

# Hormonalna terapia zastępcza a cukrzyca

## *Hormonal replacement therapy and the diabetes*

Ewa Wender-Ożegowska<sup>1</sup>, Katarzyna Ożegowska<sup>2</sup>, Paweł Gutaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Brązert

<sup>2</sup>Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 63–68

### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie poglądów i stanu wiedzy na temat hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet chorych na cukrzycę.

Aktualny stan wiedzy dowodzi, że cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do stosowania HTZ. Dostępne badania wykazały brak jej negatywnego wpływu na kontrolę glikemii, a wręcz wskazują nie tylko na jej korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, lecz również większości preparatów na profil lipidowy pacjentek. Najkorzystniejszy efekt metaboliczny wydaje się mieć terapia transdermalna z zastosowaniem naturalnego progesteronu lub noretysteronu.

Stosowanie HTZ nie wpływa prawdopodobnie korzystnie na profilaktykę jak i leczenie choroby wieńcowej i należy o tym informować pacjentki przed rozpoczęciem terapii.

Nie zwalnia to jednak lekarzy z przepisywania tej formy terapii w przypadku stwierdzenia u pacjentki chorej na cukrzycę objawów menopauzalnych bądź ryzyka osteoporozy, bowiem potencjalne negatywne skutki jak i korzyści tej formy terapii są zbliżone do efektów uzyskanych w grupach zdrowych pacjentek. Należy jednak, jak zawsze przy wyborze metody leczenia, zastosować najbezpieczniejszą dla danej pacjentki formę terapii.

**Słowa kluczowe:** hormonalna terapia zastępcza, cukrzyca.

### Summary

The purpose of the study is to present today's opinions on hormonal replacement therapy among women with diabetes.

Actual knowledge demonstrates that there are no contraindications for HRT in diabetes. This therapy has no adverse effect on glycemic metabolism in diabetic women and selected preparations have a positive effect. Some forms improve the lipid profile in this population. It seems that transdermal therapy containing 17-beta estradiol and natural progesterone or NETA may be the preferable method of treatment recommended for diabetic patients.

Nowadays, the use of HRT for the prevention or treatment of CVD is unclear and women should be informed about these data before starting the therapy. This should not stop doctors from prescribing HRT to diabetic women mainly for menopausal symptoms and for the prevention of osteoporosis.

On the basis of the data collected so far, however, it is suggested that the risk-benefit ratio is similar to that for the nondiabetic population. A decision whether to prescribe HRT should always be tailored to the individual. Individual assessment of the potential benefits and risks of HRT treatment should be performed for women with diabetes as it is for all women when HRT is considered.

**Key words:** hormonal replacement therapy, diabetes.

Adres do korespondencji:

Ewa Wender-Ożegowska, Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

Wystąpienie menopauzy oznacza dla większości kobiet na świecie życie przez wiele lat z niedoborem estrogenów, czyli objawami wazomotorycznymi, spadkiem libido, zmianami atroficznymi narządów moczowo-płciowych, ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy i złamań kości długich.

Jest to również okres w życiu kobiety związany ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i szeregu nowotworów.

Doniesienia ostatnich lat spowodowały szereg wątpliwości co do bezpieczeństwa i skuteczności hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w profilaktyce tych powikłań [1].

U kobiet chorych na cukrzycę obserwuje się znacznie rzadsze stosowanie HTZ aniżeli w innych grupach pacjentek [6–10]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że do niedawna nadciśnienie i cukrzyca stanowiły w wielu towarzystw przeciwskazanie do stosowania tej terapii [2].

### Gospodarka węglowodanowa w okresie okołomenopauzalnym

Okres okołomenopauzalny cechuje zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Szacuje się, że ok. 20% kobiet powyżej 65. roku życia cierpi na cukrzycę typu 2 [3–5]. Obserwuje się zależną od wieku tendencję do wzrastania wartości glikemii zarówno na czczo (o ok. 10–20 mg/dl/10 lat) oraz wzrost glikemii poposiłkowej o ok. 150 mg/dl [3–6]. Równocześnie stwierdza się niewielki wzrost wątrobowej produkcji glukozy, upośledzony niezależny od insuliny metabolizm glukozy oraz zmniejszony wyrzut insuliny zarówno na czczo, jak i po podaniu glukozy, co powoduje narastanie zaburzeń tolerancji węglowodanów [3, 4, 7].

W tym okresie życia kobiety zwiększa się również tendencja do otyłości i gromadzenia brzusznej tkanki tłuszczowej. Przyrost masy ciała i zmiany w składzie ciała kobiet w okresie okołomenopauzalnym wynikają również ze zmiany trybu życia oraz nawyków żywieniowych pacjentek. Zarówno zmiany metabolizmu, jak i redukcja estrogenozależnego przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe przyczyniają się również do zmniejszenia obwodowego zużycia glukozy, upośledzonej produkcji insuliny i pośrednio do narastania insulinooporności. Tendencja ta utrzymuje się do 65. roku życia i potem stopniowo spada [8].

Jak wiadomo, otyłość jest kolejnym czynnikiem, który nasila insulinooporność, dyslipidemię oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia [8]. Te składowe wraz z częstą obecnością w tym okresie życia nadciśnienia tętniczego stanowią elementy zespołu metabolicznego i zwiększonego ryzyka powikłań kardiologicznych.

Pewien wgląd w patomechanizm zaburzeń tolerancji węglowodanów po menopauzie dają badania eksperymentalne.

Wykazano w nich znamienne wzrost wydzielania insuliny po bodźcu glukozowym u zwierząt leczonych estrogenami [9].

Estradiol i progesteron wpływają przeciwstawnie na trzustkową produkcję insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozowy. Estrogeny zwiększają znamienne wrażliwość trzustki na działanie insuliny, czyli na metabolizm glukozy, jak i syntezę lipidów, natomiast progesteron wywiera działanie przeciwstawne do estradiolu [9–11].

Dlatego w początkowym okresie menopauzy, kiedy zmniejsza się stężenie progesteronu i względny hiperestrogenizm, można obserwować przejściowy wzrost insulinowrażliwości.

### Wpływ cukrzycy na okres okołomenopauzalny

U kobiet chorych na cukrzycę typu 1 menopauza występuje na ogół wcześniej (41,6 roku) niż u kobiet zdrowych (49,9 roku) [12]. W grupie tych pacjentek obserwuje się tendencję do zmniejszonej gęstości mineralnej kości, większe ryzyko osteopenii i w konsekwencji – złamań kości. W badaniu prospektywnym *Iowa Women's Health Study* przeprowadzonym na ponad 30 000 kobiet wykazano, że u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 ryzyko złamań było 12,2 razy większe w stosunku do grupy kontrolnej, podczas gdy u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 to ryzyko wynosiło tylko 1,7 [12]. Większość badań nie wykazała bezpośredniej zależności osteopenii z wyrównaniem metabolicznym. Za potencjalne czynniki sprzyjające osteopenii w cukrzycy typu 1 uznaje się natomiast mikroangiopatię naczyń w tkance kostnej, zmiany metabolizmu insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) oraz cytokin związanych z metabolizmem tkanki kostnej [13]. Badania ostatnich lat wykazały prawdopodobną zależność częstości złamań szyjki kości udowej w grupie pacjentek chorych na cukrzycę typu 1 z niedoborem amyliny – polipeptydu produkowanego przez komórki  $\beta$  trzustki. Wykazano bowiem, że amyлина bierze udział w hamowaniu aktywności osteoklastów na rzecz osteoblastów, łącząc się z receptorami dla wapnia w kościach [14].

Znanym od lat faktem jest zwiększone, szczególnie u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, ryzyko raka endometrium w okresie pomenopauzalnym – czterokrotnie większe w stosunku do grupy kontrolnej [15]. U kobiet chorych na cukrzycę obserwuje się w okresie pomenopauzalnym zwiększoną objętość macicy.

U kobiet chorych na cukrzycę obserwuje się w tym okresie życia częściej niż w pozostałych grupach badanych infekcje dróg moczowo-płciowych [14]. Objawowe zakażenia dróg moczowo-płciowych występują 1,5 razy częściej, natomiast, o czym należy pamiętać, ponad dwukrotnie częściej niż u zdrowych kobiet stwierdza się bezobjawowe zakażenia. Powikłania te wiążą się

szczególnie z cukrzycą typu 1 oraz z czasem jej trwania ponad 10 lat.

### Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na gospodarkę węglowodanową

W populacji kobiet niechorujących na cukrzycę nie wykazano wpływu stosowania HTZ na rozwój cukrzycy w przyszłości. W ciągu 11 lat po menopauzie nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 ani u kobiet, które kiedyś stosowały HTZ, ani u tych, które stosowały ją w okresie pomenopauzalnym [16, 17].

Rozbieżne są natomiast wyniki badań dotyczących potencjalnego ochronnego wpływu HTZ na rozwój cukrzycy w okresie okołomenopauzalnym. Badanie *Women's Health Study* (WHI) wykazało, że zdrowe kobiety, które w okresie pomenopauzalnym stosowały skoniugowane estrogeny końskie (*conjugated equine estrogen* – CEE) z medroksyprogesteronem (MPA) lub same CEE, rozwijały cukrzycę w mniejszym odsetku przypadków niż kobiety tej terapii niestosujące [18, 19]. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) dla terapii złożonej wynosił 0,79 [95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval* – CI) 0,67–0,93;  $p = 0,004$ ], a dla monoterapii 0,88 (95% CI 0,77–1,01;  $p = 0,072$ ).

W komentarzu do tych wyników autorzy zauważają, że korzystny wpływ złożonej hormonalnej terapii wynika prawdopodobnie z obniżenia insulinooporności. Wyniki te są jednak nieco zaskakujące, jeśli wziąć pod uwagę, że progestageny nasilają insulinooporność i stąd wydawać by się mogło, że terapia samymi estrogenami będzie miała korzystniejszy wpływ na insulinooporność [18]. Tę korzystną tendencję potwierdzają jednak również wyniki badania z randomizacją *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), w którym wykazano, że u kobiet z chorobą wieńcową niechorujących na cukrzycę ciągła terapia CEE/MPA nie powodowała wzrostu glikemii na czczo, którą to tendencję wykazano u kobiet stosujących placebo [20]. Rozwój cukrzycy stwierdzono w tym badaniu u 6,2% kobiet leczonych, w stosunku do 9,5% kobiet niestosujących terapii i stąd wyliczony HR rozwoju cukrzycy wyniósł 0,65 (95% CI 0,48–0,89;  $p = 0,006$ ), a wyliczona liczba kobiet, które muszą stosować HTZ dla zapobieżenia jednemu przypadkowi cukrzycy, wynosi 30 [20]. Autorzy wyliczyli również, że dzięki HTZ uzyskano u leczonych kobiet w wieku pomenopauzalnym 12,5-procentową redukcję wskaźnika insulinooporności HOMA (*homeostatic model assessment*) w stosunku do grupy kontrolnej, 2,5-procentowe obniżenie poziomu glikemii na czczo i zmniejszenie stężenia insuliny na czczo o 9,3% [21].

Korzystniejszy wpływ estrogenoterapii w stosunku do terapii złożonej wykazali natomiast w swoim badaniu Os i wsp., wykazując spadek insulinooporności w grupie leczonej samym przezskórnym  $17\beta$ -estradiolem ( $E_2$ ), który to efekt znosiło dodanie MPA [22].

W grupie pacjentek chorych na cukrzycę wykazano poprawę gospodarki węglowodanowej pod wpływem HTZ – zarówno w czasie monoterapii, jak i w trakcie terapii złożonej. Wykazano spadek glikowanej hemoglobiny ( $HbA_{1c}$ ), jak również stężenia cholesterolu, natomiast nie stwierdzono zmniejszenia stężenia trójglicerydów [23]. W innym badaniu, *Strong Heart Study*, przeprowadzonym na populacji Indian amerykańskich, wykazano, że zastosowanie estrogenów po menopauzie powodowało obniżenie glikemii na czczo, natomiast pogarszało tolerancję węglowodanów [24]. Autorzy podsumowując uzyskane wyniki, stwierdzili, że wieloletnie stosowanie estrogenoterapii w okresie pomenopauzalnym u kobiet z podwyższonym ryzykiem cukrzycy typu 2 (w tej populacji częstość wynosi 40–70%) może zwiększać ryzyko jej wystąpienia [24].

Mimo że większość z przedstawionych badań dowodzi korzystnego wpływu HTZ na gospodarkę węglowodanową zarówno u kobiet zdrowych, jak i chorych na cukrzycę, ostateczne wyniki zależą od badanej populacji.

### Hormonalna terapia zastępcza u pacjentek chorych na cukrzycę

W długoletniej cukrzycy podstawowym celem terapii jest zapobieganie ciężkim powikłaniom naczyniowym, czyli nefropatii i retinopatii. Wydaje się, że HTZ nie wpływa negatywnie na te powikłania, czego dowiodły 10-letnie badania przeprowadzone w ramach *Wisconsin Epidemiologic Study*, w których nie wykazano wpływu tego leczenia na ciężkość retinopatii [25]. W innym badaniu nie wykazano wpływu HTZ na stopień mikroalbuminurii u pacjentek z wieloletnią cukrzycą [26].

Cukrzyca stanowi dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (*coronary heart disease* – CHD) w okresie pomenopauzalnym. Wiele badań, aczkolwiek bez randomizacji, wykazało, że stosowanie HTZ obniża o 50% ryzyko zgonu z powodu CHD, aczkolwiek dwa badania – HERS i WHI – wykazały, że w pierwszym roku stosowania rośnie ryzyko incydentów wieńcowych [27, 28]. Dlatego też nie zaleca się obecnie terapii hormonalnej ani w celu profilaktyki wtórnej, ani pierwotnej CHD. Aczkolwiek wykazano również, że u zdrowych kobiet w wieku pomenopauzalnym stosowanie CEE przez okres kilkuletni obniżało ryzyko rozwoju CHD [29].

Obecnie brak jest wieloletnich badań z randomizacją nad wpływem HTZ na przebieg samej cukrzycy. Badania obserwacyjne wykazały natomiast niezbicie, że HTZ ma bardzo korzystny wpływ w tej grupie pacjentek na gospodarkę węglowodanową, na profil lipidowy i aktywność fibrynolityczną osocza. Wpływ ten jest znacznie korzystniejszy w protekcji CHD u kobiet chorych na cukrzycę niż u zdrowych pacjentek [30].

Mimo że pod wpływem HTZ zaobserwowano zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*

– CRP), jednego z markerów zapalnych zarówno u kobiet chorych na cukrzycę, jak i zdrowych, pozostałe markery zapalne, m.in. interleukina 6 (IL-6), pozostają niezmiennione pod wpływem HTZ, zarówno w grupie kontrolnej, jak i u pacjentek chorych na cukrzycę [31, 32].

Kolejnym aspektem stosowania HTZ jest jej wpływ na częstość występowania ostrych incydentów wieńcowych (OIW) u pacjentek chorych na cukrzycę, które – jak wiadomo – są grupą szczególnie narażoną na występowanie tego powikłania. W badaniu Kaplana i wsp. wykazano znamienne rzadsze występowanie OIW u kobiet chorych na cukrzycę leczonych za pomocą estrogenoterapii aniżeli u nieleczonych kobiet chorych na cukrzycę [33]. O korzystnym wpływie HTZ świadczy również stwierdzenie zmniejszonej grubości *intima-media* tętnicy szyjnej wewnętrznej i wspólnej u kobiet ją stosujących [34].

Nie wykazano natomiast wpływu HTZ u kobiet chorych na cukrzycę na pojedyncze pomiary ciśnienia tętniczego, jak i na wahania dobowe ciśnienia, które to korzystne zmiany obserwuje się u kobiet bez cukrzycy [35].

Wiele badań wykazało korzystny wpływ HTZ na profil lipidowy u kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) i frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL), jak i lipoproteiny A w stosunku do osób stosujących placebo bądź nieleczonych [36]. U kobiet chorych na cukrzycę stwierdza się zwiększenie stężenia apolipoproteiny A1 o ok. 20%, które ulega zmniejszeniu pod wpływem HTZ. Wykazano natomiast, że złożona terapia hormonalna nie ma wpływu na stężenie trójglicerydów [21]. Korzystny wpływ HTZ na lipidogram u kobiet chorych na cukrzycę jest jednak mniej znamienny niż w grupie zdrowych kobiet.

Brak jest obecnie jednoznacznych danych dotyczących wpływu drogi podania i rodzaju preparatu hormonalnego na przebieg cukrzycy, bowiem nie przeprowadzono badań z randomizacją w tej grupie pacjentek, a badania obserwacyjne, które wykonano, mają niehomogenne liczby pacjentek jak i niejednorodny czas obserwacji i rodzaju parametrów, które były oceniane.

Analizując jednak dostępne wyniki, można stwierdzić, że stosowanie doustne preparatów zawierających CEE wpływa korzystnie na poziom glikemii na czczo i odsetek HbA<sub>1c</sub>, na stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz HDL, natomiast indukuje niewielkie zwiększenie stężenia trójglicerydów.

Terapia ta indukuje zwiększenie stężenia czynników prokoagulacyjnych, ale równocześnie obserwuje się w czasie jej trwania wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza [38, 39]. Co ciekawe, zastosowanie złożonej terapii (CEE/MPA lub estradiolu z noretysterone-E<sub>2</sub>/NETA) skutkuje również zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL, co świadczy o równoważącym wpływie estrogenów na potencjalnie proaterogenne działanie progestagenów [23, 40, 41].

Nie obserwuje się natomiast w trakcie terapii złożonej zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Nie wykazano znamienego korzystnego wpływu terapii CEE/MPA na stężenie trójglicerydów, glikemii na czczo, markerów zapalnych oraz ciśnienia tętniczego, podczas gdy terapia E<sub>2</sub>/NETA wpływała korzystniej na stężenia proaterogennych parametrów, czyli stężenia całkowitego cholesterolu, trójglicerydów oraz II, VIII i XI czynnika krzepnięcia [41–43]. Dodanie natomiast do E<sub>2</sub> mikronizowanego progesteronu (MP) nie powodowało tych korzystnych efektów [45].

Badania nad pacjentkami chorymi na cukrzycę z zastosowaniem transdermalnej terapii wykazały korzystny wpływ na wszystkie omawiane powyżej parametry zarówno z dodaniem NETA, MP, jak i dydrogesteronu [44–46].

Kilka przeprowadzonych badań wykazało korzystny wpływ lub brak wpływu zarówno doustnej, jak i przezskórnej terapii estrogenowej na insulinooporność, prawdopodobnie przez obniżenie glikemii oraz insulinemii na czczo. Efekt ten nie był znacząco upośledzony przez dodanie doustnie NETA czy dydrogesteronu [47]. Niestety dodanie do terapii MPA powodowało wyraźne zmniejszenie korzystnego wpływu estrogenoterapii na gospodarkę węglowodanową [48].

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że stosowanie estrogenoterapii bez wstawki gestagenowej – niezależnie od drogi podania – nie wpływa negatywnie na metabolizm węglowodanów, natomiast w przypadku terapii złożonej hormonoterapia przezskórna jest korzystniejsza [49]. Te obserwacje potwierdziło badanie szwedzkie, w którym wykazano najkorzystniejszy wpływ preparatu E<sub>2</sub>/NETA na gospodarkę lipidową, węglowodanową i parametry koagulologiczne, a nieco mniej korzystny w momencie zastosowania jako wstawki gestagennej MP lub dydrogesteronu [50].

Ważnym elementem w okresie stosowania HTZ jest również zwrócenie uwagi na jej wpływ na masę ciała pacjentki. Jak wiadomo, otyłość centralna jest związana z insulinoopornością [51]. Badania nad wpływem HTZ na gromadzenie tkanki tłuszczowej nie są jednoznaczne. Badania Fineberga wykazały, że krótkotrwałe stosowanie HTZ ma działanie zapobiegające gromadzeniu tkanki tłuszczowej, czego nie obserwuje się przy długotrwałym stosowaniu tego leczenia [48]. W trakcie hormonoterapii w grupie otyłych pacjentek chorych na cukrzycę typu 2 w okresie po menopauzie zanotowano zmniejszenie współczynnika talia–biodro (*waist-hip ratio* – WHR), natomiast nie wykazano zmniejszenia całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej [51].

## Podsumowanie

Aktualny stan wiedzy dowodzi, że cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do stosowania HTZ. Dostępne badania wykazały brak jej negatywnego wpływu na kontrolę glikemii, a wręcz wskazują one nie tylko na

jej korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, lecz również większości preparatów na profil lipidowy pacjentek. Najkorzystniejszy efekt metaboliczny wydaje się mieć terapia transdermalna z zastosowaniem naturalnego progesteronu lub noretysteronu.

Stosowanie HTZ nie wpływa prawdopodobnie korzystnie na profilaktykę jak i leczenie choroby wieńcowej i należy o tym informować pacjentki przed rozpoczęciem terapii.

Nie zwalnia to lekarzy z przepisywania tej formy terapii w przypadku stwierdzenia u pacjentki chorej na cukrzycę objawów menopauzalnych bądź ryzyka osteoporozy, bowiem potencjalne negatywne skutki jak i korzyści tej formy terapii są zbliżone do efektów uzyskanych w grupach zdrowych pacjentek. Należy jednak, jak zawsze przy wyborze metody leczenia, zastosować najbezpieczniejszą dla danej pacjentki formę terapii.

## Piśmiennictwo

- WHO. Database of Systemic Reviews 2006: Issue 3 of Long term hormone therapy for perimenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3.
- British Medical Association (BMA) and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BMA/ Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London 1999; 38.
- Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol* 1997; 145: 614-9.
- Morrow LA, Halter JB. Treatment of the elderly with diabetes. In: Kahn CR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia 1994; 552-9.
- Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Diabetes Med* 1993; 16: 1241-7.
- Meneilly GS, Dawson K, Tessier D. Alterations in glucose metabolism in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1241-7.
- Shimizu M, Kawazu S, Tomono S, et al. Age-related alteration of pancreatic beta-cell function. Increased proinsulin and proinsulin-to-insulin molar ratio in elderly, but not in obese, subjects without glucose intolerance. *Diabetes Care* 1996; 19: 8-11.
- Silver AJ, Guillen CP, Kahl MJ, Morley JE. Effect of aging on body fat. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 211-3.
- Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion. *Diabetologia* 1980; 19: 475-81.
- Nielsen JH. Direct effect of gonadal and contraceptive steroids on insulin release from mouse pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105: 245-50.
- Samos LF, Roos BA. Diabetes mellitus in older persons. *Med Clin North Am* 1998; 82: 791-803.
- Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192-7.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S493-514.
- Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone Miner Res* 2001; 16: 958-65.
- Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 341-54.
- Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Public Health* 1997; 87: 443-5.
- Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 665-73.
- Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 345-416.
- The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized Trial. *Diabetologia* 2006; 49: 237-356.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. 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.
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
- Os I, Os A, Abdelnoor M, et al. Insulin sensitivity in women with coronary heart disease during hormone replacement therapy. *J Womens Health* 2005; 14: 137-45.
- Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1401-7.
- Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, et al. The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in american Indian postmenopausal women: the strong heart study. *Diabetes Care* 2002; 25: 500-4.
- Klein BE, Klein R, Moss SE. Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1984-7.
- Manning PJ, Sutherland WH, Allum AR, et al. HRT does not improve urinary albumin excretion in postmenopausal diabetic women. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60: 33-9.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65.
- Sattar N, McKenzie J, MacCuish AC, Jaap AJ. Hormone replacement therapy in type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Diabet Med* 1998; 15: 631-3.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-7.
- Manning PJ, Sutherland WH, Allum AR, et al. Effect of hormone replacement therapy on inflammation-sensitive proteins in post-menopausal women with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 847-52.
- Kaplan RC, Heckbert SR, Weiss NS, et al. Postmenopausal estrogens and risk of myocardial infarction in diabetic women. *Diabetes Care* 1998; 21: 1117-21.
- Dubuisson JT, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, et al. Association of hormone replacement therapy and carotid wall thickness in women with and without diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1790-6.
- Hayward CS, Samaras K, Campbell L, Kelly RP. Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2001; 14 (7 Pt 1): 699-703.
- Crespo CJ, Smit E, Snelling A, et al. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002; 25: 1675-80.
- Sun Z, Larson IA, Ordovas JM, et al. Effects of age, gender, and lifestyle factors on plasma apolipoprotein A-IV concentrations. *Atherosclerosis* 2000; 151: 381-8.
- Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 48-52.
- Sztejnznajd C, Silva ME, Nussbacher A, et al. Estrogen treatment improves arterial distensibility, fibrinolysis, and metabolic profile in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: 953-9.

40. Manwaring 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.
41. Scott AR, Dhindsa P, Forsyth J, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 16-22.
42. Cornu C, Mercier C, Ffrench P, et al. Postmenopause hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomized clinical trial. *Maturitas* 2000; 37: 95-104.
43. Perera M, Sattar N, Petrie JR, et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol metab* 2001; 86: 1140-3.
44. 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: 157-64.
45. Araújo DA, Farias ML, Andrade AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric* 2002; 5: 286-92.
46. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999; 354: 487-8.
47. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8.
48. Fineberg SE. Glycaemic control and hormone replacement therapy: implications of the Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention (PEPI) study. *Drugs Aging* 2000; 17: 453-61.
49. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, et al. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 2000; 49: 742-7.
50. Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, et al. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2004; 11: 549-55.
51. Sites CK, Calles-Escandón J, Brochu M, et al. Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000; 73: 61-5.