

## МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Т.А. Зеленина<sup>1\*</sup>, В.В. Салухов<sup>1</sup>, А.Б. Земляной<sup>2</sup>, О.Ф. Малыгина<sup>3</sup>, С.Г. Железняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

## MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY IN WOMEN WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

T.A. Zelenina<sup>1\*</sup>, V.V. Salukhov<sup>1</sup>, A.B. Zemlianoi<sup>2</sup>, O.F. Malugina<sup>3</sup>, S.G. Zheleznyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg,

<sup>2</sup>Pirogov National Medical-Surgical Center, Moscow,

<sup>3</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

E-mail: tzelenina@mail.ru

### Аннотация

В исследовании определено влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение диабетической сенсорной нейропатии (ДСМН) и сердечно-сосудистой автономной нейропатии (КАН) у женщин с сахарным диабетом (СД) 2 – го типа в постменопаузе. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилась 61 женщина в постменопаузе с СД 2 – го типа и ДСМН, КАН без противопоказаний к МГТ. Все пациентки разделены на три группы: 1 – ая группа (27 человек) получала ежедневно 2 мг эстрадиола валерата и прогестоген, 2 – ая группа (18 женщин) принимала 1 мг 17-β эстрадиола и прогестоген, 3 – ая группа (16 пациенток) МГТ не получала. Все обследования выполняли исходно и через 12 мес МГТ. **Результаты.** У всех пациенток выявлена умеренная либо выраженная ДСМН, подтвержденная/тяжелая КАН встречалась в 74, 89, 87.5% случаев соответственно. Через 12 мес МГТ в 1 –ой группе диагностировано ослабление симптомов ДСМН и улучшение параметров ЭНМГ (3.6±1.15 мВ и 23.1±4.55 м/с для Nn. surales исходно и 9.0±2.34 мВ и 31.0±5.71 м/с после МГТ, p=0.04 и 0.03 соответственно). Регрессия стадий КАН зарегистрирована в 63 и 56% случаев у пациенток 1 – й и 2 – й групп соответственно. **Вывод.** МГТ в течение 12 мес привела к улучшению результатов ЭНМГ-исследования двигательных и чувствительных нервов нижних конечностей, а также регрессии стадий КАН.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 – го типа, постменопауза, сенсорная полинейропатия, менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистая автономная нейропатия.

### Abstract

In the trial, the researchers have defined effects of menopausal hormone therapy (MHT) at the diabetic sensor-motor neuropathy (DSMN) and cardiovascular autonomous neuropathy (CAN) in postmenopausal women with diabetes mellitus (DM) type 2. **Material and methods:** 61 postmenopausal women with DM type 2, diabetic sensor-motor neuropathy and cardiovascular autonomous neuropathy (CAN) without contraindications to MHT were included into the trial. All participants were divided into three groups: in the first group (n- 27), patients were treated with Estradiol Valerate 2mg/per day plus Progestagen; in the second group (n -18), patients received 1mg/per day of 17-β Estradiol and Progestagen; in the third group (n-16), patients had no MHT. All examinations were made at the initial stage and in 12 months after the treatment. **Results:** All patients were found to have moderate or severe DSMN; diagnosed/severe CAN was seen in 74. 89 % and 87.5 %, respectively. In 12 months in the first group, MHT resulted in the improvement of DSMN symptoms as well as in better parameters of electroneuromyography (ENMG) testings (3.6±1.15 mV and 23.1±4.55m/sec for Nn. surales initially, and 9.0±2.34 mV and 31.0±5.71 m/sec after treatment; p=0.04 and 0.03, respectively). Regression of CAN degrees was registered for both the first group (63%) and the second one (56%). **Conclusion:** MHT - being applied for 12 months- resulted in improved ENMG parameters indicating better functioning of sensor nerves in the lower extremities as well as in the regression of CAN stages.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, postmenopause, sensor-motor neuropathy, hormonal replacement therapy, cardiovascular autonomous neuropathy

*Ссылка для цитирования: Зеленина Т. А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Малыгина О.Ф., Железняк С.Г. Менопаузальная гормональная терапия у женщин с диабетической полинейропатией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 44-47.*

Сахарный диабет (СД) — одна из самых распространенных эндокринных патологий [1, 2]. Наряду с ростом заболеваемости СД 2 – го типа увеличивается и число больных с поздними осложнениями

СД, среди которых ведущее значение имеет диабетическая полинейропатия [3, 4]. Так, сенсомоторная нейропатия (ДСМН) является основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей, а сердечно-сосудистая автономная нейропатия (КАН) сопряжена с увеличением в 2 раза и более риска острой сердечной - сосудистой патологии и кардиальной смерти [5, 6].

Женщины в постменопаузе составляют особую группу высокого риска самой разнообразной эндокринной патологии [7]. Известно, что эстрогены дают благоприятные метаболические, а также не метаболические эффекты [8 - 10]. Дефицит эстрогенов у женщин с СД 2 — го типа в постменопаузе способствует прогрессированию не только СД, но и его осложнений. Однако данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на развитие и течение диабетической полинейропатии немногочисленны и противоречивы [11-13]. Обсуждается вопрос о минимально эффективных и безопасных дозировках препаратов для МГТ [14, 15].

Целью нашего исследования являлась оценка влияния МГТ в разных дозах на течение ДСМН, а также КАН у женщин с СД 2 — го типа в постменопаузе.

#### Материалы и методы

В исследование были включены женщины (n — 61) в постменопаузе, страдающие СД 2 — го типа и ДСМН. Не вошли больные с плохо контролируемым СД ( $HbA_{1c} \geq 10\%$ ), его острыми и хроническими осложнениями тяжелой стадии, страдающие алкоголизмом, полинейропатией недиабетической этиологии, критической ишемией нижних конечностей, а также имеющие противопоказания к МГТ. Все женщины получали основную терапию: пероральные сахароснижающие препараты и статины по показаниям, основная терапия в ходе исследования не менялась. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании до его начала.

Проведен сбор демографических данных, а также анализ медицинских документов, выполнено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Оценку выраженности климактерического синдрома, жалоб со стороны нижних конечностей проводили с помощью модифицированного менопаузального индекса и шкалы общего симптоматического счета соответственно. Исследование нарушений чувствительности и рефлексов выполнялось в ходе клинико-неврологического осмотра с использованием шкалы нейропатического дис-

функционального счета и подтверждалось результатами электронейромиографического исследования (ЭНМГ) [2, 4, 5].

Выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов: тест Вальсальвы, тест с глубоким дыханием, проба с динамометром, пассивным ортостазом, холоддовая проба. Ранняя стадия КАН (КАН 1) диагностирована при наличии 1 измененного теста, подтвержденная форма КАН (КАН 2) - в случаях 2 патологических тестов, а тяжелая КАН (КАН 3) - при выявленной симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии [2, 3].

Все пациентки были разделены на три группы: 1 — ая группа (27 больных) получала ежедневно эстрадиол валерат 2 мг и диеногеста 2 мг перорально, 2 — ая группа (18 женщин) принимала ежедневно 1 мг 17-эстрадиола в сочетании с 10/5 мг дидрогестерона перорально, 3 — ая группа (16 пациенток) МГТ не получала (группа сравнения). Лечение проводилось на протяжении 12 мес. Все исследования выполняли исходно и спустя 12 мес терапии.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ STATISTICA v.10. (Statsoft, USA). Данные представлены как средняя  $\pm$  стандартное отклонение и в процентах для качественных переменных. Для сравнения различий между группами использовался с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера, а также тест Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0.05$ .

#### Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациенток, результаты лабораторно-инструментального обследования, а также их изменение спустя 12 мес МГТ представлены в табл. 1.

Только у больных 1 — й и 2 — й групп, получавших МГТ, отмечалось уменьшение выраженности климактерического синдрома через 12 мес терапии. Кроме того, только в 1 - й группе пациенток зарегистрировано значимое ослабление тяжести ДПН по данным используемых шкал спустя 12 мес МГТ.

Изменений метаболических и антропометрических параметров на фоне МГТ не отмечалось (см. табл. 1, данные приведены не полностью).

Результаты ЭНМГ исходно и спустя 12 мес в лечении представлены в табл. 2.

Уменьшение выраженности ДПН в 1 — й группе больных подтверждено результатами ЭНМГ, демонстрирующими увеличение скорости и амплитуды проведения нервного импульса, как по чувствительным, так и по двигательным нервным волокнам спустя 12 мес МГТ (см. табл. 2).

Данные клинического и лабораторно-инструментального обследования пациенток

Показатель	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Возраст, годы	52.6±0.71	-	59.4±1.02	-	52.7±1.52	-
Длительность СД 2, годы	11.8±1.80	-	10.0±2.36	-	9.8±1.96	-
Длительность постменопаузы, годы	3.2±0.48	-	8.6±1.86 <sup>a</sup> (p=0.04)	-	2.7±0.71	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30.3±1.51	30.3±1.98	31.9±1.75	33.5±1.19	30.0±1.09	31.2±2.06
ММИ, баллы	40.3±1.90	25.7±1.59 <sup>b</sup> (p=0.04)	18.0±2.73	10.0±2.48 <sup>b</sup> (p=0.06)	36.4±2.77	39.3±1.96
ОСС, баллы	7.5±0.56	4.2±0.33 <sup>b</sup> (p=0.04)	5.2±0.99	5.6±1.05	7.3±0.41	7.9±0.76
НДС, баллы	10.4±1.22	7.7±0.98 <sup>b</sup> (p=0.04)	10.7±1.39	10.0±1.34	9.5±1.34	10.0±1.67
HbA1c%	8.2±0.38	8.2±0.37	8.3±0.69	7.3±0.31	8.1±0.67	7.9±0.54

Примечание. <sup>a</sup> - отличия достоверны по сравнению с остальными группами, <sup>b</sup> - отличия достоверны по сравнению с исходными данными. СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ММИ – модифицированный менопаузальный индекс, ОСС – шкала общего симптоматического счета, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, HbA1c% - гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Результаты ЭНМГ пациенток

Данные ЭНМГ	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Np. surales: A (мВ)	3.6±1.15	9.0±2.34 (p=0.04)	3.8±1.43	4.2±1.32	4.8±1.43	4.2±1.77
СПИ, м/с	23.1±4.55	31.0±5.71 (p=0.04)	24.6±2.38	27.0±3.37	25.6±2.38	24.8±4.56
Np. tibiales: A, мВ	8.4±1.00	9.4±0.87 (p=0.04)	8.6±0.61	8.9±0.92	8.4±0.99	8.2±0.78
СПИ, м/с	39.9±1.73	40.8±1.33	42.5±0.94	42.4±1.56	40.1±1.12	39.9±1.75

Примечание. - отличия достоверны по сравнению с исходными данными. ЭНМГ – электронейромиографическое исследование, А – амплитуда, СПИ – скорость проведения импульса.

Таблица 3

Выраженность КАН исходно и через 12 мес терапии

Выраженность КАН	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
КАН 0, %	0	0	0	0	0	0
КАН 1, %	26	56	11	33	12.5	6
КАН 2, %	41	44	56	67	62.5	63
КАН 3, %	33	0	33	0	25	31

Примечание. КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия.

Распределение пациенток по тяжести КАН исходно и через 12 мес терапии представлены в табл. 3.

Уменьшение (регресс) выраженности КАН наблюдалось как в 1-ой, так и во 2-ой группе пациенток спустя 12 мес МГТ в 63 и 56% случаев соответственно. В итоге лечения ни у одной из женщин 1-ой и 2-ой групп не выявлена тяжелая стадия КАН, тогда как в группе сравнения диагностирована у каждой третьей больной.

Значимых нежелательных явлений, повлекших

за собой прекращение МГТ и выход пациенток из исследования, на протяжении 12 мес лечения не наблюдалось.

### Заключение

В нашем исследовании МГТ на протяжении 12 мес привела к значимому уменьшению выраженности диабетической полинейропатии, особенно КАН. Эффект МГТ оказался дозозависимым. Так, регресс ДСМН наблюдался только на фоне приема 2 мг эстрадиола валерата ежедневно

и не отмечался в группе пациенток, получавших 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола. Эффект МГТ не зависел от метаболических параметров, на которые проводимая терапия существенно не повлияла.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144–159 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes Mellitus. - 2018. - V 21. № 3. - P. 144-159. In Russian]. doi: 10.14341/DM9686.
2. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diabetes Care. — 2018. — V. 41(Suppl 1). - S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint011.
3. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // N Engl J Med. — 2017. - V. 376. № 15. — P. 1407–1418. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - № 51. - С. 1–144 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care // Diabetes Mellitus. — 2019. - V. 22. №. 51. — P. 1-144. In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1.
5. Wukich D.K., Armstrong D.G., Attinger C.E. et al. Inpatient Management of Diabetic Foot Disorders: A Clinical Guide // Diabetes Care. — 2013. — V. 36. № 9. - P. 2862–2871. doi: 10.2337/dc12-2712.
6. Spallone V., Zegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management // Diabetes Metab Res Rev. — 2011. — V. 27. — P. 639–653. doi: 10.1002/dmrr.1239.
7. Климактерий и связанные с ним болезни. «В»: // Руководство по клинической эндокринологии. — Л.: «Медицина». - 1977. — С. 555 – 577 [Climacteric and connected diseases. «In»: // A Clinical Endocrinology Guide. — Leningrad: «Medicine». — 1977. — P. 555 – 577.
8. Ashcroft G.S., Mills S.J., Lei K. et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor // J Clin Invest. — 2003. — Vol. 11199. — P. 1309–1318. doi: 10.1172/JCI116288.
9. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // N Engl J Med. — 2016. - № 374. — P. 1221–1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
10. Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone // Nat Rev Neurosci. — 2002. - V 3. — P. 433–442. doi: 10.1038/nrn846.
11. Stuenkel C.A. Menopause hormone therapy and diabetes // Climacteric. — 2017. - № 20. — P. 11–21. doi: 10.1080/13697137.2016.1267723.
12. Wild R.A., Wu C., Curb J.D. et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials // Menopause. — 2013. — V. 20. — P. 254–260. doi: 10.1097/GME.0b013e31826f80e0.
13. Зеленина Т. А., Ворохобина Н. В., Мальгина О. Ф. и др. Заместительная гормональная терапия и течение дистальной диабетической полинейропатии у женщин в постменопаузе // Сахарный диабет. — 2007. — Т. 10. — №3. — С. 42 – 44 [Zelenina T.A., Vorokhobina N.V., Malugina O.F. et al. Hormonal Replacement Therapy and diabetic sensorimotor polyneuropathy in postmenopausal women. Diabetes Mellitus. - 2007. - V 10. № 3. - P. 42-44. In Russian].
14. Shufelt C.L., Merz C.N., Prentice R.L. et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study // Menopause. — 2014. — V. 21. — P. 260–266. doi: 10.1097/GME.0b013e31829a64f9.
15. Gass M.L.S., Maki P., Shifren J.I. et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women 65 years and older // Menopause. — 2015. — V. 22. №. 7. — P. 685–686. doi: 10.1097/GME.0000000000000491.