

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume **12**

Suplemento
Suplemento **1**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Capítulo 6

Diabetes y menopausia

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



CAPÍTULO 6

Diabetes y menopausia

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida se ha incrementado en forma importante por lo que la proporción de adultos mayores se ha incrementado en el mundo y con ello la frecuencia de enfermedades correlacionadas con la edad entre las que destaca la diabetes mellitus tipo 2 y los padecimientos asociados a ella. La morbilidad y mortalidad provocada por esta enfermedad en este grupo de pacientes requiere una atención muy especial.

La diabetes al igual que la intolerancia a la glucosa son más frecuentes a medida que avanza la edad de los individuos. El estudio de Framingham encontró una prevalencia del 10% en individuos mayores de 70 años. En Finlandia de acuerdo a los criterios de la OMS 30% de los hombres de 65-84 años tenían diabetes y otro 30% intolerancia a la glucosa, en este estudio la prevalencia era más alta en los individuos de 75-79 años que en los de 80-84. En Inglaterra 8% de hombres y 13% de mujeres de origen europeo mayores de 65 años son diabéticos.

La frecuencia de diabetes en personas mayores se ha ido incrementando con el tiempo, probablemente debido a que la obesidad es más frecuente y a que las personas con diabetes viven más tiempo y lo mismo sucede con la intolerancia a la glucosa.

La intolerancia a la glucosa al incrementarse la edad tiene 3 consecuencias prácticas:

1. Puede dificultar el diagnóstico, la glucosa de ayuno está ligeramente alterada pero aún así se puede utilizar como criterio diagnóstico.
2. La intolerancia a la glucosa relacionada con la edad hace a las personas mayores más susceptibles a los efectos diabetogénicos, especialmente a drogas como tiazidas, antagonistas de beta-adrenoceptores y fenotiazidas.
3. La hiperglucemia puede tener un grado suficiente para incrementar el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente vascular cerebral aun cuando los niveles de glucosa sanguínea estén por debajo de los umbrales generalmente asociados con las complicaciones diabéticas específicas.

Son muchos los cambios relacionados con la edad que afectan la presentación clínica de la diabetes. Estos cambios hacen el diagnóstico y tratamiento de la diabetes

más difícil. Se ha propuesto que por lo menos la mitad de la población de diabéticos mayores no saben que lo son. Parte del problema radica en que debido a los cambios fisiológicos normales, asociados con la edad, los pacientes pocas veces presentan los síntomas típicos de la hiperglucemia. El umbral renal a la glucosa aumenta con la edad avanzada y por ello la glucosuria no se presenta en los niveles usuales. La polidipsia generalmente está ausente debido a la disminución de la sed asociada con la edad. La deshidratación es más común debido a que los pacientes mayores tienen una percepción alterada de la sed y una inadecuada suplementación de líquidos. Más frecuentemente cambios como la confusión, incontinencia o complicaciones relacionadas con la diabetes son las que determinan que se realice el diagnóstico de esta enfermedad.

DIABETES Y ENVEJECIMIENTO

Existe una mayor prevalencia de la diabetes con el incremento de la edad y la hiperglucemia asociada con la edad con características comunes a ambas condiciones que pueden ser relevantes a ciertas complicaciones crónicas de la diabetes. La morbimortalidad asociada con eventos macrovasculares es mucho más alta en los adultos mayores que la ocasionada por complicaciones microvasculares. Los resultados del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) revelaron que 9% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollaron enfermedades microvasculares nueve años después mientras que un 20% desarrollaron complicaciones macrovasculares.

Los cambios fisicoquímicos de la colágena asociados con el envejecimiento ocurren prematuramente en la diabetes y la glucosilación de la colágena y otras proteínas de los tejidos se incrementa con la edad y con la diabetes.

Aun cuando la asociación entre lipidemia y eventos cardiovasculares declina con la edad se ha demostrado la persistencia de una asociación significativa hacia la década de los 80. Otro factor de riesgo importante es el tabaquismo. Los beneficios de abandonar el tabaquismo se inician entre los 3 y 6 meses reduciéndose el riesgo de enfermedad aterosclerótica, reducir el riesgo de cáncer y mejorando la función pulmonar.

Con la edad se incrementan los problemas neurodegenerativos. Se ha demostrado que la diabetes incrementa al doble el riesgo de padecer demencia vascular y lo mismo sucede con el Alzheimer independientemente de los factores de riesgo vascular.

MENOPAUSIA

Para llegar a la menopausia, existen cambios desde 10 años antes, en la fertilidad y aproximadamente 8 años antes se inician cambios hormonales que se traducen en irregularidades en los ciclos menstruales y aproximadamente 4 años antes una serie de cambios clínicos. Estos cambios se presentan entre los 48 y 55 años, con variabilidad de acuerdo a factores como el tabaquismo, la nuliparidad, algunos autores han propuesto el índice de masa corporal que adelantan la menopausia, la clase social y nivel educativo de la mujer, factores que reducen los períodos ovulatorios como el uso de anticonceptivos, la paridad y patrones irregulares del ciclo posponen la menopausia. Las proyecciones realizadas indican que para el 2020, aproximadamente 124 millones de personas vivirán más de 80 años y la mayoría de esa población estará conformada por mujeres menopáusicas por lo que las mujeres vivirán más de una tercera parte de su vida con la deficiencia de estrógenos.

De acuerdo a la información del censo poblacional presentado por el INEGI en el año 2000 había en México 6,755,179 mujeres mayores de 50 años lo que implica que el 7% total de la población está viviendo en la postmenopausia, población que requiere de una atención especial por el incremento en los riesgos de padecer diabetes, osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

El incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares está parcialmente relacionado con la edad avanzada y parcialmente con la deficiencia de estrógenos. No queda claro si la transición a la menopausia incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en todas las mujeres o sólo en aquellas que desarrollan características del síndrome metabólico con la deficiencia de estrógenos.

La osteoporosis es otra de las alteraciones serias que caracteriza a la menopausia y la incidencia de fracturas de la muñeca, columna y cadera aumentan.

DIABETES Y MENOPAUSIA

¿Es una asociación común?

Para el caso de las mujeres los procesos de envejecimiento se complican por los cambios hormonales, metabólicos y psicológicos que la acompañan.

Después de la menopausia la secreción pancreática de insulina disminuye y la resistencia a la insulina se incrementa, cambios que pueden deberse a la combinación del enveje-

cimiento y a la deficiencia de estrógenos. Esta deficiencia también afecta el flujo sanguíneo hacia el músculo limitando aún más la ya reducida toma de glucosa.

El estudio FAD (Familial Autoimmune and Diabetes) demostró que las mujeres con diabetes tipo 1 presentaban mayor edad en la menarca (13.5 años), más irregularidades menstruales antes de los 30 años y menor edad para iniciar la menopausia, lo que provocaba una reducción de 17% (6 años) en la vida reproductiva. Se ha planteado que el inicio temprano de la menopausia en estas pacientes debe ser considerada una complicación de la diabetes tipo 1 que no ha sido adecuadamente estudiada.

Asociado con la diabetes y la menopausia se han detectado alteraciones en la capacidad cognoscitiva de las mujeres mayores, encontrándose un resultado de 1.4 puntos menos (utilizando instrumento Cognitive Screening) en las mujeres diabéticas de 75 años o más, comparado con mujeres sanas de la misma edad. Al ajustar este valor con variables como: edad, educación y enfermedad vascular las mujeres diabéticas presentaron 1.1 puntos menos que las sanas. La DM2 se ha asociado con elevados niveles de depresión que están asociados con varios indicadores de neuropatía además una mayor frecuencia de problemas de memoria.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Es más frecuente la asociación de enfermedad cardiovascular en las mujeres con diabetes?

La enfermedad cardiovascular es una de las principales complicaciones macrovasculares de la diabetes. La cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular son las que presentan mayor prevalencia y causa de muerte en las mujeres. Aun cuando hay una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular el impacto de la diabetes en la mujer es devastador. Las mujeres diabéticas tienen 5 veces más riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que las no diabéticas.

En pacientes con diabetes tipo 1 la muerte por cardiopatía coronaria es 9 veces mayor en hombres diabéticos que en la población general y 14 veces mayor en mujeres diabéticas. Para el caso de los pacientes con DM2 el incremento es de 1.5 a 3 veces siendo mayor el impacto en las mujeres diabéticas menopáusicas.

La enfermedad cardiovascular es menos común en mujeres premenopáusicas que en los hombres, pero esta diferencia empieza a desaparecer una vez que la mujer llega a la menopausia probablemente relacionada con la disminución de los niveles de las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y/o andrógenos). La diabetes mellitus elimina las diferencias premenopáusicas re-

lacionadas con el género por mecanismos no totalmente estudiados que incluyen factores metabólicos y hemodinámicos asociados con la diabetes. Uno de estos factores es la dislipidemia que a expensas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos elevados y la presencia de partículas pequeñas de lipoproteínas de baja densidad que son más aterogénicas. Esta dislipidemia además interactúa con anomalías hemodinámicas como la hipertensión y metabólicas como el incremento en la agregación plaquetaria y los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno-1 promoviendo de esta manera el riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer diabética. Otros factores de riesgo que incrementan su incidencia son: la hipercolesterolemia, tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (CHD), la obesidad, la hipertensión, el sedentarismo, el incremento en la viscosidad sanguínea, aumento en la agregabilidad plaquetaria, el estrés, la disautonomía y la deficiencia estrogénica.

La diabetes es *per se* un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y otras complicaciones macrovasculares que incluyen la embolia y la enfermedad vascular periférica. La enfermedad cardiovascular (CVD), como son el infarto al miocardio y el accidente vascular cerebral son las principales causas de muerte entre las mujeres diabéticas.

El estudio de Framingham demostró que el infarto al miocardio, la angina y la muerte repentina eran 2 veces más frecuentes en diabéticos que en no diabéticos. A edades entre 50-59 años la diabetes es un factor de riesgo de morir por enfermedad coronaria, es más alto en mujeres que en hombres. El riesgo de muerte por enfermedad coronaria es 3 veces más alta en mujeres diabéticas que en no diabéticas. La dislipidemia juega un papel muy importante en el incremento del riesgo de muerte por esta causa y el colesterol total es un predictor de enfermedad cardiovascular y se ha recomendado que el colesterol LDL debe ser reducido a menos de 100 mg/dL.

Además de los factores de riesgo cardiovascular en la mujer diabética ya comentados, la oxidación de las lipoproteínas se incrementa en presencia de hiperglucemia e hipertrigliceridemia. Los triglicéridos se elevan en los diabéticos debido a la actividad disminuida de la lipoproteinlipasa. Las lipoproteínas oxidadas son citotóxicas para las células endoteliales y del músculo liso y contribuyen a la aterogénesis. En el estado hiperglucémico también se produce un incremento de la glucosilación de la apoproteína B. Esto da por resultado un reconocimiento alterado de LDL por los receptores del hepatocito y un incremento de la vida media de LDL incrementándose con ello su exposición del endotelio a estas lipoproteínas aterogénicas. La glucosilación de HDL incrementa su eliminación y con ello disminuye su vida

Cuadro I. Alteraciones en el endotelio vascular.

Matriz extracelular	Aumentada
Síntesis de colágena	Aumentada
Síntesis de fibronectina	Aumentada
Destrucción de NO	Aumentada
Hipercolesterolemia	Altera la relajación endotelio dependiente
Degradación de fibrina glucosilada	Alterada
Productos finales de glucosilación	Aumentados
Síntesis y concentración de endotelina-1	Elevada

media. Esto da por resultado un aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), LDL y lipoproteína (a): [Lp(a)] y un decremento en las concentraciones de HDL. La Lp(a) que es una forma modificada de LDL, se puede unir al endotelio y a componentes de matriz extracelular dando por resultado la acumulación localizada de colesterol y en consecuencia un incremento en la aterogénesis. La LDL también se ha asociado con un incremento en el riesgo de embolias isquémicas en pacientes mayores cuando los valores son mayores de 100 mg/dL, pero sobre todo cuando se le agrega una disminución de la relación HDL/ApoA.

Se ha demostrado que la Lp(a) es un predictor muy poderoso de enfermedad vascular aterosclerótica prematura y de su severidad ya que debido a su estructura, similar a la del plasminógeno, interfiere con la fibrinólisis y acentúa la trombosis compitiendo con el plasminógeno por los sitios de unión. Lp(a) se ha asociado también con el síndrome coronario agudo siendo mayor el riesgo cuando los valores de Lp(a) son mayores de 3 mg/dL. Lp(a) está ligeramente asociada con la resistencia a la insulina y no se modifica por efecto de las hormonas reproductivas incluyendo a los andrógenos, en mujeres pre y perimenopáusicas.

Otra alteración que favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular es la presencia de los ácidos grasos libres que inducen estrés oxidativo y tienen además un efecto proinflamatorio que afecta la reactividad vascular aun en sujetos sanos.

Los pacientes diabéticos son más susceptibles a la trombosis debido a la compleja interacción entre la hiperlipidemia, plaquetas, fibrinólisis, trombosis y daño endotelial. Los diabéticos tienen niveles incrementados del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) que bloquea la fibrinólisis. Los niveles de antitrombina III, proteína C y proteína S están disminuidos lo que los predispone a la trombosis. Los niveles plasmáticos del factor von Willebrand están elevados especialmente en asociación con el daño a las células endoteliales, daño micro y macrovascular y un mal control de la diabetes. La elevada concentración del factor VIII en pacientes diabéticos

acelera la velocidad de formación de trombina que puede contribuir a la enfermedad vascular oclusiva. De igual manera los niveles de fibrinógeno, factor VII y los complejos trombina-antitrombina son más altos lo que prolonga la supervivencia de coágulos provisionales sobre el endotelio dañado. Las concentraciones elevadas de los complejos trombina-antitrombina incrementan la formación de trombina.

La adhesión y la agregación plaquetaria también está aumentada en los diabéticos lo cual contribuye al ambiente de procoagulación, aunado a ello la liberación de tromboglobina y el factor plaquetario 4 también están incrementados. Las plaquetas de pacientes diabéticos tienen niveles menores del factor de crecimiento plaquetario y de serotonina lo cual sugiere una liberación aumentada y una síntesis disminuida. La destrucción del óxido nítrico (NO) incrementa la agregación y adhesión plaquetaria a las células endoteliales. Muy importante resulta también la menor supervivencia de las plaquetas y la generación incrementada de vasoconstrictores prostanoides, una reducida generación de protacilina y de otros vasodilatadores prostanoides al igual que la glucosilación de las proteínas de las plaquetas.

La hiperglucemia también altera la producción de matriz que contribuye al engrosamiento de la membrana basal, incrementa la síntesis de la colágena y fibronectina de la célula endotelial, retrasa su replicación y provoca su muerte por el aumento de oxidación y glucosilación. La hipercolesterolemia que frecuentemente presentan los pacientes diabéticos deterioran la relajación dependiente del endotelio. Hay una destrucción incrementada del NO derivado del endotelio y una disminución en la respuesta al NO, deterioro de la degradación de fibrina glucosilada y aumento en los productos finales de la glucosilación avanzada y una elevada expresión, síntesis y concentración plasmática de endotelina-1 que contribuye a reducir la distensibilidad vascular y a aumentar la vasoconstricción (*Cuadro I*).

Cada 3 de 4 pacientes diabéticos mueren por causas relacionadas con la atherosclerosis, la mayoría de estos casos (75%) por enfermedad arterial coronaria.

La atherosclerosis es uno de los trastornos más frecuentes en los pacientes diabéticos. Se ha demostrado a través de evaluaciones angiográficas, que estos pacientes presentan frecuentemente una oclusión de las arterias coronarias de mayor magnitud y una mayor prevalencia de ataque de múltiples vasos además de la reaparición de la estenosis después de intervenciones operatorias es más común. En estos pacientes la ultrasonografía de las arterias carótidas indicó un mayor grosor de las capas íntima y media.

Este padecimiento está asociado con la hipertriglyceridemia y los bajos valores lipoproteínas de HDL cir-

culantes. La hipertriglyceridemia implica un incremento en las lipoproteínas VLDL y en los remanentes del metabolismo de dichas lipoproteínas y de quilomicrones. Esto ocurre por tres mecanismos, una mayor disponibilidad de ácidos grasos libres y de glucosa para el hepatocito lo que provoca que se produzcan demasiadas VLDL, por anormalidades en la LPL, que provocan una menor captación o eliminación de los quilomicrones y de VLDL y por una hipertriglyceridemia postprandial prolongada que causa acumulación de restos de quilomicrones. Estos remanentes contienen una proporción mayor de colesterol LDL que tiene capacidad aterogénica y que pueden captar restos de macrófagos y acumular lípidos en la pared vascular.

El otro factor importante es la disminución en las concentraciones de colesterol HDL, que es un factor que contrarresta el riesgo de enfermedad vascular, lo cual se puede deber a una menor actividad de LPL que dificulta la transferencia al compartimiento de HDL, a valores de lipasa hepática mayores en los diabéticos y a la resistencia a la insulina. La disminución en las concentraciones de HDL predisponen a la atherosclerosis ya que median el transporte de lipoproteínas que intervienen en el flujo de colesterol a la pared arterial y desde ella interactúa con un receptor de superficie celular; el colesterol libre es transferido desde la célula al centro de HDL para ser intercambiado por triglicéridos durante el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución de HDL también puede reflejar un menor catabolismo de lipoproteínas con abundantes triglicéridos y la presencia de sus restos aterogénos. El incremento de colesterol total LDL constituye un importante factor de riesgo de arteriopatía coronaria en los pacientes diabéticos. LDL se fija a su receptor en las células de los vasos y es incorporada en la placa aterosclerótica.

EFFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS DIABÉTICAS

¿Es necesario recomendar terapia de reemplazo hormonal en las mujeres con diabetes?

Ha quedado plenamente establecido que la deficiencia de estrógenos en la mujer juega un papel muy importante en el incremento de la enfermedad cardiovascular provocando un incremento en las muertes de mujeres después de los 50 años. Además del efecto directo de las hormonas ováricas sobre las paredes de los vasos sanguíneos, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de los niveles de hormonas sexuales esteroides

tiene importantes implicaciones metabólicas y patológicas que afectan negativamente el sistema cardiovascular. Por ello el incremento de la enfermedad cardiovascular después de la menopausia debe ser considerado sobre bases multifactoriales. La mayoría de los resultados obtenidos sobre los efectos del reemplazo hormonal ya sea sólo con estrógenos o combinados con progesterona son observacionales por lo que tienen ciertas limitaciones. Sin embargo, sus resultados demuestran una reducción en los eventos cardiovasculares en aquellas mujeres que utilizan el reemplazo hormonal. Los meta-análisis de estudios epidemiológicos encontraron que aquellas mujeres que habían utilizado estrógenos tenían una reducción del 34% en el riesgo relativo de presentar eventos cardiovasculares en comparación de aquellas que nunca los habían utilizado. Sin embargo, los estudios realizados con terapia combinada con progesterona son muy limitados.

Uno de los grandes estudios controversiales, en el que se estudió la terapia combinada de estrógenos y progesterona fue el Women's Health Initiative (WHI), tuvo que ser suspendido debido al incremento en la incidencia de cáncer de mama, mucho antes de poderse obtener resultados sobre sus efectos cardiovasculares.

El riesgo de infarto al miocardio en mujeres de edad media diabéticas es equivalente al riesgo que tienen las mujeres no diabéticas que han tenido un evento previo. Pero los casos fatales en mujeres diabéticas son sustancialmente mayores. La protección contra los eventos cardiovasculares que presentan las mujeres no diabéticas antes de la menopausia por el efecto protector de las hormonas sexuales está ausente en mujeres con DM2.

Los estudios para determinar la cardioprotección mediada por estrógenos se han realizado principalmente en mujeres no diabéticas y son pocos los que se han enfocado a las mujeres diabéticas, además que en general a las mujeres diabéticas se les prescribe con mucho menor frecuencia esta terapia.

La administración transdérmica de estradiol (8 microgramos) en combinación con noretisterona oral (1 mg/diario) durante 6 meses a mujeres postmenopáusicas diabéticas, demostró que bajo este esquema las concentraciones de triglicéridos y colesterol total se reducían aunque había una tendencia a una reducción de HDL. No se observaron cambios en LDL, VLDL o Lp(a) ni en las concentraciones de leptina. La actividad del Factor VII disminuyó un 16% y el antígeno vWF se redujo un 7%, no hubo cambios en el fibrinógeno, t-PA o el dímero D de la fibrina. No se observaron mejoras en el control glucémico ni reducción en HbA1c y proponen que este esquema de administración tiene ventajas particulares para reducir el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas diabéticas.

Al analizar los efectos vasculares de la terapia de reemplazo hormonal con 0.625 mg/diarios de estrógenos equinos conjugados administrado a mujeres postmenopáusicas con DM2, se observó una disminución de los niveles de LDL y aumento de los HDL. Los triglicéridos aumentaron pero la HbA1c se redujo. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos no mejoró significativamente el flujo mediado por la respuesta tardía a la hiperemia, tampoco redujo significativamente los niveles de E-selectina, la molécula de adhesión intercelular-1, la molécula de adhesión vascular-1, la proteína quiomiotractante de monocitos-1 o la metaloproteinasa de matriz-9. Disminuyó el inhibidor del activador de plasminógeno por lo que sus efectos aunque benéficos en cuanto a la reducción en la concentración de lípidos no tienen gran impacto en la respuesta vascular tardía y otras funciones homeostáticas que son parcialmente afectadas por el NO.

Se ha propuesto que los estrógenos dan cardioprotección regulando a la oxidonítrico-sintasa endotelial. Un estudio en el que se les administró a mujeres postmenopáusicas con DM2 17 beta-estradiol (80 mg 2 veces a la semana) transdérmicamente en combinación con noretisterona oral (1 mg diario) durante 6 meses demostró efectos benéficos sobre la relajación vascular con mejoras en la función endotelial y del músculo liso vascular.

La administración transdérmica de estrógenos seguidos de terapia opuesta a mujeres postmenopáusicas con DM2 demostró que era capaz de incrementar la actividad de la oxidonítrico-sintasa constitutiva de las plaquetas, lo cual sugiere que puede prevenir patologías cardiovasculares.

La administración de 17 beta estradiol a mujeres postmenopáusicas con DM2 provocó una disminución en la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno y aumentó significativamente el activador de plasminógeno tisular. Los niveles de antitrombina disminuyeron aunque no hubo cambios en los niveles de fibrinógeno, factor von Willebrand, fragmento 1 + 2 de la protrombina, proteína S, proteína C o resistencia a la proteína C activada. El incremento en la actividad fibrinolítica con pocas alteraciones en la coagulación tiene un impacto favorable sobre el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres diabéticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar-Salinas CA, Arita MO, Sauque RL, López A, Velasco PML, Guillén LE, Gómez PFJ, Rull RJA. Effects of estrogen/menotropin therapy on the apoprotein B-containing lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus under satisfactory and non satisfactory glycemic control. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(2): 137-143.
- Anderson B, Mattsson L, Hahn L et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves

- glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638-643.
- Araujo DA, Farías 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(3): 286-292.
 - Brussaard HE, Gevers LJA, Frölich M, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843-849.
 - Consensus Opinion. *Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: Consensus opinion of The North American Menopause Society Menopause* 2000; 7(2): 87-95.
 - Denti L, Cecchetti A, Annoni V, Merli MF, Ablondi F, Valenti G. The role of lipid profile in determining the risk of ischemic stroke in the elderly: a case-control study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37(1): 51-62.
 - Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001; 50(8): 1857-1862.
 - Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Sertser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 866-870.
 - 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 Permanent Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 246-247.
 - Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna THH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920-925.
 - 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(1): 48-52.
 - Gaspard UJ, Wery OJ, Scheen AJ, Jaminet C, Lefebvre PJ. Long-term effects of oral estradiol and dihydrotestosterone on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Climacteric* 1999; 2(2): 93-100.
 - Gorodeski GI. Update on cardiovascular disease in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16(3): 329-355.
 - Guastamacchia E, Resta F, Mangia A, Schittulli F, Ciampolillo A, Triggiani V, Licchelli B, Pradiso A, Sabba C, Tafaro E. Breast cancer: biological characteristics in postmenopausal type 2 diabetic women. Identification of therapeutic targets. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord* 2003; 3(3): 205-209.
 - Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
 - Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in one characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2004; 144(1): 56-62.
 - Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CP, Kroeks MV, Franke HR, Kenemans P. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2003; 10(6): 550-558.
 - Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287(5): 591-597.
 - Koh KK, Kang MH, Jin DK, Lee SK, Ahn JY, Hwang HY, Yang SH, Kim DS, Ahn TH, Shin EK. Vascular effects of estrogen in type II diabetic postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5): 1409-1415.
 - Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42: 273-281.
 - Lim SC, Caballero E, Arora S, Smakowski P, Bashoff EM, Brown FM, Logerfo FW, Horton ES, Veves A. The effect of hormonal replacement therapy on the vascular reactivity and endothelial function of healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4159-4164.
 - Manwaring P, Stephen Ph, Diamond T, Howes LG. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular responses in postmenopausal women with and without type 2 diabetes. *Maturitas* 2002; 43: 157-164.
 - Martina V, Bruno GA, Origlia C, Gaia D, Trucco F, Pescarmona G. Transdermal oestradiol replacement therapy enlaces platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(3): 371-375.
 - Mattiasson I, Rendell M, Tornquist C, Jeppsson S, Hulthen UL. Effects of estrogen replacement on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Horm Metab Res* 2002; 34(10): 583-588.
 - Owens D, Collins PB, Johnson A, Tomkin GH. Lipoproteins and low dose estradiol replacement therapy in postmenopausal type 2 diabetic patients: the effect of addition of norethisterone acetate. *Diabet Med* 2000; 17(4): 308-315.
 - Perera M, Petrie JR, Hillier C, Small M, Sattar N, Connell JM, Lumsden MA. Hormone replacement therapy can augment vascular relaxation in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 497-502.
 - Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier Ch, Small M, Connell JMC, Lowe GDO, Lumsden MA. 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(3): 1140-1143.
 - Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 351-357.
 - Ryu SK, Hong BK, Kwon HM, Kim DS, Cheng WJ, Park BE, Kim DY, Cho DY, Yoo YW, Cho SY, Kim HS. Age-related contribution of Lp(a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome: a potential role of metabolic disorder in calcified plaque. *Yonsei Med J* 2003; 44(3): 445-453.

- 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: 1401-1408.
- Schnider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1980; 66: 1179-1181.
- Sowers M, Crawford SL, Cauley JA, Stein E. Association of lipoprotein (a), insulin resistance, and reproductive hormones in a multiethnic cohort of pre and perimenopausal women (the SWAN study). *Am J Cardiol* 2003; 92(5): 533-537.
- Tracey F, Crawford VLS, Lawson JT, Buchanan KD, Stout RW. Hyperglycemia and mortality from acute stroke. *Q J Med* 1993; 86: 439-446.