

Применение гормональной заместительной терапии в профилактике ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом II типа в период менопаузы (обзор литературы)

А.В.Санкова, О.Р.Григорян, С.Г.Козлов, М.Б.Анциферов*, А.А.Лякишев, В.Г.Наумов, И.И.Дедов**
Научно-исследовательский институт Кардиологии РКНПК МЗ РФ, Москва
*Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Ишемическая болезнь сердца – наиболее распространенное осложнение инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНЗСД). Многочисленные исследования продемонстрировали факты благоприятного влияния гормональной заместительной терапии (ГЗТ) на факторы риска сердечно–сосудистой патологии. Наличие общих механизмов развития атеросклероза при ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарном диабете II типа делает правомерным использование данного вида лечения у женщин, больных ИНЗСД. Влияние ГЗТ на факторы риска ИБС патогенетически обосновано. Особенности метаболических нарушений при сахарном диабете II типа требуют правильного подбора эстроген–прогестагеновых компонентов и адекватной компенсации основного заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, менопауза, гормональная заместительная терапия.

Предпосылки к использованию гормональной заместительной терапии с целью профилактики ИБС у женщин в период менопаузы

Частота возникновения сердечно-сосудистой патологии у мужчин в возрасте до 60 лет в 2,5—3 раза выше, чем у женщин. Однако после достижения 75-летнего рубежа эти показатели становятся практически равными [37]. В возрасте 45—65 лет какой-либо формой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) страдает каждая девятая женщина, в то время как после достижения 65 лет эта патология отмечается уже у каждой третьей. Разделение женщин, находящихся в пременопаузальной и постменопаузальной фазах, выявило, что у последних в 2 раза чаще выявляется заболеваемость сердца и сосудов после достижения этого физиологического рубежа [37]. ССЗ в рассмотренных исследованиях включали в себя стенокардию, инфаркт миокарда, внезапную смерть, цереброваскулярную патологию и перемежающуюся хромоту, то есть патологические состояния, обусловленные атеросклеротическим поражением артерий, что позволило сделать вывод об увеличении риска развития атеросклероза после наступления менопаузы.

По мнению G.A. Colditz и соавт. [14], причиной ускоренного развития атеросклероза в постменопаузе является недостаток гормональной функции яичников. К такому заключению исследователи пришли на основе анализа результатов Nurses Health Study, в котором было установлено, что двусторонняя овариэктомия (хирургически обусловленная менопауза) повышает риск развития ИБС в 2,2 раза [14]. У больных, перенесших двустороннюю овариэктомию, атеросклеротическое поражение аорты выявлялось в 5,5 раза, а при естественной менопаузе — в 3,4 раза чаще, чем у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. При гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани такой закономерности не было [84].

Эти факты позволили предположить, что продуцируемые яичниками гормоны защищают женщин от развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, а происходящая с наступлением менопаузы гормональная перестройка, приводящая к уменьшению уровня эстрогенов в организме, является причиной увеличения частоты возникновения ИБС в этом периоде [14]. В связи с этим и возникла идея использования женских половых гормонов с целью первичной и вторичной профилактики ИБС.

Опыт применения эстрогенов после наступления менопаузы свидетельствует о снижении риска возникновения ИБС на 40—50% [9, 12, 47, 51, 69, 71]. Гормональная заместительная терапия (ГЗТ)

сопровождается снижением встречаемости ИБС до уровня, отмеченного среди женщин репродуктивного периода [14, 36].

В результате десятилетнего наблюдения за почти 50 000 женщинами в фазе постменопаузы M. J. Stampfer с соавт. [69] установили, что среди принимавших эстрогены пациенток частота ИБС была на 44% меньше, чем у женщин без ГЗТ. По данным В. Ettinger с соавт. [20], ГЗТ сопровождается уменьшением общей смертности на 46%, и в основном это изменение обусловлено снижением смертности в связи с ИБС.

Недостатками проведенных исследований являлось отсутствие рандомизации, плацебо-контроля, кроме этого, работы носили открытый характер. Как следствие этого, пациентки, использовавшие ГЗТ, более внимательно относились к своему здоровью, чем в среднем женщины в популяции, тщательнее обследовались и своевременно получали адекватное лечение сопутствующих заболеваний. Несмотря на полученные в целом благоприятные результаты при применении ГЗТ, методологические недостатки указанных работ не позволяют сделать однозначный вывод о целесообразности ее использования.

Возможные причины благоприятных эффектов ГЗТ у женщин в менопаузе

Предположительно, благоприятный эффект ГЗТ в снижении риска возникновения ИБС осуществляется посредством воздействия на отдельные факторы, способствующие развитию атеросклероза, в том числе за счет воздействия на метаболизм липидов [17, 72, 73].

Липидный профиль

У женщин как в пременопаузальной, так и в постменопаузальной фазах с возрастом отмечается прогрессивное увеличение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) [17, 50]. Аналогично, естественная менопауза сопровождается увеличением ОХС, ХС ЛПНП. Однако эти изменения более выражены, чем те, которые происходят в результате старения. При физиологически протекающем климактерическом периоде также происходит уменьшение уровня ХС ЛПВП, который не меняется с возрастом до наступления менопаузы [17, 50]. Хирургическая менопауза, так же как и естественная, сопровождается увеличением уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ [13, 45]. Возникновение подобных изменений отмечается уже через 6 недель после овариэктомии [45]. Таким образом, данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что утрата репродуктивной функции сопровождается неблагоприятными изменениями метаболизма липидов, что увеличивает опасность развития атеросклероза [17, 47, 50].

В ряде исследований отмечено благоприятное влияние ГЗТ на показатели липидного обмена [13, 48, 49, 80, 86]. Применение данного вида лечения на 10—26% увеличивает уровень ХС ЛПВП и на 14—25% снижает содержание ХС ЛПНП [27, 52, 54, 65, 67, 73]. Динамика уровня ОХС, согласно данным литературы, составляет от 0 до —11% [13, 17, 49, 65, 73]. Получены данные о снижении на фоне ГЗТ содержания в крови липопротеина (а), согласно различным источникам, от 13 до 50% [51, 64]. Но наряду с таким благоприятным влиянием ГЗТ на липидный спектр отмечается нежелательный эффект в виде увеличения уровня ТГ, по данным разных авторов, от 5 до 42% [54, 65, 67, 73, 79].

В настоящее время при проведении ГЗТ используют 2 режима — монотерапию эстрогенами и комбинацию эстрогенов с прогестагенами. По влиянию на содержание липопротеинов в крови оптимальным оказалось применение чистых эстрогенов, что необходимо учитывать при назначении ГЗТ женщинам, перенесшим гистерэктомию [73]. В современных схемах ГЗТ используются натуральные эстрогены и их аналоги в минимальных физиологических дозах, соответствующих первой фазе менструального цикла. В литературе встречаются данные, что оптимальной в профилактике ИБС является непрерывная эстроген-гестагеновая терапия [36]. Однако постоянный прием прогестагенов нивелирует благоприятное влияние эстрогенов на липидный профиль, в связи с чем целесообразно циклическое применение прогестагена.

В настоящее время используются 4 основных синтетических прогестагена: норэтистерона ацетат, левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат и дидрогестерон. Различие свойств прогестагенов обусловлено разной степенью выраженности у них андрогенных свойств. Норэтистерона ацетат и левоноргестрел противодействуют эстрогениндуцированному повышению уровня триглицеридов, и их включение в ГЗТ может привести к абсолютному снижению гипертриглицеридемии. Эти прогестагены обладают выраженной

андрогенной активностью, и при их использовании уровень ХС ЛПВП также имеет тенденцию к снижению, что негативно влияет на атерогенные свойства крови [18]. Производные С-21-прегнана (медроксипрогестерона ацетат (МПА), медрогестрон и мегестрола ацетат) — более слабые андрогены, в связи с этим они обладают менее выраженным эффектом на триглицериды. Однако они могут снижать эстрогениндуцированное увеличение показателя ХС ЛПВП до 5% [73]. Производные 19-нортестостерона — дезогестрел, норгестимат, гестоден — обладают незначительной андрогенной активностью, что ставит их в первый ряд потенциальных компонентов ГЗТ [9]. Прегнаны (ципротерон) и нор-прегнаны (номегестрол), а также сам прогестерон обладают высокой специфичностью к рецепторам прогестерона, что значительно уменьшает побочные андрогенные эффекты [55]. Натуральный прогестерон не обладает андрогенной активностью, что проявляется в отсутствии снижения ХС ЛПВП при его применении [17, 18, 73]. Этот гормон плохо всасывается в кишечнике, что определяет трудности в его использовании.

В последнее время получил распространение синтетический аналог натурального прогестерона дидрогестерон. Этот структурный изомер 6-дегидропрогестерона лишен андрогенной и эстрогенной активности в дозах от 10 до 20 мг в день [11]. ГЗТ дидрогестероном и 17 β -эстрадиолом не влияет на концентрацию триглицеридов, снижает уровень ОХС в среднем на 7%, уменьшает концентрацию ХС ЛПНП на 15% и увеличивает содержание ХС ЛПВП на 12% от исходного уровня [16].

По мнению Н. W. Gruchow с соавт. [27], до 27% благоприятного эффекта ГЗТ в отношении ИБС может быть объяснено происходящими при ее применении изменениями метаболизма липидов.

Система гемостаза и фибринолиза

У женщин с сохраненной функцией яичников выявляется большее, чем у мужчин, содержание проконвертина, но меньший уровень фибриногена в крови, более низкая активность тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-I [71]. Роль рассмотренных показателей гемостаза в атерогенезе не вызывает сомнения. Считают, что риск развития ИБС меньше при более низком содержании фибриногена в крови, проконвертина (фактора VII), сниженной активности ингибитора активатора плазминогена-I или тканевого активатора плазминогена [38, 39]. Вышеизложенные половые различия в системе гемостаза объясняются действием женских половых гормонов и обеспечивают меньший риск образования артериальных тромбов [71].

В исследовании PERI выявлено прогрессирующее увеличение уровня фибриногена плазмы у женщин в периоде постменопаузы [73]. На фоне применения ГЗТ отмечено снижение содержания фибриногена в среднем на 3—5% и небольшое увеличение уровня проконвертина (фактора VII) [48, 51, 73]. Наблюдалось также снижение уровней антикоагулянтов антитромбина III и протеина С, дефицит которых обуславливает предрасположенность к тромбообразованию. Однако отклонения этих показателей были незначительными [51].

Снижение уровня эстрогенов в крови в результате как физиологической, так и хирургически обусловленной менопаузы сопровождается повышением активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-I [25].

Е. Shahar и соавт. [62] исследовали изменения фибринолитической активности плазмы под влиянием ГЗТ на основе изучения уровня антигена к тканевому активатору плазминогена и антигена к ингибитору активатора плазминогена-I. Исходно оба показателя были повышены, однако использование ГЗТ привело к снижению обоих параметров в среднем на 18% и 28% соответственно, что косвенно свидетельствует о повышении фибринолитического потенциала на фоне лечения.

Имеются данные о влиянии ГЗТ на тромбоцитарное звено гемостаза. Применение эстрогенов на 12% снижает АТФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а использование эстрогенов в сочетании с прогестагеновым компонентом приводит к увеличению эффекта до 44% [5].

J. C. Stevenson и соавт. [71] предположили, что снижение риска возникновения ИБС на фоне использования ГЗТ связано с ее положительным влиянием на систему гемостаза и фибринолиза. Однако, по мнению E. Barrett-Connor и соавт. [6], изменения системы гемостаза под влиянием ГЗТ кажутся ненадежными в объяснении механизма благоприятного влияния этой терапии на риск развития ИБС и, как результат этого, недостаточно изучены. По данным исследования Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), на

фоне ежедневного приема конъюгированных лошадиных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата у женщин с ИБС зафиксировано почти трехкратное увеличение числа венозных тромбозов [34]. Значение данного показателя в этом исследовании может быть объяснено отчасти тем, что наблюдавшиеся женщины были заведомо старше и имели более высокий риск развития венозных тромбозов, чем в среднем в популяции. Причиной этого побочного эффекта может быть действие прогестинового компонента комбинированного режима. Исследователи HERS предполагают, что результаты применения ГЗТ у женщин без ИБС, а также использование других прогестагенов и эстрогенов могут оказаться более благоприятными [34]. Противоречивый характер имеющихся в настоящий момент научных данных требует пристального исследования изменений в системе гемостаза и фибринолиза под влиянием ГЗТ.

Артериальное давление

При сравнении показателей систолического и диастолического артериального давления (АД) у женщин в фазе постменопаузы были обнаружены достоверно более высокие цифры, чем у их ровесниц с сохраненной репродуктивной функцией [17]. Эти данные позволяют предположить, что эстрогены могут влиять на механизмы регуляции АД. Результаты изучения влияния ГЗТ на показатели давления крови разноречивы. А.А. Nabulsi с соавт. [51], а также исследователи PEPI [73] не выявили какой-либо связи между ГЗТ и АД. Напротив, J.Dallongeville с коллегами [17] продемонстрировали более низкие показатели как систолического, так и диастолического давления крови при использовании ГЗТ. Предполагается, что эстрогены уменьшают вазомоторную нестабильность, наблюдающуюся у женщин после наступления менопаузы [46].

Одним из возможных аспектов патогенеза ИБС является спазм коронарных артерий. В норме вазомоторная регуляция осуществляется посредством сосудорасширяющего фактора — окиси азота (*NO*). Он высвобождается из эндотелия при стимуляции его рецепторов ацетилхолином или брадикинином и воздействует на подлежащие гладкомышечные клетки. У женщин детородного возраста активность вазодилатирующего фактора в коронарном и системном кровотоке выше, чем у мужчин, а с наступлением менопаузы это позитивное отличие исчезает [87]. Данный факт можно расценивать как свидетельство защитного влияния эстрогенов на вазомоторную функцию эндотелия [28].

С использованием коронароангиографии у обезьян с удаленными яичниками было выявлено парадоксальное сужение коронарных артерий при введении в них ацетилхолина в среднем на 50% [83]. На фоне терапии эстрогенами при тех же условиях отмечалось умеренное расширение (до 25%) артерий сердца. При измерении просвета атеросклеротически измененных артерий сердца у женщин в фазе постменопаузы была зафиксирована констрикция сосудов после интракоронарной инфузии ацетилхолина и, напротив, их дилатация, если предварительно внутриартериально вводился 17 β -эстрадиол. У мужчин вазоконстрикторная реакция на ацетилхолин отмечалась как до, так и после введения эстрогена [31]. Эти результаты позволяют предположить, что под влиянием ГЗТ у женщин меняется эндотелийзависимая вазомоторная реакция коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. Полагают, что эстрогены воздействуют на эндотелиальную стенку посредством эндотелийзависимых и Ca²⁺-зависимых механизмов [71].

Гормональная заместительная терапия у женщин, больных сахарным диабетом II типа в период менопаузы

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях многосторонние благоприятные эффекты ГЗТ в период постменопаузы, Американская Коллегия Врачей рекомендовала назначать этот вид терапии всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний [3]. Особое внимание при этом обращено на женщин с повышенным риском развития ИБС, к которым можно отнести и женщин, больных сахарным диабетом (СД) II типа. Тем не менее научная информация об опыте использования этого вида лечения у данной категории больных весьма ограничена.

Предполагают, что повышенный риск возникновения ИБС при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНЗСД) связан, во-первых, с наличием основного заболевания, во-вторых, с более частой встречаемостью факторов риска ИБС при данной патологии [2, 35, 41, 61, 66, 76].

Одной из вероятных причин ускоренного развития атеросклероза у больных ИНЗСД считают как количественные, так и качественные изменения липидов крови [1, 33, 40, 70, 78, 85].

Благоприятные эффекты ГЗТ на показатели липидного обмена, выявленные у здоровых женщин, были также продемонстрированы и у женщин с ИНЗСД.

Применение ГЗТ у женщин в постменопаузе с СД II типа приводит к уменьшению ОХС, ХС ЛПНП и росту уровня ХС ЛПВП [4, 10]. Однако, по мнению J.C. Robinson и соавт. [57], увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ГЗТ у женщин с СД II типа, менее выражено, чем у пациенток без диабета.

ГЗТ может сопровождаться увеличением уровня ТГ в крови. В свою очередь, для больных ИНЗСД характерна более частая встречаемость гипертриглицеридемии [40, 63, 78]. Имеются данные, что уровень ТГ крови при ИНЗСД может иметь большую предсказующую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза, чем другие факторы риска [24, 82].

Сахарный диабет II типа сопровождается неблагоприятными отклонениями в системе гемостаза. Это проявляется в повышении адгезии и агрегации тромбоцитов, в увеличении содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, в дисбалансе комплекса тромбин-антитромбин, увеличении концентрации в плазме ингибитора активатора плазминогена-1 [53, 63, 32]. Данные изменения могут способствовать тромбообразованию.

Имеющиеся в настоящее время немногочисленные данные о влиянии ГЗТ на систему гемостаза у больных с ИНЗСД свидетельствуют об улучшении показателей фибринолиза [10].

У 50—80% больных СД II типа имеется избыточный вес, что является независимым фактором риска развития ИБС [42, 81]. Имеются данные о том, что ГЗТ противостоит развитию ожирения в постменопаузе [48, 71]. Это дает основания ожидать аналогичного эффекта у больных СД II типа.

В основе патогенеза СД II типа лежит инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Повышенное содержание инсулина в крови рассматривают как фактор риска развития ИБС у данной категории больных [19, 23, 44, 56, 58, 60].

Имеется предположение, что инсулинорезистентность влияет на метаболизм эстрогенов, частично снижая их кардиопротективный эффект [59]. Этим феноменом можно объяснить различную склонность мужчин и женщин, больных СД II типа, к развитию атеросклероза: наличие ИНЗСД в 3—4,5 раза увеличивает риск развития ИБС у женщин, а у мужчин этот показатель равен 1,2—2,5 [8, 15, 22, 68, 75, 77].

Наступление менопаузы сопровождается увеличением риска развития инсулинорезистентности [17, 50, 71]. Взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови в пре- и постменопаузе и инсулинорезистентностью как у здоровых, так и у больных диабетом женщин продемонстрирована в ряде одномоментных эпидемиологических исследований [21, 29].

В большинстве исследований, посвященных влиянию терапии эстрогенами у женщин в постменопаузе на состояние обмена углеводов, было отмечено улучшение показателей гликемии, а также оптимизация элиминации инсулина с одновременным снижением инсулинорезистентности [7, 48, 51, 71, 73]. При лечении женщин с ИНЗСД 17 β -эстрадиолом в течение 6 нед отмечено уменьшение инсулинорезистентности и улучшение показателей контроля гликемии [10]. Есть мнение, что в случае использования комбинированной терапии андрогенные свойства прогестагенов могут быть причиной уменьшения благоприятного влияния эстрогенов на инсулинорезистентность [71]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на фоне терапии 17 β -эстрадиолом и норэтистероном-ацетатом у женщин с сахарным диабетом II типа было отмечено снижение показателей гликемии, гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*) и увеличение чувствительности к инсулину. При этом благоприятные изменения в метаболизме углеводов сопровождались снижением гиперандрогении, уровень которой оценивали по содержанию полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ). На фоне лечения показатель ПССГ увеличился [4]. Значимость последнего наблюдения определяется тем, что гиперандрогения является сильным и независимым фактором, увеличивающим риск развития СД II типа [30], а снижение содержания ПССГ сопровождается увеличением риска возникновения ИБС и общей смертности [43].

Особенности обменных нарушений при ИНЗСД требуют тщательного подбора компонентов, входящих в ГЗТ. Это относится, в первую очередь, к выбору прогестагена, который может нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов.

При использовании прогестагенов — производных 19-нортестостерона (дезогестрела, норгестимата, гестодена) отмечено развитие инсулинорезистентности, что делает спорным их применение у женщин, больных СД II типа [55, 74]. Выявлено, что комбинация дидрогестерона с 17 β -эстрадиолом не оказывает неблагоприятного влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, что позволяет использовать ее у женщин, больных сахарным диабетом II типа в период менопаузы [26].

Литература

1. Abate N., Vega G.L., Gard A., et al. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM. *Atherosclerosis* 1995; 118: 111–122.
2. Abraira C., Colwell J., Nutall F., et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181–188.
3. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038–1041.
4. Andersson B., Mattsson L.A., 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.
5. Bar J., Tepper R., Fuchs J., et al. The effects of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 261–264.
6. Barrett-Connor E., Bush T.L. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–1868.
7. 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.
8. Barrett-Connor E., Wingard D.L. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 489–496.
9. Belchetz P.E. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062–1071.
10. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Fr Eolich M., et al. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843–849.
11. Burch D.J., Spowart K.J.M., Jesinger D.K., et al. A dose-ranging study of the use of cyclical dydrogesterone with continuous 17 β -estradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 243–248.
12. Bush T.L. Extraskeletal effects of estrogen and the prevention of atherosclerosis. *Osteoporos Int* 1991; 2: 5–11.
13. Castelo-Branco C., Casals E., Sanllehy C., et al. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993; 17: 113–122.
14. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.S., et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105–1110.
15. Collins P., Rosano G.M.C., Sarrel P.M., et al. 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
16. Crook D., Stevenson J.C., Siddle N.C. Dydrogesterone fails to oppose the effects of estrogen on serum lipoprotein metabolism. Presented at the VIIth International Congress on the Menopause, Stockholm, Sweden, 1993 (Abstract).
17. Dallongeville J., Marecaux N., Isorez D., et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995; 118: 123–133.
18. Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M., et al. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88:1999–2006.
19. Eschwege E., Ducimetiere P., Thibault N., et al. Coronary heart disease in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris prospective study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985; suppl.15: 41–45.
20. Ettinger B., Friedman G.D., Bush T., et al. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 6–12.
21. Evans D.J., Hoffman R.G., Kalkho F.F. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberration in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 304–310.
22. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J. et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIS) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–942.
23. Fontbonne A.M., Eschwege E.M. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461–469.
24. Fontbonne A.M., Eschwege E.M., Cambien F., et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300–304.
25. Gebara O.S.E., Mittleman M.A., Sutherland P., et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952–1958.
26. Godsland I.F., Stevenson J.C., Siddle N.C. Sequential 17 β -estradiol and dydrogesterone: absence of effect on glucose tolerance and insulin secretion. Presented at the VIIth International Congress on the Menopause, Stockholm, Sweden, 1993 (Abstract).
27. Gruchow H.W., Anderson A.S., Barboriak S.J., et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954–963.
28. Guetta V., Cannon R.O. Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women.

Circulation 1996; 93: 1928–1937.

29. Haffner S.M., Katz M.S., Stern M.P. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988; 37: 683–688.
30. Haffner S.M., Valdez R.A., Morales P.A. Decreased sex-hormone-binding globulin predicts non-insulin dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 56–60.
31. Han S.Z., Karaki H., Ouchi Y., et al. 17-beta estradiol inhibits Ca²⁺ influx and Ca²⁺ release induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. *Circulation* 1995; 91: 2619–2626.
32. Hanefeld M. A practical guide to the therapy of type II diabetes. Berlin. New York, 1995.
33. Howard B.V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613–628.
34. Hulley S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 290: 605–613.
35. John L., Nayyar V., Shyla P.M., et al. Comparison of cardiovascular risk factors in type II (non-insulin dependent) diabetics with and without coronary heart disease. *J Assoc Physicians India* 1993; 41: 84–87.
36. Kafonek S.D. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. A review. *Drugs* 1994; 47 Suppl.2: 16–24.
37. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M., et al. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–452.
38. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P. et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183–1186.
39. Kluff C. Disorders of the hemostatic system and the risk of the development of thrombotic and cardiovascular diseases limitations of laboratory diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 305–312.
40. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 137–141.
41. Laakso M., Lehto S., Penttilä I., et al. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease. Mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421–1431.
42. Lapidus L., Bengtsson C., Lavsson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257–1261.
43. Lapidus L., Lindstedt G., Lindbergh P.A. Concentration of sex-hormone-binding globulin in serum in relation to cardiovascular disease and overall mortality in postmenopausal women. *Clin Chem* 1986; 32: 146–152.
44. Lindner J., Schmechel H., Hanefeld M., et al. Coronary heart disease and insulin concentration in type II diabetic patients – results of a diabetes intervention study. *Z Gesamte Inn Med* 1992; 47: 246–250.
45. Lip G.Y.H., Blann A.D., Jones A.F., et al. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 134: 764–771.
46. Lipsitz L.A., Connelly C.M., Kelley-Gagnou M., et al. Effects of chronic estrogen replacement therapy on beat-to-beat blood pressure dynamics in healthy postmenopausal women. *Hypertension* 1995; 26: 711–715.
47. MacPherson K.I. Cardiovascular disease in women and noncontraceptive use of hormones: a feminist analysis. *Ann Adv Nurs Sci* 1992; 14: 34–49.
48. Manolio T.A., Furberg C.D., Shenanski L., et al. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993; 88: 2163–2171.
49. Marslew U., Overgaard K., Riis B.J., et al. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 202–210.
50. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H., et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641–646.
51. Nabulsi A.A., Folsom A.R., White A., et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069–1075.
52. Nozaki M., Hashimoto K., Sumii Y., et al. Changes in bone and lipid metabolisms following oophorectomy and effects of estrogen replacement therapy. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993; 45: 38–44 (Abstract).
53. Ostermann H., van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. *Haemostasis* 1986; 16: 386–416.
54. Paganini-Hill A., Dworsky R., Krauss R.M. Hormone replacement therapy, hormone levels, and lipoprotein cholesterol concentrations in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 897–902.
55. Panay N., Studd J. Progesterone intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 159–171.
56. Pyörälä K., Savolainen E., Kaukola S., et al. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during the 9½ year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 1985; suppl. 701: 38–52.
57. Robinson J.C., Folsom A.R., Nabulsi A.A., et al. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Diabetes Care* 1996; 19: 480–485.
58. Ronnema T., Laakso M., Pyörälä K., et al. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 80–90.
59. Ruderman N.B., Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 489–496.
60. Salomaa V., Riley W., Kark J., et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1995; 91: 1432–1433.
61. Semenkovich C.F., Heinecke J.W. The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 1997; 46: 327–334.

62. Shahar E., Folsom A.R., Salomaa V.V., et al. Relation of hormone replacement therapy to measures of plasma fibrinolytic activity. (For the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators). *Circulations* 1996; 93: 1970–1975.
63. Simones L.A., McCallum J., Friedlander Y., et al. Diabetes, mortality and coronary heart disease in the prospective Dublo study of Australian elderly. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 66–74.
64. Soma M., Osnagogadda I., Paoletti R., et al. The lowering of lipoprotein (a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1462–1468.
65. Sonnendecker E.W.W., Polakow E.S., Spinnler Benade A.J., et al. Serum lipoprotein effects of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1128–1134.
66. Sowers J.R., Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26: 869–879.
67. Speroff L., Rowan J., Symons J., et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study). *JAMA* 1996; 276: 1397–1404.
68. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
69. Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–762.
70. Steiner G. Dyslipoproteinemias in diabetes. *Clin Invest Med* 1995; 18(4): 282–287.
71. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F., et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 Suppl.2: 35–41.
72. Sullivan J.M., Vander Swaag R., Lemp G.F., et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358–363.
73. 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 Investigations (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–209.
74. Tikkanen M.I., Kuusi T., Nikkila E.A., et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effects of progesterone on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1986; 8: 1–17.
75. Uusitupa M.I., Niskanen L.K., Siitonen O., et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein concentration in type 2 (non-insulin dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175–1184.
76. Uusitupa M.I.J., Niskanen L.K., Siitonen O., et al. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27–36.
77. Vlainjac H., Ilic M., Marinkovic J. Cardiovascular risk factors and prevalence of coronary heart disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Am J Epidemiol* 1992; 8: 783–788.
78. Walden C.E., Knopp R.H., Wahl P.W., et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984; 311: 953.
79. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B., et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196–1204.
80. Watts N.B., Notelovitz M., Timmons M.C., et al. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid — lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529–537.
81. Weck M. Abdominale Fettsucht im Rahmen des metabolischen Syndroms. Gewichtiger kardiovaskularer Risikofaktor. *Therapiewoche* 1992; 42: 1560–1566.
82. West K.M., Ahuja M.M.S., Bennett P.H., et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and interactions with other “risk factors” as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983; 6: 361.
83. Williams J.K., Adams M.R., Klopfenstein H.S. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680–1687.
84. Wittman J.C.M., Grobbee D.E., Kok F.J., et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Br Med J* 1989; 298: 642–644.
85. Witztum J.L., Mahoney E.M., Branks M.J., et al. Non-enzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biological activity. *Diabetes* 1982; 31: 283–287.
86. Yasuda M., Kurabayashy T., Yamamoto Y., et al. Effect of hormone replacement therapy on bone and lipid metabolism in women oophorectomized for the treatment of gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 151–156.
87. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlager H., et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.