

Cukrzyca u kobiet menopauzalnych

Diabetes mellitus in menopausal women

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopausalny 2011; 3: 173–180

Streszczenie

Proces diabetogenezy w okresie menopauzy pozostaje pod wpływem wielu czynników, w tym procesu starzenia się oraz nowo powstałego stanu bezwzględnej hipostrogenizmu. Wzrastająca w tym okresie częstość zaburzeń metabolizmu glukozy – w tym upośledzenia tolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) i cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) – wymaga wdrożenia szeroko zakrojonej opieki menopauzalnej, ukierunkowanej na profilaktykę metabolicznych i krążeniowych skutków cukrzycy, wymagającej także ścisłej współpracy ginekologa i diabetologa. Właściwe stosowanie terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) może być ważnym elementem takiego postępowania.

Słowa kluczowe: menopauza, cukrzyca, terapia hormonalna, hipostrogenizm.

Summary

Diabetes pathogenesis in the menopausal period is influenced by many factors – e.g. the ageing process and absolute postmenopausal hypostrogenism. The increasing frequency of glucose metabolism disorders – including IGT and type 2 diabetes mellitus (T2DM) – requires implementation of comprehensive menopausal care, focused on prevention of metabolic and cardiovascular effects of diabetes, requiring close cooperation between the gynaecologist and the diabetologist. Proper use of menopausal hormone therapy (MHT) can be an important element of such care.

Key words: menopause, diabetes, hormonal therapy, hypostrogenism.

Ze zdrowotnego punktu widzenia klimakterium nie jest najlepszym okresem w życiu kobiet. Pojawienie się w tym czasie nowych dolegliwości i zaburzeń, nawarstwienie się ich na stare, już istniejące (które ponadto mogą same ulec nasileniu) tworzy nową, trudną sytuację, która w procesie diagnostyczno-terapeutycznym będzie wymagała udziału lekarzy wielu specjalności [1].

Kobiety pomenopauzalne, w porównaniu z kobietami przed menopauzą, mają zwiększone ryzyko m.in. nadciśnienia tętniczego, proaterogennych zmian w lipidogramie, cukrzycy oraz poważnych schorzeń chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) [2].

Można opisać wiele zaburzeń w dobrostanie tych kobiet, a do typowych dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy zaliczane są objawy wypadowe, dolegliwości atrofii urogenitalnej, zaburzenia libido, osteopenia i osteoporoza, zaburzenia sfery psychicznej, otyłość, choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, zmiany skórne oraz

liczne zaburzenia metaboliczne, w tym dyslipidemia, upośledzona tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT), insulinooporność, hiperinsulinemia oraz cukrzyca typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) [3].

Cukrzyca (ok. 90% to T2DM) to najpowszechniejsze przewlekłe schorzenie kobiet po menopauzie, predysponujące do rozwoju CVD, głównej przyczyny zgonów w krajach Zachodu. Cukrzyca i menopauza to dwa niezależne czynniki ryzyka rozwoju CVD [4].

W przypadku T2DM właściwa diagnoza może być opóźniona, ponieważ objawy cukrzycy mogą być mylone z innymi dolegliwościami typowymi dla okresu menopauzy, w tym z tymi, które są pochodną nowo powstałego stanu hipostrogenizmu. Dotyczy to zarówno stanów hiper-, jak i hipoglikemii. W przypadku hiperglikemii są to senność, zaburzenia koncentracji, częstomocz, nawracające infekcje dróg moczowych, suchość skóry i błon śluzowych, osłabienie. Natomiast hi-

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

poglikemicznymi objawami naśladującymi dolegliwości zespołu klimakterycznego są osłabienie, poty, kołatanie serca, niepokój, bóle i zawroty głowy, zmienność nastroju, parestezje.

Etiopatogeneza

Dostępne dane na temat powstawania cukrzycy u kobiet menopauzalnych wskazują na dwa ważne (sprawcze) mechanizmy:

- proces starzenia się;
 - pomenopauzalny deficyt estrogenów;
- powodujące wzrost ryzyka cukrzycy insulinoniezależnej, zwanej również cukrzycą dorosłych [5, 6].

Inne typowe czynniki zwiększonego ryzyka T2DM to oczywiście otyłość, zmniejszenie aktywności fizycznej, wysokokaloryczna dieta, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, niektóre leki [7].

Wymienionych powyżej czynników nie stwierdzono w przypadku cukrzycy insulinozależnej [typu 1 (*type 1 diabetes mellitus* – T1DM)]. Choć wg badaczy fińskich wiek, w którym występuje menopauza u kobiet chorych na T1DM, nie jest niższy od tego w populacji ogólnej, to w grupie kobiet chorych na T1DM i wcześniejszą menopauzą obserwuje się większą częstość powikłań mikronaczyniowych: schyłkowej nefropatii i retinopatii proliferacyjnej [8].

Okazuje się, że również zaburzenia metabolizmu witaminy D na poziomie receptorów VDR (*1,25-(OH)(2) D(3)-activated vitamin D receptor*) i CaR (*extracellular calcium-sensing receptor*) oraz niedobór wapnia powo-

dują dysfunkcję komórek w wielu organach i układach, co skutkuje wzrostem ryzyka szeregu chorób, w tym T1DM i T2DM, jak również zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome* – MetS), nadciśnienia, CVD, osteoporozy, raka sutka [9].

Epidemiologia

Zaburzenia metabolizmu glukozy występują częściej u kobiet – dotyczy to zarówno w pełni rozwiniętej cukrzycy (w tym – co bardzo istotne – cukrzycy nowo zdiagnozowanej), jak i stanów ją poprzedzających (tab. I).

Wraz z wiekiem częstość cukrzycy (i IGT) znacząco wzrasta – po 50. r.ż. przekraczając 12%, a po 60. r.ż. 20% (ryc. 1).

Wcześniejsze badania własne dowodzą, że częstość cukrzycy i IGT w grupie kobiet w wieku 45–65 lat wynosiła odpowiednio 4,8% i 8% (tab. II).

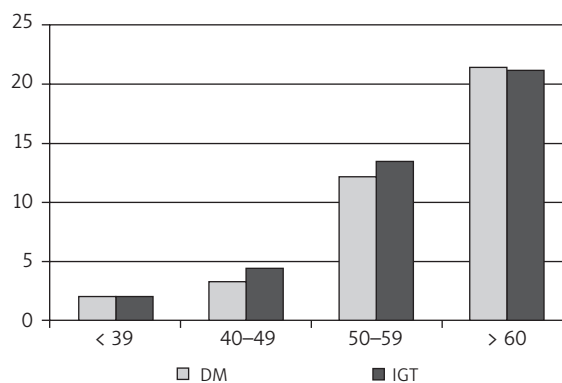
Dane krajowe potwierdzają fakt, że kobiety z cukrzycą charakteryzują się, w porównaniu z grupą kobiet normoglikemicznych (*normal glucose tolerance* – NGT), wyższym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), nieprawidłowym lipidogramem, większą częstością występowania nadciśnienia tętniczego i MetS (tab. III).

U kobiet po menopauzie stężenia wolnego testosteronu i estradiolu (E_2) są pozytywnie, a stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) negatywnie skorelowane z występowaniem T2DM. Przyczyną ww. zależności są głównie otyłość i insulinooporność tych kobiet, co tłumaczy głównie zależ-

Tab. I. Częstość cukrzycy i upośledzenia tolerancji glukozy/insulinopodobnego czynnika wzrostu w badanej grupie powyżej 18. r.ż. [10]

| % | Łącznie | M mężczyźni | K kobiety | % M/K |
|-----------------------------|---------|----------------|--------------|----------|
| cukrzyca całość | 8,06 | 7,15 | 8,94 | 44/56 |
| znana cukrzyca | 5,56 | 5,56 | 5,56 | 50/50 |
| nowo zdiagnozowana cukrzyca | 2,52 | 1,59 | 3,37 | 32/68 |
| IGT + IFG | 8,44 | 6,09 | 10,7 | 38/62 |

IGT – upośledzona tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance*);
IFG – insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor*).



Ryc. 1. Częstość występowania cukrzycy i upośledzenia tolerancji glukozy w zależności od wieku [10]

Tab. II. Częstość upośledzenia tolerancja glukozy i cukrzycy w badaniach z lat 90. XX wieku

| | Liczba badanych | Wiek badanych | IGT cukrzyca | Nieznana wcześniej cukrzyca |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Lidfelt i wsp., 1997, Szwecja | 438 | 50–60 | 8,2% | 1,7% |
| Fox i wsp., 1997 | 1004 | > 20 | 10,5% | 38,2% |
| Siobhan i wsp., 1997 | 3643 | > 65 | – | 13,5% |
| ICZMP, 1997 | 1648 | 45–65 | IGT – 8% cukrzyca – 4,8% | 66,7% |

IGT – upośledzona tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance*).

Tab. III. Wskaźnik masy ciała, lipidy i ciśnienie tętnicze u osób chorych na cukrzycę [10]

| | Cukrzyca | NGT |
|--------------------------------|----------|------|
| BMI [kg/m ²] | 32,6** | 27,5 |
| cholesterol całkowity [mmol/l] | 6,13 | 5,95 |
| HDL [mmol/l] | 1,44** | 1,67 |
| LDL [mmol/l] | 3,89* | 3,53 |
| TG [mmol/l] | 2,31** | 1,58 |
| ciśnienie skurczowe [mm Hg] | 148** | 126 |
| ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] | 87** | 76 |
| podwyższone ciśnienie tętnicze | 77%** | 43% |
| MetS [wg IDF] | 75%** | 19% |

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index); HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoprotein); LDL – lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoprotein); MetS - zespół metaboliczny (metabolic syndrome); TG – trójglicerydy **p* < 0,05, ***p* < 0,001.

ność pierwszą (wolny testosteron – T2DM), a tylko częściowo związek E₂ (korelacja dodatnia) i SHBG (korelacja ujemna) z występowaniem cukrzycy po menopauzie [11]. Stężenia krążącego SHBG są odwrotnie skorelowane z insulinopornością. W *Women's Health Study* duże stężenia SHBG były powiązane z niższym ryzykiem T2DM. Małe stężenia SHBG to silny predyktor T2DM u kobiet [12].

Kobiety z T1DM można scharakteryzować jako grupę, w której występują: hipogonadyzm hipogonadotropowy, hipostrogenizm, zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) i wczesna menopauza [13].

Opieka menopauzalna

Podstawowy *skringing* diagnostyczny dla kobiet będących w okresie menopauzy jest prosty i powinien obejmować – poza badaniem ginekologicznym (z cytologią), sonograficzną oceną narządów płciowych, mammografią, densytometrią kręgosłupa – również: 1) ocenę fenotypu i BMI, 2) oznaczenie ryzyka względnego (*relative risk* – RR) i elektrokardiogramu (EKG), 3) oznaczenie glikemii na czczo (ewentualnie z krzywą obciążenia i hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}) oraz 4) oznaczenie lipidogramu.

Pomiary surowiczych czynników zapalenia i dysfunkcji śródbłonna – takich jak np. czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor* – TNF) receptor 2, interleukina 6, białko C-reaktywne wysokiej czułości (*high-sensitivity C-reactive protein* – hs-CRP), E-selektyna, rozpuszczalna forma cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (*soluble intercellular adhesion molecule 1* – sICAM-1) czy molekule adhezyjna 1 komórki naczyniowej (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1) – wnoszą stosunkowo mało do kliniki T2DM u kobiet po menopauzie [14].

Należy dążyć do określenia (potencjalnych) stanów wiążących się z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, do których należą przede wszystkim:

- otyłość;
- PCOS;

- MetS;
- przedwczesne wygasanie czynności jajników;
- hipostrogenizm menopauzalny.

Detekcja i redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego winna być jednym z podstawowych zadań lekarza zajmującego się opieką menopauzalną.

Należy wyłonić kobiety chore na cukrzycę z ogółu menopauzalnej populacji i traktować je jako grupę zwiększonego ryzyka: 1) CVD, 2) nowotworów, w tym estrogenozależnych oraz 3) niskiej jakości życia:

- insulinoporność u kobiet po menopauzie jest skorelowana ze zwiększonym ryzykiem raka sutka [15];
- rak endometrium jest częstszy u kobiet otyłych, po menopauzalnych chorych na cukrzycę, z nadciśnieniem, o niskim paritas i późnej menopauzie [16];
- otyłość, nadciśnienie, cukrzyca odgrywają statystycznie znamienne rolę jako czynniki ryzyka nowotworów endometrium [17].

Osiągnięcie ww. celu wymaga skorelowanego działania interdyscyplinarnego, w tym współpracy na linii ginekolog-diabetolog. Z punktu widzenia tej współpracy niezwykle istotna jest ocena zaawansowania powikłań krążeniowych cukrzycy, w tym stopnia rozwoju miażdżycy i ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

Dla kobiet menopauzalnych obciążonych tzw. schorzeniami współistniejącymi, największe znaczenie ma właściwe leczenie: nadciśnienia tętniczego (w tym normalizacja ciśnienia poniżej tzw. wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego – 140/90 mm Hg oraz redukcja ciśnienia skurczowego – każde 10 mm Hg mniej to 25-procentowy spadek występowania powikłań sercowo-naczyniowych), cukrzycy i dyslipidemii [18].

Podstawowymi problemami u kobiet menopauzalnych chorych na cukrzycę są: mała ruchliwość, wzrost masy ciała, nieprawidłowa dieta, dolegliwości hipostrogenizmu, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Cukrzyca u kobiet w okresie menopauzy wymaga wdrożenia takich elementów postępowania terapeutycznego, jak: 1) regulacja masy ciała, 2) wyrównanie cukrzycy, 3) leczenie zaburzeń metabolicznych i PCOS, 4) stosowanie hormonalnej terapii okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT). Nie należy też zapominać o schorzeniach mogących ulec nasileniu u kobiet z cukrzycą – wśród nich na pierwsze miejsce wysuwają się osteoporoza oraz schorzenia układu moczowego (nietrzymanie moczu, infekcje dróg moczowych).

Cukrzyca a osteoporoza menopauzalna

Związek pomiędzy cukrzycą a chorobami kości jest złożony. Podczas gdy u kobiet z T1DM stwierdza się (zazwyczaj) niską gęstość mineralną kości (*bone mineral density* – BMD), to w przypadku T2DM BMD może być zbliżona lub wyższa niż w populacji ogólnej. Pomimo tego w obydwu typach cukrzycy łamliwość kości jest zwiększona. Ostatnie metaanalizy i badania ko-

hortowe potwierdzają, że T1DM i T2DM są związane ze zwiększonym ryzykiem złamań. Na złamania wpływ ma wiele różnych czynników. Tak jest również w cukrzycy, w przypadku której możliwych jest kilka przyczyn i mechanizmów – otyłość, zmiany w stężeniu insuliny, większe stężenia glikowanych postaci kolagenu, zwiększone wydalanie wapnia z moczem wraz ze zmniejszonym jego wchłanianiem jelitowym, zaburzona odpowiedź na wydzielanie parathormonu, złożone zmiany w regulacji witaminy D, zredukowana funkcja nerek, niski insulinopodobny czynnik wzrostu I (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I), mikroangiopatia, zapalenie [19]. Poza ww. wpływ na kości (ich masę i metabolizm) wywiera również terapia zaburzeń metabolicznych cukrzycy. Można więc mówić o sieci wzajemnych powiązań i zależności pomiędzy cukrzycą a osteoporozą (tu: jej patofizjologią) [20]. Chińczycy stwierdzili, że długotrwałe stosowanie TZD (glitazonów) zwiększa ryzyko utraty masy kostnej (zarówno w odcinku L1–L4 kręgosłupa, jak i w biodrze) u kobiet chorych na T2DM, co powinno wpływać na ostrożne stosowanie tych leków w praktyce klinicznej [21].

Cukrzyca typu 1 i typu 2 pogarszają jakość kości poprzez wpływ na strukturę kolagenu kostnego (*cross-links*) [22]. Związek pomiędzy cukrzycą a osteopenią jest dobrze udokumentowany tylko w przypadku T1DM, a nie T2DM, w przypadku której stwierdza się większe wartości BMD w kościach udowych (choć nie w kręgosłupie lędźwiowym). U pacjentek chorych na T2DM obserwuje się większe stężenia markerów resorpcji kostnej (wapń, hydroksypolina, telopeptyd). Japońscy autorzy sugerują, że choć resorpcja kostna jest większa u kobiet chorych na T2DM niż u osób normoglikemicznych, to osteoporoza nie może być uważana za powikłanie T2DM [23]. U zdrowych kobiet po menopauzie istnieje korelacja między poziomem osteokalcyny a markerami MetS. Stwierdzono, że surowicze stężenia osteokalcyny są predyktorem zwiększonego ryzyka cukrzycy u kobiet menopauzalnych [24].

Pomimo że termin ten nie jest przez wszystkich akceptowany, można mówić o tzw. cukrzycowej osteopatii. Choć zmiany w BMD, obrocie markerów kostnych oraz częstości i typie złamań są charakterystyczne dla obydwu podstawowych typów cukrzycy – T1DM i T2DM – to patomechanizmy je powodujące różnią się między sobą. Zwiększone ryzyko złamań – zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych – w obu typach cukrzycy jest pochodną nie tylko zmian w BMD (spadek w T1DM, spadek, wzrost lub brak zmian w T2DM), ale i czynników towarzyszących, takich jak np. zaburzenia widzenia czy neuropatia cukrzycowa. Obliczono, że RR złamań biodra wynosi 8,9 (95% CI = 1,2–64,4) w grupie kobiet z T1DM i 2,0 (95% CI = 1,12–1,35) w grupie kobiet chorych na T2DM [25].

Ocenia się, że ryzyko osteoporozy u kobiet z T1DM może być wysokie – zaleca się w tych przypadkach stosowanie estrogenoterapii przeskórnej [26].

Cukrzyca a układ moczowy

U pomenopauzalnych kobiet chorych na cukrzycę występuje dysproporcjonalnie większa częstość ciężkich postaci nietrzymania moczu (*urinary incontinence* – UI). Długość trwania cukrzycy, rodzaj stosowanej terapii, obwodowa neuropatia i retinopatia są znamienne skorelowane z ciężkością UI [27].

Kobiety po menopauzie z infekcjami dróg moczowych (*urinary tract infection* – UTI) charakteryzują się częstszym występowaniem cukrzycy (OR = 2,78; 95% CI = 1,78–4,35) i nietrzymania moczu (OR = 1,36; 95% CI = 1,03–1,78). Doustne estrogeny nie miały wpływu na redukcję ryzyka UTI. Cukrzyca, ale i aktywność seksualna, infekcje układu moczowego w wywiadzie oraz UI były związane z wyższym ryzykiem UTI [28].

Stwierdzono, że w porównaniu z kobietami bez cukrzycy, ryzyko UTI było większe w grupie cukrzycy leczzonej preparatami hipoglikemizującymi (OR = 2,9; 95% CI = 1,7–5,1) i insuliną (OR = 2,6; 95% CI = 1,5–4,6), a nie w grupach z cukrzycą nieleczoną lub leczoną poprzez zastosowanie zmian w stylu życia (OR = 1,3; 95% CI = 0,7–2,3). Nie było statystycznych różnic dla UTI u kobiet z cukrzycą trwającą poniżej lub powyżej 10 lat w zależności od poziomów HbA_{1c}. Wśród kobiet z UTI, zarówno z cukrzycą, jak i bez niej, stwierdzano w moczu podobne patogeny. Wyciągnięto wniosek, że leczona farmakologicznie cukrzyca jest związana ze zwiększonym ryzykiem klinicznie jawnego UTI u kobiet po menopauzie [29].

Cukrzyca i zespół metaboliczny w okresie menopauzy

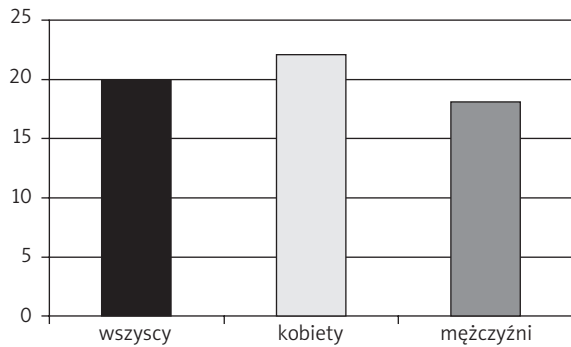
Dane krajowe świadczą o częstszym występowaniu MetS u kobiet w porównaniu z mężczyznami – odpowiednio z częstością 22% i 18% (ryc. 2.).

Jego częstość wzrasta wraz z nasileniem się stopnia zaburzeń glukozy – 9% u osób normoglikemicznych, 62,7% u kobiet z IGT oraz 76,5% u kobiet chorych na cukrzycę (ryc. 3.).

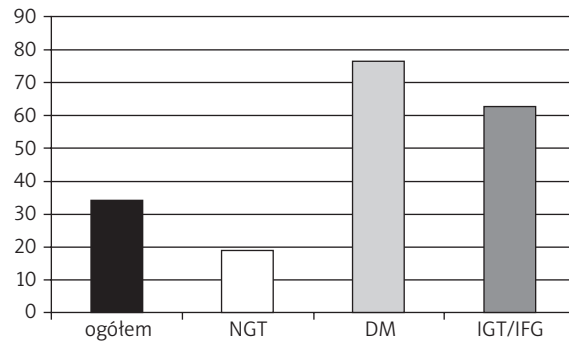
Cukrzyca i inne zaburzenia metabolizmu glukozy wchodzi w skład kryteriów rozpoznania MetS u kobiet, zarówno wg Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation* – IDF), jak i NCEP-ATP III:

1. Kryteria rozpoznania MetS u kobiet wg IDF: otyłość brzuszna (obwód talii \geq 80 cm) współistniejąca z co najmniej dwoma z czterech poniższych parametrów:

- ciśnienie tętnicze \geq 130/85 mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego;
- glikemia na czczo \geq 100 mg/dl lub leczenie T2DM;
- trójglicerydy (*triglycerides* – TG) \geq 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii;
- lipoproteiny o wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) $<$ 50 mg/dl lub leczenie dyslipidemii.



Ryc. 2. Zespół metaboliczny w Polsce [30]



Ryc. 3. Częstość zespołu metabolicznego w zależności od zaburzeń tolerancji glukozy [31]

2. Zmodyfikowane kryteria wg NCEP-ATP III dla MetS u kobiet

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie co najmniej trzech z poniższych nieprawidłowości:

- otyłość brzuszna (obwód talii ≥ 88 cm);
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub terapia hipoglikemizująca;
- ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg, lub terapia hipotensyjna u chorych na nadciśnienie tętnicze (*hypertonia arterialis* – HA);
- TG ≥ 150 mg/dl lub terapia hipertrójglicerydemii;
- HDL < 50 mg/dl lub odpowiednia terapia.

Częstość MetS znacząco wzrasta w okresie około- i wczesnym menopauzalnym [32].

Menopauzalny status może być czynnikiem predykcyjnym MetS, niezależnym od wieku kobiet. Menopauza jest zjawiskiem powiązaniem ściśle z insulinoopornością i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [33].

W badaniu tajlandzkim częstość MetS u kobiet około- i pomenopauzalnych waha się w granicach 14,9–16,0%, w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych, a predyktorami wystąpienia MetS są: wiek, BMI oraz wywiad rodzinny w kierunku CVD. Częstość MetS była największa w grupie kobiet z menopauzą chirurgiczną – 19,7%, w grupie okołomenopauzalnej wynosiła 12,4%, a w grupie kobiet po naturalnej menopauzalnej – 16,9% [34].

Menopauza a zespół policystycznych jajników

Istnieją nieliczne dane dotyczące związku menopauzy z PCOS. U pomenopauzalnych kobiet z PCOS częściej występuje zwiększone ryzyko choroby wieńcowej (*coronary artery disease* – CAD) i chorób naczyń mózgowych. Przyczyną to przetrwałe duże stężenia androgenów, otyłość i rozwój T2DM [35]. W 30–60% przypadków występuje otyłość [36].

Wiadomo powszechnie, że szereg cech MetS, w szczególności insulinooporność i hiperinsulinemia,

jest obecnych u większości kobiet z PCOS. U starszych kobiet staje się jasne, że otyłość (szczególnie brzuszna) i PCOS powodują większą podatność na rozwój T2DM (różnica częstości występowania pomiędzy krajami sugeruje, że czynniki środowiskowe są ważne w determinowaniu indywidualnej podatności osobniczej). Nie wiele wiadomo o morfologii jajników i produkcji androgenów u pomenopauzalnych kobiet z PCOS. W części badań stwierdza się, że ultrasonograficzne cechy PCOS są bardzo częste i powiązane z zwiększonymi stężeniami testosteronu oraz zmianami metabolicznymi [37].

W badaniu amerykańskim stwierdzono, że kobiety z klinicznymi cechami PCOS mają częściej cukrzycę ($p < 0,0001$), otyłość ($p = 0,005$), MetS ($p < 0,0001$) oraz więcej angiograficznych cech CAD ($p = 0,04$) w porównaniu z kobietami bez cech PCOS. Wśród pomenopauzalnych kobiet z podejrzeniem niedotlenienia mięśnia sercowego, kliniczne cechy PCOS korelowały z występowaniem większej częstości zmian w angiografii oraz ze skróceniem okresu wolnego od epizodów sercowo-naczyniowych [38].

Zespół policystycznych jajników jest powszechny wśród kobiet po menopauzie odwiedzających przychodnie rejonowe. Jest też markerem profilu metabolicznego związanego z wysokim ryzykiem CVD. Zespół policystycznych jajników zdiagnozowano u 6,7% kobiet. W porównaniu z kobietami bez PCOS, otyłość trzewna występowała częściej w grupie z PCOS ($p = 0,004$). Częściej też stwierdzano w niej T2DM (odpowiednio u 57,1% i 8,2%; $p = 0,003$) oraz dyslipidemię (odpowiednio u 85,7% i 31,9%; $p = 0,047$) [39].

W leczeniu PCOS w populacji menopauzalnej dąży się do zmniejszenia insulinooporności i regulacji zaburzeń przemiany materii – zmiana stylu życia i redukcja masy ciała pozostają tu jednymi z najskuteczniejszych metod terapeutycznych. Redukcja masy ciała korzystnie modyfikuje insulinooporność, zmniejsza stężenie krążących androgenów, w tym wolnego związanego testosteronu, zwiększając jednocześnie stężenie SHBG (39,43–45). Z metod farmakologicznych skuteczne jest stosowanie metforminy (zwiększa wrażliwość tkanek

obwodowych na insulinę, zmniejsza stężenie testosteronu i cholesterolu całkowitego, zwiększa stężenie HDL, trioglitazonu (zmniejszenie stężenia testosteronu bez wyraźnego wpływu na lipidogram) lub antyandrogenów – np. flutamidu zwiększającego insulinozależne zużycie glukozy oraz zmniejszającego stężenia TG, lipoprotein o niskiej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) i cholesterolu całkowitego [40–43].

Cukrzyca a terapia hormonalna okresu menopauzy

Estrogeny stosowane w ramach MHT wywierają korzystny wpływ na glikemię i insulinemię kobiet poprzez zmniejszenie tendencji do otyłości trzewnej, zmniejszenie insulinooporności i zmniejszenie wątrobowego klirensu insuliny. Ma to wpływ na zmniejszenie ryzyka T2DM.

W dostępnych obecnie badaniach z randomizacją doustna MHT wywierała korzystny wpływ na występowanie cukrzycy u kobiet menopauzalnych:

- w ramieniu estrogenowo-progestagenowym (E-P) badania WHI (*Women's Health Initiative*) złożona estrogenowo-progestagenowa MHT (w dawce dobowej 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA) spowodowała 21-procentową redukcję występowania cukrzycy, co przekładało się na 15 przypadków cukrzycy mniej na 10 000 kobiet na rok terapii (HR = 0,79; 95% CI = 0,67–0,93). W grupie kobiet stosujących terapię estrogenowo-progestagenową (*estrogen-progestogen therapy* – EPT) roczna częstość cukrzycy wymagająca leczenia wynosiła 0,61%. W grupie placebo była ona większa i wynosiła 0,76% [44];
- w badaniu HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), w którym stosowano identyczną MHT (CEE + MPA), zaobserwowano jeszcze większą (niż w badaniu WHI) redukcję ryzyka cukrzycy. Stwierdzono, że w grupie kobiet z chorobą wieńcową serca (*coronary heart disease* – CHD), MHT (CEE + MPA) zredukowała częstość cukrzycy o 35% (HR = 0,65; 95% CI = 0,48–0,89; $p = 0,006$). W grupie stosującej MHT częstość cukrzycy wynosiła 6,2%, w grupie placebo – 9,5%. Obliczono, że liczba pacjentek leczonych za pomocą MHT potrzebna, by zapobiec jednemu nowemu przypadkowi cukrzycy, wynosi 30. Zmiany w masie ciała i obwodzie talii nie miały wpływu na ww. efekt [45];
- w ramieniu estrogenowym (E) WHI odnotowano 12-procentową redukcję występowania cukrzycy (HR = 0,88; 95% CI = 0,77–1,01), co przekładało się na 14 przypadków cukrzycy mniej na 10 000 kobiet na rok terapii hormonalnej. W grupie z MHT częstość cukrzycy wyniosła 8,3%, a w grupie placebo – 9,3% [46].

Brak jest badań kontrolnych z randomizacją dotyczących wpływu przezskórnej MHT na ryzyko cukrzycy kobiet menopauzalnych. W jednym z badań obserwacyjnych dotyczących ww. tematyki stwierdzono, że stosowanie prze-

zskórnego E_2 u zdrowych, nieotyłych kobiet po menopauzie powoduje znaczącą redukcję częstości T2DM. W grupie stosującej MHT częstość cukrzycy określono na 4,16%, co oznaczało 12,1 przypadków cukrzycy na 1000 kobiet na rok. W grupie niestosującej MHT częstość cukrzycy była większa – 10%, co przekładało się na 26,5 przypadków cukrzycy na 1000 kobiet na rok. Przezskórny 17β -estradiol znacząco zredukował ryzyko rozwoju cukrzycy: RR = 2,19; 95% CI = 1,79–3,56 ($p = 0,006$) [5]. Badań dotyczących ww. tematyki jest jednak ciągle zbyt mało.

Pomimo beneficjalnego wpływu estrogenów na działanie i sekrecję insuliny u zdrowych kobiet, zaskakiwać może fakt, że kobiety z T1DM tracą ten korzystny efekt działania estrogenów, co częściowo można tłumaczyć związkiem pomiędzy zmniejszonymi stężeniami estrogenów a działaniem insuliny u tych kobiet [47].

Insulinooporność a terapia hormonalna okresu menopauzy

U otyłych kobiet z MetS po menopauzie E_2 stosowany przezskórnie w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ nie zwiększa insulinooporności, podczas gdy E_2 doustny – w dobowej dawce 1 mg – w tej samej grupie kobiet powoduje wzrost insulinooporności [48]. W innym badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że MHT złożona z przezskórnego 17β -estradiolu i doustnego nomegestrolu zmniejsza insulinooporność u kobiet po menopauzie [49]. Pewnego rodzaju ciekawostką może być fakt, że spożywanie kawy koreluje ze spadkiem insulinooporności u nieotyłych kobiet po menopauzie stosujących MHT [49].

Cukrzyca a progestageny

Uważa się, że aktywność glukokortykoidowa progestagenów stosowanych w MHT może negatywnie oddziaływać na gospodarkę węglowodanową poprzez upośledzenie tolerancji glukozy, generowanie hiperinsulinemii, wzrost insulinooporności tkanek oraz może zwiększać ryzyko zakrzepowo-zatorowe poprzez wpływ na ścianę naczyń krwionośnych (relaksacja ściany naczynia żylnego, indukcja ekspresji receptora dla trombin) [50].

Hormonalna terapia zastępcza a cukrzyca – uwagi ogólne

Hormonalna terapia zastępcza może przynieść korzyści młodym kobietom pomenopauzalnym, pozbawionym czynników ryzyka, a jej optymalny skład i droga podania to przedmiot przyszłych badań. Kobiety z czynnikami ryzyka i te 10 lub więcej lat po menopauzie powinny otrzymać terapię alternatywną, w zależności od rodzaju diagnozowanej patologii [51].

Uważa się, że pomenopauzalne kobiety z niskim ryzykiem CVD można leczyć za pomocą odpowiedniej MHT,

podczas gdy terapie nieestrogenowe winny być leczeniem z wyboru dla kobiet o wysokim ryzyku ww. chorób [52].

Według najnowszych rekomendacji NAMS (*The North American Menopause Society*) niejasne jest, czy korzystne działanie EPT jest pochodną mniejszego wzrostu masy ciała, zredukowanej insulinooporności czy też innego czynnika. Metaanaliza sugeruje, że MHT jest związana (przede wszystkim) z poprawą insulinooporności u kobiet po menopauzie. Choć żaden preparat MHT nie jest zarejestrowany jako lek zapobiegający cukrzycy, to duże badania kontrolne z randomizacją pokazują, że MHT powoduje redukcję występowania nowych przypadków T2DM. Brak jest wystarczających danych, by rekomendować MHT jako osobne lub pierwotne wskazanie dla profilaktyki cukrzycy u kobiet około- i pomenopauzalnych. Niektóre dane sugerują, że kobiety po menopauzie chore na T2DM stosujące doustnie endotelinę (*endothelin* – ET) mogą wymagać mniejszych dawek leków kontrolujących glikemię. U kobiet chorych na T2DM postępowanie redukujące ryzyko CHD jest prawdopodobnie najistotniejsze, co powinno przekładać się na wybór właściwego hormonu, jego dawkę, tryb i drogę podania. Stosowanie przeskórnej ET może mieć przewagę nad drogą doustną. Niekorzystne zmiany w TG i krzepnięciu, obserwowane często u pacjentek chorych na cukrzycę, nie ulegają pogłębieniu podczas przeskórnej MHT. Zmiany ciśnienia krwi (tu: wzrost) zarówno u kobiet z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem, choć rzadkie, są odnotowywane tylko podczas terapii doustnej [6].

Hormonalna terapia zastępcza to jedna z możliwych opcji oprócz utrzymywania normoglikemii, zabiegów higienicznych i stosowania odpowiedniej diety (np. jogurty) zapobiegania infekcjom grzybiczym po menopauzie.

Należy także pamiętać, że rozwinięta angiopatia cukrzycowa to możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie MHT.

Podsumowanie

Problematyka cukrzycy okresu menopauzy wymaga kompleksowej opieki medycznej obejmującej stałą współpracę oraz regularne wizyty kobiet zarówno u diabetologa, jak i u ginekologa.

Ważnym narzędziem w ręku ginekologa u menopauzalnych kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pozostaje terapia hormonalna, w szczególności zaś przeskórna MHT.

Piśmiennictwo

- Pertyński T, Stachowiak G, Stetkiewicz T. Rola ginekologa w okresie pre- i okotomenopauzalnym. *Przeegl Menopauz* 2007; 2: 63-9.
- Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 426-34.
- Stachowiak G, Faflik U, Stetkiewicz T, Pertyński T. Choroby układu krążenia u kobiet – wpływ okresu menopauzy. *Przeegl Menopauz* 2006; 6: 382-7.
- Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and the menopause. *Maturitas* 2009; 63: 200-3.
- Rossi R, Origliani G, Modena MG, et al. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
- Wróbel M. *Epidemiologia cukrzycy*. W: Strojek K (red.). Diabetologia. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2008; 7-18.
- Sjöberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V, et al. Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause* 2011; 18: 158-63.
- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1377-86.
- Wittek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 350-3.
- Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, et al. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4127-35.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009; 361: 1152-63.
- Codner E. Estrogen and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6: 228-34.
- Chao C, Song Y, Cook N, et al. The lack of utility of circulating biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction for type 2 diabetes risk prediction among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1557-65.
- Bruning PF, Bonfrère JM, van Noord PA, et al. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 1992; 52: 511-6.
- Broso PR, Giradi F. Is it possible to screen for endometrial carcinoma? Incidence and risk factors. *Minerva Ginecol* 1995; 47: 539-52.
- Koss LG. Detection of occult endometrial carcinoma. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 23: 165-73.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
- Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6: 144-55.
- Paula FJ, Rosen CJ. Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. *Arch Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 150-7.
- Li H, Cui R, Cai H, et al. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density in Chinese older patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 77-81.
- Saito M. Poor bone quality in diabetes and arteriosclerosis. *Clin Calcium* 2009; 19: 1257-68.
- Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36: 35-8.
- García-Martín A, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2010 Dec 18. [Epub ahead of print].
- Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51: 12-7.
- Sjöberg-Tuominen L, Tiitinen A. Menopause in a diabetic. *Duodecim* 2009; 125: 2689-94.
- Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, et al. Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2005; 28: 1730-8.
- Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 989-93.
- Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25: 1778-83.
- Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E, et al. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia* 2005; 63 (Suppl. 4): S1-S4.
- Wittek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2009; 117: 350-3.

32. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 426-34.
33. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010; 65: 262-6.
34. Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Wongvananurak T, et al. Predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal Thai women. *Climacteric* 2011; 14: 58-65.
35. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas* 2011; 68: 13-6.
36. Katulski K, Meczekalski B. Natural history of polycyclic ovary syndrome. *Pol Merk Lek* 2010; 29: 58-60.
37. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 158-74.
38. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1276-84.
39. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, et al. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women – marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 2005; 50: 331-6.
40. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767-74.
41. Aroda VR, Ciaraldi TP, Burke P, et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 469-76.
42. Moghetti P, Tosi F, Castello R, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 952-60.
43. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, et al. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2699-705.
44. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women’s Health Initiative Investigators. 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.
45. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al.; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.
46. 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.
47. Codner E. Estrogen and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6: 228-34.
48. Lobo RA. Metabolic syndrome, adipocytokines and estrogen therapy. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 2): 46.
49. Catalano D, Trovato GM, Spadaro D, et al. Insulin resistance in postmenopausal women: concurrent effects of hormone replacement therapy and coffee. *Climacteric* 2008; 11: 373-82.
50. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, et al. Differential effects of various progestogens on metabolic risk factors for breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (suppl 1): 22-31.
51. Jędrzejuk D, Milewicz A. Consequences of menopause in women with diabetes mellitus – a clinical problem. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 280-6.
52. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and the menopause. *Maturitas* 2009; 63: 200-3.