

Artículo de Revisión

Hormoterapia de Reemplazo en las Mujeres con Diabetes Mellitus

Dr. Eduardo Storch *

Resumen:

Los cambios del estilo de vida y el aumento de la expectativa de vida han incidido en un aumento significativo de la diabetes en todo el mundo.

La incidencia de diabetes en las mujeres aumenta rápidamente durante la edad media de la vida.

Durante el climaterio existe aumento del peso corporal, de la grasa abdominal y del síndrome metabólico y ello es función de los años de menopausia.

Se le ha atribuido a la HTR la facultad de disminuir la incidencia de DM tipo 2 y de mejorar el control de la glucemia. Si bien no existen a la fecha evidencias básicas para la prescripción de HTR a las diabéticas a los efectos de disminuir la morbilidad cardiovascular tampoco existe ninguna razón para no indicar este tratamiento a aquellas mujeres diabéticas que lo requieran para mejorar su síndrome climatérico utilizando según se recomienda la menor dosis efectiva posible.

Desarrollo

Los cambios del estilo de vida y el aumento de la expectativa de vida han incidido en un aumento significativo de la diabetes en todo el mundo.

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más comunes y su prevalencia continúa en aumento.

La incidencia de diabetes en las mujeres aumenta rápidamente durante la edad media de la vida.

En el Second United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHAES II) se verificó que la prevalencia de diabetes no diagnosticada era el doble en mujeres blancas entre 55 a 64 años en comparación a los hombres de la misma edad y a medida que la expectativa de vida aumenta, las mujeres vivirán más tiempo durante la posmenopausia (25).

La alta prevalencia del Síndrome Metabólico, de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular concomitante torna sumamente necesarias acciones de prevención (26).

**Ex Profesor Agregado de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
Pasado Presidente de la Sociedad Uruguaya de Endocrinología Ginecológica y Menopausia (SUEGYM)
Experto en Menopausia de la FLASCYM
Representante de la SUEGYM ante CAMS
Rbla. Mahatma Gandhi 527 A - 901, Montevideo 11300, Uruguay.
eduardo.storch@gmail.com*

Abstract:

The changes in life style and the increase of life expectancy have collaborated in the significant increase of Diabetes Mellitus (DM) all over the world.

The incidence of DM increases rapidly during the middle age. During the menopausal transition exists an elevation of the body weight, the abdominal fat tissue and a higher prevalence of Metabolic Syndrome in relation to the years after menopause. HRT has been attributed the property of diminishing the incidence of type 2 DM and a better control of glucose. There is no basic evidence yet for HRT prescription in diabetic women in order to lower the cardiovascular morbidity and mortality in diabetic women but there is no reason not to start this treatment in those diabetic women that need it to improve their climacteric syndrome using the lowest effective possible doses, as recommended.

Las mujeres diabéticas presentan mayor riesgo de enfermedad coronaria que las no diabéticas en comparación a la relación entre los hombres diabéticos y no diabéticos (3). El efecto de la prevención tendría mayor impacto en pacientes con diabetes tipo 2 pues en esos casos el beneficio sería más evidente (3).

Además del eventual efecto beneficioso cardiovascular de la hormonoterapia de reemplazo (HTR) en las mujeres diabéticas, se debe tener en cuenta la posibilidad de la HTR con agentes individualizados para cada caso particular, cuando estas pacientes consultan por síndrome climatérico (3).

Durante el climaterio existe aumento del peso corporal, de la grasa abdominal y del síndrome metabólico y ello es función de los años de menopausia (25) (26).

La diabetes mellitus tipo 2 es la más frecuente con el 90% de todos los casos y predomina entre la población obesa mayor de 40 años.

Tanto la diabetes como la senescencia ovárica se asocian con la alteración de la función endotelial siendo las alteraciones de la estructura vascular normal y las alteraciones de su funcionamiento la causa primaria de morbimortalidad en la diabetes mellitus tipo 2 (6) (5).

En una época se era muy cauto en cuanto a la utilización de HTR en las mujeres diabéticas pues se extrapolaban los datos de los anticonceptivos pero las mujeres posmenopáusicas requieren dosis menores para la HTR y además no se utilizan estrógenos sintéticos (26).

Se le ha atribuido a la HTR la facultad de disminuir la incidencia de DM tipo 2 y de mejorar el control de la glucemia (2) (7) (5) (11) (13) (15) (34) (35).

Estos resultados pueden variar dependiendo del tipo de diabetes, de HTR utilizado así como de la vía de administración y si se administran solamente estrógenos o una asociación estro-progestacional (7) (15).

Algunos autores han señalado un mejor control de la glucemia y eventualmente una mayor protección cardiovascular cuando el tratamiento se asocia a vitaminoterapia y otros autores refieren que podría haber respuestas dispares cuando los pacientes reciben otras medicaciones antidiabéticas concomitantemente (4)(6).

La HTR también mejora el perfil lipídico al igual que en las no diabéticas y la administración transdérmica aparentemente disminuye particularmente los niveles de los triglicéridos (24).

La estrogenerapia asociada o no a progestágenos se ha asociado además con descenso del riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres con diabetes tipo 2 lo que debería ser motivo de mayor estudio pues existen estudios contradictorios lo cual también depende del tipo de medicación, dosis y vía de administración (3) (8) (10) (17) (18) (21) (22) (27) (28) (30) (32) (36).

La administración de dosis bajas de estradiol y noretisterona han demostrado disminuir los efectos metabólicos adversos que están potencialmente implicados en el elevado número de eventos coronarios y accidentes vasculares encefálicos (AVE) que podrían inducir las dosis convencionales o altas de HTR (9).

Por lo tanto las dosis bajas serían más recomendables en las mujeres con riesgo cardiovascular elevado como lo son las diabéticas tipo 2 (9).

Algunos investigadores incluso han publicado que la HTR no modifica los niveles de LDL-colesterol aún existiendo hiperglucemia crónica moderada en la diabetes tipo 2 (19).

En las mujeres diabéticas sin antecedentes de infarto de miocardio el uso de estrógenos con progestágenos se asoció con un descenso del riesgo de infarto en el estudio del Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry realizado entre los años 1995 y 1998 y en otros estudios más (12) (23) (29).

Sin embargo en el estudio de California y en el Women's Health Initiative (WHI) hubo un aumento en la incidencia del mismo en aquellas mujeres que tenían antecedentes de infarto o habían padecido uno recientemente.

La vía oral sobre todo con estrógenos equinos conjugados (EEC) tiende a aumentar los triglicéridos y una medida sensata cuando se utiliza HTR con cualquier tipo de estrógeno en

pacientes diabéticas es la determinación de los triglicéridos antes del tratamiento (3).

Un efecto beneficioso adicional de la HTR en las pacientes diabéticas es la reducción del riesgo de osteopenia que suele verse en las pacientes diabéticas (3).

La información sigue siendo conflictiva en cuanto al efecto de este tratamiento en la enfermedad coronaria, sin embargo aparentemente sería beneficiosa en las mujeres diabéticas jóvenes durante la posmenopausia precoz.

Además los estudios de la acción del la HTR sobre la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa han arrojado resultados dispares.

Parte de las diferencias puede deberse a las dosis, tipo de agente o a la vía utilizada.

Los estrógenos transdérmicos se han asociado a un aumento del clearance hepático de la insulina y las dosis bajas tienen además un efecto más beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina.

Los progestágenos por el contrario parecerían atenuar estos efectos beneficiosos.

Entre los ensayos más conocidos cabe citar a los estudios de las Nurses Health Study, PEPI, HERS y WHI. El estudio PEPI (Post Menopausal Estrogen Progestin Intervention Study) evaluó durante 3 años el efecto de cuatro regímenes hormonales en los factores de riesgo cardiovascular (y en las concentraciones de insulina y glucosa) en 788 mujeres revelando que se podría reducir levemente los niveles de insulina y glucosa en ayunas.

En el estudio HERS (Heart and Estrogen Progestin Replacement Study) las mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular confirmada fueron asignadas aleatoriamente a un tratamiento de estrógenos con progesterona continuo o a placebo.

Se controló el efecto del tratamiento sobre los de glucemia y la aparición de nuevos casos de diabetes a los 4 años. En el grupo placebo los niveles de glucosa en ayunas se incrementaron significativamente mientras que en el grupo tratado no había cambios.

La incidencia de diabetes fue de 6% en el grupo tratado y de 9.5% en el grupo placebo (CI 0.48-0.89).

Si bien ese no fue el objetivo del estudio HERS y se consideró solamente la asociación de EEC 0.625+ MPA 2.5 mg administrada en forma continuada continua los resultados son significativos.

Los hallazgos coinciden con los del estudio de las Nurses Health Study donde las mujeres que estaban recibiendo HTR tenían una incidencia reducida de diabetes (RR 0.80)

comparadas a mujeres que habían recibido en el pasado y a las que nunca la habían recibido.

En el brazo de estrógenos con progestágenos del estudio del WHI la incidencia acumulada de diabetes en el grupo tratado fue 3.5% y en el grupo placebo 4.2% (CI 0.67-0.93). En las pacientes diabéticas de la cohorte del WHI hubo mayor descontrol en el manejo de la presión arterial (37) (38).

Mientras no surja más ni mejor evidencia la decisión de HTR en las mujeres diabéticas al igual que en las demás mujeres se debe individualizar el tratamiento según el perfil de cada paciente así como del medicamento, su dosis y la vía a utilizarse (13).

Si bien no existen a la fecha evidencias básicas para la prescripción de HTR a las diabéticas a los efectos de disminuir la morbilidad cardiovascular tampoco existe ninguna razón para no indicar este tratamiento a aquellas mujeres diabéticas que lo requieran para mejorar su síndrome climatérico utilizando según se recomienda la menor dosis efectiva posible (14) (30).

Según el Consenso de la North American Menopause Society (NAMS) el control individualizado de los factores de riesgo cardiovascular debería ser el objetivo estratégico en el manejo de la de las mujeres posmenopáusicas que tienen o podrían tener riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2 (20).

Como ya ha sido mencionado la HTR también puede proteger a las mujeres diabéticas de la osteoporosis, especialmente en la DM tipo 1.

A pesar de la información disponible las mujeres diabéticas reciben menos HTR que las no diabéticas.

Según un estudio realizado en Londres en 1996 con mujeres diabéticas entre 50 y 60 años de edad solamente el 24.5% recibían HTR, lo cual representaba menos de la mitad que la población general (33).

En otro estudio realizado del Reino Unido en 2001, las diabéticas recibían HTR 30% menos que las no diabéticas (16).

Por una parte existe menor demanda por parte de las pacientes debido a los temores por la medicación o por falta de información adecuada.

Por otra parte, si bien los médicos encuestados refirieron que recomendaría HTR especialmente a las diabéticas, tienen las mismas dudas que las pacientes en particular sobre sus efectos metabólicos y finalmente no los indican (16). Basado en la información disponible, Dunne aconseja una conducta activa en considerar a las mujeres diabéticas para recibir HTR en el entendido que su médico está debidamente

informado de los eventuales problemas que pueden surgir y que la paciente esté suficientemente informada como para poder tomar una decisión (31).

Luego de difundirse las conclusiones del WHI, la diabetes y la enfermedad cardiovascular fueron las que se asociaron con la mayor tasa de discontinuación de HTR en comparación con mujeres sin comorbilidades(1).

Como se hace habitualmente, antes de tomar decisiones terapéuticas se deben determinar los riesgos cardiovasculares y trombofilicos, así como los riesgos de cáncer de mama.

El tratamiento hormonal de reemplazo puede ser útil sobre todo en mujeres posmenopáusicas jóvenes sin riesgos, y como corresponde se debe tener en cuenta tanto el producto como la dosis y la vía de administración.

REFERENCIAS

1. The impact of comorbidities on hormone use after the 2000 release of the Women's Health Initiative. Newton K.; Buist D.; Miglioretti D.; et al. *Journal of general internal medicine*, April 2005, vol. 20, no. 4, p. 3050-6
2. Diabetes and the menopause. Khoo C.; Perera M. *The journal of the British menopause Society*, Mar 2005, vol. 11, no. 1, p. 6-11
3. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes. Scott A.; Dhindsa P.; Mansell P. *Diabetes obesity & metabolism*, Jan 2004, vol.6, no. 1, p.16-22
4. The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidants levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. Naziroglu M. ; Simsek M. ; Halil S. ; et al. *Clinica chimica acta ; International journal of clinical chemistry*, Jun 2004, vol. 344, no. 1-2, p. 63-71
5. Effect of low-dose continuous combined HRT on vascular function in women with type 2 diabetes. Kemohan A.; Spiers A.; Sattar N.; et al. *Diabetes & vascular disease research*, Oct 2004, vol. 1, no. 2, p. 82-8.
6. Hormone Therapy impairs endothelial function in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus treated with rosiglitazone. Honisett S.; Stojanovska I.; Sudhir K. et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Sep 2004. vol. 89, no.9, p. 4615-9.
7. The effects of transdermal estradiol alone or with cyclical dydrogesterone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes: a pilot study. Stojanovic N.; Kwong P.; Byrne D.; et al. *Angiology*, Jul-Aug 2003, vol. 54, no 4, p. 391-9.
8. Estrogen therapy and risk of cardiovascular events among women with type 2 diabetes. Newton K.; LaCroix A.; Heckbert S.; et al. *Diabetes care*, Oct 2003, vol. 26, no. 10, p.28 10-6
9. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? McKenzie J.; Jaap A.; Gallacher S.; et al. *Clinical endocrinology*, Dec 2003, vol. 59, no. 6, p. 682-9
10. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. Loekkegaard E.; Pedersen A.; Heitmann B.; et al. *British medical Journal (Clinical research ed.)*, 22 Feb 2003 vol. 326, no. 7386, p.426
11. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Kanaya A.; Herrington D.; Vittinghoff E.; et al *Annals of internal medicine*, 7 Jan 2003, vol. 138, no. 1, p. 1-9
12. 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. Ferrara A.; Quesenberry C.; Karter A.; et al. *Circulation*, 7 Jan 2003, vol. 107, no. 1, p. 43-8
13. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. Fenkci S.; Fenkci V.; Yilmazer M.; et al. *Human reproduction*, April 2003, vol. 18, no. 4, p. 866-70
14. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with diabetes mellitus. Thijs A.; Stehouwer Coen D. *Seminars in vascular medicine*, May 2002, vol. 2, no. 2, p. 215-9
15. The effects of transdermal estradiol transdermal estradiol in combination with oral noretisterone on lipoproteins, coagulation and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized placebo- controlled study. Perera M.; Sattar P.; Hillier C. et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Mar 2001, vol. 86, no. 3, p. 1140-3
16. Hormone replacement therapy for postmenopausal women with diabetes. Palin S.; Kumar S.; Sturdee D.; et al *Diabetes obesity & metabolism*, Jun 2001, vol. 3, p. 187-93
17. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Manning P.; Allum A.; Jones S.; et al *Archives of internal medicine*, 23 Jul 2001, vol. 161, no. 14, p. 1772-6
18. The use of hormone replacement therapy in postmenopausal women with type 2 diabetes. Cefalu W. *Journal of women's health & gender-based medicine*, Apr 2001, vol. 10, no. 3, p. 241-55
19. Effect of estrogen/medrogestone therapy on the apoprotein B-containing lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus under satisfactory and non-satisfactory glycemic control. Aguilar Salinas C.; Arita Melzer O.; Sauque Reynal L.; et al *The Israel medical Association journal, IMAJ*, Feb 2001, vol. 3, no. 2, p. 137-43
20. Effects of menopause and estrogen replacement therapy of hormone replacement in women with diabetes mellitus: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, Mar-Apr 2000, vol. 7, no. 2, p. 87-95
21. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. Szekacs B.; Varbiro.; Kakucs R.; et al *BJOG*, Aug 2000, vol. 107, no. 8, p. 1017-21

22. Plasma endothelin in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a comparison of oral combined and transdermal oestrogen-only replacement therapy Saltevo J.; Puolakka J.; Klikorkala O.
23. Diabetes obesity & metabolism, Oct 2000, col. 2, no. 5 p. 293-8
24. Hormone replacement therapy and the risk of myocardial infarction in women with coronary risk factors. Petitti D.; Sidney S.; Quesenberry C. Epidemiology, Sep 2000 vol. 11, no. 5 p. 603-6
25. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. Manwaring P.; Morfis L.; Diamond T.; et al Maturitas, 31 Mar 2000, vol. 34, no. 3, p 239-47
26. Hormones replacement therapy in diabetes Godsland I. Chapter 12, P. 141-149 The Prescriber's Guide to Hormone Replacement Therapy Malcom Whitehead Ed., The Parthenon Publishing Group 1998
27. Metabolismo de los hidratos de carbono y riesgo cardiovascular en la mujer posmenopáusica Sven Skouby Información y Formación para el manejo Actual de la Mujer en su Climaterio Capítulo 22, p. 307-315 Nestor O. Siseles Ed., Eitorial Ascune, 2005
28. Carbohydrate Metabolism and Cardiovascular Risk Sven Skouby Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects Chapter 24, p. 263-269 Rogerio Lobo Ed., Raven Press Ltd, 1994
29. The effects of oestrogen replacement therapy on haemostatic variables in postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus Hahn L.; Mattson L.; Andersson.; et al. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis Mar 1999, vol. 10, no. 2, p. 81-6
30. Postmenopausal estrogens and risk of myocardial infarction in diabetic women Kaplan R.; Heckbert S.; Weiss N.; et al Diabetes care, Jul 1988, vol. 21, no. 7, p. 1117-21
31. Association of hormone replacement therapy and carotid wall thickness in women with and without diabetes Dubuisson A.; Wagenknecht L.; D Agostino R.; et al Diabetes care, Nov 1998, vol. 21 no. 11, p. 1790-6
32. Should women with diabetes mellitus receive hormone replacement therapy? Dunne F. International journal of clinical practice, Jul-Aug 1997, vol. 51, no. 5, p. 299- 303
33. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk in postmenopausal women with NIDDM Sattar N.; Jaap A. MacCuish A. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, Sep 1996, vol. 13, no. 9, p. 782-8
34. Is hormone replacement therapy prescribed for postmenopausal diabetic women? Feher M.; Isaacs A. The British journal of clinical practice, Dec 1996, vol. 50, no. 8, p. 431-2
35. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique Berthezene F. Diabetes Metab 2001, 27 (4 Pt 2) : 3S83-3S86
36. Climacteric medicine : European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri and postmenopausal hormone replacement therapy Skouby S.; Al-Azzawi F.; Barlow D.; et al Maturitas 51 (2005) 8-14
37. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women Health Initiative Arch Intern Med 2006; 166:357-365
38. Hypertension and its treatment in Postmenopausal Women Baseline Data from the Women's Health Initiative Hypertension, 2000; 36:780-789
39. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial Writing Group for Women's health Initiative Investigators JAMA, July 17, 2002-Vol 288, No- 3