

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GÖRETZLEHNER G

Hormonersatztherapie und Diabetes mellitus

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Österreich)
14-17

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Schweiz), 16-19

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)
15-18

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Hormonersatztherapie und Diabetes mellitus

G. Göretzlehner

Nach der Menopause steigt die Häufigkeit des Diabetes mellitus mit dem Alter bei Frauen deutlich mehr an als bei Männern. Durch eine Hormonersatztherapie (HRT) nimmt die Inzidenz des Diabetes mellitus signifikant ab. Die HRT bedingt ebenso eine signifikante Abnahme des HbA1c, stärker nach oraler als nach transdermaler Applikation, und der Glukosenüchternwerte; die Insulinsekretion und Insulinansprechbarkeit werden verbessert. Das Myokardinfarktrisiko wird bei postmenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus durch eine HRT signifikant herabgesetzt. Die indizierte HRT sollte bei postmenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus mit der niedrigsten effektiven Estrogen- und Gestagensdosis oral oder transdermal vorgenommen werden. Die Gestagene sollten nach Möglichkeit stoffwechselneutral reagieren und antiandrogen wirksam sein. Vor einer HRT sind bei insulinabhängigem Diabetes mellitus mit Gefäßschäden die möglichen individuellen Risiken in enger Kooperation mit dem Diabetologen für die betreffende Frau abzuwägen, bevor mit der indizierten HRT oral oder transdermal begonnen wird.

Schlüsselwörter: Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, HbA1c

Hormone Replacement Therapy and Diabetes Mellitus: According to the menopause, the incidence of diabetes mellitus increases in old age clearly. Through a hormone replacement therapy (HRT), the incidence of diabetes mellitus decreases significantly. The HRT determines a significant decrease of the HbA1c, more strongly after oral than transdermal application, and fasting glucose levels; the insulin secretion and insulin responsiveness are corrected. The risk of myocardial infarction is reduced significantly by a HRT on postmenopausal women with a diabetes mellitus. The indicated HRT should be carried out in postmenopausal women with a diabetes mellitus oral or transdermal with the least effective estrogen and progestin dosage. The progestins should as far as possible react metabolism neutrally and should be effective antiandrogenically. The possible individual risks for the appropriate woman have to be discussed before the beginning of an indicated HRT in the case of insulin dependent diabetes mellitus with vessel damages in narrow cooperation with the diabetologist. *J Menopause* 2003; 10 (4): 14-7.

Key words: hormone replacement therapy, diabetes mellitus, myocardial infarction, HbA1c

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus steigt deutlich mit dem Alter an und vervielfacht sich bei über 70jährigen. Nach den Untersuchungen von Wu et al. [1] an 5412 Frauen in der Prä- und Postmenopause entwickeln sich in China die gestörte Glukosetoleranz und der Diabetes mellitus in Abhängigkeit von den Jahren nach der Menopause. Frauen, die keine Hormonersatztherapie (HRT) anwenden und zur Zeit der Menopause älter als 49 Jahre sind, haben mit zunehmenden Jahren nach der Menopause ein steigendes Risiko von 6 % pro Jahr für die Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz. Lediglich der Menopausestatus war signifikant assoziiert mit der gestörten Glukosetoleranz und der Inzidenz eines Diabetes mellitus, während der BMI, das Alter zur Zeit der Menopause, die positive Diabetes-Familienanamnese, der Blutdruck und die verschiedenen Lipidparameter keinen Einfluß darauf hatten. Die Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz lag bei prämenopausalen Frauen bei 3,7 % und in der Postmenopause bei 8,4 %. Die Inzidenz des Diabetes mellitus befand sich in der Prämenopause bei 3,1 % und stieg in der Postmenopause auf 17,6 % an.

Die perimenopausalen endokrinologischen Veränderungen bedingen eine Dominanz der ovariellen und adrenalen Androgene bei der Frau in der Postmenopause. Diese Androgendominanz mit Estrogendefizit und verstärkter Kortisolwirkung geht bei gleichzeitiger genetischer, metabolischer Disposition mit einer verstärkten Insulinresistenz und Hyperinsulinämie einher. Gleichzeitig verstärken sich damit die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einen nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus [2]. Estrogene können über die Induktion der SHBG-Bildung und die damit verbundene Androgenbindung das freie Testosteron senken, den Insulinpiegel reduzieren und über ihre positiven Effekte

- Einwirkung auf die Pankreas- β -Zelle,
- Verbesserung der Glukosetoleranz und -utilisation,
- Stimulation der Glykogeneinlagerung und
- Induktion der Insulinrezeptorbildung die Insulinresistenz durchbrechen.

Der Effekt der Steroide, Estrogene und Gestagene, auf den Kohlenhydratstoffwechsel, d. h. Glukosenüchternwerte, Glukoseutilisation, Insulinpiegel und Insulinresistenz, muß allerdings für die jeweiligen Steroidhormone einzeln und in Kombination mit der Abhängigkeit von der Art des Steroids, seiner Dosis und der Applikationsform betrachtet werden. Dabei sind zwei Gesichtspunkte von Interesse:

1. der Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel zur Diabeteskontrolle und
2. der Einfluß auf Lipide und Lipoproteinstoffwechsel, Oxidation sowie Gefäße und deren Funktion im Rahmen der Entwicklung von Komplikationen bei Diabetikerinnen.

Diabetes-mellitus-Inzidenz unter HRT

Im Rahmen der EPIC-Norfolk-Studie wurde an 2753 postmenopausalen Frauen zwischen 45 und 74 Jahren belegt, daß die HRT bei den 23 % Anwenderinnen und 14 % ehemaligen Anwenderinnen nicht zu einer Störung der Glukosetoleranz führt [3].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 2763 postmenopausalen Frauen mit Herzerkrankungen, die über 4,1 Jahre beobachtet wurden, hatten 734 einen Diabetes mellitus, 218 Frauen wiesen batten trächtige Nüchternblutzuckerspiegel auf und 1811 Frauen waren normoglykämisch. Die 2029 Frauen ohne einen Diabetes mellitus erhielten entweder als Kombination 0,625 mg konjugierte Estrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat/Tag oder Placebo verordnet. Bestimmt wurden die Nüchternglukosespiegel am Anfang, nach einem Jahr und am Ende der Studie nach 4,1 Jahren. Die Nüchternblutzuckerspiegel stiegen unter Placebo signifikant an, nicht aber nach der Steroidhormoneinnahme. Die Inzidenz des Diabetes mellitus war in beiden Gruppen signifikant verschieden und betrug 6,2 % in der Hormon- und 9,5 % in der Placebogruppe. Gewichtsveränderungen beeinflussten diesen Effekt nicht.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner, D-18057 Rostock, Parkstraße 11; E-Mail: gunther.goeretzlehner@t-online.de

Im Ergebnis von HERS wurde festgestellt, daß bei Frauen mit koronaren Herzerkrankungen durch die HRT mit konjugierten Estrogenen in Kombination mit Medroxyprogesteronacetat die Inzidenz des Diabetes mellitus um 35 % reduziert wird. Zur Vermeidung eines einzigen Diabetes mellitus müssen 30 Frauen behandelt werden. Es wurde betont, daß die HRT für die sekundäre Prävention der Herzerkrankungen insuffizient sei [4]. Von 808 postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren entwickelten innerhalb von 11,5 Jahren 105 einen Diabetes mellitus. Das altersabhängige relative Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus war für die Frauen unter einer kontinuierlichen Estrogensatztherapie (ERT) im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nicht signifikant niedriger [5].

Unterschiedliche Populationen reagieren sehr different auf eine Estrogenmedikation. Estrogene bewirkten bei postmenopausalen amerikanischen Indianerinnen eine Störung der Glukosetoleranz. Während die Nüchternblutglukosewerte niedriger waren, fanden sich unter der Estrogenmedikation im Glukosetoleranztest höhere 2-Stunden-Glukosespiegel. Es bestand für die Estrogenanwenderinnen ein nichtsignifikantes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus vom Typ 2. Das Risiko nahm mit der Dauer der Estrogenmedikation zu, wobei eine OR von 1,10 pro Jahr errechnet wurde [6].

HRT und Diabetes mellitus

Die Nordamerikanische Menopause-Gesellschaft (The North American Menopause Society) hat im Jahre 2000 in einem Konsensuspapier [7] zur HRT bei Diabetes mellitus unter besonderer Beachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren Stellung genommen und darauf verwiesen, daß beherrschbare kardiovaskuläre Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse signifikant durch pharmakologische oder nichtpharmakologische Mittel vermindert werden können. Eine breit basierte Empfehlung für die ERT/HRT wurde nicht abgegeben. Nutzen und Risiken müssen eher im Zusammenhang mit den Risikofaktoren jeder Frau abgewogen werden. Wenn eine ERT/HRT empfohlen wird, so ist der größte Nutzen durch die Anwendung transdermaler Estrogene, niedrig dosierter oraler Estrogene, durch Progesteron statt synthetischer Gestagene bzw. androgenfreier Präparationen zu erhalten, obwohl weitere Forschungen auf diesem Gebiet nötig sind. Die Beratung kann helfen, die Adhärenz der Patientinnen zu zahlreichen Medikationsregimen zu maximieren und das Verständnis der Patientinnen für potentiellen Nutzen und Risiken der ERT/HRT zu erhöhen. Die individuellen Risikofaktoren einer Frau für kardiovaskuläre Ereignisse sollten der Fokus der Managementstrategie für eine postmenopausale Frau sein, die einen Diabetes mellitus Typ 2 hat oder gefährdet ist, ihn zu entwickeln.

Zwischenzeitlich sind zahlreiche Veröffentlichungen zu HRT und Diabetes mellitus erschienen, die unseren Wissensstand verbessert haben, aber noch nicht gestatten, alle Fragen zu beantworten.

Prävalenz – HRT und Diabetes mellitus

In GB erhalten nur 17 % der postmenopausalen Frauen eine HRT, wobei Diabetikerinnen in 30 % seltener eine HRT verschrieben bekommen. Die Befragung von 39 Klinik- und 98 Allgemeinpraktikern, die gynäkologisch arbeiteten und sich mit dem Diabetes mellitus beschäftigten, ergab aber auch, daß alle Klinikärzte und 98 % der Allgemeinpraktiker Diabetikerinnen zur indizierten HRT beraten. Hormone zur Prävention der Osteoporose würden

95 % der Allgemeinpraktiker verordnen, allerdings nur 93 % auch bei Diabetikerinnen. Die HRT zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikerinnen würden 82 % der Krankenhausärzte und 68 % der Allgemeinpraktiker einsetzen [8]. In Italien erhalten Diabetikerinnen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen im gleichen Verhältnis wie in GB seltener eine HRT (OR 0,7) [9]. Nach Triusu et al. [10] sind Diabetikerinnen an der HRT in den USA halb so häufig beteiligt wie stoffwechselgesunde Frauen (8,6 % vs. 16,7 %), wobei der Anteil der postmenopausalen Diabetikerinnen an der HRT im Zunehmen begriffen ist.

HbA1c, Glukose-, Insulinnüchternwerte

Unter 15.435 postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen waren 25 %, die gegenwärtig eine HRT anwendeten. Das HbA1c war bei den gegenwärtigen HRT-Anwenderinnen im Vergleich zu den Diabetikerinnen, die keine Hormone einnahmen, signifikant niedriger [11]. Im Rahmen der EPIC-Norfolk-Studie wurde an 2753 postmenopausalen Frauen festgestellt, daß die aktuelle HRT mit einer signifikanten Reduzierung des HbA1c einhergeht. Diese Reduzierung des HbA1c war unabhängig vom Alter, vom BMI, dem Taillen-Hüft-Verhältnis, einer familiären Diabetesbelastung, der Erziehung, dem Einkommen, Rauchen, Alkoholkonsum, der Parität, bekannten Erkrankungen und dem Hysterektomiestatus. Durch die HRT konnte ein „healthy user effect“ nicht völlig ausgeschlossen werden [3].

Die orale HRT mit Estradiol und Norethisteronacetat über 12 Wochen führte bei postmenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur transdermalen Estradiolapplikation zu einem signifikanten Abfall des HbA1c [12]. Der gleiche Effekt war nach oraler Medikation von mikronisiertem Estradiol über 6 Wochen bei postmenopausalen Frauen mit einem nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus und einem Diabetes mellitus Typ 2 zu beobachten [13, 14]. Nach 3 Monaten Behandlung mit 2 mg Estradiol konnte in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Crossover-Studie ebenfalls der signifikante Abfall des HbA1c, des C-Peptids sowie der Glukose bei 25 nichtinsulinabhängigen Diabetikerinnen nachgewiesen werden [2]. Konjugierte Estrogene 0,625 mg/Tag bewirkten im Vergleich zu Placebo in einer randomisierten, blinden Crossover-Studie über 8 Wochen bei 25 postmenopausalen Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 einen HbA1c-Abfall bei gleichzeitig signifikant niedrigeren Nüchternblutglukosewerten [15]. Die Nüchternblutglukose- und Nüchterninsulinwerte wurden durch eine einmonatige ERT mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen beziehungsweise einer einmonatigen HRT mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 5 mg Medroxyprogesteronacetat nichtsignifikant beeinflusst [16]. Die Nüchterninsulinwerte und der C-Peptid-Spiegel waren mit der HRT nicht assoziiert [10].

Insulinsekretion – Insulinresistenz

Transdermales oder orales Estradiol erreichte in Kombination mit den Gestagenen Cyproteronacetat oder Dydrogesteron günstige Wirkungen bei bestehenden pathophysiologischen Defekten postmenopausaler Frauen mit einem Typ-2-Diabetes nach 3monatiger Therapie. Estradiolvalerat in Kombination mit Cyproteronacetat führte zu einer signifikanten Zunahme der Insulinsekretion und sollte daher bei Diabetikerinnen mit einem bestehenden β -Zell-Insulinsekretionsdefekt angewendet werden. Transdermales Estradiol in Kombination mit Dydrogesteron verbesserte bei postmenopausalen Diabetikerinnen die Insulinan-

sprechbarkeit stärker als die Kombination von oralem Estradiol mit Dydrogesteron und sollte deswegen bevorzugt bei einer Insulinresistenz verordnet werden [17]. 50 µg Estradiol transdermal oder 0,625 mg konjugierte equine Estrogene oral in Form einer Sequentialtherapie mit 300 mg mikronisiertem Progesteron 12 Tage monatlich über 6 Monate beeinflussten in einer offenen randomisierten Crossover-Studie bei 21 postmenopausalen Diabetikerinnen den Glukosestoffwechsel nicht nachteilig [18]. Hochdosierte konjugierte equine Estrogene, 1,25 mg/täglich und mehr, führen unweigerlich zu einer Zunahme der Insulinresistenz und Störungen der Glukosetoleranz.

Lipide

Owens et al. [19] fanden anlässlich ihrer Untersuchungen an 38 postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen, die über 6 Monate 1 mg 17-β-Estradiol oder die Kombination aus 1 mg 17-β-Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) kontinuierlich eingenommen hatten, eine signifikante Reduzierung des Cholesterins und LDL in beiden Gruppen, aber keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Aus diesen Befunden wurde geschlußfolgert, daß die positiven Effekte von Estradiol zur Verhinderung der Progression der Atherosklerose bei Diabetikerinnen durch die niedrige Dosis NETA nicht reduziert werden. ERT und HRT entfalten bei Typ-2-Diabetikerinnen ähnliche Effekte auf die Lipide wie bei stoffwechselgesunden Frauen nach einem Monat Behandlung [16]. Die HRT mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen über 2 Monate und anschließend 4 Monate die gleiche Estrogendosis in Kombination mit täglich 5 mg Medroxyprogesteronacetat bewirkte eine Verbesserung des Lipidmetabolismus [20]. Die Lipidprofile besserten sich auch nach 8wöchiger Therapie mit konjugierten equinen Estrogenen 0,625 mg/Tag, wobei Gesamtcholesterin, LDL und Apolipoprotein B abfielen, während HDL und HDL 2 signifikant anstiegen [15].

Gefäßrelaxation

Die HRT mit transdermalem 17-β-Estradiol 80 µg zweimal wöchentlich in Kombination mit oral 1 mg Norethisteron täglich führte nach 6monatiger Therapie bei postmenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen zu einer maximalen Gefäßrelaxation nach Acetylcholin, Bradykinin und Nitroprussid am Myographen. Diese Befunde sprechen für einen potentiellen nützlichen Effekt der angegebenen HRT zur Gefäßrelaxation mit Verbesserung der endothelialen Funktion, der Gefäßmuskelfunktion oder beidem bei Diabetikerinnen [21].

Myokardinfarktrisiko

Bei Diabetikerinnen ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bekannt. Kaplan et al. [22] berichteten anhand einer Fall (n = 212)-Kontroll (n = 122)-Studie, daß durch eine ERT das Myokardinfarktrisiko bei postmenopausalen Diabetikerinnen auf 0,51 reduziert werden kann. Das Risiko vermindert sich mit jedem weiteren Jahr der Erstrogenanwendung. Der Einfluß der HRT, der Estrogendosis und der Zeit seit dem Beginn der HRT mit dem Risiko eines Herzinfarktes bei Diabetes mellitus wurden von der „Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry“-Arbeitsgruppe untersucht. 24.420 Frauen ohne einen neuen Herzinfarkt mit einem Durchschnittsalter von 64,9 Jahren, bei denen 1110 Myokardinfarkte identifiziert werden konnten, wurden für die Berechnung des Dreijahres-Myokardinfarkt-Risikos herangezogen. Unter Beachtung der

kardiovaskulären Risikofaktoren war das Myokardinfarktrisiko für die gegenwärtige HRT reduziert (HR 0,84). Das Gefahrenrisiko für einen Myokardinfarkt durch die Estrogen- und Gestageneinnahme lag bei 0,77. Das Myokardinfarktrisiko war vermindert, wenn eine niedrige oder mittlere Estrogendosis (< 0,625 mg oder 0,625 mg konjugierte equine Estrogene oder entsprechende äquivalente Estradioldosen) eingenommen worden waren. Bei Anwendung der HRT < 1 Jahr betrug das Gefahrenrisiko für einen Herzinfarkt 1,03, während es sich bei einer HRT-Dauer von einem oder > 1 Jahr bei 0,81 befand. Unter 580 Frauen mit einem neuen Myokardinfarkt, Durchschnittsalter 69,2 Jahre, konnten 89 mit einem wiederholt aufgetretenen Myokardinfarkt identifiziert werden. Das Gefahrenrisiko für ein Myokardinfarktrezidiv war unter der gegenwärtigen HRT mit 1,78 signifikant erhöht. Das Risiko erhöhte sich auf 3,84, wenn mit der HRT < 1 Jahr nach dem Myokardinfarkt begonnen worden war [23]. Diese Risikoerhöhung für einen erneuten Myokardinfarkt bei postmenopausalen Diabetikerinnen nach überstandenen Myokardinfarkt stellt eine Bestätigung der durch die HERS- und die Nurses' Health Study registrierten Ergebnisse bei stoffwechselgesunden Frauen dar.

Kreatinin-Clearance

Die HRT mit Estradiol und Levonorgestrel bewirkte bei 16 postmenopausalen Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus nach 3,5 Monaten eine signifikante Verbesserung der Kreatinin-Clearance bei gleichzeitiger Reduzierung der Proteinurie und signifikanter Abnahme der Nüchternblutzuckerwerte [24].

Gewicht

Samaras et al. [20] fanden eine signifikante Abnahme des zentralen abdominalen Fettes ohne Veränderungen des Gewichtes nach einer 2monatigen ERT mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen und anschließender 4monatiger Kombinationstherapie mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 5 mg Medroxyprogesteronacetat täglich.

Tibolon

Mit einer prospektiven, 12monatigen Interventionsstudie an 14 postmenopausalen Frauen mit einem nichtinsulinpflichtigen Diabetes mellitus konnte gezeigt werden, daß die tägliche Einnahme von 2,5 mg Tibolon nicht zu Veränderungen des Nüchternblutglukose- und postprandialen Glukosespiegels führte. Insulin war nach 9- und 12monatiger Behandlung signifikant abgefallen. Nicht signifikant waren Cholesterin, LDL und Triglyzeride vermindert, während HDL keine Veränderungen aufwies [25]. Diabetikerinnen können Tibolon anwenden, die Glukoseeinstellung sollte allerdings in der ersten Zeit der Anwendung regelmäßig kontrolliert werden.

Schlußfolgerungen

Die Wirkungen der Estrogene und Gestagene auf die unterschiedlichsten Stoffwechselsysteme und den Kohlenhydratstoffwechsel sind bei stoffwechselgesunden Frauen und Frauen mit Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel auch in der Postmenopause von der Balance zwischen beiden Steroidhormongruppen abhängig. Diese Balance wird dabei von der Dosis der Steroide, dem Typ des Gestagens, dem Applikationsweg und der individuellen Reaktion der Anwenderin bestimmt. Wie bei jeder indizierten HRT sollte

auch bei postmenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus zur ERT/HRT stets die Indikation die Voraussetzung für die HRT sein. Prinzipiell ist bei der ERT/HRT die niedrigste effektive Estrogenosis zu wählen. Die tägliche orale Estrogenosis sollte 1–2 mg Estradiol(valerat) oder 0,3–0,625 mg konjugierte equine Estrogene nicht übersteigen. Die Gestagenosis ist ebenfalls niedrig zu wählen. Es sollten antiandrogen wirkende Gestagene und/oder nach Möglichkeit nur „stoffwechselneutrale“ Gestagene bevorzugt werden. Die Betreuung postmenopausaler Frauen mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus sollte in enger Kooperation von Diabetologen und Gynäkologen erfolgen, wobei vor einer ERT/HRT die möglichen individuellen Risiken genau abzuwägen sind. Die ERT/HRT kann bei postmenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus sowohl oral als auch transdermal vorgenommen werden.

Literatur:

1. Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 117–20.
2. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus, Holm G, Bengtsson BA, Björntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 638–43.
3. Sargeant LA, Wareham NJ, Khaw KT. Hormone replacement therapy and glucose tolerance in EPIC-Norfolk: A population-based study. *Diab Metab Res Rev* 2000; 16: 20–5.
4. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1–9.
5. Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Amer J Publ Health* 1997; 87: 443–5.
6. Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Schaefer CF, Wild RA, Wang W, Lee ET. The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in American Indian postmenopausal women: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 500–4.
7. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 87–95.
8. Palin SL, Kumar S, Sturdee DW, Barnett AH. Hormone replacement therapy for postmenopausal women with diabetes. *Diab Obes Metabol* 2001; 3: 187–93.
9. Anonymous. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001; 8: 290–5.
10. Triusu RJ, Cowie CC, Harris MI. Hormone replacement therapy and glucose metabolism. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 665–70.
11. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV, The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24: 1144–50.
12. Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabet Res Clin Pract* 2001; 54: 157–64.
13. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Kluit C, Krans HM, van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, van der Laarse A, Princen HM. Effect of 17 beta-estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 324–30.
14. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Fröhlich M, Kluit C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipid and fibrinolysis in women with NIDDM. *Diabetologica* 1997; 40: 843–9.
15. Friday KE, Dong C, Fontenout RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoprotein in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 48–52.
16. Manwaring P, Morfis L, Diamond T, Howes LG. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas* 2000; 34: 239–47.
17. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P, Dakovska L, Kovacheva R, Kirilov G, Genov N, Milcheva B, Koev D. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 67–74.
18. Araujo DA, Farias ML, Andrade AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric* 2002; 5: 286–92.
19. Owens D, Collins PB, Johnson A, Tomkin GH. Lipoproteins and low-dose estradiol replacement therapy in post-menopausal type 2 diabetic patients. The effect of addition of norethisterone acetate. *Diab Med* 2000; 17: 308–15.
20. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: A prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1401–7.
21. Perera M, Petrie JR, Hillier C, Small M, Sattar N, Connell JM, Lumsden MA. Hormone replacement therapy can augment vascular relaxation in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Human Reprod* 2002; 17: 497–502.
22. Kaplan RC, Heckbert SR, Weiss NS, Wahl PW, Smith NL, Newton KM, Psaty BM. Postmenopausal estrogens and risk of myocardial infarction in diabetic women. *Diabetes Care* 1998; 21: 1117–21.
23. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 2003; 107: 43–8.
24. Szekacs B, Vajo Z, Varbiro S, Kakucs R, Vaslaki L, Acs N, Mucsi I, Brinton EA. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Brit J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1017–21.
25. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28: 271–6.

Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner

Medizinstudium in Greifswald 1955–1960. 1962 Promotion. Facharztausbildung an den Universitäts-Frauenkliniken in Greifswald und Rostock. Facharztanerkennung 1966. 1972 Habilitation in Rostock. 1979 Berufung zum Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an die Universitäts-Frauenklinik Greifswald. 1993 bis 2002 Chefarzt an der Frauenklinik im Kreiskrankenhaus Torgau.

Prof. Dr. Göretzlehner ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Mehr als 350 Publikationen, darunter 8 Bücher.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.