

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, εμμηνόπαυση και ορμονική υποκατάσταση

Ι.Α. Κυριαζής¹
Δ. Μενδρινός¹
Ν.Ι. Καμπάς²

Περίληψη

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δύναται να ανακουφίσει τα συμπτώματα καθώς και να εμποδίσει την ανάπτυξη υψηλού κινδύνου οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μελέτες επιβεβαιώνουν την ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων όχι μόνο στον μεταβολισμό των λιπιδίων αλλά και υδατανθράκων στις μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες. Είναι πολύ πιθανό, οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 να αποκομίζουν ιδιαίτερα οφέλη από τη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης βελτιώνοντας μεν το καρδιαγγειακό και γλυκαιμικό προφίλ, σταθμίζοντας δε όμως τον πιθανό κίνδυνο με το αναμενόμενο όφελος αυτής της θεραπείας.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος με ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό. Σχετίζεται σημαντικά με την κεντρική παχυσαρκία καθώς και με την αύξηση της ηλικίας. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, που προκαλεί ο ΣΔ, έχουν ως αποτέλεσμα διαμέσου διαφόρων παθοφυσιολογικών διαδικασιών (γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία ενδοθηλίου κ.λπ.) τη δημιουργία μικρο- και μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών. Οι τελευταίες είναι εξαιρετικά σημαντικές καθώς αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών ατόμων παγκοσμίως. Ο σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται ότι αναστέλλει την καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων στην αναπαραγωγική λειτουργία αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Πράγματι στην ομάδα αυτή των γυναικών οι συχνότερες αιτίες θανάτου είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο^{1,2}.

Από συγκλίνοντα δεδομένα φαίνεται ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 75% των θανάτων διαβητικών τύπου II και το 35% των θανάτων διαβητικών τύπου 1. Αξιόπιστες εξάλλου μελέτες δείχνουν σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιο για τους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες συγκριτικά με υγιή πληθυσμό. Φαίνεται ότι ιδίως στις διαβητικές γυναίκες τα στεφανιογραφικά ευρήματα της στεφανιαίας νόσου προηγούνται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κατά

¹ Ιατρείο Διαβήτη & Παχυσαρκίας
Γ.Ν. Κορίνθου

² Μαιευτικού-Γυναικολογικού
Τμήματος Γ.Ν. Κορίνθου

5-7 έτη συγκριτικά με αντίστοιχες μη διαβητικές γυναίκες και παρουσιάζουν πλέον επιβαρυσμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Συγκριτικά δε με τους διαβητικούς άνδρες οι συγκρίσιμης ηλικίας διαβητικές γυναίκες παρουσιάζουν ίδια αγγειογραφική βαρύτητα στεφανιαίας νόσου αμέσως πριν αλλά και μετά την ηλικία των 50-55 ετών (ηλικία εμμηνόπαυσης για τις γυναίκες)³.

1. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί συσχέτισης εμμηνόπαυσης, σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακού συστήματος;

Η εμμηνόπαυση σηματοδοτεί τη γενετικά προγραμματισμένη απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας και ως εκ τούτου το τέλος της εμμηνουρύσεως. Είναι δε ο τελικός σταθμός της χρονικής περιόδου η οποία προηγείται και καλείται περιεμμηνόπαυση ή κλιμακτήριος κατά την οποία έχουμε τη μετάβαση από την αναπαραγωγική στη μη αναπαραγωγική περίοδο της ζωής της γυναίκας.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης για τον ελληνικό πληθυσμό είναι 48 έτη και 7 μήνες, κατά μέσο όρο τρία έτη νωρίτερα σε σχέση με την αντίστοιχη ηλικία των Αμερικανίδων, 51 έτη⁴⁻⁶.

Η εμμηνοπαυσιακή γυναίκα έχει αυξημένη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με τις γυναίκες οι οποίες έχουν ακόμη λειτουργικές ωοθήκες. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι για την αυξημένη αυτή συχνότητα των ανωτέρω νοσημάτων ενοχοποιούνται οι αλλαγές των ορμονών του φύλου και κυρίως η έλλειψη των οιστρογόνων που είναι χαρακτηριστικό της ανωτέρω περιόδου.

Αν και οι αλλαγές αυτές των ορμονών του φύλου δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν σημαίνοντα ρόλο στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 2, εντούτοις επηρεάζουν έμμεσα την εμφάνισή του επιφέροντας αλλαγές σε άλλους μεταβολικούς παράγοντες.

Οι αλλαγές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων είναι αποτέλεσμα τόσο της ηλικίας, όσο και της ίδιας της εμμηνόπαυσης. Πράγματι η μείωση των οιστρογόνων με την παράλληλη αύξηση των ανδρογόνων, την αύξηση του σωματικού βάρους και η ταυτόχρονη αλλαγή της κατανομής του λίπους οδηγούν στην ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, στην ελάττωση της εκκριτικής απάντησης του β-κυττάρου σε ένα γλυκαιμικό ερέθισμα και σε μείωση του ρυθμού μεταβολικής κάθαρσης της ινσουλίνης. Όλες αυτές οι μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερινσουλιναϊμίας και δυσλιπιδαιμίας με

μείωση των επιπέδων της HDL και κυρίως της HDL2 υποομάδας και αύξηση των απολιποπρωτεϊνών απο-A, απο-B.

Συνεπώς η εμμηνόπαυση φαίνεται να συνδέεται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (υπερινσουλιναϊμία και ελάττωση της έκκρισης της ινσουλίνης)⁷⁻⁹.

Οι ορμονικές διαταραχές που κυρίως χαρακτηρίζουν την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο επηρεάζουν τη ρύθμιση, τη φυσική πορεία και τις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη στις γυναίκες. Η αρτηριοσκλήρυνση συμβαίνει συχνότερα και νωρίτερα. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συνυπάρχει, συνήθως, με άλλους παράγοντες υπεύθυνους για την πρόκληση αρτηριοσκλήρυνσης και στεφανιαίας νόσου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία και η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων του αίματος¹⁰⁻¹⁴.

Η περιεμμηνοπαυσιακή περίοδος λοιπόν χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας (στεροειδογένεση) και η γυναίκα οδηγείται τελικά σε ανεπάρκεια προγεστερόνης και οιστρογόνων (εμμηνόπαυση). Φαίνεται ότι αρχικά διαταράσσεται (μειώνεται) η παραγωγή προγεστερόνης με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου, κάτι που πέρα από τις διαταραχές του τύπου και της συχνότητας του εμμηνορυσιακού κύκλου οδηγεί και σε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (λόγω μιας σχετικής «περίσσειας» οιστρογόνων). Τέλος μειώνονται και τα οιστρογόνα που ως γνωστόν αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών –και κυρίως του ήπατος– στην ινσουλίνη, περιορίζοντας έτσι τα «ευεργετικά» αποτελέσματα της προγεστερονικής ανεπάρκειας.

Ως εκ τούτου η προοδευτική ελάττωση έχει αντίθετη δράση μειώνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Πρέπει επίσης να τονίσουμε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται σημαντικός παράγων προαγωγός της αρτηριοσκλήρυνσης.

2. Ποιοι είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου στην εμμηνοπαυσιακή γυναίκα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2;

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί το πλέον γνωστό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων και κυρίως στεφανιαίας νόσου¹⁶.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελούν τις συχνότερες αιτίες

θανάτου μεταξύ διαβητικών γυναικών¹⁶. Ο δε κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι τριπλάσιος σε αυτόν τον πληθυσμό σε σχέση με τις μη-διαβητικές γυναίκες^{17,18}. Τα ανωτέρω επιβεβαιώθηκαν και στη μελέτη του Framingham, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας η διαβητική γυναίκα παρουσιάζει διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τη μη-διαβητική να προσβληθεί από έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη καθώς επίσης και ξαφνικό θάνατο¹⁷.

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη. Μεταξύ των παραγόντων αυτών έχουμε: δυσλειτουργία ενδοθηλίου, αύξηση του αγγειακού οξειδωτικού στρες, διαταραχές των αιμοπεταλίων, της πήκτικότητας, ινωδολύσης και των λιποπρωτεϊνών¹⁶.

Μεταξύ των ανωτέρω παραγόντων οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών φαίνεται να έχουν εξέχοντα ρόλο. Η οξειδωτική μετατροπή των LDL αυξάνεται λόγω της υπεργλυκαιμίας και της τριγλυκεριδίας²⁰.

Στον διαβήτη η υπερτριγλυκεριδαίμια οφείλεται εν μέρει στην ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης καθώς επίσης στην αυξημένη παραγωγή των VLDL, λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, καθώς επίσης στην αυξημένη συσσώρευση χυλομικρών και υπολειμμάτων, πιθανόν λόγω κορεσμού της ήδη ανεπαρκούς λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από τις VLDL. Οι οξειδωτικές LDL παρουσιάζουν κυτταροτοξικότητα στο ενδοθήλιο και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και συμβάλλουν κατά αυτόν τον τρόπο στην αθηρογόνο διεργασία²⁰.

Στην υπεργλυκαιμία αυξάνει την μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των λιποπρωτεϊνών. Η γλυκοζυλίωση των LDL μειώνει τη δυνατότητα αναγνώρισης και συνεπώς της πρόσληψής τους από τον αντί-

στοιχο ηπατικό υποδοχέα και ως εκ τούτου έχουμε μειωμένο καταβολισμό, παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής και υπερλιπιδαιμία. Η μειωμένη πρόσληψη αυξάνει με τη σειρά της το οξειδωτικό στρες και επιταχύνει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Επίσης αυξάνει τη δημιουργία θρόμβων, ενώ αντίθετα μειώνει τη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού¹⁶.

Αντίθετα η γλυκοζυλίωση της HDL αυξάνει την κάθαρσή της και μειώνει το χρόνο ημίσειας ζωής.

3. Ποιος είναι ο ρόλος των ορμονών στην αθηροσκλήρυνση;

Τα δεδομένα αφορούν στο μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρήσεις από την εξωγενή χορήγηση των ορμονών και κυρίως των οιστρογόνων.

Ο κίνδυνος αθηροσκλήρυνσης και στεφανιαίας νόσου είναι χαμηλός στην προεμμηνόπαυσιακή γυναίκα, αυξάνεται στην εμμηνόπαυση και φαίνεται να μειώνεται τουλάχιστον με τη χορήγηση μόνο οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση²²⁻²⁴. Η καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων εκφράζεται σε διάφορα επίπεδα τα οποία χωρίζονται σε έμμεσα και άμεσα γονιδιακής εξάρτησης. Τα επίπεδα αυτά αφορούν όχι μόνο τη δράση τους στις λιποπρωτεΐνες αλλά και το αγγειακό τοίχωμα. Επιδρούν άμεσα στο αρτηριακό τοίχωμα και στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας με την αύξηση της παραγωγής της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης. Οι δύο αυτές ουσίες είναι από τις σημαντικότερες αγγειοδιασταλτικές ουσίες που παράγει το ενδοθήλιο.

Μειώνουν επίσης τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στον

Η αγγειοπλαστική δράση των οιστρογόνων

Έμμεση δράση	Άμεση δράση	
	Γονιδιακή	Μη γονιδιακή
<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση της HDL χοληστερόλης • Αύξηση των apo-A1 • Μείωση της LDL • Μείωση της Lp(a) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση της καρδιαγγειακής παραγωγής NO • Μείωση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης λείων μυϊκών κυττάρων • Αυξημένος πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών κυττάρων – αγγειογένεση 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη παραγωγή από τα αιμοπετάλια των NO και προστακυκλίνης και συνεπώς μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων • Αυξημένη παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ως εκ τούτου αγγειοδιαστολή και αναστολή αθηρογένεσης • Αναστέλλει τη ροή ιόντων ασβεστίου και ενεργοποιεί τη δίοδο του καλίου

έσω χιτώνα αναστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Μειώνουν τη συγγέντρωση της ενδοθηλίνης-1, ισχυρού αγγειοσπαστικού παράγοντα.

Η προγεστερόνη, αντίθετα, φαίνεται να έχει μια ανταγωνιστική δράση με τα οιστρογόνα στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Πράγματι μειώνουν την παραγωγή των VLDL, την απομάκρυνση των υπολειμμάτων, μειώνουν τη δραστικότητα του LDL υποδοχέα με αύξηση των LDL-C σε μερικές περιπτώσεις, καθώς επίσης επιφέρουν αύξηση της δραστικότητας της ηπατικής λιπάσης με ταυτόχρονη μείωση της HDL. Ενισχύουν επίσης τις οξειδωτικές βλάβες των LDL. Αντιοιστρογονική δράση των προγεσταγόνων παρατηρείται επίσης στα επίπεδα του πλάσματος της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του ινωδογόνου²⁸⁻³¹.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention trial), η αρνητική επίπτωση στο λιπιδαιμικό προφίλ εξαρτάται από τον τύπο του προγεσταγόνου. Η φυσική προγεστερόνη (utrogestan, crinone) φαίνεται να έχει τις λιγότερες αρνητικές επιπτώσεις πάνω στις λιποπρωτεΐνες, στους παράγοντες πήξης και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε σχέση με την οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη (provera, farglutal), 2.5 mg ημερησίως συνεχώς ή 10 mg ημερησίως σε κυκλική δοσολογία.

4. Ποια είναι η θέση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT, Hormone Replacement Therapy) στη διαβητική γυναίκα;

Οι διαβητικές γυναίκες λαμβάνουν λιγότερο συχνά θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σχέση με τις μη-διαβητικές γυναίκες. Οι αιτίες της αποφυγής αυτής δεν είναι τόσο ξεκάθαρες αν και πιστεύεται ότι οφείλεται στις πιθανές διαταραχές οι οποίες αφορούν τον έλεγχο του σακχάρου, τις λιποπρωτεΐνες, την αρτηριακή υπέρταση, το βάρος και κυρίως τον κίνδυνο του καρκίνου.

Τα αποτελέσματα της ορμονοθεραπείας όσον αφορά τη ρύθμιση του σακχάρου στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου II είναι αντικρουόμενα. Η χορήγηση μόνο οιστρογόνων [17β-οιστραδιόλης] σε ορισμένες μελέτες είχε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με μείωση των τιμών της γλυκόζης νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)^{15,38}.

Αντίθετα σε άλλη μελέτη δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές του γλυκαιμικού ελέγχου και των τιμών της ινσουλίνης νηστεως³⁹.

Τα διαδερμικά σκευάσματα οιστρογόνων δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα της HbA1c. Όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη έχουν δώσει αμφίβολα αποτελέσματα καθώς σε μερικές αναφορές έχουν βελτιώσει την ευαισθησία ενώ σε άλλες δεν φαίνεται να την επηρεάζουν.

Η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου [17β-οιστραδιόλης] και προγεστερόνη [νορεθιστερόνη] διακεκομμένη ή σε συνεχή χορήγηση δεν δημιουργεί αρνητική επίπτωση στον έλεγχο της γλυκαιμίας, αρνητικοποιεί όμως τη βελτίωση που είχαμε με την 17β-οιστραδιόλη σε μονοθεραπεία χωρίς προγεστερόνη^{39,44-46}.

Η χορήγηση των οιστρογόνων μπορεί να αναστρέψει τις περισσότερες από τις ανωτέρω παρενέργειες, αλλά μπορεί να επιδεινώσει την υπερτριγλυκεριδαμία και την αύξηση των apoA1. Η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ μπορεί να διαφοροποιηθεί από την προσθήκη του προγεσταγόνου^{7,48-51}.

Πρέπει να τονίσουμε εδώ ότι η υπερτριγλυκεριδαμία δεν είναι αντένδειξη στη χρήση HRT στις διαβητικές γυναίκες. Επιβάλλεται όμως να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πριν την έναρξη της θεραπείας. Ως γνωστό στις περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη τύπου II και στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου έχουμε αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL-χοληστερόλης και αύξηση των μικρών-πυκνών LDL^{52,53}.

Όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πριν την έναρξη της αγωγής είναι 300 mg/dL (περίπου 3.4 mmol/L), η χορήγηση των οιστρογόνων μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση αυτών σε τοξικά για το πάγκρεας επίπεδα, ήτοι μεγαλύτερα των 1,000 mg/dL (8.86 mmol/L). Σε αυτές τις περιπτώσεις φρόνιμο θα ήταν όχι η διακοπή της οιστρογονοθεραπείας αλλά η αλλαγή του τρόπου χορήγησης, ήτοι το πέρας σε διαδερμικά σκευάσματα τα οποία ως γνωστό, λόγω της αποφυγής της ηπατικής οδού, δεν φαίνεται να αυξάνουν τα τριγλυκερίδια³⁹.

Η χορήγηση της 17β-οιστραδιόλης 2 mg ημερησίως μαζί με 1 mg νορεθιστερόνη καθημερινά μείωσε τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL αλλά και της HDL-χοληστερόλης. Αντίθετα χορηγώντας 1 mg ημερησίως 17β-οιστραδιόλης, σε συνδυασμό με συνεχή χορήγηση 0.5 mg νορεθιστερόνης, μείωσε τη συνολική και LDL-χοληστερόλη χωρίς να αλλάξει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Σήμερα η δυσπιστία αυτή είναι σαφώς αυξημένη μετά τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών HERS (Heart and Estrogen/Progestin Repla-

cement Study, μελέτη δευτερογενούς παρέμβασης) και κυρίως του WHI (Women's Health Institute, μελέτη πρωτογενούς παρέμβασης), στις οποίες βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος διηθητικού καρκίνου του μαστού και καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από συνεχή λήψη συζευγμένων οιστρογόνων και μεδροξυπρογεστερόνης^{21,32,76}.

Στις διαβητικές γυναίκες οι φόβοι για διαταραχές της ρύθμισης του σακχάρου αρχίζουν πριν την εμμηνόπαυση καθότι πολλές φορές έχουμε διαφοροποιήσεις του σακχάρου κατά την έμμηνο ρύση. Σύμφωνα με πολλούς συγγραφείς παρατηρούνται κυκλικές αλλαγές των επιπέδων της γλυκόζης και των αναγκών σε ινσουλίνη κατά τη διάρκεια εμμηνόρροιακού κύκλου³³⁻³⁵.

Επίσης, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι διαταραχές ανοχής στη γλυκόζη καθώς επίσης η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (ινσουλινοαντοχή) παρατηρείται συχνότερα κατά την εμμηνόπαυση. Οι διαταραχές αυτές, σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς, οφείλονται κυρίως στο γήρας αυτό καθαυτό παρά στην ορμονική ανεπάρκεια³⁶.

Στο ανώτερο συμπέρασμα κατέληξε και η ομάδα μελέτης του Framingham, σύμφωνα με την οποία οι τιμές της γλυκόζης νήστεως και μετά φόρτιση δεν διαφέρουν στην ομάδα των προεμμηνόπαυσιακών γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική εμμηνόπαυση σε σχέση με τις αντίστοιχες οι οποίες είχαν φυσιολογικό κύκλο. Συνεπώς ο παράγων που καθόρισε σε αυτήν τη μελέτη τη ρύθμιση του σακχάρου δεν ήταν η παρουσία ή όχι των ωοθηκών αλλά η ηλικία των ασθενών³⁷.

5. Υπάρχει ορμονική καρδιοπροστασία σήμερα;

Ο μεγαλύτερος ενθουσιασμός για την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, HRT, αφορούσε στην πιθανή καρδιοπροστατευτική του δράση. Περισσότερες από 40 επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων 30 χρόνων υποστήριζαν ότι η γυναίκα η οποία λαμβάνει οιστρογόνα έχει 30 με 50% μικρότερο κίνδυνο να προσβληθεί από στεφανιαία νόσο σε σχέση με τις γυναίκες οι οποίες δεν ελάμβαναν οιστρογόνα⁵⁴⁻⁵⁵.

Η θετική συσχέτιση των οιστρογόνων με την καρδιοπροστασία έχει τη βιολογική της εξήγηση καθότι σε αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες έχει τεκμηριωθεί επαρκώς ότι η χορήγηση οιστρογόνων μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης κατά 10-15 % και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη κατά 7-8 %, αλλαγές οι οποίες ως γνωστόν συμβάλλουν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύ-

νου^{21,30,50,56}.

Εκτός από τη δράση τους στις LDL και HDL λιποπρωτεΐνες, μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a) λιποπρωτεΐνης, αναστέλλουν την οξειδωση των LDL, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνουν το ινωδογόνο και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Οι παραπάνω αλλαγές συμβάλλουν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου^{51,57-67}.

Επίσης η χορήγηση των οιστρογόνων μειώνει τα επίπεδα της E-Σελεκτίνης καθώς επίσης των αγγειακών και μεσοκυτταρικών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1), μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη φλεγμονώδη αντίδραση στην ενδοθηλιακή βλάβη^{68,69}.

Εκτός όμως από την θετική δράση, δυστυχώς παρουσιάζουν και επιβλαβή δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα καθότι αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, παρουσιάζουν προθρομβωτική δράση καθότι αυξάνουν τα επίπεδα του παράγοντα VII, τα τμήματα 1 και 2 της προθρομβίνης και το ινωπεπίδιο A. Τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μπορούν να παράγουν μικρές-πυκνές LDL οι οποίες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην οξειδωση (Ox-LDL)^{68,70-72}.

Η προθρομβωτική δράση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Εκτός από την προθρομβωτική δράση τα οιστρογόνα αυξάνουν και τα επίπεδα της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης ή CRP. Η ανωτέρω είναι η κύρια πρωτεΐνη οξειάς φάσης της φλεγμονής και η αύξησή της θεωρείται προγνωστικός δείκτης μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου σε φαινομενικά υγιείς γυναίκες καθώς επίσης σε άτομα με ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου⁷³⁻⁷⁵. Για αρκετά χρόνια πιστεύαμε, σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, observational studies, ότι τα οιστρογόνα ασκούν, πέραν από τη θετική δράση στο οστό, και καρδιοπροστατευτική δράση. Ως εκ τούτου τα φάρμακα αυτά χορηγούντο για πρόληψη (αρχική και δευτερογενή) των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα κυρίως από τις μελέτες WHI και HERS I, II και από άλλες μικρότερες δεν επιβεβαίωσαν την καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων και συστήνουν την αποφυγή των ορμονικών σκευασμάτων με σκοπό την αρχική και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθότι μπορεί να βλάψουν παρά να ωφελήσουν^{21,32,77}.

Η μελέτη HERS I, II είναι δευτερογενούς παρέμβασης καθότι μελέτησε γυναίκες με γνωστό ιστορικό καρδιακής νόσου, ενώ αντίθετα η WHI είναι πρωτογενούς παρέμβασης, συνεπώς αφορά υγιή πληθυσμό και μελετά την πιθανή αρχική πρόληψη στεφανιαίας νόσου από τη χορήγηση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης^{21,32,77}.

Σε αναδρομική μελέτη της Katherine M Newton και συν., η οποία δημοσιεύτηκε τον Οκτώβρη του 2003, φαίνεται ότι η χορήγηση οιστρογόνων με ή χωρίς προγεσταγόνο σε γυναίκες σε ΣΔ τύπου II μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁷⁹.

Φυσικά τα οφέλη από αυτήν την ανακοίνωση –τα οποία είναι τα ίδια με τις υπόλοιπες μελέτες παρατήρησης– δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν την τελική αντίληψη που έχει κατασταλάξει από τα συμπεράσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και κυρίως αυτά της WHI.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στις γυναίκες αυτές δεν είναι μια εύκολη υπόθεση. Η χορηγούμενη ουσία, η δόση, το σχήμα και η οδός χορήγησης του οιστρογόνου έχουν σημαντικό ρόλο.

Στη διαβητική γυναίκα φαίνεται ότι η διαδερμική (TTS) χορήγηση οιστρογόνων πλεονεκτεί έναντι της per os. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, τα οποία λόγω του μεταβολικού συνδρόμου είναι αυξημένα, δεν φαίνεται να αυξάνονται επιπλέον από τη διαδερμική οδό⁸⁰.

Ωστόσο η διαδερμική οδός μειώνει τα οφέλη της per os πάνω στην ινωδύλωση και στη λειτουργία του ενδοθηλίου καθότι αποφεύγοντας τον ηπατικό μεταβολισμό μειώνονται αυτομάτως και οι παράγοντες οι οποίοι εκλύονται από το ήπαρ και παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μείωση του ινωδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και στην αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

Η διαδερμική οδός, επίσης, δεν φαίνεται να έχει τη θετική δράση πάνω στις λιποπρωτεΐνες. Στα άτομα με ΣΔ τύπο II και με γνωστές διαταραχές της αιμόστασης καθώς επίσης σε καπνίστριες φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγεται η χορήγηση ορμονοθεραπείας.

Όπως βλέπουμε, υπάρχουν ορισμένα σημαντικά στοιχεία που πρέπει να τονίσουμε για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε πώς από την καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων περάσαμε στην αντίθετη θεώρηση, την επιβλαβή δράση. Πώς δηλαδή από τα θετικά μηνύματα επί 30 και πλέον χρόνια των μελετών παρατήρησης, observa-

tional studies, φτάσαμε στην αρνητική θεώρηση των τελευταίων trials HERS και WHI.

Η πρώτη διαφορά μεταξύ μελετών παρατήρησης, Observational study [OS], και των Trials είναι η ηλικία των γυναικών που έλαβαν μέρος.

Στις μελέτες παρατήρησης, οι γυναίκες ήταν άτομα της καθημερινής κλινικής πρακτικής, συνεπώς νεότερα τα οποία άρχισαν τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε νεαρότερη ηλικία. Συνεπώς είναι πολύ πιθανόν να έχουν ελάχιστες αθηροσκληρωτικές βλάβες οι οποίες χαρακτηρίζονται σε αυτήν τη φάση από τις λιπώδεις ραβδώσεις και ελάχιστες στενωτικές βλάβες⁸².

Τα ανωτέρω έρχονται σε πλήρη αντίθεση με τον πληθυσμό της HERS, ο οποίος εκ προοιμίου είχε εμφανή στεφανιαία νόσο πριν την έναρξη της HRT με μέση ηλικία ασθενών τα 67 έτη και με 18 έτη εμμηνόπαυση. Παρόμοια η μέση ηλικία των γυναικών στην έναρξη της μελέτης WHI ήταν τα 63 έτη.

Ως εκ τούτου η διαφορά των ηλικιών στις ανωτέρω μελέτες φαίνεται να σχετίζεται με την πορεία της αθηροσκληρωτικής διεργασίας και η έκβαση της HRT εξαρτάται από τον βαθμό της βλάβης τη χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής. Συνεπώς όσο πιο επιβαρυνμένα είναι τα τοιχώματα των αγγείων τόσο περισσότερο δυσμενής είναι η έκβαση μετά τη χορήγηση των οιστρογόνων.

Σε ηλικία 35 ετών η πλειονότητα των γυναικών έχει μόνο τις λιπώδεις ραβδώσεις ή ελάχιστες αθηροσκληρωτικές πλάκες⁸². Η δεκαετία 45-55 είναι καθοριστικής σημασίας καθότι παρατηρείται έλλειψη οιστρογόνων και είναι η χρονική στιγμή της ενεργούς επέκτασης της αθηρογόνου διεργασίας⁸³.

Στις γυναίκες με μέση ηλικία 65 έτη έχει αρχίσει η διεργασία της επιπλεγμένης αθηροσκληρωτικής πλάκας με νέκρωση, ασβέσωση, φλεγμονώδη αντίδραση, νεο-αγγειοποίηση και μερικές φορές σχηματίζονται ρήξεις ή εξελκώσεις, η λεγόμενη ασταθής πλάκα.

Στην κλινική πράξη η αναστολή της πορείας από την επιπλεγμένη πλάκα στην κλινική συμπτωματολογία καλείται πρωτογενής ή πρωταρχική πρόληψη. Για να μπορέσουν τα οιστρογόνα να δράσουν καρδιοπροστατευτικά, συνεπώς αναστέλλοντας τη διαδικασία της αθηρογόνου διεργασίας, πρέπει να χορηγηθούν στο στάδιο της ανεπιπλεγμένης αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Με το πέρασμα από την ανεπιπλεγμένη στην επιπλεγμένη αρτηριακή πλάκα φαίνεται ότι μειώνε-

ται και ο αριθμός των οιστρογονικών υποδοχέων [ERs] στο τοίχωμα των αθηροσκληρωτικών αρτηριών. Η μείωση αυτή των υποδοχέων με την πρόοδο της βλάβης έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της οιστρογονικής προστασίας σε αυτές τις ηλικίες με προχωρημένη αθηροσκληρώση.^{84,85}

Στα ηλικιωμένα άτομα με προχωρημένη αθηροσκληρωτική διεργασία τα οιστρογόνα έχουν μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα⁸⁶⁻⁸⁸.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι με την πάροδο της ηλικίας η αθηροσκληρωτική διεργασία δεν επιτρέπει τη θετική δράση των οιστρογόνων. Αυτά επιβεβαιώθηκαν στον άνθρωπο αλλά και σε πειραματικό επίπεδο. Σε πειραματόζωα [Cynomolgus Macaque Studies] με ευμεγέθεις αθηροσκληρωτικές πλάκες, συγκρινόμενες με αυτές των γυναικών ηλικίας 55-60 ετών, η χορήγηση οιστρογόνων δεν αναστέλλει την επιδείνωση της βλάβης⁸¹.

Εκ των ανωτέρω πρέπει να συμπεράνουμε ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης απαιτεί εξατομίκευση. Η πλέον αποτελεσματική και κατάλληλη μέθοδος είναι ο προσδιορισμός των σκοπών και στόχων της κάθε γυναίκας ξεχωριστά. Η χορήγηση ορμονοθεραπείας σε ηλικίες μικρότερες των 60 ετών και πλησίον της έναρξης της εμμηνόπαυσης με προϋπάρχουσα αγγειοκινητική συμπτωματολογία φαίνεται να έχει ευνοϊκή δράση παρά επιβλαβή τουλάχιστον στο καρδιαγγειακό.

Abstract

Kyriazis IA, Mendrinou D, Kambas NI. Diabetes mellitus type 2, menopause and hormone replacement therapy. Hellen Diabetol Chron 2009; 1: 39-48.

In healthy postmenopausal women, estrogen or hormone replacement therapy (ERT or HRT) can alleviate menopausal symptoms, prevent osteoporosis and may also protect against cardiovascular disease. In addition to improving lipid metabolism there are reports that estrogen also improves parameters regulating carbohydrate metabolism, including insulin resistance in healthy women. Therefore, it is likely that ERT would also benefit women with diabetes mellitus type II, not only in relieving menopausal symptoms but also in improving the metabolic abnormalities associated with diabetes and preventing cardiovascular disease, taking into consideration nevertheless the cost-effectiveness of this therapy.

Βιβλιογραφία

1. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated Risk of Cardiovascular

Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 15: 1129-34.

2. Manson JE, Spelsberg A. Risk modification in the diabetic patient. In *Prevention of Myocardial Infarction*. Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Ennekens CH, Eds. Oxford University Press, New York, 1996: 241-73.
3. Μελιδώνης Α. Διαβήτης και Στεφ. νόσος στο «Πρόληψη του Σακχ. Διαβήτη και των επιπλοκών του» Α. Μελιδώνη, Εκδ. Α Valdevil, 2001.
4. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350-6.
5. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34-40.
6. Adamopoulos DA, Karamertzanis M, Thomopoulos A, Pappa A, Koukkou E, Nicopoulou SC. Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause*, 2002; 9: 443-8.
7. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 312: 641-6.
8. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal Study of Risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 584-93.
9. Heckbert S, Kaplan R, Weiss N, Psaty B, Lin D, Furberg C, Starr J, Anderson G, Lacroix A. Risk or recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1709-13.
10. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24.
11. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes, the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24: 1144-50.
12. Cefalu W. The use of hormone replacement therapy in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 241-55.
13. Palin S, Kumar S, Sturdee D, Barnett A. Hormone replacement therapy for postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 187-93.
14. Manning P, Allum A, Jones S, Sutherland W, Williams S. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1772-6.
15. Andersson B, Mattisson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Björntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82: 2: 638-43.

16. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998; 158: 617-21.
17. Kanel WB. 1987 metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspectives from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-29.
18. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991; 265: 627-31.
19. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333-445.
20. Chisolm G, Irwin K, Penn M. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. *Diabetes*. 1992; 41: 61-6.
21. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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.
22. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
23. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
24. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
25. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9.
26. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-26.
27. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996; 10: 615-24.
28. Knopp RH, Zhu X-D, Lau L, Walden CE. Sex hormones and lipid interactions: Implications for cardiovascular disease in women. *The Endocrinologist* 1994; 4: 286-301.
29. Knopp RH. Estrogen, female gender, and heart disease. In: Topol E, *Textbook of Cardiovascular Medicine: Preventive Cardiology*. New York: Lippincott-Raven, 1997a; 195-218.
30. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
31. Zhu X-D, Bonet B, Knopp RH. 17 β -estradiol, progesterone and testosterone inversely modulate low-density lipoprotein oxidation and cytotoxicity in cultured placental trophoblast and macrophages *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 177: 196-209.
32. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
33. Walsh CH and Mallins JM. Menstruation and control of diabetes. *BMJ* 1977, 177-9.
34. Cawwod EHH, Bancroft Jand J, Steel JM. Perimenstrual symptoms in women with diabetes mellitus and relationship to diabetic control. *Diabetic Med* 1993; 10: 444-8.
35. Lunt H, Brown LJ. Self-reported changes in capillary glucose and insulin requirements during the menstrual cycle. *Diabetic Med* 1996; 13: 525-30.
36. Hjortland, MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study *Am J Epidemiol* 1976; 103: 304-11.
37. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 312: 641-6.
38. Brussaard HE, Gevers JA, Frolich M, Klufft C. and Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in post-menopausal women with NIDDM. *Diabetologica* 1997; 40: 843-9.
39. Owens D, Collins PB, Johnson A, Tomkin GH. Lipoproteins and low-dose estradiol replacement therapy in postmenopausal type 2 diabetic patients: the effects of norethisterone acetate. *Diabetic Med* 2000; 17: 308-15.
40. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects on low doses of transdermal 17 β -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women with NIDDM. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 260-1.
41. O'Sullivan AJ, Ho K.K.Y. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 80: 1783-8.
42. Anderson B, Mattsson L. The effect of transdermal estrogen replacement therapy on hyperandrogenicity and glucose homeostasis in post-menopausal women with NIDDM. *Acta Obstet. Gynecol Scand* 1999; 78: 260-1.
43. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestogen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2402-7.
44. Lutola H, Pyorala T, Loikkanen M. Effects of natural oestrogen/progesterone substitution on carbohydrate and lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1986; 8: 245-53.
45. Szekacs B, Vajo Z, Varro S, et al. Post menopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 1017-21.
46. Scott AR, Baxter M, Kerr D, Dhindsa P. Hormone repla-

- cement therapy with Kliofem in post-menopausal women with diabetes-metabolic effects after one year. *Diabetic Med* 1999; 16(Suppl. 1): 88.
47. *Spengler RF, Clarke EA, Woolever CA, Newman AM, Osborne RW.* Exogenous estrogens and endometrial cancer: a case-control study and assessment of potential biases. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 497-506.
 48. *Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH.* Post menopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. *J A Med Ass* 1989; 261: 2095-100.
 49. *Lobo RA.* Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 925-30.
 50. *Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM.* Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl Med* 1991; 325: 1196-204.
 51. *Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al.* Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
 52. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 53. *Sattar N, Jaap AJ, MacCuish AC.* Hormone replacement therapy and cardiovascular risk post-menopausal women with NIDDM. *Diabetic med* 1996; 13: 782-8.
 54. *Barrett-Connor E, Grady D.* Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
 55. *Grodstein F., manson JE, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ.* A prospective, observational study of post-menopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 933-41.
 56. *Darling, GM, Johns, JA, McCloud, PI, Davis, SR.* estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595-601.
 57. *Williams, JK, Adams, MR, Klopfenstein, HS.* Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-7.
 58. *Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW.* Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936-41.
 59. *Gilligan, DM, Quyyumi, AA, Cannon, RO III.* Effects of physiologic levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-51.
 60. *Collins, P, Rosano, GM, Sarrel, PM, et al.* 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not in men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30.
 61. *Venkov, CD, Rankin, AB, Vaughan, DE.* Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation* 1996; 94: 727-33.
 62. *McCrohon JA, Walters WA, Robinson JT, Turner L, Celer-majer DS.* Arterial reactivity is enhanced in genetic males taking high dose estrogens. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1432-6.
 63. *New G, Timmins KL, Duffy SJ, Meredith IT.* Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexual. *J Am Cardiol* 1997; 1437-44.
 64. *Massafra C, Buonocore G, Gioia D, Farina G.* Effects of estradiol and methoxyprogesterone-acetate treatment on erythrocyte antioxidant enzyme activities and malondialdehyde plasma levels in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 173-5.
 65. *Schwaery, GT, Vita, JA, Kearney, JF, et al.* Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol: Requirement of estradiol modification. *Circulation* 1997; 95: 1378-85.
 66. *Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, et al.* Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 563-8.
 67. *Salomaa V, Rasi V, Tuomilehto J, Myllyla G.* Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors: The FINRISK Hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1549-55.
 68. *Koh KK, Mincmoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO 3rd.* Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 683-90.
 69. *Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al.* Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in post-menopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 797-802.
 70. *Wakatsuki, A, Ikenoue, N, Okatani, Y, Fukaya, T.* Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 425-30.
 71. *Chae CU, Manson JE.* Postmenopausal hormone replacement therapy. In: Hennekens Ch, ed. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 399-414.
 72. *Skafar D, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR.* Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3913-8.
 73. *Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE.* Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
 74. *Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al.* Effect of postmenopausal hormone on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
 75. *Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW.* The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-8.

76. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N, HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
77. Rees M, Stevenson J. Primary prevention of coronary heart disease in women. *Menopause International* 2008; 14: 40-5.
78. Golden SH, Dobs AS, Ouyang P. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1289-95.
79. Newton KM, Lacroix AZ, Heckbert SR, Abraham L, McCulloch D, Barlow W. Estrogen therapy and the risk of cardiovascular events among women with type II diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2810-6.
80. Tilly-Kiesi M, Kahri I, Pyorala T, et al. Responses of HDL subclasses, Lp(A-I) and Lp(A-I:A-H) levels and lipolytic enzyme activities to continuous oral estrogen/progestin and transdermal estrogen with cyclic progestin regimens in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 129: 249-59.
81. Clarkson TB. The new conundrum: Do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 2002; 47(2): 61-8.
82. Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999; 281: 727-35.
83. McGill HC Jr, Stern NP. Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev*. 1979; 4: 157-242.
84. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 1501-10.
85. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Winhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc RES* 1999; 43: 985-91.
86. Koh KK, Kang MH, Jin DK, et al. Vascular effects of estrogen in type II diabetic postmenopausal women. *J AM Coll Cardiol* 2001; 38: 1409-15.
87. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955-61.
88. Campisi R, Nathan L, et al. Non invasive assessment of coronary microcirculatory function in post-menopausal women and effects of short-term and long-term of estrogen administration. *Circulation*. 2002; 104: 425-30.

Λέξεις-κλειδιά:

Εμμηνόπαυση
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Key-words:

Menopause
Diabetes mellitus type II
Hormone replacement therapy