

Assiamira Ferrara, Andrew J. Karter, Lynn M. Ackerson, Jennifer Y. Liu, Joseph V. Selby

Lepsze wyrównanie glikemii u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 stosujących hormonalną terapię zastępczą

Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. U kobiet chorych na cukrzycę zmiany towarzyszące menopauzie mogą prowadzić do dalszego pogorszenia kontroli glikemii. Mało jest danych dotyczących wpływu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na metabolizm glukozy w cukrzycy. Celem badania była ocena zmian stężenia HbA_{1c} u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, stosujących HTZ.

MATERIAŁ I METODY. W grupie 15 435 kobiet chorych na cukrzycę typu 2, należących do organizacji chorych na cukrzycę, oceniano HTZ i HbA_{1c} na podstawie zapisów komputerowych w laboratorium oraz w rejestrach farmaceutycznych funkcjonujących w ramach jednego programu zdrowotnego. Zestawiono również dane socjodemograficzne oraz kliniczne.

WYNIKI. Średni wiek badanych wynosił 64,7 roku (SD ± 8,7). Grupa badana obejmowała 55% kobiet rasy białej i 14% kobiet rasy czarnej pochodzenia innego niż hiszpańskie, 12% kobiet pochodzenia hiszpańskiego, 11% Azjatek, 4% z innych grup etnicznych i 4% z brakiem danych o pochodzeniu etnicznym. Stosowanie HTZ wykazano u 25% kobiet. Stężenie HbA_{1c} było istotnie niższe u kobiet aktualnie stosujących HTZ niż u kobiet niestosujących HTZ (średnia skorygowana względem wieku ± SE: 7,9 ± 0,03 vs. 8,5 ± 0,02, p = 0,0001). Nie stwierdzono różnic po-

między kobietami stosującymi estrogeny w monoterapii i w połączeniu z progestagenami. W modelu równania szacunku uogólnionego (*Generalized Estimating Equation model*), uwzględniającego przypisanie pacjenta do lekarza i zależność względem wieku, pochodzenia etnicznego, wykształcenia, nadwagi, leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy, samodzielnego monitorowania glikemii oraz aktywności fizycznej, HTZ pozostawała znaczącym i niezależnym elementem związanym z niższą wartością HbA_{1c} (p = 0,0001).

WNIOSKI. Hormonalna terapia zastępcza jest w niezależny sposób powiązana z obniżonym stężeniem HbA_{1c}. Konieczne jest przeprowadzenie badania klinicznego określającego możliwości poprawy kontroli glikemii poprzez stosowanie HTZ u kobiet chorych na cukrzycę.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza (HTZ), cukrzyca typu 2, stężenie HbA_{1c}

ABSTRACT

OBJECTIVE. In women with diabetes, the changes that accompany menopause may further diminish glycemic control. Little is known about how hormone replacement therapy (HRT) affects glucose metabolism in diabetes. The aim of this study was to examine whether HbA_{1c} levels varied by current HRT among women with type 2 diabetes.

MATERIAL AND METHODS. In a cohort of 15,435 women with type 2 diabetes who were members of a health maintenance organization, HbA_{1c} and HRT were assessed by reviewing records in the health plan's computerized laboratory and pharmacy sys-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 1144-1150
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 57-66
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

tems. Sociodemographic and clinical information were collected by survey.

RESULTS. The mean age was 64.7 years (SD \pm 8.7). The study cohort comprised 55% non-Hispanic whites, 14% non-Hispanic blacks, 12% Hispanics, 11% Asians, 4% "other" ethnic groups, and 4% with missing ethnicity data. Current HRT was observed in 25% of women. HbA_{1c} levels were significantly lower in women currently using HRT than in women not using HRT (age-adjusted mean \pm SE: 7.9 \pm 0.03 vs. 8.5 \pm 0.02, respectively, P = 0.0001). No differences in HbA_{1c} level were observed between women using unopposed estrogens and women using opposed estrogens. In a Generalized Estimating Equation model, which took into account patient clustering within physician and adjusted for age, ethnicity, education, obesity, hypoglycemic therapy, diabetes duration, self-monitoring of blood glucose, and exercise, HRT remained significantly and independently associated with decreased HbA_{1c} levels (P = 0.0001). **CONCLUSIONS.** HRT was independently associated with decreased HbA_{1c} level. Clinical trials will be necessary to understand whether HRT may improve glycemic control in women with diabetes.

Key words: hormone replacement therapy (HRT), type 2 diabetes HbA_{1c} concentration

U kobiet chorujących na cukrzycę typu 2 zmiany stężenia hormonów płciowych, ilości trzewnej tkanki tłuszczowej oraz zmiany w metabolizmie insuliny towarzyszące menopauzie [1, 2] mogą stanowić dodatkową przeszkodę w osiągnięciu dobrego wyrównania glikemii. Są dane pozwalające sądzić, że estrogeny egzogenne mogą się przyczynić do poprawy tej sytuacji. W przeprowadzonym ostatnio małym, randomizowanym badaniu z udziałem grupy kontrolnej [3, 4], w którym uczestniczyło 40 (lub mniej) kobiet chorych na cukrzycę, wykazano, że krótkotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ) samym estrogenem obniża hemoglobinę glikowaną oraz zmniejsza hiperandrogenizm u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 w okresie postmenopauzalnym. W badaniu *Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention* [5] wykazano, że u kobiet bez cukrzycy sam estrogen lub w połączeniu z progestagenami nieznacznie obniża glikemii na czczo w porównaniu z placebo, podczas gdy estrogeny w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu powodują wzrost glikemii w 2. godzinie po doustnym obciążeniu glukozą. W związku z tymi doniesieniami, wśród kobiet chorych na cukrzycę pojawia się rosnąca potrzeba

informacji dotyczących przydatności hormonalnej terapii zastępczej [6].

Istnienie związku pomiędzy HTZ, niższymi wartościami glikemii na czczo oraz stężeniem insuliny stwierdzono również w licznych dużych badaniach obserwacyjnych [7–10]. W żadnym z tych badań nie brały udziału kobiety z rozpoznaną cukrzycą, a tylko jedno z nich obejmowało również mniejszości etniczne zamieszkujące Stany Zjednoczone [7] (Afroamerykanów).

W niniejszej pracy przedstawiono ocenę HbA_{1c} w grupie stosującej i niestosującej HTZ w zróżnicowanej pod względem etnicznym populacji 15 435 kobiet chorych na cukrzycę typu 2, w wieku \geq 50 lat, które wybrano z rejestru *Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry*, biorąc pod uwagę prawdopodobny wpływ wieku, leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy, prowadzenia samokontroli, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz edukacji na obserwowane różnice pomiędzy kobietami stosującymi i niestosującymi HTZ.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w *Kaiser Permanente Medical Care Program* (KPMCP) w Północnej Kalifornii. Jest to praktyka grupowa lekarzy kilku specjalności, zapewniająca opiekę zdrowotną w systemie opłaty ryczałtowej. Socjodemograficzna charakterystyka osób należących do KPMCP jest podobna jak w populacji zamieszkującej ten sam obszar [11].

Badaniem objęto populację z *Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry*. Tworzenie rejestru rozpoczęto w 1993 roku, identyfikując osoby prawdopodobnie chorujące na cukrzycę na podstawie zautomatyzowanej bazy danych zdrowotnych (łącznie z rejestrem recept na leki przeciwcukrzycowe), nieprawidłowych wartości HbA_{1c} (\geq 6,7%) oraz każdego rozpoznania cukrzycy postawionego w szpitalu lub ambulatoryjnie [12]. W styczniu 1996 roku rejestr chorych na cukrzycę obejmował 91 018 osób w wieku \geq 19 lat, aktualnych członków KPMCP. Po porównaniu danych z rejestru z wynikami dwóch dużych korespondencyjnych badań sondażowych, przeprowadzonych w latach 1990 i 1993, obejmujących wybraną losowo grupę osób, szacunkowa czułość rejestru dla identyfikacji cukrzycy wynosiła 96%. Stwierdzono również, że rejestr zawiera około 3% wyników fałszywie pozytywnych.

Wszyscy chorzy na cukrzycę w wieku \geq 19 lat, zidentyfikowani na podstawie rejestru przed 1996 rokiem w okresie od stycznia 1995 roku do marca

1997 roku, otrzymali kwestionariusz albo pocztą, albo poprzez telefoniczny system informacyjny. Wskaźnik odpowiedzi wśród kobiet chorych na cukrzycę w wieku ≥ 50 lat i starszych wynosił 89% przy zastosowaniu tych dwóch metod. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące pochodzenia etnicznego, edukacji, masy ciała, wzrostu, wieku w chwili rozpoznania cukrzycy, aktualnego leczenia cukrzycy, daty rozpoczęcia insulinoterapii, stosowania diety oraz wysiłku fizycznego jako elementów leczenia cukrzycy. Kobiety odpowiadały również na pytania dotyczące palenia tytoniu oraz częstości domowych pomiarów glikemii. Wskaźnik masy ciała, obliczony jako iloraz masy ciała (w kilogramach) oraz wzrostu w metrach do kwadratu, stosowano jako miarę otyłości.

Cukrzycę typu 2 rozpoznawano, uwzględniając przebieg leczenia, na podstawie następujących kryteriów:

- leczenie wyłącznie dietą i wysiłkiem fizycznym bez leków hipoglikemizujących albo stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących samych lub w terapii skojarzonej z insuliną;
- leczenie wyłącznie insuliną, rozpoznanie cukrzycy postawione w wieku ≥ 30 lat;
- leczenie wyłącznie insuliną, rozpoznanie cukrzycy w wieku 20–29 lat i leczenie insuliną rozpoczęte ponad 2 lata od rozpoznania.

Poziom HbA_{1c} zmierzony w okresie od 1 stycznia 1995 roku do 31 grudnia 1996 roku uzyskano z komputerowej bazy danych, która zawiera wyniki wszystkich testów laboratoryjnych wykonanych w regionalnym laboratorium KPMCP. Wszystkich pomiarów stężenia HbA_{1c} w okresie od 1 stycznia 1995 roku do 4 listopada 1995 roku dokonano w regionalnym laboratorium metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*), a w dniach od 5 listopada 1995 roku do 31 grudnia 1996 roku metodą turbidymetrycznej immunoinhibicji. Obie metody korelowały ze sobą ($r = 0,986$) [13]. Większość pomiarów HbA_{1c} , uwzględnionych w tej pracy (88%), wykonano tą drugą metodą.

Stosowanie HTZ oceniono, przeglądając zapisy w skomputeryzowanym systemie farmaceutycznym. Tę bazę danych wykorzystuje się we wszystkich operacjach farmaceutycznych; nazwę i typ leku wprowadza bezpośrednio personel apteki zgodnie z zapisem na receptce. Dokonano również przeglądu danych ze skomputeryzowanego systemu rejestracji leków wydawanych bezpłatnie w ramach planu opieki zdrowotnej, aby wybrać kobiety, które otrzymywały lub nie otrzymywały leków bezpłatnie. Kobiety kwalifikowano jako stosujące aktualnie HTZ na pod-

stawie wypisanych recept na estrogeny i/lub progestageny, które stosuje się w leczeniu objawów towarzyszących menopauzie w okresie 1–6 miesięcy przed datą badania HbA_{1c} w laboratorium. Wybrano ten przedział czasowy, ponieważ aktualna wartość HbA_{1c} odzwierciedla kontrolę glikemii w okresie 2–3 miesięcy poprzedzających badanie, a na większości recept (96%) przepisywano po 100 tabletek. Wszystkie pozostałe kobiety określono jako niestosujące hormonalnej terapii zastępczej.

Przydatność farmaceutycznej skomputeryzowanej bazy danych do oceny stosowania HTZ określano wśród 295 kobiet chorych na cukrzycę w wieku ≥ 50 lat i starszych, które także odpowiedziały na wysłany pocztą kwestionariusz. Kwestionariusz wysyłano w 1996 roku do wybranych losowo pacjentek znajdujących się w rejestrze KPMCP. Pytano wówczas, czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy stosowały regularnie HTZ. Zgodność pomiędzy dwoma źródłami informacji wynosiła 90%. Czułość i specyficzność skomputeryzowanej farmaceutycznej bazy danych w ocenie stosowania HTZ w ciągu tych samych 12 miesięcy w porównaniu z informacjami dotyczącymi HTZ, pochodzącymi od pacjentek, wynosiły odpowiednio 86 i 93%.

Badana populacja

W dniu 1 stycznia 1995 roku w rejestrze chorych na cukrzycę było 28 837 kobiet w wieku 50 lat i starszych; 22 105 kobiet włączono do programu ciągłego nadzoru medycznego w okresie od 1 stycznia 1995 roku do 31 grudnia 1996 roku. W przypadku kobiet objętych tym programem istniało większe prawdopodobieństwo, że dokonano pomiaru stężenia HbA_{1c} i zalecono HTZ niż u pozostałych kobiet (odpowiednio 84 i 33% dla HbA_{1c} oraz 30 i 14% dla HTZ). Aby mieć całkowitą pewność dotyczącą stosowania HTZ, do badania włączono tylko kobiety, u których wykazano ciągłość (bez żadnej przerwy) opieki zdrowotnej. Z tych kobiet 19 979 odpowiedziało na ankietę, a 579 z nich (2,9%) stwierdziło, że nie choruje na cukrzycę i w związku z tym wykluczono je z badania. Spośród 19 400 kobiet, które potwierdziły, że chorują na cukrzycę, 94,5% chorowało na cukrzycę typu 2, 1,9% na cukrzycę typu 1, a w przypadku 4,5% chorych nie można było określić typu cukrzycy z powodu braku danych. Wśród kobiet chorych na cukrzycę typu 2 15 435 (85%), u których co najmniej raz zmierzono stężenie HbA_{1c} , stworzono ostatecznie badaną populację.

Analiza statystyczna

Porównanie cech kobiet aktualnie stosujących i niestosujących HTZ przeprowadzono z zastosowa-

niem testu t-Studenta dla zmiennych ciągłych i testu χ^2 dla zmiennych kategoriycznych. Skorygowane względem wieku średnie stężenia HbA_{1c} oraz BMI w zależności od stosowania HTZ porównano z zastosowaniem analizy kowariancji. W celu oceny związku pomiędzy HTZ a stężeniem HbA_{1c} po uwzględnieniu grupowania cech chorych leczonych przez tego samego lekarza, stworzono model równania szacunku uogólnionego (GEE, *generalized estimating equation*), dokonując korekcji względem wieku, pochodzenia etnicznego, wykształcenia, BMI, leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy, prowadzenia samokontroli oraz wysiłku fizycznego. Testy interakcji w modelach GEE przeprowadzono w celu oceny, czy związek pomiędzy HTZ a HbA_{1c} różnił się w zależności od wieku i pochodzenia etnicznego. Tylko stopień zależności pomiędzy HTZ a wiekiem osiągnął znamienność statystyczną ($p < 0,0001$). Jednak w analizach uwzględniających przedziały wiekowe związek pomiędzy HTZ a HbA_{1c} był podobny i istotny statystycznie w każdym przedziale wiekowym, chociaż mniej wyraźny wraz z wiekiem (ryc. 1). Zmienne zakłócające uwzględniano w modelach GEE, jeżeli powodowało to zauważalne zmiany we współczynniku HTZ lub jeżeli we wcześniejszych publikacjach wykazano, że zmienna wpływa zarówno na wynik, jak i na przebieg zależności.

Do wszystkich analiz zastosowano program *Statistical Analysis System* wersja 6.11 [16]. Wszystkie wartości p są dla testów dwustronnych, wynik uznawano za znamienny statystycznie, jeśli $p \leq 0,05$.

Wyniki

Spośród 15 435 kobiet w wieku 50–98 lat (średnio 64,7 SD \pm 8,7), chorujących na cukrzycę typu 2, i u których mierzono stężenie HbA_{1c} podczas 2 lat trwania badania, 3852 (25%) stosowało HTZ przed oznaczeniem HbA_{1c}. Wśród kobiet stosujących HTZ 62% stosowało estrogeny w monoterapii, 36% estrogeny w połączeniu z progestagenami, a 2% tylko progestageny. W skład badanej populacji wchodziło 55% kobiet rasy białej i 14% rasy czarnej pochodzenia niehiszpańskiego, 12% chorych pochodzenia hiszpańskiego, 11% kobiet pochodzących z Azji oraz wysp Oceanu Spokojnego, 4% należało do innych grup etnicznych, a w przypadku 4% nie było danych dotyczących pochodzenia etnicznego.

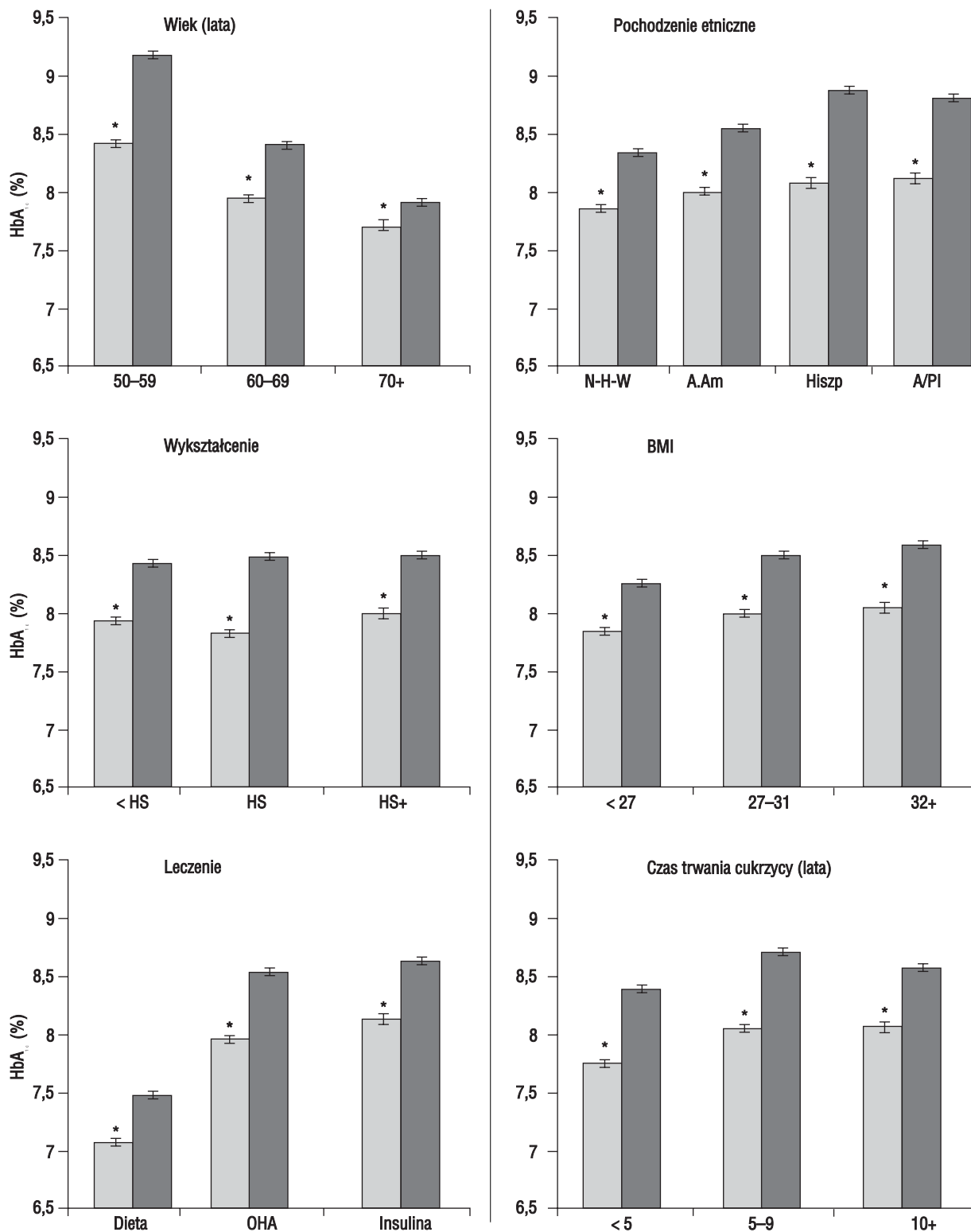
W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanej populacji, uwzględniając podział na grupę stosującą i niestosującą HTZ. Kobiety stosujące HTZ były młodsze, szczuplejsze, lepiej wykształcone i w większości rasy białej pochodzenia niehiszpańskiego. Różnice te były istotne statystycznie i klinicznie. Jak

przedstawia tabela 1, kobiety aktualnie stosujące HTZ częściej prowadziły samokontrolę glikemii, krócej chorowały na cukrzycę, stosowały wysiłek fizyczny jako element programu leczenia cukrzycy oraz częściej deklarowały palenie tytoniu w przeszłości lub w trakcie badania. Leczenie hipoglikemizujące nie różniło się zasadniczo pomiędzy grupami. Chociaż wszystkie wymienione różnice osiągnęły znamienność statystyczną, mała liczebność grupy spowodowała, że nie miały one znaczenia klinicznego.

Średnie wartości HbA_{1c} były istotnie niższe w grupie kobiet stosujących HTZ niż u kobiet niestosujących HTZ i nasilały się po skorygowaniu względem wieku. Różnica pomiędzy skorygowanymi względem wieku stężeniami HbA_{1c} u kobiet stosujących i niestosujących HTZ wynosiła około 0,5 punktu (tab. 1). Nie obserwowano różnicy pomiędzy kobietami stosującymi estrogeny w monoterapii a kobietami stosującymi preparaty zawierające estrogeny z progestagenami ($p = 0,48$). Zarówno chore stosujące same estrogeny, jak i kobiety przyjmujące estrogeny w połączeniu z progestagenami, miały istotnie niższe średnie stężenie HbA_{1c} niż kobiety niestosujące HTZ (średnia skorygowana względem wieku [SE] odpowiednio 8,0 [0,03] i 8,0 [0,04] vs. 8,5 [0,02] $p = 0,0001$).

Ponieważ istniało większe prawdopodobieństwo, że u kobiet stosujących aktualnie HTZ leki były opłacone w ramach planu opieki zdrowotnej przez cały 2-letni okres badania niż w przypadku kobiet niestosujących HTZ (tab. 1), powtórzono analizę po wykluczeniu 2232 kobiet, których leki nie były stale refundowane, i stwierdzono istnienie podobnych różnic w stężeniu HbA_{1c} pomiędzy grupą stosującą i niestosującą HTZ ($p = 0,0001$).

W celu oceny, czy związek pomiędzy HTZ a niższym stężeniem HbA_{1c} zmieniał się w zależności od wieku, kobiety podzielono na 3 grupy wiekowe (50–59, 60–69 i ≥ 70 lat) i obliczono średnie stężenia HbA_{1c} w zależności od wieku i stosowania HTZ. (ryc. 1). Chociaż związek ten pozostał statystycznie znamienny we wszystkich przedziałach wiekowych, największą znamienność statystyczną osiągnął w przypadku kobiet w wieku 50–59 lat, średnią w grupie chorych w wieku 60–69 lat, a najniższą u kobiet w wieku 70 lat i starszych. Aby ocenić, czy związek pomiędzy HTZ a HbA_{1c} zmieniał się w zależności od współzmiennych HTZ, obliczono skorygowane względem wieku stężenia HbA_{1c} w zależności od rodzaju terapii hipoglikemizującej, pochodzenia etnicznego, wykształcenia, BMI oraz czasu trwania cukrzycy (ryc. 1). Związek pomiędzy HTZ a HbA_{1c} zachował znamienność statystyczną i mniej więcej podobną siłę



Rycina 1. Wartości HbA_{1c} w poszczególnych przedziałach wiekowych oraz po korekcy względem wieku, średnie oraz SE w grupie kobiet stosujących i nie stosujących HTZ, *the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry 1995–1996*. N-H-W — kobiety rasy białej pochodzenia niehiszpańskiego, A.Am — kobiety pochodzenia afroamerykańskiego, Hiszp — kobiety pochodzenia hiszpańskiego, A/PI — kobiety pochodzenia azjatyckiego lub pochodzące z wysp Oceanu Spokojnego HS — szkoła wyższa, OHA — doustne leki hipoglikemizujące; □ — kobiety stosujące HTZ; ■ — kobiety nie stosujące HTZ; BMI — wskaźnik masy ciała; *p ≤ 0,001 dla kobiet stosujących HTZ w porównaniu z kobietami nie stosującymi HTZ dla każdego przedziału lub grupy

Tabela 1. Charakterystyka 15 435 kobiet chorych na cukrzycę typu 2 z podziałem na grupy chorych stosujących i niestosujących HTZ: *the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1996*

	Kobiety stosujące HTZ (n = 3406)	Kobiety niestosujące HTZ (n = 11 583)	p
Wiek (lata)			
Średnie (SD)	61,2 (7,6)	65,9 (8,8)	0,0001
BMI [kg/m ²]			
Średnie (SD)	30,7 (6,5)	30,4 (6,8)	0,01
Średnie skorygowane względem wieku (SE)	30,0 (0,1)	30,6 (0,1)	0,0001
HbA _{1c} (%)			
Średnie (SD)	8,1 (1,7)	8,4 (2,0)	0,001
Średnie skorygowane względem wieku (SE)	7,9 (0,03)	8,5 (0,02)	0,0001
Pochodzenie etniczne (%)			0,001
Rasa biała pochodzenia niehiszpańskiego	60,9	53,2	
Amerykanki pochodzenia afrykańskiego	9,4	15,0	
Kobiety pochodzenia hiszpańskiego	12,9	12,3	
Azjatki oraz kobiety pochodzące z wysp Oceanu Spokojnego	9,4	11,5	
Inne/nieznane	7,4	8,0	
Wykształcenie (%)			0,001
Szkoła średnia	48,2	57,2	
Studia — nieukończone	32,5	27,7	
Studia	19,3	15,1	
Leczenie (%)			0,01
Dieta	13,9	12,2	
Doustne leki hipoglikemizujące	51,5	53,4	
Insulina	34,6	34,4	
Czas trwania cukrzycy (%)			0,001
< 5 lat	38,0	36,2	
5–9 lat	23,9	21,6	
≥ 10 lat	38,1	42,2	
Samokontrola (%)			0,001
Nigdy	19,9	26,4	
< 1 raz w tygodniu	18,2	17,1	
≥ 1 raz w tygodniu	61,8	56,5	
Palenie tytoniu (%)			0,001
Aktualnie	9,7	8,9	
W przeszłości	36,0	31,6	
Nigdy	54,3	59,5	
Wysiłek fizyczny (%)	52,4	46,9	0,001
Leki refundowane w ramach planu opieki zdrowotnej (%)	87,9	83,9	0,001

we wszystkich przedziałach. Podobny związek obserwowano po podziale kobiet w zależności od prowadzenia samokontroli oraz aktywności fizycznej (dane nieprzedstawione w niniejszej publikacji).

Model GEE stworzono w celu oceny związku pomiędzy HTZ a stężeniami HbA_{1c} po uwzględnieniu grupowania cech chorych leczonych przez tego samego lekarza oraz po skorygowaniu względem

wieku, pochodzenia etnicznego, BMI, wykształcenia, sposobu leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy, prowadzenia samokontroli oraz aktywności fizycznej (tab. 2). Jak przedstawiono w tabeli 2 aktualne stosowanie HTZ pozostało istotnie i niezależnie związane z obniżonymi stężeniami HbA_{1c} po uwzględnieniu wielu czynników. Aktualne stosowanie HTZ wiązało się z niższymi o 0,47 punktu stężen-

Tabela 2. Współczynniki regresji dla zmiennych określających HbA_{1c} z modelu GEE z oceną zmienności, uwzględniające grupowanie chorych przy lekarzu: *the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry 1995–1996*

	Współczynnik β	SE	p
Wiek	-0,047	0,002	0,0001
HTZ			
Nie (wartość odniesienia)	—	—	
Tak	-0,475	0,04	0,0001
BMI			
< 27 (wartość odniesienia)	—	—	
27–31	0,110	0,05	0,01
≥ 31	0,099	0,04	0,02
Pochodzenie etniczne (%)			
Rasa biała pochodzenia niehiszpańskiego	—	—	
Amerykanki pochodzenia afrykańskiego	0,200	0,06	0,0005
Kobiety pochodzenia hiszpańskiego	0,290	0,06	0,0001
Azjatki oraz kobiety pochodzące z wysp Oceanu Spokojnego	0,322	0,06	0,0001
Inne	0,171	0,08	0,04
Nieznane	0,644	0,10	0,0001
Wykształcenie (%)			
Absolwentka szkoły średniej (punkt odniesienia)	—	—	
Szkoła średnia lub poniżej	0,020	0,05	0,68
Studia	-0,012	0,04	0,75
Leczenie			
Doustne leki hipoglikemizujące (punkt odniesienia)	—	—	
Dieta	-0,946	0,05	0,0001
Insulina	0,030	0,04	0,047
Czas trwania cukrzycy (%)			
< 5 lat (punkt odniesienia)	—	—	
5–9 lat	0,271	0,04	0,0001
≥ 10 lat	0,264	0,04	0,0001
Samokontrola			
Nigdy (punkt odniesienia)	—	—	
< 1 raz w tygodniu	0,166	0,06	0,004
≥ 1 raz w tygodniu	0,014	0,05	0,77
Wysiłek fizyczny			
Nie (punkt odniesienia)	—	—	
Tak	0,002	0,003	0,95

niami HbA_{1c}. Do innych niezależnych czynników, pozwalających przewidywać obniżenie HbA_{1c}, należały starszy wiek oraz leczenie wyłącznie dietą. Leczenie insuliną w porównaniu z terapią doustnymi lekami hipoglikemizującymi wiązało się z istotnie wyższymi stężeniami HbA_{1c}. Do innych ważnych czynników wiążących się ze wzrostem HbA_{1c} należały: przynależność do mniejszości etnicznych, otyłość oraz dłuższy czas trwania cukrzycy. Stwierdzono istotną bezpośrednią zależność pomiędzy prowadzeniem samokontroli rzadziej niż raz w tygodniu a wartością HbA_{1c}, co sugeruje, że u kobiet prowadzących samokontrolę cukrzyca była w pewnym stopniu bar-

dziej zaawansowana. Nie obserwowano związku pomiędzy wykształceniem a stężeniem HbA_{1c}.

Wnioski

Spośród 15 435 kobiet chorych na cukrzycę typu 2, stanowiących badaną populację, 25% stosowało hormonalną terapię zastępczą przed oceną HbA_{1c}. Stosowanie HTZ istotnie wiązało się z niższymi stężeniami HbA_{1c}. Związek ten był niezależny od wieku, pochodzenia etnicznego, wykształcenia, BMI, sposobu leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy, prowadzenia samokontroli oraz wysiłku fizycznego.

W przypadku kobiet chorych na cukrzycę typu 2 wywodzących się z mniejszości etnicznych, zamieszkujących Stany Zjednoczone, prawdopodobieństwo stosowania HTZ było mniejsze niż u kobiet rasy białej pochodzenia niehiszpańskiego. Te zależne od pochodzenia etnicznego różnice w HTZ opisywano już wcześniej [17, 18]. W badanej populacji wiek, pochodzenie etniczne oraz wykształcenie stanowiły cechy różnicujące grupę stosującą od niestosującej HTZ o największym znaczeniu klinicznym. Wyniki te są zgodne z przeprowadzonymi ostatnio ankietami, prowadzonymi w różnych grupach narodowościowych [18, 19], w których stwierdzono, że czynniki demograficzne oraz społeczno-ekonomiczne miały największy wpływ na stosowanie HTZ.

Różnica w stężeniu HbA_{1c} pomiędzy kobietami aktualnie stosującymi i niestosującymi HTZ wynosiła około 0,5 punktu. Na podstawie opublikowanych wyników badania U.K. *Prospective Diabetes Study* [20] można stwierdzić, że obserwowana różnica stężenia HbA_{1c}, wynosząca 0,5 punktu u kobiet stosujących i niestosujących HTZ, spowodowałaby zmniejszenie częstości występowania wszystkich powikłań cukrzycy o 10%, powikłań z grupy mikroangiopatii o 18%, a zawałów serca o 7%. Dlatego ta różnica ma znaczenie kliniczne nie tylko w odniesieniu do kontroli glikemii, ale także do możliwego zmniejszenia częstości występowania powikłań cukrzycy.

Powyższe obserwacje pozostają w zgodności z wynikami dwóch małych randomizowanych badań z udziałem grupy kontrolnej, dotyczących estrogenów i HbA_{1c} u kobiet po okresie menopauzy, chorych na cukrzycę typu 2 [3, 4]. Brussard i wsp. [3] stwierdzili, że średnia zmiana stężenia HbA_{1c} u kobiet przydzielonych do grupy estradiolu była istotnie większa niż średnia zmiana obserwowana w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio -0,66 i -0,34%). Anderson i wsp. [4] podczas randomizowanego badania prowadzonego metodą krzyżową podwójnie ślepej próby obserwowali 24 kobiety w okresie postmenopauzalnym, chorujące na cukrzycę typu 2. Średnie wartości HbA_{1c} obniżyły się istotnie z 8,7% przed terapią estrogenami do 7,5% po leczeniu estrogenami.

W przypadku kobiet po menopauzie, niechorujących na cukrzycę, stwierdzono, że estrogeny egzogenne zwiększają całkowitą wrażliwość na insulinę (mierzoną za pomocą testu tolerancji insuliny) [21–23] oraz wątrobowy klirens insuliny [24]. W badaniu obejmującym kobiety chore na cukrzycę typu 2 [3] zaobserwowano, że powodem zwiększonej wrażliwości na insulinę (mierzonej metodą euglikemicz-

no-hiperglikemicznej klamry metabolicznej) po leczeniu estrogenami było głównie zwiększenie wrażliwości na insulinę w wątrobie, czego skutkiem było zależne od insuliny zwiększone hamowanie wątrobowej produkcji glukozy. Również w modelach zwierzęcych stwierdzano hamowanie wątrobowej glukoneogenezy przez estrogeny [25]. Ponadto sugerowano, że obniżona wątrobowa produkcja glukozy, obserwowana po leczeniu estrogenami, może się także odbywać za pośrednictwem zmniejszenia masy brzusznej tkanki tłuszczowej, stwierdzanego u pacjentek stosujących HTZ [26, 27]. Wreszcie Anderson i wsp. [4] sugerowali, że estrogeny mogą poprawiać wyrównanie glikemii u kobiet po menopauzie, chorujących na cukrzycę typu 2, poprzez zmniejszenie hiperandrogenizmu, co z kolei może się przyczyniać do poprawy wrażliwości na insulinę w mięśniach szkieletowych [28], które stanowią najważniejszą tkankę odpowiedzialną za zależne od insuliny zużycie glukozy po jedzeniu. Stwierdzono jednak, że estrogeny zaburzają metabolizm glukozy po jedzeniu poprzez opóźnianie wydzielania insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą [29].

Wyniki niektórych badań [21, 30–33] sugerują, że dołączenie progesteronu do estrogenów może zmniejszyć korzystny wpływ estrogenów na metabolizm glukozy. W badaniach klinicznych [5, 34] wykazano, że chociaż glikemia oraz insulinemia na czczo obniżają się po leczeniu estrogenami (z lub bez progestagenów), dodanie progestagenów pogarsza glikemię w teście obciążenia glukozą. W opisywanym badaniu 62% kobiet stosujących HTZ przyjmowało wyłącznie estrogeny. Najczęściej stosowanymi estrogenami i progestagenami były odpowiednio: sprzężony estrogen koński (90% kobiet przyjmowało wyłącznie estrogen lub w połączeniu z progesteronem) oraz octan metoksyprogesteronu (98% kobiet stosowało wyłącznie progestageny lub progestageny w połączeniu z estrogenami). Nie stwierdzono różnic pomiędzy stężeniami HbA_{1c} u kobiet przyjmujących same estrogeny i leczonych estrogenami w połączeniu z progesteronem. Obserwacje te sugerują, że u kobiet chorujących na cukrzycę typu 2 możliwy niekorzystny wpływ estrogenów na homeostazę glukozy w okresie poposiłkowym (tzn. wyższa glikemia po obciążeniu glukozą), stwierdzany u kobiet bez cukrzycy [5], może być równoważony przez poprawę metabolizmu glukozy w fazie na czczo, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy [3, 25].

W poprzednich badaniach [35] wykazano, że u kobiet aktualnie stosujących HTZ istniało większe

prawdopodobieństwo zachowań zdrowotnych, wiążących się z lepszym metabolizmem glukozy niż u kobiet niestosujących HTZ. Podobnie wśród kobiet chorych na cukrzycę typu 2, biorących udział w tym badaniu, chore, które stosowały HTZ, twierdziły, że prowadzą samokontrolę oraz uprawiają wysiłek fizyczny częściej niż kobiety niestosujące HTZ. Niemniej jednak związek pomiędzy HTZ a niższymi stężeniami HbA_{1c} utrzymywał się po skorygowaniu względem wysiłku fizycznego oraz samokontroli.

Stwierdzono, że wartości insulinemii w okresie przed menopauzą były niższe u kobiet, które później stosowały HTZ niż u kobiet, które w późniejszym okresie nie stosowały HTZ [36]. Możliwe, że HTZ częściej zaleca się chorym z lepiej wyrównaną glikemią lub mniej nasiloną cukrzycą. Jednak nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w stosowaniu insuliny (wskaźnik zaawansowania choroby) pomiędzy kobietami stosującymi i niestosującymi HTZ. Ponadto, obserwowano istnienie podobnych związków pomiędzy HTZ a HbA_{1c} u kobiet leczonych wyłącznie dietą, doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną, chociaż te trzy grupy różniły się znacznie stopniem hiperglikemii. Dlatego wydaje się mało prawdopodobne, aby selektywny sposób zapisywania HTZ tłumaczył powyższe obserwacje

Związek pomiędzy HTZ a HbA_{1c} był podobny we wszystkich grupach etnicznych, jak również we wszystkich przedziałach (za wyjątkiem wieku) wykształcenia, BMI, leczenia hipoglikemizującego, czasu trwania cukrzycy oraz samokontroli, jednak mniej wyraźny w przypadku kobiet w wieku 70 lat i starszych. Częściowo było to wynikiem mniejszej zmienności w zmiennej końcowej, ponieważ stężenia HbA_{1c} obniżają się z wiekiem.

W badaniach obserwacyjnych, w których sposób leczenia nie jest randomizowany, różnice w zakresie współzmiennych pomiędzy grupą leczoną a nieleczoną mogą być tak duże, że prowadzą do zafałszowania oceny efektów leczenia nawet po dokonaniu konwencjonalnych korekt. Zaproponowano zastosowanie metody obliczenia wskaźnika skłonności (*propensity score*), aby zmniejszyć potencjalne zafałszowanie wyników [37]. Przeprowadzono analizę wskaźników skłonności (wyniki nie są przedstawione) w celu zrównoważenia współzmiennych (tj. wieku, BMI, leczenia hipoglikemizującego, wykształcenia, czasu trwania cukrzycy, wysiłku fizycznego oraz samokontroli) wśród kobiet stosujących i niestosujących HTZ. Najpierw obliczono wskaźnik skłonności (określony jako prawdopodobieństwo leczenia przy danych współzmiennych), stosując regresję logistyczną, a następnie skorygowano wzglę-

dem wskaźnika skłonności w modelach GEE. W modelach skorygowanych względem wskaźnika skłonności kierunek oraz siła związku pomiędzy HTZ a HbA_{1c} nie różniły się istotnie od standardowych modeli GEE i pozostały statystycznie istotne ($p < 0,0001$).

Chociaż takie wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego związku pomiędzy HTZ a HbA_{1c} nie oznaczają związku przyczynowego, pozostają one w zgodności z wynikami małych, kontrolowanych placebo prób klinicznych, obejmujących kobiety chorujące na cukrzycę typu 2. Jest coraz więcej doniesień wskazujących na korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wyrównanie glikemii u kobiet chorych na cukrzycę. Konieczne będzie przeprowadzenie wieloletnich, większych niż dotychczasowe, badań klinicznych kobiet chorych na cukrzycę, aby lepiej zrozumieć, czy i do jakiego stopnia HTZ może poprawić wyrównanie glikemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H., Kelsey S.F., Caggiula A.W., Wing R.R.: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 641–646.
2. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W.: Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 673–675.
3. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Frolich M., Klufft C., Krans H.M.: Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843–849.
4. Andersson B., Mattsson L.A., Hahn L., Marin P., Lapidus L., Holm G., Bengtsson B.A., Bjorntorp P.: 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.
5. 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 Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
6. Sattar N., Jaap A.J., MacCuish A.C.: Hormone replacement therapy and cardiovascular risk in post-menopausal women with NIDDM. *Diabet. Med.* 1996; 13: 782–788.
7. Nabulsi A.A., Folsom A.R., White A., Patsch W., Heiss G., Wu K.K., Szklo M.: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1069–1075.
8. Barrett-Connor E., Laakso M.: Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 531–534.
9. Ferrara A., Barrett-Connor E., Wingard D.L., Edelstein S.L.: Sex differences in insulin levels in older adults and the effect of body size, estrogen replacement therapy, and glucose tolerance status: the Rancho Bernardo Study, 1984–1987. *Diabetes Care* 1005; 18: 220–225.
10. Salomaa V., Rasi V., Pekkanen J., Vahtera E., Jauhiainen M., Vartiainen E., Ehnholm C., 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: 1549–1555.

11. Krieger N.: Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am. J. Public Health.* 1992; 82: 703–710.
12. Selby J.V., Ray G.T., Zhang D., Colby C.J.: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997; 20: 1396–1402.
13. Chang J., Hoke C., Ettinger B., Penerian G.: Evaluation and interference study of hemoglobin A_{1c} measured by turbidimetric inhibition immunoassay. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 109: 274–278.
14. Zeger S.L., Liang K.Y.: Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42: 121–130.
15. Liang K.Y.Z.S.L.: Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22.
16. SAS Institute, Inc. *SAS/STAT Software: Changes and Enhancements Through Release 6.11.* SAS Institute, Inc., Cary, NC, 1998.
17. Marsh JV, Brett KM, Miller LC: Racial differences in hormone replacement therapy prescriptions. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 999–1003.
18. Brett K.M., Madans J.H.: Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 536–545.
19. Keating N.L., Cleary P.D., Rossi A.S., Zaslavsky A.M., Ayanian J.Z.: Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 545–553.
20. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
21. Lindheim S.R., Presser S.C., Ditkoff E.C., Vijod M.A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.: A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil. Steril.* 1993; 60: 664–667.
22. Lindheim S.R., Duffy D.M., Kojima T., Vijod M.A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.: The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 1176–1180.
23. Wilcox J.G., Hwang J., Hodis H.N., Sevanian A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.: Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 57–62.
24. Cagnacci A., Soldani R., Carriero P.L., Paoletti A.M., Fioretti P., Melis G.B.: Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1396–1400.
25. Matute M.L., Kalkhoff R.K.: Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation. *Endocrinology* 1973; 92: 762–768.
26. Samaras K., Hayward C.S., Sullivan D., Kelly R.P., Campbell L.V.: 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.
27. Haarbo J., Marslew U., Gotfredsen A., Christiansen C.: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991; 40: 1323–1326.
28. Marin P., Andersson B., Krotkiewski M., Bjorntorp P.: Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 382–386.
29. Larsson-Cohn U., Wallentin L.: Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment. I. Glucose, insulin and human growth hormone levels during oral glucose tolerance tests. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1977; 86: 583–596.
30. Lindheim S.R., Presser S.C., Ditkoff E.C., Vijod M.A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.: A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil. Steril.* 1993; 60: 664–667.
31. Godsland I.F., Gangar K., Walton C., Cust M.P., Whitehead M.L., Wynn V., Stevenson J.C.: Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846–853.
32. Stevenson J.C., Proudler A.J., Walton C., Godsland I.F.: HRT mechanisms of action: carbohydrates. *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* 1994; 39 (supl. 1): 50–55.
33. Cefalu W.T., Wagner J.D., Bell-Farrow A.D., Wang Z.Q., Adams M.R., Toffolo G., Cobelli C.: The effects of hormonal replacement therapy on insulin sensitivity in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 440–445.
34. Lobo R.A., Pickar J.H., Wild R.A., Walsh B., Hirvonen E.: Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women: the Menopause Study Group. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 987–995.
35. Barrett-Connor E.: Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 455–456.
36. Matthews K.A., Kuller L.H., Wing R.R., Meilahn E.N., Plantinga P.: Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143: 971–978.
37. D'Agostino R.B.J.: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat. Med.* 1998; 17: 2265–2281.