

¿Debe usar terapia hormonal de reemplazo la mujer posmenopáusica con diabetes tipo 2?

*Dr. Freddy Febres Balestrini**

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), denominada en la actualidad diabetes tipo 2, es un desorden heterogéneo, caracterizado por una predisposición genética y un desequilibrio entre la resistencia a la insulina y la incapacidad de las células beta del páncreas para secretar la suficiente insulina para compensar esa resistencia.

Es la enfermedad metabólica más frecuente del ser humano y su prevalencia oscila a nivel mundial entre el 2% y el 40%, siendo 25% mayor en mujeres y 10 veces más frecuente en personas mayores de 45 años; lo cual convierte a la mujer menopáusica en el grupo más susceptible a presentar esta enfermedad. Su frecuencia ha aumentado progresivamente en proporción directa a la expectativa de vida de la población, así como las complicaciones propias de la enfermedad. La enfermedad aterosclerótica cardiovascular representa la complicación más importante de la diabetes tipo 2 (cardiopatía isquémica, accidente cerebro-vascular y vasculopatía periférica), y reduce en diez años la supervivencia de estas pacientes con respecto a la población de posmenopáusicas no diabéticas (1). En la diabética menopáusica el infarto al miocardio es 3 a 4 veces más frecuente; el accidente cerebro-vascular 2 veces más frecuente y la vasculopatía periférica muchas veces más frecuente (1-3). Hasta el momento el manejo tradicional de la diabética tipo 2, ha sido poco efectivo en mejorar la morbilidad y la mortalidad precoz de estas pacientes.

La estrogenoterapia substitutiva en la mujer posmenopáusica no diabética, además de prevenir la sintomatología propia de la enfermedad, reduce significativamente la morbilidad y mortalidad y aumenta la expectativa de vida en aproximadamente siete años. Esto se logra principalmente por una disminución del 50% en la mortalidad por cardiopatía isquémica, lo cual constituye la primera causa de muerte femenina en esta etapa de la vida y en forma

secundaria, por una significativa disminución de la incidencia de fracturas y de accidentes cerebro-vasculares (4). Este importante efecto cardiovascular se debe, al menos parcialmente, a la acción beneficiosa de estas hormonas sobre el metabolismo lipídico y por la acción directa a nivel vascular al producir vasodilatación y evitar la oxidación del LDL-C y su fijación a la pared arterial.

En base a los demostrados efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la enfermedad vascular aterosclerótica y el uso de estrógenos de origen natural y un progestágeno poco androgénico, en dosis que tienen en mujeres menopáusicas no diabéticas poca influencia sobre el metabolismo glucídico, nuestro grupo evaluó en forma prospectiva desde 1992 (5), el efecto de esta terapia sobre el metabolismo de lípidos y glúcidos en una población de 102 mujeres menopáusicas con diabetes tipo 2, que fueron seguidas trimestralmente durante un año. Este grupo de pacientes fue dividido al azar en un grupo control sin terapia hormonal de reemplazo (THR) y un grupo terapéutico que recibió 0,625 mg de estrógenos conjugados acompañados o no de 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, dependiendo de la presencia del útero. La administración de estrógenos conjugados solos o combinados con acetato de medroxiprogesterona, al compararlos con los niveles previos al tratamiento y con los niveles del grupo control; produjeron una disminución discreta de los niveles de glicemia y de glucohemoglobina que permaneció durante todo el seguimiento. Estos hallazgos fueron de gran importancia por cuanto se pudo concluir, que la terapia hormonal de reemplazo, a las dosis indicadas en este estudio, tuvo poca influencia sobre el metabolismo glucídico en la mujer diabética posmenopáusica. Contrario al temor que se tenía universalmente, de que los estrógenos y progestágenos pudieran agravar aún más el metabolismo glucídico de estas pacientes.

La terapia estrogénica sola o combinada, produjo también una mejoría significativa en la mayoría de los parámetros estudiados del metabolismo lipídico,

*Jefe del Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad "Concepción Palacios"

que se caracterizó por una disminución significativa del colesterol sérico total de aproximadamente -20 a -30 mg/dl; un aumento significativo del HDL-C de +6 a +9 mg/dl, que se hizo significativo a partir del segundo trimestre de tratamiento; una disminución significativa del LDL-C que varió entre -10 y -42 mg/dl y una discreta tendencia a un incremento de los niveles de triglicéridos tanto para los grupos terapéuticos como para el grupo control, que no llegó a ser significativo estadísticamente. La apolipoproteína AI presentó un incremento significativo similar al HDL-C y las apolipoproteínas AII y B no mostraron variaciones importantes. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por otros autores en mujeres no diabéticas posmenopáusicas que han usado THR (6).

Los cambios observados en el metabolismo lipídico se produjeron en presencia de niveles elevados de glicemia y glucohemoglobina, lo que hace predecir que bajo un control metabólico más estricto, pueden lograrse efectos beneficiosos aún más consistentes. Con ello se puede obtener un efecto protector similar a lo reportado en mujeres no diabéticas, de al menos una reducción del 50% en la mortalidad por cardiopatía isquémica, y evitar la morbilidad y mortalidad prematura de estas pacientes, además de aportar mejor calidad de vida.

Un estudio transversal (7), comparó 694 posmenopáusicas diabéticas (70 con THR y 482 sin THR) con 5 321 pacientes no diabéticas (1 147 con THR y 3 210 sin THR) y encuentran que la población de diabéticas tuvo una respuesta diferente a las no diabéticas, con un aumento menor del HDL-colesterol y un incremento de triglicéridos del 25% con respecto a las diabéticas que no usaron THR.

Nuestra publicación (5) es hasta nuestro conocimiento la primera de una investigación clínica prospectiva realizada en diabéticas posmenopáusicas con el uso de THR. Con el uso de 2 mg de estradiol micronizado oral por 6 semanas en 20 diabéticas posmenopáusicas, cuando se compararon con 20 pacientes controles que tomaron placebo (8), se encontró una disminución del colesterol total del 6%, LDL-colesterol del 16% y apolipoproteína B del 11%, el HDL-colesterol aumentó 20% y la apolipoproteína A-1 14%. Hubo una disminución de la hemoglobina glucosilada del 3%. También el contenido del colesterol de la partícula de LDL-colesterol disminuyó en 5% y el contenido de triglicérido aumentó en 16%, no hubo cambio en el tamaño de la partícula ni sobre el parámetro de oxidación del LDL-colesterol.

En un estudio controlado realizado en mujeres posmenopáusicas diabéticas (9), se encontró que las usuarias de estrógenos tuvieron un riesgo relativo para infarto del miocardio del 0,51 con respecto a la población de no usuarias. Otro estudio (10), demostró que el grosor de la pared de la arteria carótida interna fue significativamente menor en el grupo de pacientes diabéticas que usan o usaron THR, cuando se compararon con las diabéticas que nunca habían usado THR, lo que sugiere también un efecto beneficioso sobre la enfermedad vascular aterosclerótica similar al de las posmenopáusicas no diabéticas.

A pesar de que faltan trabajos a largo plazo con el uso de THR en diabéticas tipo 2, se puede asumir de acuerdo a los datos existentes, que el riesgo beneficioso de la THR en las mujeres diabéticas parece ser similar a la población de mujeres no diabéticas.

Basado en la información actual la paciente diabética debe ser considerada para el uso de THR. Sin embargo, es recomendable comunicarle el estado actual de dicha indicación y hacer un seguimiento estricto por clínica y laboratorio, tomando en consideración el potencial incremento de triglicéridos que se pudiera presentar en algunas pacientes.

REFERENCIAS

1. Chazova LV, Kalinina AM, Markova EV, Pavlova LI. Diabetes mellitus: Its prevalence, relationship to the risk factors for IHD and prognostic importance (an epidemiological study). *Ter Arkh* 1996;68(1):15-18.
2. Ito H, Harano Y, Suzuki M, Hattori Y, Imada H, et al. Risk factor analysis for macrovascular complications in non obese NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):19-23.
3. Harton ES. Non insulin dependent diabetes mellitus, the devastating disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;(Suppl 28):3-11.
4. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:312-317.
5. Febres-Balestrini F, Pinzón A, Padrón MA, Lobato N, Centeno I, Casart I, et al. Terapia hormonal substitutiva en la diabética posmenopáusica: un nuevo enfoque terapéutico. *Gac Méd Caracas* 1996;104(4):334-344.
6. Jensen J, Nilas I, Christiansen C. Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:613-618.

Continúa en pág 152...