili, że w grupie 15 641 kobiet po menopauzie doustna podaż CEE wraz z MPA obniżyła zapadalność na cukrzycę typu 2. Bonds i wsp. [15] przestrzegają jednak przed zastosowaniem wyłącznie CEE jako prewencji cukrzycy. Shadoan i wsp. [16] wykazali na modelu zwierzęcym, że zastosowanie medroksyprogesteronu (MPA) wraz z estrogenami skoniugowanymi (CEE) obniżało ekspresję przenośnika glukozy 4 (GLUT 4), natomiast nie wpływało na ekspresję receptora insuliny, substratu receptora insuliny 1 i 2 (IRS-1, IRS-2) oraz podjednostki p85 kinazy 3-fosfatydyloinozytolu. Yada i wsp. [17] także na modelu zwierzęcym, opisali wpływ simwastatyny na wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki. Simwastatyna hamowała zmiany stężeń wapnia w komórkach  $\beta$  trzustki poprzez wpływ na kanały wapniowe L. Prowadziło to do hamowania wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny [17]. Zastosowanie statyn, jak również hormonalnej terapii zastępczej prowadzi do obniżenia wskaźnika zapadalności na cukrzycę typu 2, choć należy także zauważyć, iż zmiana stylu życia jest skuteczniejsza w tym zapobieganiu niż leki uwarzliwiająca na działanie insuliny [18]. Yee i wsp. [19] obserwowali opóźnienie postępu cukrzycy typu 2 u pacjentek stosujących statyny. Konieczność zastosowania insuliny pojawiała się u tych pacjentek później niż u pacjentek, które nie były leczone statynami. Wpływ zastosowania statyn na oporność receptora insulinowego, zwłaszcza u pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy nadal pozostaje słabo zbadany, a wnioski dostępnych opracowań

są często przeciwstawne [20]. Wydawało się interesującym wykonanie porównania wpływu przeskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną octanu medroksyprogesteronu do wpływu doustnej podaży simwastatyny na poziom glukozy i insuliny u pacjentek po menopauzie z prawidłową i nieprawidłową tolerancją glukozy.

## Pacjentki

Badaniami objęto 68 kobiet w wieku od 40 do 75 lat (średnia wartość wieku 54,3 $\pm$ 7,4). Żadna z pacjentek uczestniczących w badaniu nie otrzymywała wcześniej hormonalnej terapii zastępczej ani leczenia statynami. Badania internistyczne i ginekologiczne nie wykazały przeciwwskazań do zastosowania hormonalnej terapii zastępczej lub statyn. Wszystkie kobiety wyraziły zgodę na udział w badaniach i zostały poinformowane o ewentualnych skutkach ubocznych terapii. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Pacjentki podzielono na 6 grup. Grupy A, B, C stanowiły pacjentki z prawidłową tolerancją glukozy. Grupę A stanowiło 17 pacjentek, które otrzymywały przeskórną ciągłą suplementację 17 $\beta$ -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) wraz z doustną podażą gestagenu – medroksyprogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Gestomikron – Adamed). Grupa B złożona była z 10 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej i otrzymywały doustnie 20 mg dziennie simwastatyny (Zocor-MSD). Grupa C obejmowała 10 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub statyn. Otrzymały one porady dietetyczne i zostały poddane obserwacji klinicznej.

W grupach D, E, F znajdowały się pacjentki z nieprawidłową tolerancją glukozy. Grupę D stanowiło 11 pacjentek, które otrzymywały przeskórną ciągłą suplementację 17 $\beta$ -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) wraz z doustną podażą gestagenu – medroksyprogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Gestomikron – Adamed). Grupa E to 10 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej, a które otrzymywały doustnie 20 mg dziennie simwastatyny (Zocor-MSD) ze względu na wysoki poziom cholesterolu całkowitego. Grupa F obejmowała 10 pacjentek, które nie wyraziły w tym okresie zgody na leczenie. Poddane zostały obserwacji klinicznej i poradnictwu dietetycznemu.

## Metodyka

Badania kliniczne i laboratoryjne wykonano u każdej z kobiet 3-krotnie w ciągu 6 mies.:

- przed włączeniem do badania i wprowadzeniem leku,
- po 3 mies. stosowania leczenia,
- po 6 mies. stosowania leczenia.

W grupach kontrolnych (grupa C i F) kobiet obserwacje kliniczne prowadzone były w tych samych odstępach czasu co w grupie badanej. Podczas każdej wizyty przeprowadzany był wywiad kliniczny, dotyczący samopoczucia związanego z przyjmowaniem hormonalnej terapii zastępczej, a przede wszystkim pytano o występowanie objawów związanych z okresem przekwitania.

W warunkach podstawowych, na czczo (12 godz. od ostatniego posiłku lub napoju) o godz. 8 rano pobierano u każdej z uczestniczących pacjentek, przed rozpoczęciem stosowania HTZ lub obserwacji, krew żylną i w uzyskanej surowicy oznaczano stężenie FSH, estradiolu, insuliny i glukozy. Następnie wykonywało obciążenie glukozą (OGTT) i mierzono stężenie glukozy i insuliny w 120. min po obciążeniu. W 3. i 6. mies. stosowania terapii lub obserwacji klinicznej dokonywano takich samych pobrań i takich samych oznaczeń, jak w momencie rozpoczęcia badania

## Przygotowanie materiału do badań

Krew pobierano do probówek plastikowych w ilości 1 ml *na skrzep*. Następnie wirowano w wirówce (Heraeus, Niemcy) z szybkością 3000 obr./min. Po odwirowaniu surowicę przenoszono do czystych, suchych probówek, zamrażano i przechowywano w temp. -20°C do chwili wykonania oznaczenia FSH, insuliny i estradiolu. Oznaczenia stężenia glukozy wykonywano bezpośrednio po pobraniu.

## Oznaczenia

Stężenie 17 $\beta$ -estradiolu i FSH oznaczano przy użyciu gotowych zestawów odczynnikowych firmy Orion Diagnostica (Finlandia), Oznaczenia stężenia 17 $\beta$ -estradiolu metodą radioimmunologiczną (RIA) cechowały się precyzją metody 2,3% i czułością metody 2,1 pg/mL, a oznaczenia FSH (folikuliny) metodą immunoradiometryczną (IRMA) cechowały się precyzją metody 5,3% przy czułości metody 8,2 mLU/mL, Oznaczenie stężenia insuliny metodą immunoradiometryczną IRMA z zastosowaniem gotowych zestawów odczynnikowych firmy BIOSOURCE EUROPE SA (Belgia) – precyzja metody 1,6%, czułość metody 2,4  $\mu$ U/ML. Oznaczenie stężenia glukozy bezpośrednio po pobraniu metodą enzymatyczną z oksydazą glukozy na analizatorze Vitros 250 firmy Johnson- Johnson (sucha chemia) – precyzja metody 1,1%, czułość metody 1,3 mmol/L.

## Analiza statystyczna

Obliczenia wartości średnich i odchyłeń standardowych wykonano w programie MS Excel 2000. Wyniki uzyskane w badanych grupach po sprawdzeniu normalności rozkładu porównywano za pomocą testu t-Studenta. Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

**Tab. I.** Charakterystyka kliniczna grupy pacjentek z prawidłowym metabolizmem glukozy, otrzymujących przezskórną suplementację 17β-estradiolu wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu (grupa A), grupy pacjentek otrzymujących doustnie simwastatynę (grupa B) oraz pacjentek grupy kontrolnej (grupa C) przed rozpoczęciem badania

Parametr	Grupa A (n=17)	Grupa B (n=10)	Grupa C (n=10)	p
wiek (lata)	51,2±9,1	56,3±15,1	47,1±7,8	NS
BMI	25,9±4,1	24,2±1,0	24,4±4,6	NS
WHR	0,80±0,06	0,80±0,04	0,8±0,05	NS
FSH (U/l)	87,92±44,0	86,0±43,4	101,8±33,0	NS
estradiol (ng/l)	12,8±5,5	10,7±3,3	15,7±15,1	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	5,8±1,1	6,9±1,7	5,8±1,2	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,9±0,5	1,9±0,5	1,9±0,6	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,5±1,1	4,0±1,1	3,2±1,0	NS
trójglicerydy (mmol/l)	1,1±0,5	2,0±1,6	1,6±1,3	<0,05
glukoza na czczo (mmol/l)	4,8±0,6	5,2±0,3	4,7±1,1	NS
insulina na czczo (mU/l)	6,4±2,7	6,2±1,4	6,7±2,0	NS

## Wyniki

W chwili rozpoczęcia badania jedyną różnicą pomiędzy grupami A, B, C było wyższe średnie stężenie trójglicerydów w grupie B w porównaniu do grupy A (tab. I). W grupie pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy najwyższe wyjściowe średnie stężenia lipidów i lipoprotein obserwowano w grupie E (tab. VI).

Zastosowanie przez 6 mies. przezskórnej ciągłej podaży 17β-estradiolu wraz z ciągłą podażą doustną medroksyprogesteronu doprowadziło w grupie A do wzrostu stężenia estradiolu w surowicy (z 12,5±5,5 ng/l do 52,2±45,4 ng/l;

p<0,02) i jednoczesnego obniżenia stężenia FSH (z 87,9±44,0 IU/l do 53,7±24,1 IU/l; p<0,05) (tab. II). W grupie B (doustna podaż simwastatyny u pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy) nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian stężenia FSH i estradiolu w surowicy. Analogiczny brak zmian średnich stężeń FSH i estradiolu obserwowano w grupie kontrolnej C (tab. III). Zastosowanie simwastatyny przez 6 mies. w grupie B obniżyło istotnie statystycznie średni poziom LDL-cholesterolu (z 4,0±1,1 mmol/l do 2,8±0,6 mmol/l; p<0,05) (tab. III). W grupie A i w grupie C nie obserwowano istotnych statystycznie zmian średnich stężeń lipidów i lipoprotein (tab. II).

**Tab. II.** Wpływ zastosowania u pacjentek z prawidłowym metabolizmem glukozy łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17β-estradiolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa A) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na parametry charakterystyki klinicznej

parametr	Grupa A (n=17)				Grupa C Kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. HTZ	6. mies. HTZ	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
BMI	25,9±4,1	26,1±3,8	26,7±4,2	NS	24,4±4,6	24,6±4,3	24,9±5,0	NS
WHR	0,80±0,06	0,80±0,06	0,81±0,07	NS	0,80±0,05	0,80±0,06	0,80±0,08	NS
FSH (U/l)	87,92±44,0	67,0±39,0	53,1±24,1	<0,05	101,8±33,0	94,3±24,0	94,7±32,0	NS
estradiol (ng/l)	12,5±5,5	27,9±24,8	52,2±45,4	<0,02	15,7±15,1	18,9±12,3	20,0±16,5	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	5,8±1,1	5,8±0,9	5,5±1,1	NS	5,8±1,2	5,8±1,0	6,0±1,4	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,9±0,5	1,9±0,4	2,0±0,7	NS	1,9±0,6	2,0±0,5	1,8±0,4	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,5±1,1	3,2±0,8	3,1±1,0	NS	3,2±1,0	2,9±0,8	3,1±1,0	NS
trójglicerydy (mmol/l)	1,1±0,5	1,3±0,6	1,5±1,0	NS	1,6±1,3	1,5±1,0	2,2±1,9	NS

**Tab. III.** Wpływ zastosowania u pacjentek z prawidłowym metabolizmem glukozy doustnej podaży simwastatyny (grupa B) jak również wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na parametry charakterystyki klinicznej

parametr	Grupa B (n=10)				Grupa C Kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. simwastatyny	6. mies. simwastatyny	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
BMI	24,2±1,0	24,4±1,3	24,3±2,0	NS	24,4±4,6	24,6±4,3	24,9±5,0	NS
WHR	0,80±0,04	0,80±0,05	0,83±0,05	NS	0,80±0,05	0,80±0,06	0,80±0,08	NS
FSH (U/l)	86,0±43,4	77,7±42,6	90,8±58,9	NS	101,8±33,0	94,3±24,0	94,7±32,0	NS
estradiol (ng/l)	10,7±3,0	20,5±18,9	12,2±7,5	NS	15,7±15,1	18,9±12,3	20,0±16,5	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	6,9±1,7	6,0±1,6	5,8±1,0	NS	5,8±1,2	5,8±1,0	6,0±1,4	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,9±0,5	1,7±0,3	2,0±0,5	NS	1,9±0,6	2,0±0,5	1,8±0,4	NS
LDL- cholesterol (mmol/l)	4,0±1,1	3,0±1,0	2,8±0,6	<0,05	3,2±1,0	2,9±0,8	3,1±1,0	NS
trójglicerydy (mmol/l)	2,0±1,6	2,1±1,7	2,2±1,7	NS	1,6±1,3	1,5±1,0	2,2±1,9	NS

**Tab. IV.** Wpływ zastosowania u pacjentek z prawidłowym metabolizmem glukozy łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17β-estradolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa A) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na stężenie glukozy i insuliny surowicy krwi

parametr	Grupa A (n=17)				Grupa C Kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. HTZ	6. mies. HTZ	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
glikemia na czczo (mmol/l)	4,8±0,6	4,7±0,7	5,0±0,6	NS	4,7±1,1	4,9±0,9	4,8±0,5	NS
glikemia w 120. min OGTT (mmol/l)	6,0±1,7	6,3±1,0	6,4±2,1	NS	5,9±1,6	7,5±3,5	6,2±1,8	NS
insulinemia na czczo (mU/l)	6,4±2,7	7,8±3,8	9,7±5,0	<0,05	6,7±2,0	6,0±3,2	8,4±2,7	NS
insulinemia w 120. min OGTT (mU/l)	48,0±20,9	52,4±29,0	85,0±60,9	<0,05	51,0±24,3	62,5±36,6	156,5±90,8	<0,01

**Tab. V.** Wpływ zastosowania u pacjentek z prawidłowym metabolizmem glukozy doustnej podaży simwastatyny (grupa B) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na stężenie glukozy i insuliny w surowicy krwi

parametr	Grupa B (n=10)				Grupa C Kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. simwastatyny	6. mies. simwastatyny	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
glikemia na czczo (mmol/l)	5,2±0,3	4,9±0,4	4,9±0,4	NS	4,7±1,1	4,9±0,9	4,8±0,5	NS
glikemia w 120. min OGTT (mmol/l)	6,3±1,7	8,5±2,9	8,1±2,4	NS	5,9±1,6	7,5±3,5	6,2±1,8	NS
insulinemia na czczo (mU/l)	6,2±1,4	7,4±2,2	6,3±2,3	NS	6,7±2,0	6,0±3,2	8,4±2,7	NS
insulinemia w 120. min OGTT (mU/l)	62,8±33,5	80,2±33,2	96,5±74,0	NS	51,0±24,3	62,5±36,6	156,5±90,8	<0,01

W grupie A stwierdzono przyrost średniego stężenia insuliny na czczo (z 6,4±2,7 mU/l do 9,5±5,3 mU/l; p<0,05) oraz w trakcie doustnego obciążenia glukozą (OGTT) (z 48,0±20,9 mU/l do 83,5±61,9 mU/l; p<0,05). W grupie kontrolnej podczas 6 mies. obserwacji klinicznej stwierdzono także przyrost średniego stężenia insuliny (z 51,0±24,3 mU/l do 156,5±90,8 mU/l p<0,01)

w 120. min obciążenia glukozą (tab. IV). Zastosowanie simwastatyny przez 6 mies. w grupie B nie spowodowało istotnych statystycznie zmian średnich stężeń glukozy i insuliny w surowicy na czczo i po obciążeniu glukozą (tab. V).

W grupie D (pacjentki z nieprawidłową tolerancją glukozy) w trakcie przezskórnej ciągłej podaży 17β-estradolu

**Tab. VI.** Charakterystyka kliniczna grupy pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy otrzymujących przezskórną suplementację 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu (grupa D), grupy pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy otrzymujących doustnie simwastatynę (grupa E) oraz pacjentek grupy kontrolnej (grupa F) z nieprawidłową tolerancją glukozy przed rozpoczęciem badania

Parametr	Grupa D (n=11)	Grupa E (n=10)	Grupa F (n=10)	p
wiek (lata)	52,0 $\pm$ 7,8	52,8 $\pm$ 6,8	52,7 $\pm$ 9,4	NS
BMI	28,7 $\pm$ 4,7	28,6 $\pm$ 4,9	27,6 $\pm$ 4,0	NS
WHR	0,82 $\pm$ 0,07	0,82 $\pm$ 0,07	0,80 $\pm$ 0,06	NS
FSH (U/l)	90,9 $\pm$ 26,0	88,7 $\pm$ 26,2	80,4 $\pm$ 52,3	NS
estradiol (ng/l)	17,3 $\pm$ 11,5	17,4 $\pm$ 11,6	14,9 $\pm$ 10,6	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	6,4 $\pm$ 1,4	7,6 $\pm$ 0,6	5,6 $\pm$ 0,8	<0,05
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,2	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,0 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,8	<0,02
trójglicerydy (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 1,1	1,1 $\pm$ 0,3	<0,05
glukoza na czczo (mmol/l)	5,6 $\pm$ 1,1	5,3 $\pm$ 1,3	5,1 $\pm$ 1,2	NS
insulina na czczo (mU/l)	16,3 $\pm$ 9,9	25,7 $\pm$ 15,4	21,1 $\pm$ 18,4	NS

**Tab. VII.** Wpływ zastosowania u pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17 $\beta$ -estradiolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa D) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej (grupa F) na parametry charakterystyki klinicznej

parametr	Grupa D (n=11)				Grupa A Kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. HTZ	6. mies. HTZ	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
BMI	28,7 $\pm$ 4,7	28,8 $\pm$ 4,6	30,5 $\pm$ 4,5	NS	27,6 $\pm$ 4,0	28,6 $\pm$ 4,0	28,1 $\pm$ 3,8	NS
WHR	0,82 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,08	0,85 $\pm$ 0,08	NS	0,80 $\pm$ 0,06	0,83 $\pm$ 0,08	0,83 $\pm$ 0,04	NS
FSH (U/l)	90,9 $\pm$ 26,0	76,2 $\pm$ 42,4	67,6 $\pm$ 26,0	<0,05	80,4 $\pm$ 52,3	72,2 $\pm$ 27,3	98,6 $\pm$ 45,8	NS
estradiol (ng/l)	17,3 $\pm$ 11,5	40,9 $\pm$ 20,8	49,6 $\pm$ 44,3	<0,05	14,9 $\pm$ 10,6	21,8 $\pm$ 10,0	17,1 $\pm$ 9,9	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	6,4 $\pm$ 1,4	6,3 $\pm$ 1,4	6,2 $\pm$ 1,4	NS	5,6 $\pm$ 0,8	5,6 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 1,2	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,8	NS	1,7 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,0 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 1,1	NS	3,4 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,8	NS
trójglicerydy (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 1,0	NS	1,1 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,5	NS

wraz z ciągłą podażą doustną medroksyprogesteronu obserwowano – podobnie jak w grupie A – wzrost stężenia estradiolu w surowicy (z 17,3 $\pm$ 11,5 ng/l do 49,6 $\pm$ 44,3 ng/l;  $p$ <0,05) i jednocześnie obniżenie stężenia FSH (z 90,9 $\pm$ 26,0 IU/l do 67,6 $\pm$ 26,0 IU/l;  $p$ <0,05) (tab. VII). W grupie E (doustna podaż simwastatyny pacjentkom z nieprawidłową tolerancją glukozy) nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian stężenia FSH i estradiolu w surowicy (tab. VIII). Analogiczny brak zmian stężeń FSH i estradiolu obserwowano w grupie kontrolnej pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy (grupa F) (tab. VII).

W grupie E zastosowanie simwastatyny przez 6 mies. obniżyło istotnie statystycznie średni poziom cholesterolu całkowitego (z 7,6 $\pm$ 0,6 mmol/l do 5,9 $\pm$ 0,9 mmol/l;  $p$ <0,001) oraz LDL-cholesterolu (z 5,2 $\pm$ 0,6 mmol/l do 3,2 $\pm$ 0,7 mmol/l;  $p$ <0,001) (tab. VIII). W grupie D i w grupie F nie obserwowano istotnych statystycznie zmian średnich stężeń lipidów i lipoprotein (tab. VII). W grupie D nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian średnich stężeń glukozy i insuliny na czczo oraz w trakcie obciążenia glukozą (tab. IX). W grupie kontrolnej F w okresie 6 mies. obserwacji klinicznej stwierdzono tak-

**Tab. VIII.** Wpływ doustnej podaży simwastatyny u pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy (grupa E), jak również wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej (grupa F) z nieprawidłową tolerancją glukozy na parametry charakterystyki klinicznej

parametr	Grupa E (n=10)				Grupa F kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. simwastatyny	6. mies. simwastatyny	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
BMI	28,7±4,7	30,9±8,5	26,4±4,4	NS	27,6±4,0	28,6±4,0	28,1±3,8	NS
WHR	0,82±0,07	0,82±0,05	0,84±0,07	NS	0,80±0,06	0,83±0,08	0,83±0,04	NS
FSH (U/l)	88,7±26,2	82,0±49,0	85,9±43,0	NS	80,4±52,3	72,2±27,3	98,6±45,8	NS
estradiol (ng/l)	17,3±11,5	14,4±10,0	16,2±5,3	NS	14,9±10,6	21,8±10,0	17,1±9,9	NS
cholesterol całkowity (mmol/l)	7,6±0,6	6,6±1,5	5,9±0,9	<0,001	5,6±0,8	5,6±0,5	6,2±1,2	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,6±0,5	1,7±0,4	1,8±0,5	NS	1,7±0,2	1,8±0,3	1,7±0,3	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	5,2±0,6	3,8±1,1	3,2±0,7	<0,001	3,4±0,8	3,4±0,7	3,7±0,8	NS
trójglicerydy (mmol/l)	2,1±1,1	2,0±0,7	2,1±1,3	NS	1,1±0,3	1,2±0,5	1,1±0,5	NS

**Tab. IX.** Wpływ zastosowania u pacjentek z nieprawidłowym metabolizmem glukozy łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17β-estradiolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa D) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej z nieprawidłowym metabolizmem glukozy (grupa F) na stężenie glukozy i insuliny w surowicy krwi

parametr	Grupa D (n=11)				Grupa F kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. HTZ	6. mies. HTZ	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
glikemia na czczo (mmol/l)	5,6±1,1	5,2±1,0	5,6±0,8	NS	5,1±1,2	5,0±0,7	4,9±0,5	NS
glikemia w 120. min OGTT (mmol/l)	9,0±1,7	8,3±2,9	8,8±2,0	NS	7,3±3,2	7,0±1,9	5,9±1,1	NS
insulinemia na czczo (mU/l)	16,3±9,9	13,4±17,7	15,5±17,8	NS	21,1±18,4	17,9±12,2	18,4±12,7	NS
insulinemia w 120. min OGTT (mU/l)	128,9±88,6	129,7±134,2	121,0±114,6	NS	71,8±21,7	63,0±38,4	115,2±51,3	<0,05

że przyrost średniego stężenia insuliny (z 71,8±21,7 mU/l do 115,2±51,3 mU/l  $p<0,05$ ) w 120. min obciążenia glukozą (tab. IX). Zastosowanie simwastatyny przez 6 mies. w grupie E spowodowało obniżenie średniego stężenia insuliny na czczo (z 25,7±15,4 mU/l do 6,5±3,1 mU/l;  $p<0,01$ ) (tab. X).

## Dyskusja

Zastosowanie przezskórnej terapii 17β-estradiolem wraz doustną podażą medroksyprogesteronu w okresie 6 mies. u pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy zwiększyło średnie stężenie insuliny na czczo i w trakcie obciążenia glukozą, przy braku zmian średnich stężeń glukozy na czczo i w trakcie obciążenia glukozą. Sugerować to może występowanie oporności receptora insulinowego w trakcie tego schematu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Os i wsp. [21] wykazali poprawę wrażliwości receptora insulinowego w grupie 99 pacjentek z chorobą niedokrwienną serca oraz prawidłową tolerancją

glukozy, u których zastosowano 3-miesięczną przezskórną estrogenową terapię zastępczą. Dodatek octanu medroksyprogesteronu zniósł ten efekt [21]. Podobne wyniki zastosowania przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej połączonej następowo z dodatkiem octanu medroksyprogesteronu uzyskał Lindheim i wsp. [22]. Stwierdzili oni osłabienie wpływu estradiolu na wrażliwość receptora insulinowego po dodaniu octanu medroksyprogesteronu. Goodrow i wsp. [23] stosując metody analizy regresji, wykazali w grupie 34 pacjentek po menopauzie stosujących doustnie estrogeny skoniugowane z octanem medroksyprogesteronu, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi pogorszenia wrażliwości receptora insulinowego były hormonalna terapia zastępcza oraz wysoka wyjściowa wrażliwość receptora. Należy wspomnieć także o obserwowanym w grupie kontrolnej wzroście średniego stężenia insuliny w trakcie obciążenia glukozą, przy braku istotnych statystycznie zmian masy i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Stanowiąc to może potwierdzenie narastania oporności recep-

**Tab. X.** Wpływ zastosowania u pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy w doustnej podaży simwastatyny (grupa E) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej z nieprawidłowym stężeniem glukozy (grupa F) na stężenie glukozy i insuliny w surowicy krwi

parametr	Grupa E (n=10)				Grupa F kontrolna (n=10)			
	przed leczeniem	3. mies. simwastatyny	6. mies. simwastatyny	p	wizyta I	3. mies.	6. mies.	p
glikemia na czczo (mmol/l)	5,3±1,3	4,7±0,4	5,1±0,6	NS	5,1±1,2	5,0±0,7	4,9±0,5	NS
glikemia w 120. min OGTT (mmol/l)	10,0±4,0	7,9±4,0	8,2±2,1	NS	7,3±3,2	7,0±1,9	5,9±1,1	NS
insulinemia na czczo (mU/l)	25,7±15,4	9,4±3,5	6,5±3,1	<0,01	21,1±18,4	17,9±12,2	18,4±12,7	NS
insulinemia w 120. min OGTT (mU/l)	111,6±82,1	112,3±158,4	80,0±56,9	NS	71,8±21,7	63,0±38,4	115,2±51,3	<0,05

tora insulinowego wraz z czasem, jaki upływa od chwili menopauzy [5, 6]. Zastosowanie w naszym badaniu schemat HTZ nie wpłynęło na zahamowanie tych zmian.

W naszej grupie pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy doustna podaż simwastatyny przez 6 mies. zapobiegła obserwowanemu w grupie kontrolnej wzrostowi stężenia insuliny w teście obciążenia glukozą. Leczenie simwastatyną w grupie pacjentek po menopauzie z nieprawidłową tolerancją glukozy obniżyło poziom insuliny w surowicy na czczo. Leczenie to doprowadziło do obniżenia stężenia LDL-cholesterolu w grupie z prawidłową i nieprawidłową tolerancją glukozy, a dodatkowo cholesterolu całkowitego w grupie z nieprawidłową tolerancją glukozy. Hwu i wsp. [24] obserwowali w grupie 19 pacjentek z cukrzycą typu 2 obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL-cholesterolu po 3 mies. leczenia simwastatyną. Leczenie to jednak nie wpłynęło na wrażliwość receptora insulinowego. Altunbas i wsp. [25] nie wykazali wpływu 2-miesięcznej terapii simwastatyną na oporność receptora insulinowego, mierzoną przy użyciu kłamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej przy jednoczesnym obniżeniu stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego oraz LDL- i HDL-cholesterolu. Należy jednak zauważyć, że badali małą grupę pacjentek. Ohrvall i wsp. [26] wykazali wzrost stężenia insuliny w doustnym teście obciążenia glukozą oraz spadek wrażliwości na insulinę o 28% u chorych z cukrzycą typu 2 i hiperlipoproteinemią, leczonych simwastatyną. McFarlane i wsp. [27] analizując wyniki badań stwierdzili, iż zastosowanie statyn polepsza wrażliwość receptora insulinowego i obniża odsetek pacjentów z hiperinsulinizmem, u których rozwija się cukrzyca typu 2.

## Wniosek

W grupie pacjentek po menopauzie z prawidłową tolerancją glukozy suplementacja 17 $\beta$ -estradiolem wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu zmieniła oporność receptora insulinowego, a simwastatyna nie wpływała na to zjawisko. Zastosowanie suplementacji 17 $\beta$ -estradiolem wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu

w grupie pacjentek z nieprawidłową tolerancją glukozy po menopauzie nie wpływało na oporność receptora insulinowego, a simwastatyna obniżała tę oporność.

## Piśmiennictwo

1. Windler E, Zyriax B-Chr. Hormone replacement therapy and atherosclerotic vascular disease. W: Lauritzen Ch, Studd J. (red.). Current Management of the menopause. Taylor&Francis, Abingdon 2005.
2. Walton C, Godsland I, Proudler A, et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. Eur J Clin Invest 1993; 23: 466-73.
3. Stevenson J, Crook D, Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993; 98: 83-90.
4. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. Diabetes 1987; 36: 523-34.
5. Proudler A, Felton C, Stevenson J. Ageing and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentration to intravenous glucose in postmenopausal women. Clin Sci 1992; 83: 489-94.
6. Godsland IF, Walton C, Stevenson JC. Impact of menopause on metabolism. In: Diamond MP, Naftolin F. (red.). Metabolism in female life cycle. Rome: Ares Serono Symposia, 1993; 171-89.
7. Godsland IF. Estrogen deprivation and hormone replacement therapy: effects on glucose and insulin metabolism and the metabolic syndrome. In: Lauritzen Ch, Studd J. (red.). Current Management of the menopause. Taylor&Francis, Abingdon 2005.
8. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Maturitas 1990; 12: 321-31.
9. Matthews K, Meilahn E, Kuller L, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321: 641-6.
10. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, et al. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17-beta-estradiol and oral dydrogesterone. Obstet Gynecol 2000; 95: 111-4.
11. Humphrey LL, Chan BKS, Harold CS. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2002; 137: 272-84.
12. Stampfer MJ, Golditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.
13. 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.
14. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia 2004; 47: 1175-87.
15. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. Diabetologia 2006; 49: 459-68.

16. Shadoan MK, Zhang L, Wagner JD. Effects of hormone therapy on insulin signaling proteins in skeletal muscle of cynomolgus monkeys. *Steroids* 2004; 69: 313-8.
17. Yada T, Nakata M, Shiraishi T. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205-13.
18. Prisant LM. Preventing type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 406-13.
19. Yee A, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Statin use in Type 2 diabetes mellitus is associated with a delay in starting insulin. *Diabet Med* 2004; 21: 962-67.
20. Gannage-Yared MH, Azar RR, Amm-Azar M, et al. Pravastatin does not affect insulin sensitivity and adipocytokines levels in healthy nondiabetic patients. *Metabolism* 2005; 54: 947-51.
21. Os I, Os A, Abdelnoor M, et al. Insulin sensitivity in women with coronary heart disease during hormone replacement therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 137-45.
22. Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, et al. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62: 1176-80.
23. Goodrow GJ, L'Hommedieu GD, Gannon B, et al. Predictors of worsening insulin sensitivity in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 355-61.
24. Hwu CM, Kwok CF, Chen HS, et al. Lack of effect of simvastatin on insulin sensitivity in Type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Diabet Med* 1999; 16: 749-54.
25. Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U. No effect of simvastatin treatment on insulin sensitivity in patients with primary hypercholesterolemia. *Endocr Res* 2003; 29: 265-75.
26. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, et al. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1995; 44: 212-7.
27. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco RJ, et al. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451-8.