

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

EFFECTO DE LA SUSTITUCION CON ESTROGENOS Y PROGESTAGENOS SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS Y LA DISTRIBUCION DE LAS SUBCLASES DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN POSTMENOPAUSICAS DIABETICAS BAJO DISTINTO GRADO DE CONTROL GLUCEMICO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. LEOBARDO SAUQUE REYNA

ASESOR CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PROF. CURSO: JUAN A. RULL RODRIGO



INNSZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2005

m. 346628



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

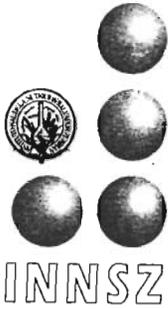
*[Handwritten signature]*

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUBDIRECCION DE ENSEMANZA  
MEXICO, D. F.



*[Handwritten signature]*

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo receptacional.

NOMBRE: Leobardo Sauque Reyna

FECHA: 03/08/05

FIRMA: Sauque R

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN ■ SALVADOR ZUBIRAN

México DF a 12 de enero del 2000.

Dirigido a :

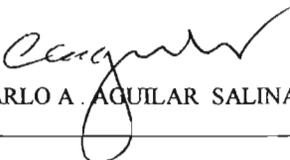
Dr Hugo Aréchiga U.  
JEFE DE LA DIVISION DE POSGRADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Presente:

Estimado Dr. Aréchiga:

Por medio de la presente me permito informar a Ud la liberación del contenido del trabajo de tesis: "Efecto de la sustitución con estrógenos y progestágenos sobre el perfil de lípidos y la distribución de las subclases de lipoproteínas de baja densidad en postmenopáusicas diabéticas bajo distintos grados de control glucémico" realizado por el Dr. Leobardo Sauque Reyna previo a la obtención del reconocimiento universitario como especialista en Endocrinología.

Sin otro particular y aprovechando la oportunidad para saludarlo.

  
DR. CARLO A. AGUILAR SALINAS

ASESOR DE TESIS

Investigación

Tradición Servicio

Asistencia Docencia

20007700

• Vasco de Quiroga 15,  
• Delegación Tlalpan  
• C.P. 14000 México D.F.  
• Tels. 573-12-00  
• 573-06-11

**Efecto de la sustitución con estrógenos y progestágenos sobre el perfil de lípidos y la distribución de las subclases de lipoproteínas de baja densidad en postmenopáusicas diabéticas bajo distinto grado de control glucémico.**

**AUTORES :**

**Leobardo Sauque Reyna  
Carlos A. Aguilar Salinas  
Onix Arita Meltzer  
Laura Rosas  
María Luisa Velasco  
Angelina López  
Luz E. Guillén  
Francisco Gómez Pérez  
Juan Rull Rodrigo**

**DEPARTAMENTO DE DIABETES Y METABOLISMO DE LIPIDOS  
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN  
VASCO DE QUIROGA No. 15  
TLALPAN DF, MEXICO**

# INDICE

Agradecimientos.....	3
Introducción.....	4
Hipótesis.....	6
Objetivos.....	6
Material y métodos.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	12
Conclusiones.....	14
Bibliografía.....	15

## **AGRADECIMIENTOS**

**Profundos a todo el departamento de Diabetes y Metabolismo de lípidos: Jefe, médicos adscritos, químicos, compañeros residentes, secretarias, etc. Los cuales, cada día, hacen posible un excelente y cada vez mejor departamento.**

**A todos los que contribuyeron en la realización de éste trabajo.**

**Especial mención y agradecimiento al Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, por su interés, entusiasmo, supervisión y paciencia para la culminación del proyecto y ahora línea de investigación en el campo de los lípidos.**

## INTRODUCCION

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido que los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo mayor de sufrir enfermedad aterosclerosa que la población general (1). Múltiples son los mecanismos que explican la aterogénesis acelerada; de ellos destacan la hipertensión arterial sistémica, el acumulo en el plasma de lipoproteínas aterogénicas (y su mayor susceptibilidad a la oxidación), glicosilación de lípidos y proteínas, disfunción endotelial, aumento de factores procoagulantes y mayor agregabilidad plaquetaria acompañada de fibrinólisis anormal (2, 3). La aterosclerosis es responsable de la muerte del 58% de los diabéticos no insulino dependientes (4).

Alrededor del 85% de los diabéticos tipo 2 tienen una o más anomalías en las concentraciones de colesterol, triglicéridos o colesterol-HDL (5). Su reconocimiento es parte fundamental del manejo del paciente diabético, ya que son modificables por el tratamiento (6). La alteración más frecuente es la hipertrigliceridemia, la cual se presenta en la población mexicana con diabetes en el 51.8% de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (7). La prevalencia de esta anomalía es casi tres veces mayor que la observada en la población no diabética. Otras alteraciones frecuentes observadas en los lípidos son la hipofalipoproteinemia (CTL-HDL), concentraciones altas de lipoproteína B, aumento en las cifras del colesterol-VLDL (CTL-VLDL) y del colesterol-LDL (CTL-LDL) y en especial el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las LDL's. Esta última anomalía ha recibido mayor atención en años recientes al ser reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis en población general. Recientemente un estudio canadiense, prospectivo, reafirmó tal asociación en el sexo masculino (8). Se sabe que el predominio de las subclases pequeñas y densas en el colesterol-LDL se asocia con el Síndrome de Resistencia a la Insulina y DM tipo 2 (9, 9b). Además el efecto de la diabetes sobre el patrón de distribución de las LDL's es aún mayor en las mujeres (10). A pesar de lo anterior existe poca información sobre el efecto de la diabetes y su manejo, sobre la distribución de las LDL's. En promedio los diabéticos tienen LDL's más pequeñas (diámetro pico  $26.2 \pm 0.8$  vs  $25.8 \pm 0.1$  nm,  $p < 0.001$ ) y el porcentaje de las LDL's representado por las subclases grandes es menor que en el resto de la población ( $67.7 \pm 1.7$  vs  $58.6 \pm 2.2$ ,  $p < 0.005$ ). El control metabólico parece ser un determinante importante de la subclase de LDL's predominante. La importancia del control metabólico en el tamaño se demuestra en la correlación significativa entre la glucemia y el tamaño de las LDL's y la disminución en la concentración de las LDL's pequeñas y densas causado por el tratamiento intensivo con insulina. Se ignora el efecto de otros tratamientos hipoglucémicos sobre la distribución de las LDL's. Por lo anterior, la investigación sobre la fisiopatología de las dislipidemias asociadas a diabetes y la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento ha sido y será una de las líneas prioritarias en la prevención de las complicaciones macrovasculares de la enfermedad.

El aumento de los eventos cardiovasculares provocados por la diabetes es mayor en las mujeres (11).

El riesgo se multiplica con la aparición del climaterio. La deficiencia de estrógenos produce cambios en el endotelio vascular y perfil de lípidos que favorecen la progresión de la aterosclerosis (2, 12). La concentración del colesterol-HDL (CTL-HDL) disminuye, en especial el transportado en las subclases que confieren protección contra la aterosclerosis (HDL2) (13). Las concentraciones del colesterol total, CTL-LDL, y de las LDL's pequeñas y densas aumentan. La corrección de la deficiencia de estrógenos disminuye la incidencia de complicaciones cardiovasculares hasta en un 50% (14,15,16), además de prevenir osteoporosis. Los efectos benéficos de tal sustitución estrogénica son diversos y al parecer se combinan o interaccionan: a) efecto benéfico sobre el perfil de lípidos, b) mayor producción de óxido nítrico en el endotelio vascular, músculo liso arterial y miocardio, c) regulación de la vasoconstricción arterial mediada por canales de calcio y potasio y d) regulación de la angiogénesis endotelial (12,17).

Existe controversia sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la distribución de las subclases de las LDL's. Mientras Lahdenperä y cols (15) no observaron modificaciones en el patrón de las LDL's en 80 pacientes no diabéticas tratadas con TRH administrada por vía oral o transdérmica; un aumento de las LDL's pequeñas y densas fue observado por Vander Mooren y cols (18) en 23 casos. En otro trabajo realizado en postmenopáusicas dislipidémicas, Granfone y cols describieron un aumento en la proporción de las LDL's pequeñas y densas (19).

En el único estudio dónde se han analizado por separado los casos, dependiendo de la subclase predominante al inicio de la TRH, se observó que las LDL's grandes y ligeras disminuyeron su concentración durante el tratamiento, sólo en aquellas mujeres con patrón A (grandes y ligeras) (20,21,22). No se modificó el patrón de las LDL's en ningún caso. Sacks y Walsh (23) proponen como explicación a ésta controversia que la TRH causa un aparente aumento en la proporción de las LDL's pequeñas y densas debido a un incremento en la eliminación de las subclases grandes y ligeras sin modificación significativa de la concentración de las pequeñas y densas; y que éste fenómeno sólo se observa en las mujeres que tienen patrón A. Por lo tanto las conclusiones alcanzadas dependen del tipo de distribución de las LDL's de los casos que se incluyan. Por otra parte, el beneficio clínico de la sustitución estrogénica es mayor a cualquiera de los cambios individuales antes mencionados, por lo que la mayoría de los autores concuerdan en que la reducción de los eventos cardiovasculares resulta de la suma de éstos cambios. Estas conclusiones fueron obtenidas de estudios dónde se incluyeron únicamente postmenopáusicas sanas. Desafortunadamente en la práctica clínica ésta no es la situación común. La mayoría de las mujeres en ésta edad, tienen otras patologías, como la diabetes, que incrementa su riesgo cardiovascular.

Pocos son los estudios sobre el efecto de la TRH en mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2. En un estudio de casos y controles realizado para evaluar la TRH y el riesgo de IAM en postmenopáusicas diabéticas, se encontró un efecto benéfico del uso de dicha sustitución en la incidencia de IAM (riesgo relativo de 0.51) después de ajustar para otros factores de riesgo. Sin embargo en éste estudio no se analizó el efecto sobre el perfil de lípidos y menos aún sobre la distribución de las LDL's (24). En uno de los reportes del estudio ARIC, se analiza de manera transversal a una cohorte de postmenopáusicas bajo TRH separadas por la presencia de diabetes. Se encontró un aumento en las cifras de CTL-HDL de menor magnitud y mayor concentración en los triglicéridos en las diabéticas comparado con las no diabéticas. También en éste trabajo no se analiza el efecto sobre la distribución de las LDL's (25). Se sabe, que la TRH tiene consecuencias positivas y algunas secundarias. En las diabéticas, disminuye el CTL-LDL, aumenta el CTL-HDL, pero también aumenta los triglicéridos, en especial con la terapia oral (1,25). Además algunos autores han observado deterioro de la tolerancia a la glucosa en diabéticas y no diabéticas, sin embargo estos hallazgos no han sido confirmados por otros (22). Es de esperarse un posible deterioro del control metabólico en aquellos casos en que aumenten de peso al inicio de la TRH.

Ante la carencia de estudios en diabéticas, se desconoce si el efecto protector de la TRH se modifica en relación a lo descrito en otro grupo de pacientes climatéricas. Añadido a esto y si consideramos que no hay suficiente información acerca del efecto de la TRH sobre las subpoblaciones de LDL's en diabéticas postmenopáusicas, y que al parecer el aumento en la glucemia asociado a la TRH propicia el enriquecimiento de las LDL's con triglicéridos, que a su vez es un factor reconocido para la formación de LDL's pequeñas y densas (26), es conveniente investigar el efecto de la TRH sobre la distribución de las LDL's en pacientes diabéticas en buen control y en descontrol metabólico (común en la práctica clínica) y observar el efecto neto de dichas variables metabólicas sobre la distribución de LDL's. Para reforzar la necesidad de examinar el efecto de la TRH en distintas situaciones de control glicémico recordemos que un factor importante en la prevalencia del patrón A de las LDLs en DM tipo 2, es justamente el adecuado control metabólico como lo sugiere el trabajo de Caixàs A y cols (26a); donde evaluaron el efecto del estricto control glicémico por medio de insulina parenteral en 33 pacientes (14 postmenopáusicas) con DM tipo 2. Al inicio del tratamiento los pacientes con diabetes tenían mayor prevalencia del patrón B comparado con el grupo control (51% versus 28%) el cual mejoró al final del tratamiento (30% versus 28%). El cambio del fenotipo A al fenotipo B se correlacionó con los niveles de HbA1C y una concentración de triglicéridos menor a 200 mg7dl. Este reporte muestra claramente que la proporción y distribución de las LDLs pequeñas y densas en DM 2 tipo está fuertemente relacionado con el grado de control metabólico y que es una variable a controlar en el diseño de cualquier estudio que intente evaluar el efecto de cualquier fármaco en la distribución de las LDLs en pacientes diabéticos.

## **HIPOTESIS**

Postulamos que en pacientes en descontrol glucémico moderado el deterioro de la glucemia será mayor que lo observado en las pacientes en control adecuado. El enriquecimiento de los triglicéridos de las LDL's puede ser de suficiente magnitud y duración para favorecer la formación de las LDL's pequeñas y densas y cambiar el patrón de la distribución de las LDL's. Por lo tanto la conclusión obtenida en pacientes en buen control puede no ser válida en las pacientes en descontrol metabólico.

## **OBJETIVOS**

Conocer el efecto de la TRH (combinación de estrógenos más medrogestrona) sobre el control metabólico, los lípidos séricos y la distribución de las subclases del colesterol-LDL en mujeres postmenopáusicas diabéticas durante un periodo de control glucémico adecuado o insatisfactorio.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño.**

Estudio prolectivo, paralelo, doble ciego, controlado con placebo asignado aleatoriamente. Se aprobó por el Comité de Estudios en Humanos del INNSZ (REF-660)(27) y cada paciente aceptó en forma voluntaria participar en el estudio dando su consentimiento por escrito.

### **Lugar.**

Departamento de Endocrinología y Metabolismo de lípidos del INNSZ.

### **Material.**

Se incluyeron 25 pacientes bajo control metabólico adecuado (HbA1C menor 7%) y 30 casos en descontrol crónico (HbA1C mayor 7%). Todas las mujeres tenían más de un año de climaterio, ausencia de complicaciones crónicas severas de la diabetes (retinopatía, albuminuria, neuropatía visceral y/o somática) y recibían dosis estables de hipoglicemiantes orales (sulfonilureas, biguanidas o mezcla).

Criterios de exclusión: DM tipo 1, edad mayor a 65 años, colesterol total mayor a 300mg/dl, triglicéridos mayor a 300mg/dl, administración de insulina, ingesta de hormonales orales y/o hipolipemiantes en los últimos seis meses, ingesta de medicamentos que interfieren con el metabolismo de los lípidos, historia personal de cancer y/o tromboembolismo, pancreatitis, hepatopatía, nefropatía y HAS descontrolada. Durante el estudio se eliminaron aquellas con glicemia mayor 350mg/dl, triglicéridos mayor de 500mg/dl, ingesta de medicamentos que interfieren con el metabolismo de los lípidos, ingesta de más de una ración de alcohol al día, ausencia a más de una visita y falta de adherencia al tratamiento.

## Métodos.

Todas las pacientes se incluyeron en una fase de dieta isocalórica 4 semanas previas al inicio y hasta el final del tratamiento. En la primera fase se realizó determinación de glucosa, HbA1C y lípidos cada 2 semanas durante 1 mes, para verificar el grado de control metabólico. En la segunda fase (semana 0) se sortearon de manera aleatoria en 2 grupos; estrógenos conjugados mas medrogestrona (0.625mg de estrógenos conjugados/día mas medrogestrona 5 mg/día en los últimos diez días de cada ciclo) de manera continua ó placebo durante 12 semanas.

Se realizó revisión clínica y vigilancia de adherencia al tratamiento cada 3 semanas, en cada visita se realizó determinación de glucosa, HbA1C, lípidos séricos, pruebas de función hepática y del índice de masa corporal. En la semana 0 y semana 12 se midió la distribución de las subclases de las lipoproteínas que contienen apo B (VLDL-LDL). De cada gradiente se obtuvieron 20 muestras en las cuales se midió la concentración de colesterol y triglicéridos. Las LDL's se clasificaron en ligeras (1.019-1.035) o densas (1.036-1.063g/l) de acuerdo a la densidad de cada fracción.

Se recomendó dieta de tipo isocalórica fase I según las recomendaciones del Programa Nacional para la Educación del Colesterol prescrita por un Licenciado en Nutriología para preservar las condiciones de control metabólico en las cuales originalmente se hayan encontrado a las pacientes.

## Métodos

Para la medición de la glucosa se utilizó el método descrito por Trinder (28) (glucosa oxidasa GOD-PAP, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim). El CV intervalo-ensayo, es de 3.17%; el colesterol total por el método descrito por Siedel (29) (CHOL-pap, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim). El CV inter-ensayo es de 2.89%. Los triglicéridos por el método de hidrólisis enzimática subsecuente del glicerol formado (GPO-PAP, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim) el CV inter-ensayo es de 4.99%. Para la determinación del CTL-HDL se utilizó el método de precipitación con ácido fosfotúngstico y  $Mg^{++}$ , y para el CTL-LDL el método de precipitación con polivinil sulfato. El CV inter-ensayo para CTL-HDL es de 3.7% y para CTL-LDL es de 5%. Para la medición de HbA1C se utilizó el sistema DCA 2000. Las pruebas de función hepática (TGO,TGP,FA) se realizaron en un autoanalizador Beckman. La medición de las subclases de lipoproteínas que contienen apo B se realizó de acuerdo al método descrito por Lossow (30) y modificado por Aguilar (31), usando un gradiente de densidades y ultracentrifugación en un rotor SW 40.

## ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresan como promedios +/- desviación estándar. Las diferencias entre grupos se analizaron por métodos no paramétricos y la asociación entre variables por análisis de correlación simple. Para la estimación del tamaño de la muestra se consideró como significativo un cambio mayor del 20% en la proporción de LDL's representadas por las LDLs pequeñas y densas, con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.01.

## RESULTADOS

En la tabla No. 1 se muestran las características basales separadas por grado de control metabólico.

	Hemoglobina glucosilada < 7	Hemoglobina glucosilada > 7	P
Edad	56 +/- 2.5	53.9 +/- 3	NS
IMC	29.6 +/- 4.5	30.45 +/- 4.1	NS
Años de evolución	4.0 +/- 3	5.96 +/- 3.7	NS
Glicemia	117 +/- 30.5	191.9 +/- 61.1	<0.0001
HbA1C	6.4 +/- 0.89	10.3 +/- 2.5	<0.0001
Colesterol total	222 +/- 34	226 +/- 38	NS
Colesterol HDL	51 +/- 10	46.16 +/- 1.79	NS
Colesterol LDL	142 +/- 37	146.96 +/- 5.9	NS
Triglicéridos	148 +/- 64	181 +/- 17	NS

\* Valores expresados como promedio +/- desviación estándar

Las características de las pacientes son comunes a la mayoría de las diabéticas postmenopáusicas. Destaca la presencia de obesidad leve en ambos grupos. La diferencia entre el grado de control glucémico es significativa, no así al comparar el perfil de lípidos. El grupo en control metabólico satisfactorio (HbA1C <7) muestra valores de glicemia y en el perfil de lípidos muy semejante a lo descrito en la literatura (en especial el CTL-LDL). En éste mismo grupo al inicio del estudio 17 pacientes tenían un predominio de las LDL's ligeras (d 1.019-1.034) y 8 de las LDL's densas (d 1.035-1.063). Al comparar las características de las pacientes de acuerdo a las subclases de LDL's predominante se observó que las pacientes con patrón B, es decir con predominio de las pequeñas y densas, tenían niveles de colesterol total (232.3 +/- 56 vs 218 +/- 28 mg/dl) y CTL-LDL mayores (151.8 +/- 50 vs 137 +/- 30 mg/dl) que aquellas con patrón A con significancia estadística limítrofe (p=0.05). A pesar de que todas las pacientes se habían mantenido en un control glucémico satisfactorio por lo menos cuatro semanas previas al momento de su inclusión, las pacientes con patrón B tenían niveles de glucemia (140 +/- 6 vs 105.4 +/- 26) y HbA1C (7.12 +/- 1.1 vs 6.2 +/- 0.8, <0.05) significativamente mayores.

En el otro grupo (HbA1c >7) se observa la repercusión del descontrol metabólico sobre el perfil de lípidos; con un colesterol total promedio de 226.33 mg/dl +/- 38.00, triglicéridos de 181.33 mg/dl +/- 21.53, colesterol HDL de 46.16 mg/dl +/- 1.79 y CTL-LDL 146.96 +/- 5.91. Esta situación también ya ha sido descrita en diabéticas en descontrol y se refuerza en la siguiente tabla.

En la tabla No 2 se compara la distribución basal de las lipoproteínas de acuerdo al grado de control metabólico. Se observa la diferencia en la concentración de triglicéridos en el grupo con HbA1C >7 (con un valor de p limítrofe). Lo anterior concuerda con lo descrito en la literatura, y explica el predominio de las subclases de LDL patrón B en aquellos pacientes con diabetes en descontrol.

	Control adecuado	Control inadecuado	P
Colesterol VLDL-IDL	46+27	41+21	NS
Colesterol LDL1	73+/-37	93+/- 30	0.01
Colesterol LDL2	50+/-45	47+/-26	NS
Triglicéridos VLDL-IDL	88 +/-55	120 +/-72	0.01
Triglicéridos LDL1	39+/-22	41+/-21	0.05
Triglicéridos LDL2	21+/-20	20+12	NS

Tabla No. 2 Composición basal de los lípidos separado por grado de control metabólico.

En las tablas siguientes (No.3 y No.4) se ilustra el efecto de la terapia de reemplazo sobre el control glucémico en ambos grupos respectivamente. En el grupo en buen control metabólico (tabla No.3) de un total de veinticinco, 14 mujeres recibieron placebo y 11 activo. En general no se observaron diferencias en las características basales de ambos grupos. Nueve de las 14 que recibieron placebo y ocho de las 11 que recibieron activo tenían un patrón de distribución tipo A de las LDL's. Como se muestra en dicha tabla, al final del estudio no se observaron modificaciones significativas en el peso y en ninguno de los casos se registró un episodio de descontrol metabólico. Sin embargo se detectó un pequeño pero significativo aumento de la concentración de HbA1C en las pacientes que recibieron activo (7.5+/-1.01 % versus 6.6 +/- 0.9%,  $p < 0.04$ ).

En el grupo en descontrol (tabla No.4) de un total de treinta, las 13 que recibieron terapia de reemplazo presentaron al final del estudio un ligero deterioro en el control glucémico, no significativo cuando se comparó con el placebo.

	Peso inicial	Peso final	Glicemia Semana 0	Glicemia Semana 12	HbA1C Semana 0	HbA1C Semana 12
Placebo (n=14)	68+/-9.5	68+/-9.5	106+/-52	112+/-12	6.1+/-1.0	6.3+/-0.9
Estrógenos y medrogestrona (n=11)	69+/-13	67.5+/-13	120+/-34	122+/-26	6.6+/-1.1	7.5+/-1.0*
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla No. 3 Efecto de la TRH sobre el control metabólico.

$p < 0.5$  semana 0 versus semana

\* Diferencia estadística intragrupo pero no intergrupo.

	Peso inicial	Peso final	Glicemia semana 0	Glicemia Semana 12	HbA1C Semana 0	HbA1C Semana 12
Placebo	68.9+/-7	68.1+/-5.2	185.8 +/-50	210.29 * +/-52.29	10.2 +/-2.45	10.0 +/-2.58
Estrógenos y Medrogestrona	71.41 +/-13.3	71.93 +/-13.69	200+/-75	205.46 +/-59.84	10.50 +/-2.75	10.60 +/-3.50
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla No. 4 Efecto de la TRH sobre el control metabólico

\* Diferencia significativa intragrupo.

Enseguida se compara el efecto de la terapia de reemplazo versus placebo sobre la distribución de las lipoproteínas en ambos grupos de control metabólico (tabla No.5 y 6). En el grupo en buen control (tabla No.5) se nota que las pacientes en terapia de reemplazo hormonal presentaron de manera significativa descenso en la concentración del CTL-LDL y aumento en triglicéridos; sin cambios significativos en el resto de los lípidos al final del tratamiento. Las pacientes tratadas con placebo no tuvieron modificaciones significativas de los lípidos séricos. En éste grupo, desafortunadamente sólo 3 pacientes con patrón B recibieron activo, por lo que la influencia de la distribución de las LDL's sobre la respuesta a de los lípidos séricos a la terapia de reemplazo no pudo ser evaluada.

	Colesterol total Semana 0	Colesterol Total Semana 12	Triglicéridos Semana 0	Triglicéridos Semana 12	Colesterol LDL Semana 0	Colesterol LDL Semana 12	Colesterol HDL Semana 0	Colesterol HDL Semana 12
Placebo (n=14)	219+/- 33 mg/dl	220+/- 32 mg/dl	157+/- 73 mg/dl	145+/- 50 mg/dl	136+/-33 mg/dl	137+/- 27 mg/dl	50+/- 13 mg/dl	49+/-10 mg/dl
Estrógenos y medrogestona (n=11)	227+/- 46 mg/dl	210+/- 33 mg/dl	137+/- 51 mg/dl	156+/- 64 mg/dl *	150+/-41 mg/dl	124+/-38 mg/dl *	51+/-13 mg/dl	54+/-11 mg/dl
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla No. 5 Efecto de la TRH durante el estudio sobre el perfil de lípidos en el grupo con HbA1C < 7 p < 0.05 semana 0 vs semana 12

\* Diferencia significativa intragrupo pero no intergrupo.

En el grupo en descontrol (tabla No.6) las pacientes asignadas a terapia de reemplazo hormonal, presentaron de forma similar al grupo con HbA1C < 7, descenso en CTL-LDL y aumento en triglicéridos, significativos. En el grupo placebo, no se presentaron modificaciones significativas.

	Colesterol Total mg/dl Semana 0	Colesterol total mg/dl Semana 12	Colesterol HDL mg/dl Semana 0	Colesterol HDLmg/dl Semana 12	Colesterol LDLmg/dl Semana 0	Colesterol LDLmg/dl Semana 12	Triglicéridos Mg/dl Semana 0	Triglicéridos Sg/dl Semana 12
Placebo (n=17)	227.50 +35.31	220.05 +42.16	46.94 +8.89	51.23 +8.40	145.29 +28.98	140.0 +/-38	176.47 +89.32	162.64 +83.54
Estrógenos y medrogestona (n=13)	224.53 +42.68	211.69 +59.50	45.15 +11.23	47.92 +9.80	150.0 +36.72	125.00 * +45.65	187.69 +151.3	251.92 * +244.8
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla No. 6 Efecto de la TRH durante el estudio sobre el perfil de lípidos en el grupo con HbA1C > 7

\* Diferencia significativa intragrupo.

Finalmente, se analizó el efecto de la terapia de reemplazo sobre la distribución de las LDL's. En la siguiente tabla (No. 7) se muestra tal efecto, separado por grado de descontrol glicémico. Si bien no se alcanza significancia se puede notar que hay una eliminación preferencial de las LDL 1 en el grupo bajo terapia de reemplazo hormonal; lo cual explica el predominio de las LDLs pequeñas y densas (este fenómeno ha sido descrito recientemente y se comentará más adelante).

**Porcentaje del área bajo la curva de colesterol LDL representado por las LDL 1 \*\***

	Placebo	TRH	P
<b>Control adecuado</b>			
Basal	59 +/- 24	66 +/- 29	NS
Final	67 +/- 16	63 +/- 18	NS
<b>Descontrol metabólico</b>			
Basal	66 +/- 16	66.8 +/- 16	NS
Final	64 +/- 16	63 +/- 17	NS

Tabla No 7 Efecto de la TRH al final del estudio sobre la distribución de las LDL's Comparado por descontrol metabólico.

Datos representados como promedio +/- desviación estándar

\*\* densidad = 1.019 – 1.035 g/l

Para tratar de elucidar el fenómeno previamente descrito, enseguida se analizó el efecto de la terapia de reemplazo sobre la composición del resto de lipoproteínas en el grupo en descontrol y se muestra en la tabla No 8. Nótese que hay un decremento en el colesterol en los tres grupos de lipoproteínas y que es más significativo en el colesterol -LDL1. Así también se observa claramente el enriquecimiento de triglicéridos en los tres grupos de lipoproteínas, sobre todo en las LDL2.

ABC	Basal	Final	P
Colesterol VLDL-IDL	99 +/-59	81 +/-54	NS
Colesterol LDL1	227 +/-87	184 +/-78	0.05
Colesterol LDL2	112 +/-69	104 +/-61	NS
Triglicéridos VLDL-IDL	162 +/-98	236 +/-192	0.01
Triglicéridos LDL1	73 +/-43	75 +/-46	NS
Triglicéridos LDL2	27 +/-15	42 +/-22	0.05

Tabla No. 8 Efecto de la TRH sobre el contenido de colesterol y triglicéridos de las lipoproteínas que contienen apoproteína B en el grupo en descontrol metabólico.

ABC: Area bajo la curva (mg/dl)

## DISCUSION

### Efecto de la TRH sobre el metabolismo de carbohidratos y resistencia a la insulina en postmenopáusicas.

Existe evidencia tanto a favor como en contra sobre el efecto de la TRH sobre el metabolismo de carbohidratos y resistencia a la insulina (32-37). Tal inconsistencia parece estar relacionada con diferencias entre las características de los grupos estudiados, tipo de estrógeno utilizado, dosis, y vía de administración. En la cohorte del estudio de Rancho Bernardo se examinó el efecto de la terapia estrogénica combinada con medroxiprogesterona sobre la glucosa e insulina en una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en 469 mujeres no diabéticas(32). La insulina de ayuno y de 2 horas fue menor en aquellas bajo tratamiento de reemplazo hormonal comparado con aquellas que no utilizaban tal tratamiento. No se observó un cambio significativo en la CTOG. El estudio PEPI (38) evaluó el efecto de la terapia estrogénica sola o combinada con progestágeno en 788 mujeres postmenopáusicas (con glicemia de ayuno < 140mg), sobre los valores de glucosa e insulina en ayuno, 1 y 2 horas después de una CTOG. Después de 3 años, se observó que en todos los grupos de tratamiento los niveles de insulina disminuyeron (la insulina de ayuno disminuyó 16%); y la glicemia de ayuno disminuyó levemente (2mg). Asimismo, comparado con placebo, en el grupo activo hubo un deterioro modesto en la CTOG. Los niveles de 1 y 2 hr aumentaron (la glucosa de 2 hr aumentó 6.3mg en promedio). En el estudio de Godsland y cols (39) se evaluó el efecto de 2mg de 17beta estradiol combinado con 10mg de dihidrogesterona cíclica sobre los valores de insulina en una CTOG. Después de 2 años de tratamiento se observó un descenso en la insulina de ayuno y de 2 hr en la CTOG. No hubo cambio significativo en los valores de glucosa.

Los estudios sobre el efecto de la TRH en mujeres diabéticas son escasos. Brussard y cols (40) examinaron el efecto de la terapia estrogénica oral (2mg de 17 beta estradiol), sobre el metabolismo de carbohidratos, evaluado por técnica de clamp euglicémico en mujeres con diabetes tipo 2 con hemoglobina glucosilada promedio de 8.1%. Comparado con el placebo se observó un descenso en la hemoglobina glucosilada (asociado a una menor producción hepática de glucosa) a pesar de un aumento concomitante en el índice de masa corporal. Este efecto fue mas consistente en aquellas pacientes con triglicéridos <180mg/dl. En el estudio de Bjorntop y cols (41) se evaluó el efecto oral del 17 beta estradiol (2mg) sobre el metabolismo de carbohidratos en 24 diabéticas con glucemia promedio de 214mg/dl y 8.7% de HbA1C. Todas tenían además hiperandrogenismo leve, definido por sus niveles de testosterona libre y globulina transportadora de esteroides. Comparado con el placebo, el 17 beta estradiol disminuyó de manera significativa la glucemia de ayuno y hemoglobina glucosilada, asociado a una mejoría en la resistencia a la insulina evaluado por técnica de clamp euglicémico. Lo anterior sucedió a pesar de un incremento en el peso al final del tratamiento. En relación a los triglicéridos, en el grupo activo hubo un aumento no significativo postratamiento, con un valor promedio de 208mg/dl.

En nuestro estudio se observó un deterioro discreto en el metabolismo de carbohidratos: manifestado por a) un aumento significativo en la HbA1C, sólo en el grupo de pacientes con HbA1C < 7% y b) un aumento discreto, no significativo, en la glucemia de ayuno, en aquellas con HbA1C > 7%. Este hallazgo es similar a lo informado previamente: los progestágenos y la terapia estrogénica combinada con medroxiprogesterona pueden asociarse con un deterioro en la CTOG (34).

Se teoriza que la terapia estrogénica mejora la resistencia la insulina a través de los siguientes mecanismos: 1) facilita el transporte de glucosa a través de los GLUT4, y 2) supresión de la producción hepática de glucosa. Se supone con base en los hallazgos del estudio PEPI que los progestágenos tienen un efecto leve o mínimo sobre lo anterior. Sin embargo es conocido que las progestinas favorecen aumento de peso, lo cual puede ser la explicación del deterioro glicémico observado en estudios previos, y que concuerda con nuestros hallazgos.

## **Efecto de la TRH sobre el metabolismo de las lipoproteínas, en especial el CTL-LDL.**

Existe controversia acerca del efecto sobre las subclases del CTL-LDL. Varios estudios sugieren que los estrógenos aumentan las proporciones relativas de las LDL's pequeñas y densas y disminuyen las grandes y ligeras. Sin embargo en tales estudios no se midieron las concentraciones absolutas y se desconocía si el predominio de las pequeñas y densas se debe a su mayor producción o una menor síntesis de las grandes y ligeras. Se desconoce el potencial pro-aterogénico de tal efecto. En un estudio reciente y elegante de Campos y cols (42) se examinó el efecto del 17beta estradiol sobre el metabolismo de la Apo B 100 en las lipoproteínas VLDL, IDL y LDL en postmenopáusicas sanas. Comparado con el placebo, se observó un aumento en las concentraciones de VLDL-ApoB100 y triglicéridos-VLDL. La concentración y tamaño de las LDL's ligeras disminuyó (de 273 a 268 amstrongs). Lo anterior se explicó por un mayor catabolismo de las LDLs patrón A y no por un aumento en la síntesis de las LDLs patrón B. Además se demostró que el tiempo de permanencia en plasma de ambas subclases de LDL disminuye. Lo cual puede considerarse menos aterogénico. El aumento en los triglicéridos se explicó por un incremento de las VLDL-ligeras y triglicéridos-VLDLs. Este hallazgo concuerda con nuestros resultados (tabla 7,8 y 9). A la fecha no hay reportes similares realizados en diabéticas bajo distintos grados de control metabólico.

En fechas recientes se publicaron resultados (43) del primer estudio prospectivo, aleatorizado y comparado contra placebo de la prevención secundaria de la TRH en 2763 mujeres postmenopáusicas (HERS). En forma sorprendente no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en relación al número de eventos cardiovasculares en los 5 años de seguimiento, a pesar de un descenso promedio del 11% en el CTL-LDL y un aumento promedio del 10% en el CT-HDL en el grupo bajo terapia de reemplazo. En éste grupo, durante el primer año de tratamiento se presentaron paradójicamente, mayor número de eventos cardiovasculares comparado con el placebo. Este fenómeno refuerza la sospecha que el beneficio de la TRH no depende, primordialmente, del efecto sobre lípidos y que intervienen otros moduladores del riesgo cardiovascular, como son fibrinólisis, vasoregulación anormal endotelial mediada por óxido nítrico, endotelinas y factor agregante plaquetaria; entre otros. También se cree que la terapia estrogénica mejora la fibrinólisis sólo en un subgrupo de menopáusicas, especialmente aquellas con niveles pre-tratamiento elevados de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1) como lo sugiere el estudio de Koh, Gueta y cols dónde se examinó el efecto de la TRH sobre fibrinólisis (44).

Del total de mujeres en el estudio HERS sólo el 19 y 18% del grupo activo y placebo, respectivamente tenían diabetes mellitus.

## **El efecto neto de la TRH en diabéticas es benéfico?**

Es de sobra conocido el mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus, en especial el sexo femenino después de los 65 años. La asociación de diabetes y climaterio debe reforzar la indicación de dicha terapia de reemplazo en éste grupo de alto riesgo. A pesar de los efectos secundarios de la TRH no hay duda que el riesgo/beneficio se inclina hacia la utilización de la TRH sobre todo si consideramos que a una edad mayor de 65 años la tasa de muerte por cancer de mama es de 130 por 100 mil versus 600 por 100 mil para cardiopatía isquémica (45). Los efectos no deseables en las pacientes con diabetes son la repercusión sobre el peso, control metabólico y triglicéridos.

Como ya se explico anteriormente el efecto neto de tales cambios no se consideran deletéreos o pro-aterogénico. Es sabido que el cambio en los lípidos séricos explica sólo el 30% del beneficio cardiovascular secundario al uso de terapia de reemplazo hormonal en la menopausia. Muy recientemente se ha demostrado también, beneficio en la vasoregulación endotelial mediada por óxido nítrico, endotelinas, factor agregante plaquetario (46) y fibrinólisis; esto último en el subgrupo de mujeres diabéticas ( 47, 48).

## **CONCLUSIONES**

- 1.- El control metabólico modifica discretamente los cambios en el perfil de lípidos inducido por la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopaúsicas con diabetes tipo 2.**
- 2.- El tratamiento reduce las concentraciones de colesterol-LDL sin importar el control glucémico existente.**
- 3.- En la las pacientes en descontrol metabólico el aumento de las concentraciones de triglicéridos inducido por el tratamiento fue mayor que en las pacientes controladas.**
- 4.- La terapia de reemplazo hormonal no modificó la concentración absoluta de las LDLs pequeñas y densas en diabéticas postmenopaúsicas bajo distintos grados de control metabólico.**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dunne FP,Harris P,Keane L, Jenkins D and Wrigt AD. Hormone replacement therapy and Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol* 1999;44:615-620.
- 2.- campos H,Mc Namara JR,Wilson PW,Ordovas JM and Schaefer EJ.Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in pre and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-4.
- 3.- Chait A,Bierman E.Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. En Khan CR,Weir GC.eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Penn.1994.13 ed. Lea y Febiger.p648-664.
- 4.- American Diabetes Association. *Diabetes 1996;Vital statistics.Diabetes complications*.p 29.
- 5.- Assman G,Schulte H.PROCAM Trial.Hedingen-Zurich:Panscientia,1986.
- 6.- Posadas C,Kimura Yamamoto L,Conger Tapia R.Epidemiología de las dislipidemias en México. En :Posadas Romero C.Ed.*Dislipidemias y aterosclerosis, México 1995:1ª ed.Interamericana mcGraw Hill*.p1117-130.
- 7.- Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas.Dirección general de Epidemiología,Secretaria de Salud 1993.
- 8.- Lamarche B,Tchernof A,Moorjani S,Cantin B,Dagenis GR,Lupien PJ,després JP. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischaemic heart disease in Men. Prospective Results from the Québec Cardiovascular study. *Circulation* 1997;95:69-75.
- 9.- Austin MA,Hokanson JE and Brunzell JD.Characterization of low density lipoproteins subclasses:methodologic approaches and clinical relevance.*Current Opinion Lipidology* 1994;5:395-403.
- 9b.-Taskinen MR,Lahdenpera S,Syvanne M. New insights into lipid metabolism in Non insulin dependent diabetes mellitus.*Ann Med* 1996;28:335-40.
- 10.- Haffner SM,Mykkanen L,Stern PD,Paidi M,Howard BV. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diab Care* 1994;17:1164-1171.
- 11.-Kuller LH,Meilahn EN.Risks factors for cardiovascular disease among women.*Current Opinion in Lipidology* 1996;7:203-208.
- 12.- Skafor DF, Rui X,Morales J,jefrey R,James RS. Female Sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3913-3918.
- 13.- Seed M,Crook D.Postmenopausal hormone replacement therapy,coronary heart disease and plasma lipoproteins.*Current Opinion in Lipidology* 1994;5:48-58.
- 14.- PEPI trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women.*JAMA* 1995;273:199-208.
- 15.- Lahdenpera S,Puolakka J,Pyorala T,Luotola H,Taskinen M.Effects ofpostmenopausal estrogen/progestin replacement therapy on LDL particles;comparison of transdermal and oral treatment regimens. *Atherosclerosis* 1999;122:153-162.
- 16.- Stampfer MJ and cols. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease.Ten year follow-up from the Nurse's Health Study. *NEJM* 1991;325:756-762.
- 17.- Seed M and Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy,coronary heart disease and plasma lipoproteins. *Current Opinion Lipidology* 1994;5:48-58.
- 18.-Vander Mooren MJ,de Graaf J,Demacker P,De Haan Anton and Rolland R. Changes in the low density lipoproteins profile during 17 beta estradiol-dihidrogesterona therapy in postmenopausal woman. *Metabolism* 1994;43:799-812.
- 19.- Granfone A and cols.Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal dyslipidemic womann. *Metabolism* 1992;41:1193-1198.
- 20.- Griffen B y cols. Responses of plasma low density lipoprotein subfractions to estrogen replacement therapy, following surgical menopause. *Clin Endocrinol(oxf)* 1993;39:463-8.
- 21.- Campos H and cols. Differential effects of estrogens on low density lipoproteins subclasses in healthy postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42:1153-1158
- 22.- LaRosa L. Metabolic effects of estrogen and progestins. In *International Consensus Conference on Replacement Therapy and cardiovascular system. Fertil-Esteril* 1994;62:140-145.
- 23.- Sacks F,Walsh B. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 1994;5:236-240.
- 24.- Kaplan RC, Heckbert SR, Weiss NS,Wahl PW,Smith NL,Newton KM,Bruce MP. Postmenopausal estrogens and risks of myocardial infarction in diabetic women. *Diab Care* 1998;21:1117-1121.

- 25.- Robinson JG, Folsom AR, Nabulsi AA, Watsson R, Brancati FL, Cai J. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? *Diab Care* 1996;19(5):480-85.
- 26.- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Raunikkar J, Sacks FM. Effects of menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *NEJM* 1991;325:1196-1204.
- 26a.- Caixás A, Ordoñez-Llanos J, De Leyva A, Pérez Antonio. Optimization of glycemc control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997; 46:1207-13.
- 27.- Códigos Internacionales de ética en la investigación. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Sanit Panam 1990;108:626-29.
- 28.- Trinder P. *Ann Biochem* 1969;6:24. Referido en Boehringer Mannheim:Automated analysis for BM/Hitachi systems 704/705 Boehringer Mannheim GM bH,1991.
- 29.- Siedel JE, Ziegenhorn J, Wahfeld AW. *Clin Chem* 1983;29:1075. Referido en Boehringer Mannheim:Automated Analysis for BM/hitachi systems 704/705 Boehringer Mannheim GM bH;1991.
- 30.- Lossow WJ, Lindgren FT, Murchio JC, Stevens GR and Jensen JC. Particle size and protein content of six fractions of the sf>20 plasma lipoproteins isolated by density gradient centrifugation. *J Lipid Research*:1969;68-76.
- 31.- Aguilar-Salinas CA, Barret PH, Kclber J, Delmez J and Schonfeld G. Physiologic mechanism of action of lovastatin in nephrotic syndrom . *Journal Lipid Research* 1995;36:188-199.
- 32.- Barret-Connor E, Laakso M: Ischaemic heart disease in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990;10:531-34.
- 33.- Lindheim SR, Presser SC, Ditkof EC, Vijod BS, Stanczyk FZ, Lobo RA: A posible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progesterin. *Fertil Steril* 1993;60:664-67.
- 34.- Godsland IF. The Influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *Journal Int Med* 1996; vol 240, suppl 738
- 35.- O'Sullivan AJ, Ho KKY: A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1985;80:1783-88.
- 36.- Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC: Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42:846-853.
- 37.- Manson JA, Rimm EB, Colditz GA. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of NIDDM. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-73.
- 38.- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Diab Care* 1998; 21:1589-95.
- 39.- Crook D, Godsland IF, Stevenson JC. Hormone Replacement Therapy with didrogestosterone and 17beta -oestradiol: Effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:298-304.
- 40.- Brussaard HE, Leuven Gevers JA, Frolich M, Kluff C, Krans HM. Short term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:843-49
- 41.- Anderson B, Mattsson L, Hahn PM, Lapidus L, Holm G, Bengtsson B and Bjorntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with NIDDM. *JCEM* 1998;82:638-43.
- 42.- Campos H, Walsh BW, Sacks F. Effect of estrogen on VLDL and LDL subclass metabolism in postmenopausal women. *JCEM* 1997;82:3955-3963.
- 43.- Hulley S, Grady D, Bush T, Vittinghof E. Randomized Trial of Estrogen Plus Progesterin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
- 44.- Kwang K, Mincemoyer R, BUI MN, Csako G, Guetta V, Cannon RO. Effects of Hormone-Replacement Therapy on Fibrinolysis in Postmenopausal Women. *NEJM* 1997;336:683-90.
- 45.- Duncn FP. Should women with diabetes mellitus receive hormone replacement therapy? *Int J Clin Pract*
- 46.- Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *JCEM* 1997; 82:3913-18.
- 47.- Kwang KK, Mincemoyer R, Minh NB, Csako G, Guetta V, Cannon RO. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *NEJM* 1997;336:683-90.
- 48.- Hahn L, Mattson LA, Anderson B, Tengborn L. The effects of estrogen replacement therapy on haemostatic variables in postmenopausal women with NIDDM. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:81-6.