

Rosario Rossi<sup>1</sup>, Giorgia Origliani<sup>2</sup>, Maria G. Modena<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cardiology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>2</sup>Centro Bene Essere Donna, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico, Modena, Italy

# Przezskórny preparat 17- $\beta$ -estradiolu a ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w populacji zdrowych, nieotyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym

Transdermal 17- $\beta$ -estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, 3: 645-649

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W wielu obserwacyjnych i randomizowanych badaniach wykazano zmniejszenie częstości cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie pomenopauzalnym, przyjmujących doustne estrogeny. Nie było jednak prac, w których oceniano częstość występowania cukrzycy u kobiet stosujących przezskórne preparaty 17- $\beta$ -estradiolu. Celem niniejszego badania była ocena wpływu przezskórnego preparatu 17- $\beta$ -estradiolu na częstość cukrzycy typu 2 w populacji zdrowych, nieotyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym.

**MATERIAŁ I METODY.** W okresie od stycznia 1998 roku do grudnia 2002 roku do badania włączono 673 zdrowe kobiety w okresie pomenopauzalnym, u których nie stwierdzano nadwagi (średni wiek  $54 \pm 5$  lat): 144 z nich (21,4%) otrzymywało 17- $\beta$ -estradiol w postaci preparatów przezskórnych, a 529 (78,6%) nie przyjmowało hormonów po menopauzie. Koń-

cową analizę danych przeprowadzono w lipcu 2003 roku. Średni okres obserwacji wynosił  $3,7 \pm 0,7$  roku (0,5-5 lat).

**WYNIKI.** Podczas obserwacji stwierdzono, że cukrzyca typu 2 rozwinęła się u 60 pacjentek, co odpowiada 22 przypadkom na 1000 kobietolat. W grupie nieprzyjmującej estrogenów cukrzycę stwierdzono u 54 z 529 kobiet, czyli w 10% przypadków, co odpowiada 26,5 przypadkom na 1000 kobietolat, natomiast w grupie leczonej hormonalnie cukrzyca rozwinęła się u 4,16% kobiet, czyli 6 ze 144 kobiet, co odpowiada 12,1 przypadkom na 1000 kobietolat. Wykazano, że leczenie preparatem przezskórnym 17- $\beta$ -estradiolu istotnie zmniejszyło ryzyko rozwoju cukrzycy (RR 2,19; 95% CI 1,79-3,56;  $p = 0,006$ ).

**WNIOSKI.** Wyniki pracy wskazują, że u zdrowych kobiet bez nadwagi stosowanie przezskórnych preparatów 17- $\beta$ -estradiolu w okresie pomenopauzalnym istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Może to sugerować, że u niektórych kobiet niedobór estrogenów po menopauzie stanowi istotny element w procesie rozwoju cukrzycy.

**Słowa kluczowe:** estradiol, cukrzyca typu 2, preparat przezskórny, okres pomenopauzalny

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Various observational and randomized studies have demonstrated a reduction in the

Adres do korespondencji: Rosario Rossi, MD  
Institute of Cardiology, Policlinico Hospital,  
University of Modena and Reggio Emilia  
Via del Pozzo, 71, 41100 Modena, Italy  
e-mail: rossi.r@policlinico.mo.it

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc.  
American Diabetes Association nie odpowiada  
za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 3, 155-160  
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska  
Wydanie polskie: Via Medica

incidence of type 2 diabetes in postmenopausal women who received estrogen orally. No studies have been performed on the incidence of type 2 diabetes in postmenopausal women treated with transdermal 17- $\beta$ -estradiol. The purpose of our study was to assess the influence of transdermal 17- $\beta$ -estradiol on the incidence of type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women.

**MATERIAL AND METHODS.** Between January 1998 and December 2002, 673 healthy, nonobese postmenopausal women (mean age  $54 \pm 5$  years) were enrolled: 144 (21.4%) of these took transdermal 17- $\beta$ -estradiol and 529 (78.6%) had never taken hormones during their postmenopausal period. Final elaboration of the data took place in July 2003, with a mean follow-up of  $3.7 \pm 0.7$  years (ranging from 0.5 to 5 years).

**RESULTS.** Type 2 diabetes developed in 60 patients during the follow-up period, which is the equivalent of 22 cases per 1,000 women-years. In the „hormones nonusers” group, diabetes developed in 10% (54 of 529 women; equivalent of 26.5 cases/1,000 women-years), whereas in the „hormones users” group, diabetes developed in 4.16% (6 of 144 women; equivalent of 12.1 cases/1,000 women-years). Transdermal 17- $\beta$ -estradiol emerged as a treatment that significantly reduced the risk of developing diabetes (RR 2.19; 95% CI 1.79–3.56; P = 0.006).

**CONCLUSIONS.** Our results suggest a significant reduction in the incidence of type 2 diabetes in our population of nonobese, healthy postmenopausal women who used transdermal 17- $\beta$ -estradiol. This could suggest that, in some women, the estrogen deficiency that occurs after menopause could represent a fundamental step in the process of diabetogenesis.

**Key words:** estradiol, type 2 diabetes, transdermal, postmenopausal

## Wstęp

Wyniki wielu prac wskazują, że terapia hormonalna stosowana po menopauzie istotnie wpływa na homeostazę glukozy [1–5]. Jednak tylko w kilku pracach wykazano istotne zmniejszenie częstości cukrzycy u kobiet po menopauzie, przyjmujących estrogeny [6, 7]. We wszystkich wymienionych badaniach stosowano hormony doustne. Oprócz wspomnianych prac są również doniesienia o wpływie przezskórnych preparatów 17- $\beta$ -estradiolu na metabolizm glukozy [8–13]. Celem większości ostatnio prowadzonych badań [8, 9, 11, 13] była odpowiedź na pytanie, czy różne drogi podawania estrogenów

wpływają na metabolizm glukozy. Żadna z prac nie zawierała informacji dotyczącej częstości cukrzycy.

Badaniem objęto populację zdrowych, nieotyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym, z których część otrzymywała 17- $\beta$ -estradiol w postaci preparatu przezskórnego. Celem pracy była ocena wpływu tego preparatu na częstość cukrzycy.

## Material i metody

Pacjentki włączone do próby klinicznej wybrano spośród kobiet skierowanych do ośrodka *Bene Essere Donna*, który zajmuje się badaniem, prewencją oraz leczeniem zaburzeń związanych z menopauzą. Do ośrodka mogą się zgłaszać wszystkie kobiety od 60. roku życia oraz po menopauzie (za okres pomenopauzalny uważa się okres, w którym miesiączka nie występuje od co najmniej 6 miesięcy, stężenie hormonu folikulotropowego  $> 40$  UI/l, a 17- $\beta$ -estradiolu  $< 120$  pmol/l). Informacje o istnieniu ośrodka są zamieszczane w środkach masowego przekazu. Kobiety mogą się umówić na wizytę i uzyskać poradę dotyczącą objawów. W okresie od 1 stycznia 1998 roku do 31 grudnia 2002 roku ocenie poddano 980 kobiet.

Na początku u każdej z uczestniczek oznaczono na czczo glikemię, stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Kobiety kwalifikowano do badania, jeżeli wyniki testu były prawidłowe (glikemia na czczo  $< 110$  mg/dl, po 2 h  $< 140$  mg/dl) [14]. Wytypowano 673 zdrowe kobiety po menopauzie, które spełniły te kryteria; średni wiek w tej grupie wynosił  $54 \pm 5$  lat. Przezskórny preparat 17- $\beta$ -estradiolu stosowały łącznie 144 kobiety (21,4%), pozostałych 529 pacjentek nie przyjmowało hormonów. Kobiety palące, z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią lub nadwagą oraz stosujące doustne estrogeny wykluczono z badania.

Na początku wszystkie uczestniczki zważono, zmierzono ich wzrost, obwód talii oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Na podstawie wywiadu, zapisu z 12 odprowadzeń EKG oraz wyniku badania echokardiograficznego wykluczono przebyte lub istniejące choroby serca. Pacjentki wypełniły również kwestionariusz zawierający pytania dotyczące stylu życia oraz potencjalnych czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeśli wartość ciśnienia skurczowego wynosiła  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienia rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg albo pacjentka stosowała leki hipotensyjne. Hiperlipidemię stwierdzano, jeśli stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 200$  mg/dl i/lub stężenie triglicerydów  $\geq 170$  mg/dl.

Otyłość rozpoznawano, gdy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Wyniki zostały ostatecznie opracowane pod koniec lipca 2003 roku, gdy zakończył się minimalny, półroczny okres obserwacji ostatniej z zakwalifikowanych kobiet; średni czas obserwacji wynosił  $3,7 \pm 0,7$  lat (zakres 0,5–5).

### Definicja i kryteria rozpoznania cukrzycy

Wszystkie kobiety przychodziły do poradni co pół roku. Na początku badania oraz w czasie każdej wizyty (czyli co 6 miesięcy) przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, pobierano krew do badań laboratoryjnych, a także oznaczano glikemię na czczo. Nowe przypadki cukrzycy rozpoznawano na podstawie kryteriów stosowanych w badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) [15, 16]. Cukrzycę stwierdzano, jeśli: 1) uczestniczka badania potwierdziła stosowanie leków hipoglikemizujących; 2) glikemia na czczo (> 8 h) przekraczała 126 mg/dl; 3) przygodna glikemia była wyższa niż 200 mg/dl; 4) choroba została rozpoznana przez lekarza. W przypadku kobiet, które zakwalifikowano jako chore na cukrzycę na podstawie diagnozy lekarza lub kryterium stosowania leków hipoglikemizujących, za początek przyjmowano datę między ostatnią wizytą, podczas której cukrzyca nie była jeszcze rozpoznawana, a pierwszą wizytą, na którą chora zgłosiła się z rozpoznaną cukrzycą. U pacjentek, u których cukrzycę rozpoznano na podstawie wyników glikemii przygodnej lub na czczo, jako datę początku przyjmowano dzień, w którym wartość glikemii przekroczyła wspomniany próg, zakładając linearny wzrost glikemii między wizytami.

### Leczenie hormonalne

U wszystkich kobiet leczonych hormonalnie stosowano dawkę 50  $\mu$ g przezskórnego 17- $\beta$ -estradiolu. Aby ograniczyć proliferację *endometrium* okresowo podawano progesteron łącznie z estradiolem. Pacjentki, które nigdy w okresie pomenopauzalnym nie przyjmowały hormonów, określano jako kobiety niestosujące terapii hormonalnej, natomiast do grupy stosującej terapię hormonalną zaliczono kobiety, które otrzymywały 17- $\beta$ -estradiol przez ponad 3 miesiące i kontynuowały leczenie do zakończenia okresu obserwacji lub do chwili wystąpienia cukrzycy. Czas terapii hormonalnej określano na podstawie okresu odpowiadającego kolejnym zaleceniom.

### Analiza statystyczna

Zmienne ciągłe przedstawiono jako wartości średnie, zmienne katagoryczne — jako procenty. Róż-

nice w parametrach wyjściowych między grupami oceniano odpowiednio za pomocą analizy ANOVA oraz testu  $\chi^2$ . Ponieważ okres obserwacji 673 kobiet w okresie pomenopauzalnym był inny dla każdej uczestniczki badania, obliczono osobolata stosowania terapii.

W przypadku pacjentek, u których rozwinęła się cukrzyca, okres stosowania hormonów określono jako czas, który minął od chwili włączenia do badania do momentu rozpoznania choroby. U pacjentek, u których nie rozpoznano cukrzycy, okres stosowania terapii hormonalnej oznaczał czas, jaki minął od chwili włączenia do badania do jego zakończenia w lipcu 2003 roku. Wskaźnik częstości cukrzycy określono, dzieląc liczbę jej przypadków stwierdzonych w czasie obserwacji przez całkowitą liczbę osobolat stosowania terapii. Względne ryzyko rozwoju cukrzycy obliczono jako stosunek wskaźnika częstości jej występowania u kobiet nieprzyjmujących estrogenów do wskaźnika u kobiet stosujących terapię hormonalną. Skorygowany szacunek ryzyka obliczono, stosując model regresji Poisson, który uwzględniał wiele potencjalnych czynników, takich jak: wiek, występowanie cukrzycy w rodzinie, BMI, obwód w talii, czas trwania okresu pomenopauzalnego, czas trwania edukacji, spożycie alkoholu oraz aktywność fizyczną. Wartość  $p < 0,05$  przyjęto jako istotną statystycznie.

### Wyniki

Parametry pacjentek w chwili rozpoczęcia badania przedstawiono w tabeli 1. Obie grupy były właściwie dobrane — nie stwierdzano między nimi różnic w zakresie parametrów wyjściowych.

### Rozwój cukrzycy typu 2

Obserwacji poddano 673 pacjentki przez okres  $3,7 \pm 0,7$  lat. W tym czasie nie stwierdzono zgonów. Wszystkie ukończyły badanie, żadna z nich nie przestała przyjmować hormonów ani w grupie nieleczzonej żadna z pacjentek nie rozpoczęła terapii hormonalnej.

W okresie obserwacji cukrzyca rozwinęła się u 60 pacjentek (22 przypadki/1000 kobietolat), 15 z 60 przypadków cukrzycy (25%) zostało rozpoznanych przez lekarzy, pozostałych 35 przypadków (75%) rozpoznano na podstawie wyników pomiarów glikemii.

W grupie niestosującej hormonów cukrzyca rozwinęła się w 10% przypadków (u 54 z 529 kobiet, co odpowiada 26,5 przypadkom/1000 kobietolat), natomiast w grupie leczonej hormonalnie cukrzycę rozpoznano w 4,16% przypadków (u 6 ze 144 ko-

Tabela 1. Wyjściowe parametry badanej populacji

	Kobiety stosujące terapię hormonalną	Kobiety niestosujące terapii hormonalnej	p	95% CI dla różnicy
n	144	529		
Wiek (lata)	53 ± 5	55 ± 4	0,13	-4,6 do 0,6
Czas od menopauzy (miesiące)	30 ± 12	37 ± 14	0,08	-15,0 do 1,0
Edukacja (lata)	14 ± 3	13 ± 4	0,44	-1,5 do 3,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,9 ± 2,9	25,1 ± 3,0	0,87	-2,6 do 2,2
Obwód talii [cm]	87 ± 13	91 ± 13	0,19	-10,0 do 2,0
Otyłość centralna (%)*	49,3 (71)	57,2 (303)	0,10	-0,17 do 0,01
Występowanie cukrzycy w rodzinie (%)	34,0 (49)	33,4 (177)	0,90	-0,07 do 0,09
Aktywność fizyczna (ile razy w tygodniu)				
Nigdy/rzadko (%)	42,3 (61)	37,0 (196)	0,31	-0,03 do 0,13
1-2 (%)	38,1 (55)	41,7 (221)	0,44	-0,13 do 0,05
≥ 3 (%)	19,6 (28)	21,3 (112)	0,88	-0,08 do 0,06
Spożycie alkoholu (g/tydz.)	58 ± 12	57 ± 11	0,34	-1,07 do 3,07
Abstynentki (%)	34,7 (50)	38,7 (205)	0,43	-0,12 do 0,04
Średnie ciśnienie tętnicze [mm Hg]	88 ± 7	88 ± 9	1,00	-1,59 do 1,59
Stężenie cholesterolu na czczo [mg/dl]	186 ± 17	181 ± 15	0,24	-3,39 do 13,40
Stężenie triglicerydów na czczo [mg/dl]	144 ± 17	155 ± 15	0,07	-23,0 do 1,0
Glikemia [mg/dl]				
Wyjściowa	85 ± 7	86 ± 8	0,55	-4,28 do 2,38
2 h	121 ± 10	119 ± 11	0,30	-1,84 do 5,64

Dane stanowią średnie ± SD lub % (n); \*Centralną otyłość rozpoznawano, jeśli obwód pasa przekraczał 88 cm

Tabela 2. Częstość cukrzycy w badanej populacji

	Zachorowalność n/N (%)	Zapadalność*	Współczynnik wzrostu zapadalności ^ (nieskorygowany)	p	Współczynnik wzrostu zapadalności ^ (skorygowany**)	p
Cała badana populacja	60/673 (8,91)	22,0	—	—	—	—
Grupa niestosująca hormonów	54/529 (10,20)	26,5	2,19§	0,006	1,97 ^^	0,004
Grupa stosująca hormony	6/144 (4,16)	12,1	Wartość odniesienia	Wartość odniesienia	Wartość odniesienia	Wartość odniesienia

\*Zapadalność obliczona na 1000 osobolat stosowania; ^Współczynnik wzrostu zapadalności uzyskany z porównania zapadalności wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym, które nigdy nie stosowały terapii hormonalnej, oraz kobiet stosujących terapię hormonalną; grupa stosująca hormony stanowi grupę referencyjną; \*\*Model wielokrotnej regresji Poisson skorygowany względem wieku (zmienna ciągła), występowania cukrzycy w rodzinie (tak/nie), BMI (zmienna ciągła), obwodu talii (zmienna ciągła), czasu trwania okresu pomenopauzalnego (zmienna ciągła), czasu trwania edukacji (zmienna ciągła), spożycia alkoholu oraz aktywności fizycznej (nigdy/rzadko, 1-2 razy w tygodniu, 3 lub więcej razy w tygodniu); §95% CI 1,79-3,56; ^^95% CI 1,65-2,99

biet, co odpowiada 12,1 przypadkom/1000 kobietolat. Względne ryzyko (RR, *relative risk*) cukrzycy wzrosło istotnie w grupie nieleczzonej hormonalnie w porównaniu z grupą referencyjną (kobiety stosujące terapię hormonalną) (RR 2,19; 95% CI 1,79-3,56; p = 0,006). Po skorygowaniu względem wielu czynników ryzyko względne zmieniło się nieznacznie

(RR 1,97; 95% CI 1,65-2,99; p = 0,004). Tak więc, przeskórny preparat 17- $\beta$ -estradiolu okazał się lekiem, który istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy (tab. 2).

## Wnioski

Wyniki prospektywnego badania sugerują, że stosowanie przeskórnego preparatu 17- $\beta$ -estradiolu

przez zdrowe, nieotyłe kobiety w wieku pomenopauzalnym zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Uzyskane dane prospektywne wskazują, że niedobór estrogenów w okresie pomenopauzalnym może wpływać na rozwój cukrzycy. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami poczynionymi przez Kanaya i wsp. [7], którzy opracowali i rozwinęli dane z randomizowanego badania *Heart and Estrogen/progestin Study* (HERS), w którym stosowano doustny preparat skoniugowanego końskiego estrogenu. Sugeruje to, że korzystny efekt terapii, polegający na zmniejszeniu częstości cukrzycy, zależy bezpośrednio od samego faktu przyjmowania estrogenu, a nie od sposobu jego podawania. Nie jest to zaskakująca obserwacja, biorąc pod uwagę wyniki badań, w których porównywano doustne i przezskórne preparaty estrogenów i w których nie wykazano różnic w zakresie wartości glikemii na czczo oraz wrażliwości na insulinę [8, 9, 11, 13].

Chociaż omawiane wyniki przemawiają za istnieniem związków etiologicznych, mechanizmy takich związków nie są znane i wymagają dalszych badań. Niektóre hipotezy tłumaczące obserwacje autorów wymagają dyskusji. Przypuszcza się, że estrogeny zmniejszają częstość cukrzycy poprzez poprawę funkcji śródbłonna. Zmieniona funkcja śródbłonna zwiększa przepuszczalność naczyń, a obniżenie obwodowego przepływu krwi powoduje zmniejszony dowóz insuliny i sprzyja insulinoporności [17, 18]. W rzeczywistości gromadzenie się insuliny w przestrzeni śródmiąższowej stanowi czynnik ograniczający skuteczność działania samej insuliny. Okres pomenopauzalny, wskutek obniżenia stężenia estrogenów, wiąże się zaburzeniami funkcji śródbłonna [19]. Przywrócenie odpowiedniego stężenia estrogenów powoduje poprawę jego funkcji [20]. W niektórych badaniach wskazywano na insulinopodobne działanie przezskórnych preparatów 17- $\beta$ -estradiolu na poziomie śródbłonna. Po 2 godzinach od wywołania hiperglikemii stężenie rozpuszczalnych cząsteczek adhezji wzrasta zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i u osób zdrowych [21]. Z kolei insulina powoduje obniżenie stężenia wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych 1 w komórkach śródbłonna [22]. Klinicznie, insulinoterapia wiąże się ze zmniejszeniem stężenia krążących cząsteczek przylegania [23]. Seljeflot i wsp. [24] stwierdzili, że po leczeniu przezskórnym preparatem estradiolu nastąpiło istotne obniżenie stężenia rozpuszczalnych międzykomórkowych cząsteczek przylegania, E-selektyny oraz cząsteczek adhezji naczyniowej 1.

Inny potencjalny mechanizm, którym można tłumaczyć obserwacje autorów, dotyczy wpływu es-

trogenów na metabolizm glukozy i insuliny. Doniesienia na ten temat w literaturze są sprzeczne. Nie wszystkie prace potwierdzają wpływ estrogenów na metabolizm glukozy [10, 12, 25, 26], ale niektóre dane wskazują, w jaki sposób terapia estrogenami może zwiększać wrażliwość na insulinę [8, 27], wpływać korzystnie na wątrobową glukoneogenezę i zmniejszać produkcję glukozy w wątrobie [8, 28].

Możliwość zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy ma duże znaczenie, ponieważ choroba ta stanowi ogromny problem w krajach uprzemysłowionych, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych [29, 30], z uwagi na powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz wysokie koszty związane z chorobowością i śmiertelnością [31]. Dlatego też nowa terapia, która mogłaby istotnie zmniejszyć częstość cukrzycy, może łatwo wzbudzić entuzjazm. Wyniki, które uzyskano, pochodzą z nierandomizowanego badania i dlatego należy je interpretować ostrożnie, ponieważ każdą terapię powinno się oceniać w kategoriach stosunku ryzyka i korzyści. Należy podkreślić, że w przeprowadzonym ostatnio dużym, randomizowanym badaniu z udziałem grupy kontrolnej — *Women's Health Initiative* (WHI) [32], dotyczącym terapii hormonalnej oraz prewencji pierwotnej, wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u zdrowych kobiet przyjmujących estrogeny i progestageny. Ponadto stwierdzono, że leczenie zwiększało ryzyko wystąpienia wielu działań niepożądanych, takich jak: udar mózgu, zator tętnicy płucnej oraz rak piersi. W badaniu WHI, w którym brały udział zdrowe kobiety (podobnie jak w omawianym badaniu), nie oceniano częstości cukrzycy. Natomiast w badaniu HERS, po trwającym 4 lata okresie obserwacji, nie stwierdzono, by poprawa tolerancji glukozy oraz zmniejszenie częstości cukrzycy [7] spowodowały redukcję incydentów sercowo-naczyniowych [33].

Za istotę omawianej pracy uważa się fakt, że było to badanie prospektywne. Obserwacją objęto dużą grupę kobiet, a czas rozpoczęcia terapii hormonalnej udało się dokładnie ustalić. Pozwoliło to określić ekspozycję na działanie estrogenów oraz potraktować ją jako zmienną zależną od czasu.

Czynnikiem ograniczającym wartość pracy był stosunkowo młody wiek kobiet objętych obserwacją, u których nie występowały czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego ani żadne inne choroby serca. Uzyskane wyniki są zatem ograniczone tylko do określonej grupy kobiet w wieku pomenopauzalnym i oczywiście nie dotyczą mężczyzn.

Podsumowując, można stwierdzić, że wyniki prospektywnego badania potwierdzają, że terapia

hormonalna obniża ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Obserwacje sugerują, że niedobór estrogenów stanowi jeden z etapów w procesie rozwoju cukrzycy u kobiet. Wyniki pracy nie pozwalają na sformułowanie ostatecznych wniosków, ale należy sądzić, że estrogeny mogą być traktowane jako środek zapobiegający cukrzycy. Wnioski te wymagają jednak potwierdzenia w formalnych próbach klinicznych z określonymi punktami końcowymi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Espeland M.A., Hogan P.E., Fineberg S.E. i wsp.: Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations: PEPI Investigators: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care* 1998; 21: 1589–1595.
2. Triusu R.J., Cowie C.C., Harris M.I.: Hormone replacement therapy and glucose metabolism. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 665–670.
3. Davidson M.H., Maki K.C., Marx P. i wsp.: Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3315–3325.
4. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. i wsp.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 939–953.
5. Zhang Y., Howard B.V., Cowan L.D. i wsp.: The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 women: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 500–504.
6. Manson J.E., Rimm E.B., Colditz G.A. i wsp.: A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Epidemiol.* 1992; 2: 665–673.
7. Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E. i wsp.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 1–9.
8. 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.
9. O'Sullivan A.J., Ho K.K.: A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1783–1788.
10. Duncan A.C., Lyall H., Roberts R.N. i wsp.: The effect of estradiol and a combined estradiol/progestogen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2402–2407.
11. Seed M., Sands R.H., McLaren M., Kirk G., Darko D.: The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fam. Pract.* 2000; 17: 497–507.
12. Vehkavaara S., Westerbacka J., Hakala-Ala-Pietila T., Virkamaki A., Hovatta O., Yki-Jarvinen H.: Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and prerisistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4663–4670.
13. Karjalainen A., Paasilta M., Heikkinen J., Backstrom A.C., Savolainen M., Kesaniemi Y.A.: Effects of peroral and transdermal oestrogen replacement therapy on glucose and insulin metabolism. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 165–173.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
15. The ARIC Investigators: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 687–702.
16. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J., Liao F., Smith R., Eckfeldt J.H.: A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–942.
17. Pinkney J.H., Stehouwer C.D., Coppack S.W., Yudkin J.S.: Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S9–S13.
18. Hsueh W.A., Quinones M.J.: Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (supl. 1): 10J–17J.
19. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp.: Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28: 576–582.
20. Zegura B., Keber I., Sebastjen M., Borko E.: Orally and transdermally replaced estradiol improves endothelial function equally in middle-aged women after surgical menopause. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 29: 268–273.
21. Marfella R., Esposito K., Giunta R.: Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247–2251.
22. Aljada A., Saadeh R., Assian E., Ghanim H., Dandona P.: Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2572–2575.
23. Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B. i wsp.: Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM: effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998; 21: 1008–1013.
24. Seljeflot I., Arnesen H., Hofstad A.E., Os I.: Reduced expression of endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in women with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 944–948.
25. Kimmerle R., Heinemann L., Heise T. i wsp.: Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause* 1999; 6: 36–42.
26. Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H.: Effects of lower doses of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoprotein, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil. Steril.* 2001; 76: 13–24.
27. 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.
28. Matute M.L., Kalkhoff R.K.: Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation. *Endocrinology* 1973; 92: 762–768.
29. National Diabetes Data Group: Summary. In *Diabetes in America*. Wyd. 2. Harris M.I., Cowie C.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G.E., Bennett P.H. red. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Rossi, Origliani, and Modena Diseases, Bethesda 1995; 1–13 (DHHS publ. nr 95–1468).
30. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. i wsp.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.
31. Manson J.: Risk modification in the diabetic patient. In *Prevention of Myocardial Infarction*. Manson J., Ridker P., Gaziano J., Hennekens C. red. Oxford University Press, New York 1996; 241–273.
32. The Writing Group of Women's Health Initiative (WHI) Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
33. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.