



Reemplazo hormonal en la menopausia

Diabetes mellitus (DM), menopausia y reemplazo hormonal

Ma. Eugenia Garay-Sevilla, Sara Arellano, José Jorge Espinosa Campos

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas (trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas) caracterizadas por defectos en la secreción y la acción de la insulina, lo que conduce a hiperglucemía. Cuando ésta es crónica causa daño a largo plazo, con disfunción e insuficiencia de varios órganos tanto por microangiopatía principalmente en ojos, riñones y nervios, como por macroangiopatía, manifiesta en corazón y vasos sanguíneos.¹

La DM es un problema mundial de salud. Su proyección para el año 2025 será de más de 300 millones de personas afectadas. El mayor incremento será en los países en "vías de desarrollo", como México.² La prevalencia general aumentará hasta el 35% con cifras en los países desarrollados de 27% y de 48% en los países en vías de desarrollo. Hay mayor frecuencia de DM en mujeres que en hombres y en la población urbana respecto a la rural.

Un aspecto importante es la esperanza de vida, que en México era de 57 años en 1960 para las mujeres y en la actualidad es de 78 años;³ esto significa que mayor número de mujeres sobrepasarán la edad de la menopausia. La prevalencia de DM en nuestro país es de 8.5 a 10% para los 20 a 65 años de edad, y hasta 25% en mayores de 55 años. Para la población actual de 103 millones, entre 8 y 10 millones de mexicanos tiene este problema de salud. Bassol, refiere en este Consenso (Edad de la Menopausia en México) que de acuerdo al Censo del Año 2000, había 11.4 millones de mujeres entre 35 a 55 años de edad, es decir la etapa en que ocurre la perimenopausia, ya que en nuestro país la mediana de la edad de instalación de la menopausia es cercana a los 48.5 años.⁴

EL SÍNDROME METABÓLICO EN LA MENOPAUSIA

El la última década ha cobrado importancia, el llamado síndrome metabólico (SM) como predictor de en-

fermedad cardiovascular aterosclerótica. El SM es un conglomerado de factores de riesgo (FR) independientes, para aterosclerosis. De acuerdo a la definición del ATP III se diagnostica SM con tres o más de los siguientes FR: Obesidad, definida ya sea por IMC igual o mayor a 30 kg/M²/SC o por diámetro de cintura igual o mayor a 102 cm en el hombre y de 88 cm para la mujer, hipertensión arterial igual o mayor a 130/85, hipertrigliceridemia (igual o mayor a 150 mg/dL), colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) menor a 50 mg/dL y glucemia en ayuno igual o mayor a 110 mg/dL. Se propone que el trasfondo del SM es la resistencia a la insulina (RI). El SM indica un riesgo 2 a 4 veces mayor de enfermedad cardiovascular que el que confiere uno solo de los componentes. El SM está presente hasta en un 95% de los pacientes con DM, sea hombre o mujer⁵⁻⁹ y su prevalencia se incrementa en la transición a la menopausia y la postmenopausia.¹⁰ La aterosclerosis se presenta más temprano, y es más frecuente y severa en los pacientes con DM. El SM en un paciente con DM incrementa hasta 5 veces el riesgo cardiovascular. Sabemos que frecuencia de la aterosclerosis es mayor en el hombre que en la mujer, tiendiendo a igualarse después de la menopausia, lo que se atribuye a la pérdida del efecto protector de los estrógenos. Sin embargo, en la mujer premenopáusica con DM carece este efecto protector y la enfermedad cardiovascular es aún más frecuente que en los hombres con DM.¹¹

Es decir, en la mujer con DM, además de tratar de lograr índices de control metabólico con cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) menores al 7%, IMC cercano a 25 kg/M²/SC, circunferencia de cintura menor a 80 cm, triglicéridos menores a 150 mg/dL, HDL-C mayor a 50 mg/dL, presión arterial menor a 130/80 (S/D) que permiten disminuir la RI ¿Debemos indicar TRH para aliviar síntomas y mantener el "efecto protector estrogénico"?

LA EDAD EN LA MENOPAUSIA EN PACIENTES CON DIABETES

Se sabe que las pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 tienen retraso de la menarquía y mayor riesgo de irregularidades menstruales que las mujeres no diabéticas de edad similar. Más del 30% de ellas reportan amenorrea, polimenorrea u oligomenorrea, especialmente cuando la diabetes inició antes de la menarquía.¹² Estas pacientes tienen también mayor riesgo de embarazos con resultados adversos como abortos, mortinatos y anomalías congénitas.¹³ Sin embargo hay pocos estudios sobre el efecto de la diabetes sobre la edad de la menopausia. Respecto a la diabetes tipo 1, Dorman y cols¹⁴ reportan que la diabetes, especialmente de inicio antes de la menarquía, junto con la presencia de irregularidades menstruales y la ooforectomía son predictores de menopausia más temprana. De hecho en estas pacientes la diabetes reduce 6 años su vida reproductiva.

En nuestro medio, se ha estudiando el efecto de la diabetes tipo 2 y se encontró que la edad de instalación de la menopausia fue similar en grupos de pacientes diabéticas y no diabéticas.¹⁵ Esto se puede explicar porque el grupo de estudio tenía sólo 5 a 8 años desde el diagnóstico de diabetes, que podemos pensar es un tiempo insuficiente para observar un impacto sobre la función ovárica.

SÍNTOMAS EN LA MENOPAUSIA EN LA MUJER CON DIABETES MELLITUS

La frecuencia de los síntomas en la mujer menopáusica con y sin diabetes también se ha estudiado poco. En un estudio en la ciudad de León, se encontró tendencia a mayor frecuencia de los síntomas en la menopausia en las pacientes con diabetes.¹⁶ Sólo fue significativa la mayor frecuencia de depresión. Pero, notablemente, aunque el índice de masa corporal fue similar en los dos grupos, los perímetros abdominales fueron mayores en este grupo, es decir, hay mayor distribución central de la obesidad en las mujeres diabéticas. Esto lleva a la discusión sobre si la diabetes causa depresión, lo cual es comprensible, o si por el contrario la depresión causa diabetes, como sostienen algunos autores.¹⁷ En esta asociación está involucrado como un proceso intermedio la obesidad central. Por ejemplo se ha asociado la depresión con obesidad central en pacientes con diabetes tipo 1.¹⁸

EFFECTOS DE LA TRH SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y EL CONTROL GLUCÉMICO

Un tema importante es el efecto del tratamiento con TRH sobre la aparición de la diabetes. La información disponi-

ble es contradictoria. Un estudio en sección transversal en mujeres indoamericanas postmenopáusicas mostró que el reemplazo hormonal aumenta el riesgo de diabetes tipo 2.¹⁹ En cambio los estudios prospectivos aleatorizados muestran lo opuesto, por ejemplo en el estudio Women's Health Initiative (WHI), disminuyó la incidencia de diabetes (3.5% vs 4.2% del control, índice de riesgo de 0.79, 95% I.C. 0.67-0.93, p = 0.004) con el tratamiento combinado.²⁰ Otro ejemplo notable es el estudio HERS en mujeres con enfermedad coronaria, en el cual el tratamiento hormonal redujo la incidencia de diabetes 35%.

En cuanto al control glucémico, en un estudio en mujeres con sobrepeso y diabetes tipo 2, el tratamiento de reemplazo hormonal se asoció con reducción de la adiposidad central y mejoría del control glucémico y de los lípidos, sin deterioro del estado cardiovascular.²¹ Respecto al efecto de la TRH sobre la resistencia a la insulina, también hay información contradictoria. Por una parte un estudio no aleatorizado encontró que las mujeres que tomaban estrógenos solos o combinados con progestinas tenían más resistencia a la insulina que las no tratadas.^{22,23} Otro estudio muestra que el tratamiento con estrógenos y medroxiprogesterona reduce la sensibilidad a la insulina.²⁴ En cambio, el estudio de Rancho Bernardo reporta que los estrógenos son igual o más importantes que la testosterona para disminuir la resistencia a la insulina.²⁵ En un estudio más reciente de ese mismo programa encontró asociado el uso de TRH con cifras significativamente más bajas de glucosa de ayuno, así como niveles menores de proinsulina, en comparación con grupos de mujeres previamente o nunca usuarias de TRH.²⁶ Notablemente, el brazo de estrógenos más progestágeno del estudio WHI encontró que este tratamiento disminuyó la resistencia a la insulina, por cambio del índice HOMA-IR en -0.22, que apareció desde el primer año del tratamiento.²⁰ El estudio NHANES III reportó mejoría en el control glucémico, con glucemia, insulina y HbA1c inferiores comparados con el grupo sin tratamiento con TRH.²⁷ Lo mismo se reporta en el estudio de Mckenzie y cols.²⁸ Un estudio muy reciente que reporta también disminución de la glucemia de ayuno.²⁶

EFFECTO DE TRH SOBRE LOS LÍPIDOS

Es muy probable que el efecto benéfico de TRH en la enfermedad cardiovascular de mujeres postmenopáusicas se relacione con la mejoría de la dislipidemia y otros factores de riesgo para trombosis coronaria y función endotelial. Muchos estudios avalan lo anterior, por ejemplo el estradiol en parches cutáneos combinados con noretisterona, reduce en 8% el colesterol, los triglicéridos en 22%, el Factor VII en 16% y el Factor de von Willebrand en 22%. El efecto sobre Factor VII se atribuye a la acción de la noretisterona.²⁹

Crespo y cols encontraron resultados similares en el NHANES III en 2,786 mujeres con menopausia y dislipide-mia con o sin DM, de edad entre 40 a 74 años. Las mujeres que tomaron TRH tuvieron una disminución significativa en los niveles de colesterol no-HDL, fibrinógeno y ApoB, pero aumentó ApoA.³⁰

El trabajo de McKenzie, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en 50 mujeres postmenopáusicas, obesas y con DM, la administración de estradiol más no-retisterona, disminuyó LDL-C, Factor VII y la citosina proinflamatoria Interleucina 1.²⁷ Un estudio posterior encontró que el uso de TRH disminuye LDL, y aumenta colesterol-HDL y triglicéridos.²⁸

TRATAMIENTO CON TRH EN LA MUJER CON DIABETES

La deficiencia de estrógenos que resulta del agotamiento de folículos del ovario, causa síntomas desde la perimenopausia, que como se dijo antes tienden a ser mayores en las mujeres con diabetes. Por ello surge la pregunta de si la presencia de diabetes es una contraindicación para el uso de TRH. Ya se mencionó que los estudios más sólidos tienden a apoyar que el tratamiento hormonal mejora el control glucémico. Pero, ¿cuál es la interacción con la aparición de complicaciones cardiovasculares?

El efecto de los estrógenos solos o combinados con un progestágeno sobre los problemas cardiovasculares es discutido en este consenso por Campuzano (Terapia hormonal de reemplazo y enfermedades relacionadas con aterosclerosis). En particular para la paciente con diabetes, el estudio de Wolf y colaboradores (NHANES I) incluyó 7.6% de mujeres con DM de un total de 1,944, y mostró que el tratamiento con estrógenos conjugados disminuye 34% el riesgo de mortalidad cardiovascular, aunque los autores no hacen conclusiones específicas sobre el grupo con DM.³⁰ El Nurses' Health Study (NHS), con seguimiento a 10 años, reportado en 1991 incluyó 48,470 mujeres postmenopáusicas, y solamente 10% de ellas tenía DM. Se encontró disminución de casi 50% de riesgo con un riesgo relativo de 0.05 para las mujeres tomando estrógenos contra un 0.91 para aquellas sin estrógenos; nuevamente, los autores no hacen comentarios específicos al grupo con DM.³¹ El reporte de 1996 del mismo estudio NHS con 11% de mujeres con DM, la TRH combinada no disminuyó el efecto cardioprotector de la TRH sola; el RR ajustado a la edad fue de 0.45 para la TRH sola y 0.22 para TRH combinada. El efecto protector fue similar en todos los grupos, incluyendo el de DM.³² El estudio GHC de Newton en 1997, incluyó 726 mujeres de las cuales el 20% tenía DM e historia previa de infarto del miocardio (IM); el RR para reinfarto ajustado por edad fue de 0.64 para el grupo con TRH incluyendo a las mujeres con DM.³³

El estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) del NHS reportado en 2001, con un seguimiento de 20 años (1976-1996), incluyó pacientes con infarto del miocardio previo. Del grupo con DM, el 19.1% nunca había recibido TRH, 13.6% lo estaba recibiendo y el 18.7% tuvo tratamiento previo. El RR ajustado por edad, para un segundo infarto fue del 0.56 para el grupo que tomaba TRH y disminuyó a 0.38 en el segundo año de tratamiento. Los autores refieren que el efecto benéfico, en esta intervención secundaria con TRH, se observa cuando se administra por más de dos años.³⁴

El estudio WHI, ha sido tratado en otras partes de este consenso. En este punto es importante señalar que en la rama de estrógeno más progestina el 70% tenían obesidad y el 4.4% recibía tratamiento para diabetes. En relación a enfermedad coronaria, de los 8,500 mujeres en el grupo de TRH, 164 (0.37%) presentaron este problema, contra 122 (0.30%) del grupo placebo.³⁵ El índice de riesgo dado por la presencia de diabetes previa, no mostró una influencia significativa ($p = 0.96$).³⁶ En el grupo de estrógenos solos, 7.6% estaba recibiendo tratamiento para diabetes, y no se reporta ninguna interacción de la diabetes con los efectos sobre la enfermedad cardiovascular.³⁷

El estudio HERS del 2003, estudió prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria previa en 2,763 mujeres, comparando hormona contra placebo, y encontró como factores de riesgo para un nuevo evento coronario la DM (RR = 2.01), insuficiencia cardíaca (RR = 1.76), hipertensión arterial (RR = 1.61), tabaquismo (RR = 1.24) y depuración de creatinina menor a 40 mL/mim (RR = 1.78). Se debe señalar que la tasa anual promedio de eventos fue del 1.3% para aquellas mujeres sin factores de riesgo, incrementándose hasta 8.7% en aquellas mujeres con más de cinco factores. A pesar del riesgo elevado en estas pacientes del HERS, la prescripción de medicamentos para prevención secundaria fue muy baja: en mujeres con cinco factores el uso de aspirina se indicó solamente en el 77% de las pacientes, betabloqueadores en el 37%, inhibidores de ECA en el 29% y estatinas solamente en 48%.¹⁸

Por lo anterior puede decirse que la mujer con DM tiene alta frecuencia y severidad de aterosclerosis, problema que se agrava con la adición de los factores de riesgo del SM, frecuentemente presentes en ellas. La menopausia es un factor no modificable que incrementa el riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La Diabetes mellitus es uno de los problemas de salud más importantes, que tiene su mayor incidencia cerca de la perimenopausia. Por ello es importante establecer criterios clínicos para el uso de TRH.

2. La presencia de los elementos del síndrome metabólico en las pacientes postmenopáusicas es un factor importante en el manejo de estas pacientes.
3. La menopausia ocurre a una edad más joven en las pacientes con diabetes tipo 1, especialmente si inició antes de la menarquia. En cambio no se modifica en las pacientes con diabetes tipo 2, especialmente si inició dentro de los 6 años previos a la menopausia.
4. Los síntomas en la menopausia tienden a ser más severos en las mujeres diabéticas, especialmente la depresión, por ello es de esperarse requieran TRH con más frecuencia.
5. Aunque la información es contradictoria, hay datos más sólidos apoyando que la TRH disminuye la frecuencia de inicio de la diabetes mellitus.
6. En las mujeres diabéticas, el efecto de TRH sobre el control glucémico es debatido, pero hay más evidencia de que lo favorece, disminuyendo la resistencia a la insulina.
7. Los principales efectos de la TRH sobre los lípidos es favorable, disminución del colesterol no-HDL y aumento del colesterol HDL, en contraparte aumenta los niveles de triglicéridos.
8. Los estudios sobre la progresión del daño vascular en la postmenopausia no muestran que la presencia de diabetes sea un factor de riesgo para mayor progresión del daño como resultado de la adición de TRH.
9. En la paciente diabética con TRH en la postmenopausia, debe enfatizarse la necesidad de cambios en el estilo de vida con dieta y ejercicio programados que permitan disminuir el peso, el control glucémico y una metas de HbA1c cerca del 6.5%.
10. El control de hipertensión y la dislipidemia, y si se requieren antiagregantes de plaquetas, debe ser vigilado especialmente en estas pacientes.
11. La indicación de TRH a base de solamente estrógenos en mujeres histerectomizadas con DM por tiempo no mayor a 5 años, es clara en quienes presentan síntomas de la menopausia. En quienes tienen útero, la indicación de TRH combinada puede sugerirse utilizando noretisterona.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): 5S-10S.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
3. Secretaría de Salud. *Dirección de Epidemiología*. México 2006.
4. Malacara JM, Canto T, Bassol S, Gonzalez N, Cacique L, Vera ML, Nava LE. Symtoms at pre-and postmenopause in rural and urban women from three states of Mexico. *Maturitas* 2002; 43: 11-19.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, M- Taskinen R, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
6. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic Medicine* 2003; 21: 52-58.
7. Grundy SM, Hansen B, Smith, SC Jr, Cleeman, JL, Kahn, RA, for Conference Participants. Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 551.
8. Jacobson TA, Case CC, Roberts S, Buckley A, Murtaugh KM, Sung JCY, Gause D, Varas C, Ballantyne CM. Characteristics of US adults with the metabolic syndrome and therapeutic implications. *Diabetes, Obesity, and Metabolism* 2004; 6: 353-362.
9. Alberti K, Zimmet P, Jonathan S. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *The Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
10. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-2211.
11. Brandenburg SL, Lindenfeld J, Reusch JE, Regensteiner JG. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Medical Clinics of North America* 2003; 87: 955-969.
12. Kjaer K, Hagen C, Sando S, Eshoj O. Epidemiology of ménarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 524-529.
13. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanisstreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275-278.
14. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK. Menopause in Type 1 Diabetic Women: Is it Premature? *Diabetes* 2001; 50: 1857-1862.
15. López-López R, Huerta R, Malacara JM. Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6: 174-178.
16. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, Esparza S. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas* 1997; 28: 35-45.
17. Han TS, Bijnen MEJ, Seidell JC. Separate associations of waist and hip circumference with lifestyle factors. *International Journal of Epidemiology* 1998; 27: 422-430.
18. Lloyd CE, Wing RR, Orchard TJ. Waist to hip ratio and psychosocial factors in adults with insulin-dependent diabetes mellitus: The Pittsburgh epidemiology and diabetes complications study. *Metabolism* 1996; 45: 268-272.
19. Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Schaefer CF, Wild RA, Wang W, Lee ET. 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: 500-504.

20. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV, for the 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. *Diabetología* 2004; 47: 1175-1187.
21. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. 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: 1401-1407.
22. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25: 127-133.
23. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. 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.
24. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2701-2707.
25. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-1652.
26. Kim D-J, Barrett-Connor E. Association of serum proinsulin with hormone replacement therapy in nondiabetic older women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 618-624.
27. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women. Results from the Third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002; 25: 1675-1680.
28. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with diabetes: Potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol* 2003; 59: 682-689.
29. Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JMC, Lowe GDO, Lumsden M-A. 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: 1140-1143.
30. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, Higgins M, Kleinman JC. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: Evidence from a national cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 489-494.
31. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten years follow-up from the Nurse's Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
32. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
33. Newton KM, LaCroix AZ, McKnight B, Knopp RH, Siscovick DS, Heckbert SR, Weiss NS. Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 269-277.
34. Grodstein F, Manson JAE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurse's Health Study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8.
35. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
36. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogens plus progestins and the Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
37. The women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
38. Vittinghoff E, Shlipack MG, Varosy PD, Furberg CD, Ireland CC, Khan SS, Blumenthal R, Barrett-Connor E, Hulley S, for the Heart and Estrogen/progestin replacement study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 81-89.