

Hormonas, adiposidad, resistencia a la insulina y diabetes

The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4127-4135.

KALYANI RR, FRANCO M, DOBS AS, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-1

Testosterona y estradiol (E2), endógenos biodisponibles, han sido asociados positivamente con diabetes tipo 2 (DMT2) incidente en mujeres postmenopáusicas, mientras la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se ha asociado negativamente. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación de hormonas sexuales endógenas con DMT2 en mujeres postmenopáusicas y los posibles factores que lo expliquen.

El estudio Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) fue un estudio prospectivo de 1612 mujeres postmenopáusicas entre 45 y 84 años de edad, seguidas desde el 2000 al 2006, las cuales no estaban en terapia hormonal (TH) y no tenían enfermedad cardiovascular prevalente o DMT2 y habían completado las mediciones de hormonas sexuales. DMT2 fue definido basado en glucosa en ayunas o tratamiento para diabetes. Durante el seguimiento hubo 116 casos de DMT2 incidente. A través de los cuartiles más altos de testosterona y E2 biodisponible y los cuartiles más bajos de SHBG, los investigadores encontraron significativamente más peligro de desarrollar DMT2 (todas las P para tendencia ≤ 0.001). La testosterona biodisponible no fue asociada a DMT2 después de ajustar para Índice de Masa Corporal (IMC) y resistencia a la insulina. La asociaciones de E2 y SHBG con DMT2 persistió en los modelos completamente ajustados (ambas P para tendencia < 0.02) pero se explicó parcialmente por el IMC y la resistencia a la insulina. La DHEA no tiene relación con DMT2.

Los investigadores concluyeron que la adiposidad y la resistencia a la insulina explicaban

la mayor parte de la asociación de la testosterona biodisponible pero sólo parcialmente explicaba la asociación de E2 y SHBG con DMT2.

Comentario. Este estudio seccionado cruzado de los niveles de varias hormonas sexuales endógenas, la incidencia de DMT2 y el trastorno de la tolerancia a la glucosa (TTG) en una población postmenopáusica entre 45 y 84 años de edad se complicó por el hecho de que en las mujeres postmenopáusicas la obesidad tiene un marcado efecto sobre los niveles de esteroides sexuales, elevando los niveles de estrógenos. Algunas mujeres obesas tienen testosterona elevada como parte de un síndrome como el síndrome de ovario poliquístico, el cual afecta una parte significativa de la población (5%-10%). Esta puede ser una causa de obesidad.

En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos son producto de conversión de andrógenos adrenales en el hígado y en la periferia, particularmente en la grasa. En este estudio, los niveles de testosterona se correlacionan con aumento de peso. No fue muy relacionado con TTG una vez que el peso (como IMC) fue tomado en cuenta. Sin embargo, lo mismo no fue cierto para los estrógenos, y en este estudio niveles mayores de E2 fueron asociados con un aumento del peligro relativo de desarrollar DMT2 (0.084 nmol/L - 1.42 nmol/L) cuando se comparó con el grupo control (0-0-0.43 nmol/L).

Este hallazgo es muy difícil de entender, puesto que ha sido bien documentado que la deficiencia estrogénica está asociada con el síndrome metabólico y la TTG^{1,2}.

Los hombres que tienen una deficiencia de aromatasa tienen DMT2 o al menos TTG². El reemplazo de estradiol en esta condición lleva a

una mejoría de la tolerancia de los carbohidratos, la glucosa y la insulina en ayunas³. Los niveles de estrógenos relacionados son extremadamente bajos en mujeres postmenopáusicas normales. La pérdida de estrógenos alrededor de la menopausia también ha sido asociada con TTG¹.

Esto complica más el entendimiento de los presentes hallazgos: que a mayor nivel de estrógenos, mayor posibilidad de la mujer para desarrollar TTG o DMT2.

Varios estudios (Women's Health Initiative, Heart and estrogens/progestin Replacement Study), han reportado una reducción de la incidencia de nueva DMT2 de cerca del 35% en las mujeres que reciben Premarin y medroprogesterona^{4,5}.

Varios de los autores de este artículo han descrito previamente el estatus de la tolerancia a la glucosa en esta misma cohorte de sujetos⁶. Ellos reportaron un aumento de trastorno de la glucosa en ayunas con mayores niveles de DHEA y mayor incidencia de DMT2 con niveles mayores de E2 y más bajos de SHBG. Este fue en un tiempo temprano de la misma población en la que se basó el estudio.

Es posible que a mayor estradiol y el aumento de la incidencia de DMT2 estén relacionados con otro factor que afecte ambos parámetros. No se ha encontrado aún una relación causal.

Ruth Freeman, MD

Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology

and Women's Health Albert Einstein College of Medicine

Montefiore Medical Center Bronx, NY Member,

NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Carr MC. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411.
2. Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:982-990.
3. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:599-603.
4. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Anderson RE, NHANES III. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002;25:1675-1680.
5. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: 6 the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
6. Golden SH, Dobs AS, Vaidya E, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1289-1295.