

Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Hormonalna terapia zastępcza a cukrzyca

Hormone replacement therapy and diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Stale zwiększająca się częstość cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie przekwitania wymaga opracowania zasad postępowania terapeutycznego w tej grupie, które uwzględniałyby zarówno wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, jak i potencjalne korzyści oraz zagrożenia związane z hormonalną terapią zastępczą (HTZ).

U kobiet w okresie menopauzy częściej spotyka się zaburzenia lipidowe, miażdżycę i otyłość. Z wiekiem u kobiet wzrasta również ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, zwiększa się insulinooporność. Ponadto, u prawie 1/3 z nich cukrzyca nie jest właściwie zdiagnozowana. U kobiet chorych na cukrzycę częściej występują nadciśnienie tętnicze i niekorzystne zmiany profilu lipidowego niż u kobiet niechorujących na cukrzycę. Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonu kobiet chorych na cukrzycę.

W przeszłości mówiono o korzystnym wpływie HTZ na zmniejszenie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Jednak większe znaczenie ma farmakologiczna i niefarmakologiczna kontrola masy ciała, stężenia lipidów i glukozy, normalizacja ciśnienia tętniczego, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu, optymalna dieta i umiarkowana, ale regularna aktywność fizyczna.

Aby dokonać skutecznej kwalifikacji chorej na cukrzycę do HTZ należy uwzględnić wszystkie powszechnie akceptowane przeciwwskazania. O wy-

borze rodzaju HTZ (dawka, preparat, droga podania) decydują następujące kryteria: wiek, zaburzenia metaboliczne, zagrożenie niekorzystnymi następstwami stosowania estrogenów. Pacjentkom chorym na cukrzycę zaleca się przezskórne podawanie leków, małe dawki estrogenów oraz gestagen niewykazujący działania androgennego.

Słowa kluczowe: cukrzyca, hormonalna terapia zastępcza, choroby układu krążenia

ABSTRACT

The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women requires proper therapeutic regimen. Both glucose metabolism disturbances as the potential benefits and risks due to hormone replacement therapy (HRT) should be taken in the consideration.

Lipid abnormalities, atheromatosis and obesity are common in the menopause. As women age, they are more likely to develop type 2 diabetes, insulin resistance rises. Moreover, in one third of these women diabetes remains undiagnosed. Diabetic women suffer more often from arterial hypertension and harmful lipid profile in comparison with non-diabetic ones. Cardiovascular events are the most common cause of death in diabetic women. Beneficial effect of HRT on cardiovascular risk factors was reported previously. But, pharmacological and non-pharmacological control of body mass, lipids and glucose concentration, normalization of blood pressure, smoking cessation, decrease of alcohol consumption, optimal dietary habits and regular physical activity are of great importance.

All accepted HRT contraindications must be regarded in diabetic patients. The choice of type of HRT (dose, preparation, route of administration) should be based on patients age, metabolic disturbances,

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Marek Bolanowski
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel./faks: (0 71) 327 09 57
e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 4, 195-199
Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 16.06.2004 Przyjęto do druku: 2.07.2004

potential risks of estrogen. For the diabetic postmenopausal women transdermal route, lower dose of estrogen, and progesterone without androgenic properties should be advised.

Key words: diabetes mellitus, hormone replacement therapy, cardiovascular disease

Zwiększająca się stale częstość cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie przekwitania wymaga opracowania zasad postępowania terapeutycznego, uwzględniającego zarówno wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, jak i potencjalne korzyści oraz zagrożenia związane z hormonalną terapią zastępczą (HTZ). U kobiet w tym okresie częściej występują choroby układu krążenia, stanowiące główną przyczynę zgonu. Należy także rozważyć możliwy wpływ innych chorób na przebieg cukrzycy i menopauzy. Kobietom chorującym na cukrzycę rzadziej zaleca się HTZ, co prawdopodobnie wynika z niewiedzy, jak również z pewnych obaw z nią związanych.

Po przekroczeniu 50. roku życia 10–15% kobiet choruje na cukrzycę typu 2. Po 60. roku życia ten odsetek rośnie, sięgając 20%. U pewnej części pacjentek cukrzyca pozostaje nieujawniona. Podobnie, wraz z wiekiem, wzrasta częstość otyłości. Szczególnie otyłość centralna (wisceralna) stanowi czynnik zwiększający zagrożenie opornością na insulinę i zaburzeniami metabolicznymi. U kobiet chorujących na cukrzycę częściej występują nadciśnienie tętnicze, niekorzystne zmiany profilu lipidowego i zaburzenia krzepnięcia krwi [1, 2]. Obecność cukrzycy typu 2 nie wpływa istotnie na wiek wystąpienia menopauzy [3].

Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalną terapię zastępczą stosuje się u części kobiet w okresie menopauzy, jednak nie zawsze jest ona właściwie dopasowana do indywidualnych potrzeb pacjentki. U kobiet z zachowaną macicą zaleca się terapię estro-gestagenową, u kobiet po histerektomii podaje się same estrogeny (ETZ, estrogenowa terapia zastępcza). Hormonalną terapię zastępczą można stosować drogą doustną, przezskórną, donosowo, dopochwowo, a także w postaci iniekcji lub implantów. Spośród estrogenów podaje się skoniugowane estrogeny końskie (CEE, *conjugated equine estrogen*), naturalny 17β -estradiol (17β -E₂), mikronizowany E₂, estry E₂ (walerianian, benzoesan), estriol (E₃), a także etinyloestradiol (EE). Różne schematy terapeutyczne estro-gestagenów (np. terapia ciągła, sekwencyjna) umożliwiają występowanie lub niewystępowanie cyklicznych krwawień.

Najmniejsze skuteczne dawki estrogenów mieszczą się w zakresie 25–50 μ g 17β -E₂ przezskórnie, 1–2 mg E₂ doustnie i 0,3–0,625 mg CEE doustnie. Zaletami małych dawek, przy porównywalnej skuteczności, są mniej nasilone działania niepożądane, większe bezpieczeństwo terapii i brak nieprawidłowych krwawień. Przezskórna droga podania estrogenów jest bliższa fizjologii niż doustna. Korzyścią podawania leku drogą przezskórną jest możliwość użycia mniejszych dawek (μ g vs. mg), utrzymanie stabilnego stężenia E₂, ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, mniejszy wpływ na czynniki krzepnięcia i układ renina-angiotensyna-aldosteron, bardziej fizjologiczna proporcja estradiolu do estronu (E₁): E₂ > E₁ [1, 4, 5].

Substancjami o działaniu estrogenowym są także tibolon, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) oraz fitoestrogeny.

Spośród gestagenów w HTZ znalazły zastosowanie progesteron, octan medroksyprogesteronu (MPA, *medroxyprogesterone acetate*), octan noretisteronu (NETA, *norethisterone acetate*), linestrenol, dydrogesteron, norgestrel (NG), lewonorgestrel (LNG) i octan cyproteronu. Poszczególne gestageny charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością androgeną [4, 5].

Korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej

Według dotychczasowych badań obserwacyjnych HTZ działa korzystnie na zmniejszenie czynników zagrożenia chorobą niedokrwinną serca. Estrogeny obniżają stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i lipoproteiny (a), zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL. Estrogeny stosowane doustnie zwiększają stężenia triglicerydów, podawane drogą przezskórną działają przeciwnie. Przyjmuje się, że estrogeny stabilizują wahania ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie, zwiększają fibrynolizę i rozszerzają naczynia oraz zmniejszają śmiertelność w następstwie chorób układu krążenia. Jednak większe znaczenie ma farmakologiczna i niefarmakologiczna kontrola masy ciała, stężeń lipidów i glukozy, normalizacja ciśnienia tętniczego, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu, optymalna dieta i umiarkowana, ale regularna aktywność fizyczna [1]. Niejednoznaczne wyniki badań obserwacyjnych skłoniły badaczy do zaplanowania długoterminowych badań obejmujących duże grupy kobiet i prowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (*Evidence Based Medicine*) [6, 7]. Przy stosowaniu estrogenów należy pamiętać o zwiększonym zagrożeniu nowotworami estrogenozależnymi (rak piersi,

rak *endometrium*), możliwości pobudzenia układu krzepnięcia (wpływ na fibrynogen, czynnik VII, anty-trombinę III — AT III), zatrzymania płynów, wzrostu ciśnienia tętniczego, masy ciała i działaniu metabolicznym (oporność na insulinę). Należy więc uwzględnić przeciwwskazania do estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) w postaci raka piersi, raka *endometrium*, obecności niewyjaśnionych krwawień z narządu rodowego, zaburzeń zatorowo-zakrzepowych, chorób wątroby i ciąży [1, 4, 5].

Wpływ na gospodarkę węglowodanową

W wielu badaniach klinicznych oceniano wpływ HTZ na gospodarkę węglowodanową. U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dietą lub preparatami doustnymi podanie 2 mg $17\beta\text{-E}_2$ doustnie istotnie poprawiało kontrolę glikemii (z obniżeniem hemoglobiny glikowanej — HbA_{1c}). Podobnego efektu nie obserwowano w przypadku podawania doustnego 1 mg $17\beta\text{-E}_2$, 0,625 mg CEE ani $17\beta\text{-E}_2$ przezskórnie [8, 9]. Obniżenie stężenia glukozy na czczo obserwowano w grupie 16 kobiet chorych na cukrzycę po 14 tygodniach cyklicznego leczenia doustnego preparatem zawierającym 2 mg $17\beta\text{-E}_2$ i 0,5 mg NG [10]. Nie wykazano istotnego wpływu na glikemię po leczeniu 2 mg $17\beta\text{-E}_2$ oraz 0,5 mg NETA. Podobnie zastosowanie 0,625 mg CEE z 5 mg MPA oraz przezskórne leczenie $17\beta\text{-E}_2$ z różnymi gestagenami (NETA, MPA) nie wpływało istotnie statystycznie na wartość glikemii, insulinemii ani HbA_{1c} [8].

U kobiet z chorobą wieńcową, po rocznej doustnej terapii preparatem zawierającym 0,625 mg CEE oraz 2,5 mg MPA vs. placebo stwierdzono wzrost stężenia glukozy na czczo w grupie otrzymującej placebo. Nie zmieniło się ono w grupie stosującej HTZ. Równocześnie cukrzycę stwierdzono u 6,2% kobiet stosujących HTZ i u 9,5% otrzymujących placebo. Wymienione różnice nie wiązały się ze zmianami masy ciała ani obwodu talii. Zatem HTZ zmniejsza częstość cukrzycy u kobiet z chorobą wieńcową, co jednak nie upoważnia do zalecania HTZ we wtórnej prewencji chorób serca [11].

U zdrowych kobiet progesteron zwiększa wydzielanie insuliny po obciążeniu glukozą, ale upośledza działanie obwodowe insuliny. Następstwem działania progesteronu, MPA i LNG są hiperinsulinemia i upośledzenie tolerancji glukozy. Mniej niekorzystne działanie wykazuje NETA, a DG nie powoduje zaburzenia gospodarki węglowodanowej [4].

Wpływ na rozwój miażdżycy

Potwierdzono, że u kobiet stosujących HTZ zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych były mniej nasilone oraz zaobserwowano istotną zależ-

ność między zmniejszeniem zwapnień a czasem trwania terapii. Sugeruje to możliwość zahamowania miażdżycy tętnic serca w następstwie HTZ [12]. W innym badaniu oceniano zależność między ryzykiem wystąpienia ostrego zawału serca podczas stosowania HTZ, czasem od rozpoczęcia HTZ oraz dawką estrogenów. Najmniejsze zagrożenie zawałem stwierdzono u kobiet chorych na cukrzycę i w przeszłości stosujących HTZ, mniejsze u stosujących HTZ obecnie dłużej niż rok, największe u stosujących obecnie krócej niż rok. Mniejszemu ryzyku towarzyszyło przyjmowanie małych (do 0,625 mg CEE) dawek estrogenów [13]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym w grupie 405 kobiet po menopauzie chorych na cukrzycę nie wykazano istotnego wpływu HTZ na wystąpienie ostrego zawału serca, niezależnie od wcześniejszego potwierdzenia choroby wieńcowej [14]. Przyjmuje się, że działanie przeciwmiażdżycowe HTZ wiąże się przede wszystkim z korzystnym wpływem na profil lipidowy, a także układ krzepnięcia i z lepszą kontrolą glikemii [1, 15–17].

Wpływ na układ krzepnięcia

Po menopauzie następują zmiany w układzie hemostazy prowadzące do zwiększenia krzepliwości krwi i zmniejszenia fibrynolizy. Estrogeny wywierają działanie prokoagulacyjne, obniżają stężenie fibrynogenu, AT-III i aktywują układ fibrynolizy. Działaniem estrogenów należy tłumaczyć zwiększenie częstości epizodów zakrzepicy żyłnej, ale równocześnie korzystny efekt naczyniowy. Niespodziewanie, w wielu przypadkach dodanie gestagenu korzystnie wpływało na układ krzepnięcia [18]. Półroczne leczenie doustne kombinacją 0,625 mg CEE z 2,5 mg MPA spowodowało obniżenie stężenia fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) u kobiet chorych na cukrzycę [15]. Podobnie, użycie 1 mg E_2 z 0,5 mg NETA spowodowało obniżenie stężenia czynnika VII i antygenu PAI, a ponadto nie wpłynęło na stężenie czynnika IX, aktywowanego białka C reaktywnego (CRP) i fibrynogenu [19]. Także przezskórne stosowanie 80 μg E_2 z/lub bez DG nie wpływało na stężenie fibrynogenu ani CRP u chorych na cukrzycę typu 2 kobiet w okresie menopauzy [20]. W badaniu MEDIA (*Ménopause et Diabete*) nie stwierdzono żadnego (korzystnego ani niekorzystnego) wpływu doustnej ani przezskórnej HTZ na badane parametry układu krzepnięcia u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 i chorych z upośledzoną tolerancją glukozy [17].

Wpływ na czynność naczyń

U kobiet w okresie menopauzy chorych na cukrzycę obserwuje się upośledzenie reaktywności na-

czyń tętnicznych. Hormonalna terapia zastępcza (80 μg $17\beta\text{-E}_2$ przezskórnie oraz 1 mg NETA) stosowana przez pół roku wykazuje korzystne działanie rozszerzające naczynia (w odpowiedzi na acetylocholinę, bradykininę i nitroprusydek sodu) u tych kobiet [21]. Podobne wyniki obserwowano po leczeniu doustnym (CEE lub E_2 łącznie z MPA lub NETA) [22]. Wskazuje to na potencjalne korzyści związane ze zmniejszeniem zagrożenia chorobami układu naczyniowego u pacjentek chorych na cukrzycę, które stosowały HTZ [21, 22].

W cukrzycy typu 1 i 2 stwierdzono zmniejszenie aktywności płytkowej syntazy tlenu azotu (SNO). W okresie stosowania przezskórnej HTZ (25–50 μg $17\beta\text{-E}_2$ oraz 10 mg MPA) obserwowano zwiększenie aktywności płytkowej SNO z towarzyszącą poprawą profilu lipidowego (bez wpływu na glikemię) [23]. W innym badaniu oceniano efekt naczyniowy walerianianu E_2 podawanego pojedynczo lub łącznie z LNG. Długoletnia monoterapia samym E_2 zwiększała szczytową szybkość przepływu krwi w tętnicy szyjnej wewnętrznej. Szybkość ta zmniejszała się po odstawieniu leku i znowu zwiększała się po ponownym wdrożeniu terapii. Dodanie LNG zmniejszało korzystny efekt ETZ [24]. Wyniki ostatnich badań przemawiają za tym, że korzystny efekt naczyniowy ETZ w dużej części zależy od wpływu na NO [23, 24]. Badano także odpowiedź ciśnienia tętniczego na różne bodźce presyjne u chorych na cukrzycę leczonych dawką 0,625 mg CEE oraz w ciągłym schemacie 0,625 mg CEE z 5 mg MPA. Wykazano korzystne działanie ochronne ETZ i HTZ na zmiany ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na fizjologiczne bodźce stresowe u kobiet chorujących na cukrzycę typu 2. Nie stwierdzono, by HTZ lub ETZ wpływały na zmiany ciśnienia tętniczego w reakcji na ćwiczenia izometryczne i dożylny wlew substancji presyjnych, zarówno u kobiet chorych na cukrzycę, jak też u zdrowych [25].

Wpływ na czynność nerek

Powikłania nerkowe stanowią poważne zagrożenie dla chorych na cukrzycę. Nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i zaburzenia lipidowe zwiększają ryzyko powikłań naczyniowych [2]. U kobiet w okresie menopauzy chorych na cukrzycę z nefropatią nadciśnieniową po 14 tygodniach cyklicznego leczenia doustnego preparatem składającym się z 2 mg $17\beta\text{-E}_2$ i 0,5 mg NG zmniejszyła się proteinuria i wzrósł klirens kreatyniny [10]. W innym badaniu nie wykazano żadnego efektu przezskórnej terapii 50 μg $17\beta\text{-E}_2$ łącznie z 0,25 mg NETA na proteinurię, stężenie i klirens kreatyniny ani ciśnienie tętnicze w grupie chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą i nadciśnieniem [26]. Podobnie, nie stwierdzono zmniejszenia

się mikroalbuminurii ani wartości współczynnika albuminy/kreatynina po 6 miesiącach doustnej terapii 0,625 mg CEE łącznie z 2,5 mg MPA u kobiet chorych na cukrzycę [27].

Podsumowanie

W przypadku kwalifikacji chorej na cukrzycę do HTZ należy uwzględnić wszystkie powszechnie akceptowane przeciwwskazania, do których nie zalicza się cukrzyca.

O doborze rodzaju HTZ (dawka, preparat, schemat, droga podania) decydują następujące kryteria: wiek kobiety, zaburzenia metaboliczne, obciążenia oraz zagrożenie niekorzystnymi następstwami stosowania estrogenów.

Chorym na cukrzycę zaleca się przezskórną drogę podania, małe dawki estrogenów oraz gestagen niewykazujący działania androgenego.

PIŚMIENNICTWO:

1. 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: 87–95.
2. Sowers J.R.: Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women: Perspectives from the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987; 114: 413–429.
3. Lopez-Lopez R., Huerta R., Malacara J.M.: Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6: 174–178.
4. Skałba P.: Hormonalna terapia zastępcza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
5. Surkont G., Suzin J., Właźlak E.: Praktyczne aspekty nowoczesnej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) okresu przekwitania u kobiet. *Folia Med. Lodz.* 2003; 30: 51–65.
6. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA.* 1998; 280: 605–613.
7. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
8. Palin S.L., Kumar S., Sturdee D.W., Barnett A.H.: HRT in women with diabetes — review of the effects on glucose and lipid metabolism. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 54: 67–77.
9. Andersson B., Mattson L.-A., Hahn L. i wsp.: 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.
10. Szekacs B., Vajo Z., Varbiro S. i wsp.: Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 107: 1017–1021.
11. Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E. i wsp.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 1–9.
12. Akhrass F., Evans A.T., Wang Y. i wsp.: Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in post-

- menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5611–5614.
13. Ferrara A., Quesenberry C.P., Karter A.J., Njoroge C.W., Jacobson A.S., Selby J.V.: Current use of unopposed estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. *Circulation* 2003; 107: 43–48.
 14. Gami A.S., Wright R.S., Ballman K.V., Kopecky S.L., Hayes S.N.: Hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1275–1277.
 15. Manning P.J., Allum A., Jones S., Sutherland W.H.F., Williams S.M.: The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1772–1776.
 16. Manwaring P., Morfis L., Diamond T., Howes L.G.: The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas* 2000; 34: 239–247.
 17. Cornu C., Mercier C., Ffrench P. i wsp.: Postmenopause hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: The MEDIA randomized clinical trial. *Maturitas* 2000; 37: 95–104.
 18. Acs N., Vajo Z., Miklos Z. i wsp.: The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: a meta-analysis of 46 studies. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 335–346.
 19. McKenzie J., Jaap A.J., Gallacher S. i wsp.: Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 682–689.
 20. Stojanovic N.D., Kwong P., Byrne D.J. i wsp.: The effects of transdermal estradiol alone or with cyclical dydrogesterone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes: A pilot study. *Angiology* 2003; 54: 391–399.
 21. Perera M., Petrie J.R., Hillier C. i wsp.: Hormone replacement therapy can augment vascular relaxation in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 497–502.
 22. Ching H.L., Watts G.F., Dhaliwal S.S., Barrett P.H.R., Stuckey B.G.A.: Vascular function of forearm microcirculation in postmenopausal women with type 2 diabetes: potential benefit of hormone replacement therapy? *Climacteric* 2003; 6: 31–37.
 23. Martina V., Bruno G.A., Origlia C., Gaia D., Trucco F., Pescarmona G.: Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 2002; 57: 371–375.
 24. Jokela H., Dastidar P., Rontu R. i wsp.: Effects of long-term estrogen replacement therapy versus combined hormone replacement therapy on nitric oxide-dependent vasomotor function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4348–4354.
 25. Manwaring P., Phoon S., Diamond T., Howes L.G.: Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular responses in postmenopausal women with and without type 2 diabetes. *Maturitas* 2002; 43: 157–164.
 26. Fenkci S., Fenkci F., Yilmazer M., Serteser 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: 866–870.
 27. Manning P.J., Sutherland W.H.F., Allum A.R., de Jong S.A., Jones S.D.: HRT does not improve urinary albumin excretion in postmenopausal diabetic women. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 60: 33–39.

