

Možnosti hormonální antikoncepce a substituce u diabetiček

J. Sadloňová

Porodnická a gynekologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.

Souhrn: Plánování těhotenství je pro ženy s diabetes mellitus mimořádně důležité, proto je spolehlivá antikoncepce pro tyto ženy nepostradatelná. Obecně mohou diabetičky užívat stejné způsoby antikoncepce jako ženy zdravé, ale v jejich případě je nutno zvažovat velké množství specifických okolností, které rozebírá první část předloženého přehledu. Problematický je zejména výběr hormonální antikoncepce pro diabetičky 1. typu s pozdními komplikacemi a diabetičky 2. typu, protože v této oblasti je k dispozici velmi malé množství studií. Druhá část přehledu je věnována hormonální substituční terapii. Diskutuje její metabolické účinky a možnost podání ženám s diabetem. Menopauza i diabetes mellitus jsou spojeny s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Farmakologická i nefarmakologická kontrola rizikových faktorů může riziko onemocnění snížit. Jednoznačné doporučení hormonální substituční terapie však není možné; vždy je nutné zvážit případné přínosy i rizika u konkrétní pacientky.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce – plánované rodičovství – hormonální substituční léčba – estrogenní substituční léčba – menopauza – diabetes mellitus

Options of Hormonal Contraceptives and Substitution in Female Diabetic Patients

Summary: The pregnancy planning is extremely important for women with diabetes mellitus and therefore, reliable contraceptives are indispensable for such women. Generally, female diabetic patients can use the same forms of contraceptives as healthy women, however, in their case many specific circumstances must be considered, which are addressed in the first part of the overview. In particular, the selection of hormonal contraceptives for type I female diabetic patients with late complications and type II female diabetic patients is problematic as in this area very few studies are available. The other part of the overview is dedicated to hormonal substitution therapy. The author discusses its metabolic effects and possible administration to female diabetic patients. Menopause and diabetes mellitus are associated with a high risk of cardiovascular complications. Both pharmacologic and non-pharmacologic control of risk factors may reduce the risk of the disease. However, a definite recommendation of hormonal substitution therapy is not possible; both the benefits and risks for a particular female patient need to be considered.

Key words: hormonal contraceptives – planned parenthood – hormonal substitution therapy – estrogenic substitution therapy – menopause – diabetes mellitus

Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce je nejúčinnější metoda plánovaného rodičovství. Ve snaze zvýšit bezpečnost a minimalizovat potenciální rizika, která užívání exogenních steroidních hormonů provází, prochází podání hormonální antikoncepce v praxi neustálým vývojem. Zejména snížení dávky ethinylestradiolu a využití progestinů s různou metabolickou aktivitou rozšířilo skupinu žen, které mohou hormonální antikoncepci bezpečně užívat [1]. V případě diabetiček se obavy týkají rizika arteriální trombózy při užívání hormonální antikoncepce, i když metabolismus glycidů může být při jejím užívání také ovlivněn. Přesto vzhledem k vysokému riziku komplikací v případě ne-

plánovaného těhotenství diabetičky je vhodné zvažovat hormonální antikoncepci jako jednu z možností zabránění nechtěnému početí.

Neplánované těhotenství u diabetiček může znamenat významné zhoršení stavu a vysoké riziko maternální a perinatální morbidity a mortality [2,3]. Diabetičky 1. typu mají vyšší výskyt preeklampsie, abrupce placenty, polyhydramnia, předčasných [4] a operativních porodů [5]. Ve srovnání s potomky zdravých matek jsou děti diabetiček více ohroženy vrozenými malformacemi, zejména kardiovaskulárního a centrálního nervového systému, makrozomií, novorozeneckou hypoglykemií a syndromem dechové tísně [4]. U takto nemocných matek

významně stoupá riziko ketoacidózy a těžké hypoglykemie, rovněž může dojít ke zhoršení diabetických komplikací (retino- a neuropatie) [6]. Problematika těhotenství a antikoncepce u diabetiček 2. typu je zdokumentovaná podstatně méně než u diabetiček 1. typu. Recentní studie ukazují stejné nebo vyšší riziko komplikací v těhotenství oproti diabetičkám 1. typu [7,8]. Rizika zmíněných komplikací lze minimalizovat pečlivou prekoncepční péčí s plánováním těhotenství do období optimální metabolické kontroly a stabilizace diabetických komplikací.

Potřeba spolehlivé antikoncepce je aktuální i u perimenopauzálních žen s diabetes mellitus (DM), jelikož fertilita diabetiček je srovnatelná s fer-

tilitou stejně starých zdravých žen: až 30 % žen ve věku 45–54 let má pravidelný menstruační cyklus a k ovulaci u nich dochází až v 90 % cyklů [9].

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Preparáty kombinované hormonální antikoncepce obsahující kombinaci estrogeneru a gestagenu jsou nejběžněji užívanými antikoncepčními prostředky. Z estrogenerů se v současnosti využívá pouze ethinylestradiol (EE), jenž je po perorální aplikaci vysoce účinný. Jedním z hlavních úkolů estrogeneru v antikoncepčních přípravcích je zajistit kontrolu krvácení. V původních antikoncepčních preparátech byl obsah EE 50 µg a vyšší, ale v několika uplynulých dekáдах se ukázalo, že denní dávka 20–35 µg je pro kontrolu cyklu u většiny žen dostatečná. V současných perorálních přípravcích je obsah EE 15–50 µg/1 tbl. Metabolické účinky EE jsou závislé na dávce. V malých dávkách významně neovlivňuje glukózovou toleranci ani inzulinovou senzitivitu, ale působením na hemokoagulační parametry a renin-angiotenzin-aldosteronový systém zvyšuje riziko trombózy a krevní tlak [10]. Ovlivňuje metabolismus lipidů: prokázán byl vzestup triglyceridů a HDL-cholesterolu a pokles LDL-cholesterolu [11].

Jednotlivé přípravky kombinované hormonální antikoncepce se kromě dávky estrogenerů liší především typem a dávkou gestagenu. Gestagenní složka je zodpovědná za specifické vlastnosti přípravků: zejména androgenní, antiandrogenní a antimineralokortikoidní účinky. V současnosti je nejvíc užívána antikoncepce s gestageny 2. generace (levonorgestrel), 3. generace (desogestrel, gestoden, norgestimát) a gestageny s antiandrogenními a antimineralokortikoidními účinky (drospirenon). Třetí generace gestogenů se vyznačuje menším androgenním efektem než 2. generace.

V dávkách užívaných v perorálních antikoncepčních preparátech mohou gestageny zhoršovat glukózovou to-

leranci a inzulinovou senzitivitu. Vliv na lipidy je antagonistický vůči estrogeneru – gestageny snižují hladiny triglyceridů a HDL-cholesterolu a zvyšují LDL-cholesterol [11]. Přímé účinky na hemokoagulační systém jsou minimální, ale dosud neznámým mechanismem ovlivňují působení estrogenerů na hemostázu.

Kombinovaná hormonální antikoncepce je dostupná v několika aplikačních formách: perorální (COC – combined oral contraception), transdermální (náplast), vaginální (vaginální kroužek) a injekční (není registrována v ČR). Epidemiologická data o metabolických účincích parenterálních forem kombinované hormonální antikoncepce u zdravých žen i diabetiček jsou zatím sporá. Krátkodobé studie efektu antikoncepční náplasti (EE + norelgestromin) na metabolismus uživatelů ukazují podobné účinky na lipidové spektrum jako nízkodávkové COC [12]. Minimální změny sérových lipidů byly pozorovány při krátkodobém použití vaginálního kroužku (EE + norethindron) [13]. Vzhledem k nedostatku informací o specifickém působení parenterálních forem kombinované hormonální antikoncepce jsou jejich přínosy a rizika zatím považovány za podobné jako u COC.

Vliv kombinované hormonální antikoncepce na diabetes a jeho komplikace

1. Kontrola glykemie

Pohlavní steroidy ovlivňují metabolismus glycidů. Vzestup jejich hladin v pubertě zvyšuje periferní inzulinovou rezistenci [14]. Naopak v postmenopauze může estrogenní substituční terapie zlepšit u diabetiček kontrolu glykemie [15]. Předpokládá se, že to, zda výsledný účinek estrogenerů na inzulinovou senzitivitu bude negativní nebo pozitivní, je dáno dosaženou sérovou hladinou [16].

U nediabetiček bylo prokázáno ovlivnění inzulinové rezistence a glykemie kombinovanou hormonální antikoncepcí, klinický význam těchto změn je

však těžko stanovitelný [17]. Prospektivní studie ve Spojených státech amerických neprokázaly zvýšené riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu u žen užívajících COC [18].

V době počátků hormonální antikoncepce se objevily zprávy o zvýšené spotřebě inzulinu a ketoacidóze u diabetiček 1. typu užívajících antikoncepci. Novější práce již tak závažný vliv na kontrolu glykemie nepotvrzují. V jedné studii byl zaznamenán významný vzestup glykemie nalačno u diabetiček randomizovaných k užívání preparátu obsahujícího 30 µg EE s gestodenem [19]. Další randomizované studie neprokázaly ve skupinách žen užívajících nízkodávkovou COC změny glykemie, spotřeby inzulinu ani hladin HbA_{1c} [20,21].

2. Lipidový profil

Diabetes predisponuje postižené ženy k dyslipidemii, a tím zvyšuje riziko aterosklerózy. Mnoho prací proto zkoumalo vliv hormonální antikoncepce na lipidový profil. Petersen et al nezjistili významné změny sérových hladin lipoproteinů u diabetiček 1. typu užívajících COC s gestodenem [22]. Komparativní studie z roku 2000 ukázala pokles hladin LDL-cholesterolu a vzestup HDL-cholesterolu u uživatelů COC s gestodenem ve srovnání s kontrolní skupinou (s nitroděložním tělískem) [19]. Gestoden a další gestageny 3. generace mají výraznější estrogenní účinky než ostatní gestageny (noerethisteron, levonorgestrel), proto tolik nepotlačují příznivý vliv EE na lipidový profil uživatelek. U diabetiček by proto měly být voleny spíše preparáty s gestageny 3. generace [17].

3. Makrovaskulární komplikace a hypertenze

V 70. letech minulého století byly uveřejněny výsledky studií ukazujících zvýšené riziko infarktu myokardu u uživatelů COC. Jednalo se však o preparáty s vysokým obsahem estrogeneru (≥ 50 µg) [17]. Novější studie neprokázaly zvýšené riziko ischemické

choroby srdeční u zdravých uživatelů preparátů s nízkou dávkou estrogeneru ($\geq 35 \mu\text{g}$) mladších 30 let [23]. Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění v souvislosti s užíváním kombinované hormonální antikoncepce bylo potvrzeno u kuřáček starších 35 let [24].

Uvádí se, že perorální kombinovaná hormonální antikoncepce mírně zvyšuje krevní tlak; systolický i diastolický. Studie sledující změny krevního tlaku u diabetiček užívajících perorální kombinovanou hormonální antikoncepci sice takový účinek nezaznamenaly [19,25], ale hypertoničky mají zvýšené riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, užívají-li kombinovanou hormonální antikoncepci [24]. Kouření toto riziko dále zvyšuje. Metaanalýzou studií zaměřených na uživatelky COC s chronickou nemocí bylo zjištěno, že hypertenze 5–10násobně zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody i po korekci na další rizikové faktory (tj. diabetes, dyslipidemie, obezita a kouření) [26]. Z toho důvodu není kombinovaná hormonální antikoncepce vhodná pro diabetičky s hypertenzí.

4. Mikrovaskulární komplikace

Mikroalbuminurie v souvislosti s užíváním COC byla popsána ve studii z roku 2001 [27]. Do studie byly zahrnuty pouze ženy bez DM. Další práce sledující diabetičky potvrdila možnou souvislost užívání COC s rozvojem mikroalbuminurie [28]. Zatím však nic nenavádí tomu, že by užívání kombinované hormonální antikoncepce u diabetiček vyvolávalo renální selhání [17].

Obavy ze zvýšeného rizika retinopatie u uživatelů hormonální antikoncepce s DM vyplývají z faktu, že diabetická retinopatie se může výrazně zhoršit v těhotenství. Studie sledující diabetičky užívající hormonální antikoncepci zvýšení rizika nepotvrdily [29].

Gestagenní antikoncepce

Metoda gestagenní antikoncepce spočívá v kontinuálním podávání gestagenu. Užívají ji převážně ženy, které

mají kontraindikace k užívání estrogenerů. Stejně jako kombinovaná antikoncepce jsou dostupné v několika aplikačních formách. Perorální gestagenní antikoncepce (tzv. „minipilulky“) jsou v anglosaské literatuře označovány jako POP (progesteron only pill). Užívají se každý den.

Injekční gestagenní antikoncepce spočívá v hluboké intramuskulární aplikaci depotního medroxyprogesteronacetátu (DMPA) jednou za 3 měsíce. DMPA je čistý gestagen bez estrogenní a androgenní aktivity. Implantáty obsahující levonorgestrel nebo etonogestrel jsou zaváděny subkutánně na 3 roky.

Gestagenní antikoncepce je pro absenci estrogenní složky vhodná zejména u žen, které mají zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění. Gestageny nezvyšují tvorbu globulinů, proto neovlivňují koagulační parametry ani krevní tlak [30]. Nevýhodou gestagenní antikoncepce je zejména nepravidelné děložní krvácení, které se vyskytuje u velkého procenta uživatelů a bývá nejčastějším důvodem k přerušování užívání.

Vliv jednotlivých aplikačních forem na metabolismus uživatelů je různý.

POP jsou obecně považovány za vhodnou antikoncepci pro diabetičky 1. typu, protože neovlivňují kontrolu diabetu [10]. Doporučovány bývají zejména u kojících žen. U žen s anamnézou gestačního diabetes mellitus by mohly v souvislosti s kojením zvyšovat riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu [31]. Minipilulky by z tohoto důvodu pro ně neměly být antikoncepční metodou první volby.

DMPA ovlivňuje hladiny lipoproteinů a inzulinovou rezistenci nežádoucím způsobem, u zdravých žen však klinicky nevýznamně [32]. U indiánek z kmene Navajo s anamnézou gestačního diabetu užívající DMPA bylo prokázáno vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu oproti skupině s COC [33]. Podobné výsledky uvádí i autoři, kteří studovali rozsáhlou skupinu latinskoamerických žen, ale po korekci na jiné ri-

zikové faktory (BMI, kojení, rodinná anamnéza diabetu, hladina HDL-cholesterolu a triglyceridů) bylo riziko s DMPA vyšší pouze u žen s vyšší hladinou triglyceridů [34]. Práci o využití DMPA u diabetiček je málo, zdá se však, že DMPA může kromě zhoršení lipidového profilu také negativně ovlivnit kontrolu glykemie [19]. Implantáty nemají na metabolismus téměř žádný vliv [35].

Nitroděložní systém s levonorgestrel

Zvláštní kategorií jsou nitroděložní systémy (LNG-IUS) – nitroděložní tělíška obsahující gestagen levonorgestrel, který se postupně uvolňuje a působí zejména lokálně. Zavádí se na 5 let, poté je možná výměna v jednom sezení. Problematika LNG-IUS má blíž k nitroděložní antikoncepci, kam bývá obvykle řazena. Jedná se o velmi spolehlivou a reverzibilní antikoncepční metodu bez prokázaného metabolického efektu u zdravých žen [36]. V randomizované studii u diabetiček 1. typu nebyly zjištěny změny glykemie, HbA_{1c} , ani spotřeby inzulinu v souvislosti s použitím LNG-IUS [37]. Autoři další studie nezjistili u perimenopauzálních diabetiček 1. a 2. typu negativní efekt LNG-IUS na parametry glycidového a lipidového metabolismu (denní spotřeba inzulinu, hladiny HbA_{1c} , hladiny celkového, HDL- a LDL-cholesterolu, hladina triglyceridů) [8]. Neutrální systémový efekt LNG-IUS vysvětlují malou denní dávkou levonorgestrelu (20 μg) uvolněnou tělíškem do organismu, která je dostatečná k zabránění otěhotnění, ale nevyvolává metabolické změny.

U DM 1. i 2. typu může zhoršení kontroly glykemie a lipidového profilu přispět k progresi vaskulopatie. Důkazy o nežádoucích metabolických účincích hormonální antikoncepce pocházejí většinou z malých nerandomizovaných studií. V roce 2006 byl v Cochranově databázi uveřejněn přehled hodnotící hormonální a nehormonální antikoncepce u diabetiček [38]. Autoři našli

Tab. 1. Metabolické efekty jednotlivých metod hormonální antikoncepce a jejich komponent [30].

	Estrogeny perorálně	Gestageny perorálně	Injekční gestageny a implantáty
glukózová tolerance			
• glykemie	↔	↑	↑
• inzulinová rezistence	↓	↑	↑
lipidový profil			
• HDL cholesterol	↑	↓	různé
• LDL cholesterol	↓	↓	
• triglyceridy	↑	↓	↓
krevní tlak	mírně ↑	↔	↔
koagulační parametry	↑ globulinů (závislé na dávce)	↔	↔
↓ – sníženo, ↑ – zvýšeno, ↔ – neutrální efekt			

Tab. 2. Doporučení WHO k předpisu hormonální antikoncepce diabetičkám [39].

	COC	POP	DMPA	LNG/ETG	LNG-IUS
anamnéza gestačního DM	1	1	1	1	1
DM bez vaskulárních komplikací					
• inzulin non-dependentní	2	2	2	2	2
• inzulin dependentní	2	2	2	2	2
neuropatie/retinopatie/nefropatie	3/4*	2	3	2	2
DM s vaskulárními komplikacemi, nebo trvající > 20 let	3/4*	2	3	2	2

DM – diabetes mellitus, COC – kombinovaná hormonální antikoncepce, POP – perorální gestagenní antikoncepce, DMPA – depotní medroxyprogesteron acetát, LNG/ETG – implantáty s gestagenem, LNG-IUS – nitroděložní systém s levonorgestrelm

1 – bez omezení pro užívání metody, 2 – výhody užívání metody obecně převyšují teoretická a prokazatelná rizika, možno doporučit, 3 – teoretická a prokazatelná rizika obvykle převyšují výhody metody, metoda nemá být doporučována, je-li dostupná nebo přijatelná jiná metoda antikoncepce, 4 – užívání metody je spojeno s nepřijatelným zdravotním rizikem, nedoporučuje se.

*rozhodnutí záleží na zhodnocení klinické situace

pouze tři studie, které odpovídaly metodologickým kritériím kvality. Americká komise gynekologů a porodníků (ACOG) vydala nedávno doporučení k předpisu antikoncepce ženám s chronickým onemocněním [2]. Podle něj by COC měla být doporučována pouze diabetičkám-nekuřačkám bez hypertenze a mikro- a makrovaskulárních diabetických komplikací mladším 35 let. Obecně je doporučována nízkodávková COC s gestageny 3. generace pro jejich pozitivní efekt na lipidový profil [17]. Tato doporučení jsou v souladu s doporučeními WHO [39] (tab. 2). O věkové hranici 35 let by bylo jistě možné diskutovat – riziko komplikací sice stoupá s věkem, ale u jinak zdravých diabetiček bez komplikací základní nemoci nebyly prokázány nežádoucí účinky COC na kontrolu diabetu [8].

Perorální gestagenní antikoncepce bývá diabetičkám doporučována často, protože riziko kardiovaskulárního onemocnění je podstatně nižší než u COC. V souvislosti s užíváním POP nebyl popsán zvýšený výskyt hypertenze ani retinopatie a většina uživatelů nepotřebuje úpravu dávky inzulínu. U některých uživatelů POP bylo popsáno zhoršení lipidového profilu, proto u žen s těžkou hypertenzí nebo dalšími závažnými komplikacemi nejsou příliš vhodné [17]. U takových pacientek jsou doporučovány nehormonální způsoby antikoncepce. Opatrnosti je rovněž potřeba u žen s gestačním diabetem v anamnéze.

Injekční antikoncepce s DMPA bývá často doporučována ženám s nekomplikovaným diabetem, ale někteří autoři se obávají, že hypoestrogenismus, který

při dlouhodobé aplikaci DMPA vzniká, může spolu se zhoršením lipidového a glycidového metabolismu negativně ovlivnit kardiovaskulární systém uživatelek [40]. WHO navrhuje, aby byla injekční antikoncepce s DMPA aplikována pouze diabetičkám s nízkým rizikem, tj. bez komplikací.

U implantátů ani nitroděložního systému s levonorgestrelm nebyly prokázány výrazné negativní účinky na metabolismus uživatelů, ale studií sledujících jejich účinky na diabetičky je velmi málo. Zatím se jeví jako bezpečná metoda i pro tyto nemocné ženy, navíc s výhodou vysoké antikoncepční spolehlivosti.

V tab. 1 je uveden přehled metabolických efektů hormonální antikoncepce a jejich složek. Tab. 2 shrnuje poslední doporučení WHO (z roku

2004) k předpisu hormonálních antikoncepčních metod ženám s diabetes mellitus.

Hormonální substituční léčba

Na rozdíl od hormonální antikoncepce, jejíž hlavní indikace – zabránění nechtěného početí – je jasná, u hormonální substituční terapie se názory na indikace v průběhu posledních let výrazně mění. Incidence onemocnění koronárních tepen, hypertenze, centrálních mozkových příhod, vasomotorických poruch a osteoporózy s náchylností k zlomeninám po menopauze (poslední menstruace v životě ženy) vzrůstá. Příčinou je pravděpodobně estrogenní deficit. Na konci 90. let minulého století panovalo nadšení ohledně hormonální substituční léčby a studována byla i možnost jejího využití v sekundární prevenci kardiovaskulární morbidit a mortality (HERS, WHI) [41,42]. Rozsáhlé klinické studie však zjistily zvýšení kardiovaskulárního rizika a tromboembolických komplikací u uživatelů hormonální substituce. V současnosti dochází k přehodnocování jejich závěrů. Oponenti poukazují zejména na fakt, že studované populace žen měly podstatně vyšší věkový průměr (> 60 let), než je obvyklý věk menopauzy (~ 50 let), a hormonální substituce byla u nich zahájena po dlouhém intervalu estrogenního deficitu. V době zahájení hormonální léčby byly pravděpodobně u většiny z nich přítomné změny zvyšující kardiovaskulární riziko, a jejich zjištění tedy nelze aplikovat na ženy kolem 50 let, krátce po menopauze, u nichž lze naopak předpokládat nízké riziko kardiovaskulárního poškození [43]. Experimentálně na opicích i v klinických humánních studiích bylo opakovaně potvrzeno, že příznivých účinků v prevenci kardiovaskulárních onemocnění lze hormonální substituční léčbou, a zejména estrogenní substitucí, dosáhnout tehdy, je-li nasazena co nejdříve po nástupu estrogenního deficitu – tj. nejlépe perimenopauzálně [44]. Jsou-li estrogeny (s gestageny nebo bez nich) nasazeny

v době, kdy je již cévní systém poškozen aterosklerotickými pláty, ztrácí hormonální léčba svůj protektivní účinek a mohou se naopak objevit nežádoucí účinky ve smyslu destabilizace aterosklerotických ložisek a vazokonstrikce poškozeného endotelu [44].

V současné době jsou obecně přijímanými indikacemi k hormonální substituční terapii klimakterický syndrom (vazomotorické symptomy – návaly, palpitace, nespavost, změny nálad apod.), urogenitální atrofie (nedostatečná lubrikace pochvy, atrofická vaginitis, atrofie periuretrální tkáně) a prevence a léčba osteoporózy.

Dle obsahu hormonů v přípravcích hormonální substituční léčby rozlišujeme léčbu estrogenní a kombinovanou. Preparáty estrogenní substituční léčby (ERT) obsahují pouze neoponovaný estrogen. S výjimkou krátkodobé vaginální aplikace (např. před operací) je indikována pouze u žen po hysterektomii. Kombinovaná substituční léčba (HRT – hormone replacement therapy) představuje kombinaci estrogenu s gestagenem, v některých případech estrogenu s androgenem. Důvodem přidání gestagenní složky do HRT je ochrana dělohy, zejména endometria, před estrogenem stimulovanou hyperplazií a maligními změnami.

V přípravcích ERT/HRT se na rozdíl od COC používají různé estrogeny: přírodní (estradiol, estron, estriol) nebo chemicky neupravované konjugované equinní estrogeny (CEE). Syntetické estrogeny (ethinylestradiol, mestranol) jsou využívány výjimečně. Pro kombinovanou substituční léčbu se využívá mikronizovaný progesteron (jediný přirozený gestagen) nebo syntetické gestageny: medroxyprogesteron acetát (MPA) s mírnou androgenní a anabolickou aktivitou; norethisteron acetát (NES) a lynesternol (LYN) s estrogení a androgenní aktivitou a dydrogesteron, jež nemá androgenní ani estrogení účinky a neovlivňuje glycidový metabolismus.

Standardní dávkování HRT je 0,625 mg estrogenu a 2,5 mg gestagenu, v léčbě

se však často využívají preparáty s nižšími dávkami hormonů. Jejich účinnost je srovnatelná se standardní dávkou při nižším výskytu nežádoucích účinků [45].

Podobně jako hormonální antikoncepce je i HRT/ERT dostupná v různých aplikačních formách. Nejčastější je perorální a transdermální aplikace (náplasti, gely). Méně často se u nás využívá nazální spray, implantáty nebo intramuskulární injekce. Vaginální krémy, suspenze, tablety a kroužky jsou užívány obvykle pouze v léčbě lokálních obtíží. V rámci HRT je možná kombinace různých aplikačních forem estrogenu a gestagenu (např. náplasti s estrogenem a gestageny v tabletách). Terapeutických režimů je několik a jejich výčet přesahuje rámec této publikace.

Metabolické účinky hormonální substituce ve vztahu k diabetes mellitus

Literatura zabývající se účinky pohlavních hormonů na glycidový metabolismus v postmenopauze uvádí různá, často rozporuplná zjištění. Postmenopauzální ženy s poruchou glukózové tolerance a diabetes mellitus 2. typu mají vyšší hladiny endogenního estradiolu než postmenopauzální ženy s normální glukózovou tolerancí [46]. U postmenopauzálních žen bez hormonální substituce a bez diabetes mellitus či poruchy glukózové tolerance korelovaly hladiny estradiolu významně s hladinami inzulínu [47] a s inzulínovou rezistencí nezávisle od přítomnosti obezity [48,49]. Věk menopauzy koreluje pozitivně s plazmatickými hladinami inzulínu a u postmenopauzálních žen stoupá inzulínová rezistence s věkem [50,51].

Několik studií ukázalo, že léčba neoponovaným estradiolem či CEE zlepšuje inzulínovou senzitivitu a vede k poklesu glykemií [52,53]. U žen s diabetem ERT/HRT zlepšila inzulínovou senzitivitu a kontrolu glykemie [54–56]. Existují však i práce, které efekt HRT/ERT na inzulínovou rezistenci nepotvrdily [57,58]. Příznivé

účinky estrogeneru na inzulinovou senzitivitu nebyly prokázány u transdermální aplikace [59].

Rozpor ve výsledcích jednotlivých studií může být způsoben přítomností různých gestagenů a estrogenů, různým dávkováním a aplikační formou, pravděpodobně také různými způsoby zjišťování inzulinové senzitivity. Metabolické účinky jednotlivých gestagenů – zejména vliv na lipidový profil a glycidový metabolismus – se mohou významně lišit [60]. Někteří autoři ukazují na to, že progesteron by mohl snižovat inzulinovou senzitivitu [57]. Ve studiích WHI a HERS bylo zjištěno, že postmenopauzální léčba samotnými CEE může snížit incidenci léčeného diabetes mellitus [61,62]. Tento efekt byl u preparátů s medroxyprogesteron acetátem (MPA) méně vyjádřený, pravděpodobně pro jeho částečný glukokortikoidní účinek. Oproti tomu dydrogesteron příznivý účinek estrogeneru na glukózovou toleranci nesnižuje [63]. U primátů po chirurgické menopauze (ovarektomii) byla po léčbě CEE + MPA zjištěna vyšší inzulinemie nalačno, vyšší hodnoty HOMA-IR, pomalejší pokles glykemie po aplikaci inzulinu, větší adipocyty a nižší hladiny adiponektinu ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby [64]. Ve stejné práci vedla ERT (CEE ve standardní dávce) k zmenšení adipocytů a zvýšení hladin adiponektinu. Léčba kombinací CEE s deriváty nortestosteronu nebo levonorgestelem zabránila u ovarektomovaných opic hromadění LDL v intimně cév na rozdíl od kombinace CEE s MPA [65].

Stejně jako u estrogenů záleží i u gestagenů na formě podání – např. při aplikaci intrauterinního levonorgestrelu v kombinaci s transdermálním estradiolem nedochází ke zvýšení inzulinové rezistence [66].

V roce 2006 Salpeter et al uveřejnili metaanalýzu výsledků 107 randomizovaných kontrolovaných studií zabývajících se účinkem HRT/ERT na jednotlivé komponenty metabolického syndromu [67]. U uživatelék HRT/ERT

byl zjištěn pokles HOMA-IR, glykemie a inzulinu nalačno, ve skupině diabetiček byla redukce těchto parametrů významně větší. Studie rovněž potvrdila celkem známý fakt, že HRT/ERT zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu a snižuje LDL-cholesterol, aterogenní index a hladinu lipoproteinu(a), přičemž perorální forma aplikace je v tomto směru účinnější oproti transdermální aplikaci. Účinek HRT/ERT na aterogenní index je značně závislý na dávce podávaného estrogeneru a nejvýznamnější je u neoponovaných estrogenů (ERT). Co se týká triglyceridů, zdá se, že perorální přípravky mírně zvyšují jejich hladiny, kdežto transdermální HRT triglyceridy neovlivňuje. Působení HRT/ERT na hodnoty krevního tlaku je dle této studie méně významné: přirozené perorální estrogény mohou způsobit mírný pokles, transdermální a syntetické perorální gestageny krevní tlak významně neovlivní. V souvislosti s perorální HRT/ERT bylo zjištěno významné zvýšení CRP závislé na dávce estrogeneru; u ERT je ovlivnění CRP výraznější, naopak při transdermální aplikaci se nemění. Náplasti rovněž nemají vliv na koagulační parametry, kdežto u žen s perorální HRT/ERT byly zjištěny významně nižší hladiny fibrinogenu, PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1) a proteinu S.

V posledních letech se předmětem několika studií s hormonální substituční léčbou stala asociace HRT/ERT se změnami působků tukové tkáně a analýza jejího klinického významu. Někteří autoři se domnívají, že HRT by mohla snižovat sekreci adiponektinu, a tím přispívat ke snížení inzulinové senzitivity – v randomizované kontrolované studii byl její pokles pravděpodobně způsoben gestagenní komponentou (drospirenonem) nezávisle na distribuci tělesného tuku či jeho změnách a byl závislý na dávce gestagenu [68]. Jiná studie zjistila pokles inzulinové senzitivity v souvislosti s léčbou CEE + MPA, ale změny hladin adiponektinu, interleukinu-6 ani lep-

tinu nepotvrdila [69]. Není ani jednotný názor na to, zda snížení inzulinové senzitivity během léčby HRT u postmenopauzálních žen je způsobeno změnou regulace inzulinového metabolismu na úrovni skeletálních svalů či tukové tkáně. Zdravotní důsledky poklesu inzulinové senzitivity při léčbě HRT rovněž nejsou jasné, protože existují data dokládající pokles incidence diabetes mellitus u postmenopauzálních žen s preexistujícím onemocněním srdce léčených HRT [70]. Snižuje-li HRT incidenci diabetes mellitus, nebude její působení pravděpodobně založeno na ovlivnění inzulinové senzitivity.

Kontrolovaných klinických studií zabývajících se podáním HRT/ERT ženám s diabetem nebo s vysokým rizikem jeho vzniku je nedostatek. Je však jasné, že tyto ženy jsou velmi rizikové pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění a jejich riziko po menopauze významně stoupá. Proto je důležité velmi pečlivě zvážit všechny možnosti léčby a prevence zdravotních komplikací včetně HRT/ERT. U postmenopauzálních žen s diabetes mellitus 2. typu je nutné myslet na přítomnost změn glycidového metabolismu, možné vaskulární změny, stavbu těla a lipidový profil, a také zvýšené riziko endometrálního karcinomu. Zdá se, že HRT/ERT pozitivně ovlivňuje metabolické parametry, jež se podílejí na zvyšování aterogenního rizika: zvyšuje HDL-cholesterol, snižuje LDL-cholesterol, Lp(a), inzulinovou rezistenci, fibrinogen, PAI-1 a krevní tlak [67]. Perorální přípravky vykazují výraznější účinky na tyto parametry než transdermální aplikační formy. Perorální HRT/ERT však také zvyšuje hladiny triglyceridů a CRP a snižuje hladinu proteinu S, a tím by se mohla podílet na zvyšování kardiovaskulárního rizika. Ve srovnání s perorálními přípravky byly u transdermálních preparátů zjištěny minimální změny těchto parametrů. V případě perorální aplikace estrogenů bylo North American Menopause Society doporučeno nepře-

kračovat denní dávku 1 mg estradiolu nebo 0,625 mg CEE, ani když nedojde ke zlepšení vazomotorických symptomů [71]. Vyšší dávky estrogenů zvyšují příznivý účinek na lipidový profil, ale mohou snižovat inzulinovou senzitivitu [72]. Přidání gestagenů k perorálním estrogenům snižuje prospěšné i nepříznivé účinky HRT/ERT. Konjugované estrogény jsou účinnější ve srovnání se syntetickými esterifikovanými estrogény. Medroxyprogesteronacetát a norethindron nejsou pro diabetičky vhodné a neměly by být doporučovány pro své glukokortikoidní a androgenní účinky [71].

Pozitivní vliv HRT/ERT na většinu komponentů metabolického syndromu pravděpodobně vysvětluje snížení celkové mortality a výskytu kardiálních a centrálních mozkových příhod u mladších postmenopauzálních žen [73]. Observační a randomizované studie ukázaly, že primární prevence aterosklerózy a kardiovaskulárního onemocnění užíváním estrogenů je možné, je-li léčba zahájena včas – perimenopauzálně – tedy v době, kdy ještě nedošlo k aterosklerotickému poškození cév [74–76]. Naopak u diabetiček s preexistujícím aterosklerotickým postižením koronárních tepen pravděpodobně není nové nasazení HRT/ERT vhodné, protože hormonální léčba může vaskulární onemocnění zhoršit [77].

Vzestup CRP v souvislosti s perorální HRT by mohl být jedním z faktorů zvyšujících frekvenci trombotických příhod u starších postmenopauzálních žen, jež byl zjištěn v několika klinických a observačních studiích [78,79]. Současná pohybová aktivita nebo léčba statiny mohou u žen s HRT/ERT zmírnit vzestup CRP [80,81].

Pokles hladin proteinu S u perorální HRT/ERT se může částečně podílet na zvýšení výskytu venózních tromboembolických příhod, obvykle krátce po zahájení hormonální terapie [67]. Perorální estrogény rovněž snižují senzitivitu vůči aktivovanému proteinu C, čímž rovněž přispívají ke zvýšení rizika

venózního tromboembolizmu [82]. U transdermálních forem nebyly tyto účinky pozorovány.

Závěry pro praxi

1. Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC) by měla být doporučována diabetičkám, které nekouří, nemají hypertenzi, ani mikro- a makrovaskulární diabetické komplikace nebo jsou po 20 letech trvání diabetu.
2. Obecně se nedoporučuje její předpis po 35. roku věku, ale u žen splňujících podmínky v bodě 1 lze o tomto omezení diskutovat.
3. Pokud se rozhodujeme pro předpis COC ženě s diabetes mellitus, jsou vhodné nízkodávkové preparáty s gestageny 3. generace.
4. Gestagenní perorální antikoncepce (POP) má lepší bezpečnostní profil, vhodná není pro diabetičky s těžkou hypertenzí a pro ženy s anamnézou gestačního diabetu.
5. Depotní medroxyprogesteronacetát je vhodný pouze u diabetiček bez komplikací.
6. O bezpečnosti a metabolických účincích nitroděložního systému s levonorgestremem u diabetiček není zatím dostatečné množství informací, zdá se však, že je bezpečný pro všechny diabetičky.
7. HRT/ERT je doporučenou léčbou klimakterického syndromu, genitourinární atrofie, vhodné je její využití v prevenci a léčbě osteoporózy.
8. V primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění má být zvolena jiná léčebná strategie než jen HRT/ERT (dieta, pohybová aktivita, léčba statiny, nekouření).
9. Ve většině studií bylo u uživatelék HRT a ERT prokázáno zlepšení inzulinové senzitivity, HRT/ERT však není vhodné doporučovat jako léčbu inzulinové rezistence u postmenopauzálních žen.
10. U žen s diabetes mellitus není možné obecně doporučovat léčbu HRT/ERT, vždy je nutné individuální hodnocení možných příznivých i nepříznivých účinků

HRT/ERT v konkrétní metabolické a kardiovaskulární situaci.

11. Je-li doporučena HRT/ERT diabetičce, jsou transdermální preparáty vhodnější než perorální.
12. Při léčbě diabetiček perorálními preparáty HRT/ERT (např. při nesnášenlivosti transdermální aplikace) mají být přednostně doporučeny nízké dávky estrogenů, nedoporučuje se překračovat dávku 1 mg estradiolu nebo 0,625 mg CEE.

Literatura

1. Křepelka P. Jak se liší aktualizovaná „Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce 2005“ a „Medical eligibility criteria for contraceptive use WHO 2004“. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14 (Supl 1): 23–27.
2. Betschart J. Oral contraception and adolescent women with insulin-dependent diabetes mellitus: risks, benefits, and implication for practice. *Diabetes Educ* 1996; 22: 374–378.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453–1472.
4. Girling J, Dornhorst A. Pregnancy and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Oxford UK: Blackwell Science Ltd 2003.
5. Homko CJ, Trout K. Women and diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41: 549–565.
6. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 857–868.
7. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359: 1690–1692.
8. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 323–328.
9. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN et al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 198–206.
10. Petersen KR. Pharmacodynamic effects of oral contraceptive steroids on biochemical markers for arterial thrombosis. Studies in non-diabetic women and in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2002; 49: 43–60.
11. Damm P, Mathiesen E, Clausen TD et al. Contraception for women with diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2005; 3: 244–249.
12. Creasy GW, Fisher AC, Hall N et al. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol.

Effects on the lipid profile. *J Reprod Med* 2003; 48: 179–186.

13. Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M et al. Efficacy, bleeding patterns, and side effects of a 1-year contraceptive vaginal ring. *Contraception* 1999; 59: 311–318.

14. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 277–282.

15. Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G et al. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 157–164.

16. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 151–166.

17. Shawe J, Lawrenson R. Hormonal contraception in women with diabetes mellitus: special considerations. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 321–330.

18. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 1997; 20: 330–335.

19. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 17–26.

20. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J et al. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 400–405.

21. Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C. Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 325–328.

22. Petersen KR, Skouby SO, Vedel P et al. Hormonal contraception in women with IDDM. Influence on glycometabolic control and lipoprotein metabolism. *Diabetes Care* 1995; 18: 800–806.

23. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation* 1998; 98: 1058–1063.

24. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998; 57: 211–230.

25. Klein BE, Moss SE, Klein R. Oral contraceptives in women with diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 895–898.

26. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. WHO Programme for Mapping Best Prac-

tices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100–1112.

27. Monster TB, Janssen WM, de Jong PE et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study Group. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2000–2005.

28. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1988–1994.

29. Klein BE, Klein R, Moss SE. Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1984–1987.

30. Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR et al. Contraception after gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S236–S241.

31. Kjos SL, Peters RK, Xiang A et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 533–538.

32. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 216–225.

33. Kim C, Seidel KW, Begier EA et al. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1766–1771.

34. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL et al. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 613–617.

35. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 15–19.

36. Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 15: 430–440.

37. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 811–815.

38. Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; CD003990.

39. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO 2004 online. Available from: [http://www.who.int/](http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm)

[reproductive-health/publications/mec/index.htm](http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm).

40. Sorensen MB, Collins P, Ong PJ et al. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2002; 106: 1646–1651.

41. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.

42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

43. Lemay A. The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 683–688.

44. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT-lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64–74.

45. Saglam K, Polat Z, Yilmaz MI et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on insulin resistance. *Endocrine* 2002; 18: 211–214.

46. Ding EL, Song Y, Malik VS et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288–1299.

47. Andersson B, Mårin P, Lissner L et al. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 405–411.

48. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA et al. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646–1652.

49. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1289–1295.

50. Proudler AJ, Felton CV, Stevenson JC. Ageing and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations to intravenous glucose in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83: 489–494.

51. Raudaskoski T, Tomás C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal

hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 540–545.

52. Saglam K. Insulin resistance and postmenopausal hormone replacement therapy. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2: 234–240.

53. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C et al. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2003; 79: 550–555.

54. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638–643.

55. Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 48–52.

56. Perera M, Sattar N, Petrie JR et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1140–1143.

57. Lindheim SR, Notelovitz M, Feldman EB et al. The independent effects of exercise and estrogen on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 167–172.

58. Seed M, Sands RH, McLaren M et al. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fam Pract* 2000; 17: 497–507.

59. Lasco A, Alvaro S, Frisina N et al. Long-term transdermal estrogen therapy improves lipid profile but not insulin resistance in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23: 422–424.

60. Stevenson JC. The metabolic basis for the effects of HRT on coronary heart disease. *Endocrine* 2004; 24: 239–244.

61. Bonds DE, Lasser N, Qi L et al. The effect of conjugated equine estrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459–468.

62. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–529.

63. Crook D, Goddard IF, Hull J et al. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 298–304.

64. Shadoan MK, Kavanagh K, Zhang L et al. Addition of medroxyprogesterone acetate to conjugated equine estrogens results in insulin resistance in adipose tissue. *Metabolism* 2007; 56: 830–837.

65. Kuhl H, Stevenson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits – an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303–317.

66. Cefalu WT, Wagner JD, Bell-Farrow AD et al. The effects of hormonal replacement therapy on insulin sensitivity in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 440–445.

67. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538–554.

68. Tankó LB, Christiansen C. Effects of 17beta-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med* 2005; 258: 544–553.

69. Cooper BC, Burger NZ, Toth MJ et al. Insulin resistance with hormone replacement therapy: associations with markers of inflammation and adiposity. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 123–127.

70. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1–9.

71. 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.

72. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60: 664–667.

73. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.

74. Hodis HN, Mack WJ, Lobo R. Antiatherosclerosis interventions in women. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl): 17F–21F.

75. Naftolin F, Taylor HS, Karas R et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004; 81: 1498–1501.

76. Mihmanli V, Mihmanli I, Atakir K et al. Carotid intima-media thickness in surgical menopause: women who received HRT versus who did not. *Maturitas* 2002; 42: 37–43.

77. Howard BV, Hsia J, Ouyang P et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004; 110: 201–206.

78. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.

79. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1–8.

80. Stauffer BL, Hoetzer GL, Smith DT et al. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *J Appl Physiol* 2004; 96: 143–148.

81. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 1531–1533.

82. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1671–1676.

MUDr. Jana Sadloňová, Ph.D.
www.fnhk.cz
e-mail: sadlonka@seznam.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2009