Administración temprana de estradiol después de la menopausia muestra beneficios en la acción de la insulina, pero daño posterior

PEREIRA RI, CASEY BA, SWIBAS TA, ERICKSON CB, WOLFE P, VAN PELT RE.

Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(12): 4456-4462.

Resumen

La sensibilidad a la insulina es una clave determinante del riesgo de diabetes[2] y la salud cardiometabólica general. Los investigadores llevaron a cabo en Colorado un estudio aleatorizado cruzado, controlado con placebo, para saber si el momento de la administración de estradiol después de la menopausia es un determinante importante de su efecto sobre la acción de la insulina.

Las participantes en el estudio eran mujeres posmenopáusicas tempranas (=6 años de la última menstruación; n = 22) y menopáusicastardías (=10 años desde la última menstruación; n = 24), todas sin terapia hormonal.

En comparación con las mujeres en la posmenopausia temprana, las mujeres posmenopáusicas eran mayores y tenían más años después de la menopausia. El índice de masa corporal y la masa grasa no difirieron entre los grupos, pero la masa libre de grasa (MLG) fue menor en las mujeres posmenopáusicas tardías en comparación con las mujeres en la posmenopausia temprana.

El principal resultado del estudio fue la eliminación de glucosa mediada por insulina (tasa de eliminación de glucosa [TEG]) a través del clamp Hiperinsulinémico-EUglicémico. La línea de base de TEG no difirió entre los grupos.

Las intervenciones del estudio incluyen a corto plazo (1 semana) estradiol transdérmico y placebo. Una semana de tratamiento con estradiol disminuyó TEG en mujeres posmenopáusicas tardías en comparación con un aumento de las mujeres en la posmenopausia temprana (0,44 ± 1,7 vs. -0,76 ± 2,1 mg / kg MLG/ min; $p < 0,05$).

No hubo aparente disminución de la TEG con la edad o el tiempo desde la menopausia. La acción del estradiol en la TEG era dependiente del tiempo desde la menopausia, de manera que había un beneficio aparente con la administración anterior en comparación con el daño más adelante en la menopausia.

Comentario

La diabetes es inequívocamente uno de los problemas de salud de más rápido aumento en las naciones desarrolladas. De acuerdo con la American Heart Association, en el 2016 la diabetes diagnosticada por un médico (90% de las cuales es la diabetes tipo 2) está presente en el 6,1% de las blancas no hispanas, en el 14,6% de negras no hispanas, y en el 11,8% de las mujeres hispanas de 20 años y mayores.[1] Un 37% adicional de las mujeres tienen glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa.

El alarmante aumento de la diabetes augura consecuencias graves, como un aumento desproporcionado de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en mujeres.[2,4]

A pesar de que la intolerancia a la glucosa es cada vez más frecuente en niños y jóvenes, así como en las mujeres de edad avanzada, el papel de la menopausia en comparación con el envejecimiento como factor que contribuye al riesgo de la diabetes ha sido cuestionado.

Los ensayos clínicos aleatorios de la terapia hormonal posmenopáusica (HT) reportan efectos beneficiosos de los estrógenos equinos conjugados orales con o sin tratamiento con progestágenos. En el ensayo Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI),

un estudio de mujeres posmenopáusicas tempranas, una reducción de la glucemia en ayunas fue paradójicamente acompañada por un aumento de 2 horas de niveles posprandiales de glucosa.[3]

En el Heart and Estrogen and Progestin Replacement Study (HERS), un ensayo de prevención secundaria de las mujeres mayores con enfermedad coronaria conocida, la TH combinada impidió el aumento en los valores de glucosa en ayunas con el tiempo, como se observa en el grupo de placebo, dando lugar a un menor número de nuevos casos de diabetes.[4]

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), la diabetes referida se redujo en general durante la fase de intervención, en ambos ensayos.[5] Es de destacar que ni el HERS ni el WHI incluyeron la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sus protocolos.

A pesar de estos alentadores resultados, los riesgos asociados de la TH en los estuios HERS y WHI, junto con los efectos dispares informados en el ensayo PEPI, han atemperado el entusiasmo de recomendar la TH para prevenir la diabetes. Sin embargo, el beneficio observado en el desarrollo de la diabetes es intrigante y ha estimulado los esfuerzos para explorar los posibles mecanismos de acción de los estrógenos en la regulación de la glucosa.

Este estudio realizado por Pereira y asociados ofrece una importante contribución a este cuerpo de trabajo. Estos investigadores, expertos en el estudio del metabolismo, emplean una medida ardua pero sofisticada de la sensibilidad a la insulina, el clamp de hiperinsulinemia euglicemia, para determinar la insulina mediada TEG en las participantes bien caracterizadas, estratificadas por el tiempo transcurrido desde la menopausia.

Se determinó la TEG antes y después de una semana de la terapia transdérmica de estradiol, administrado a una dosis más alta (150 mg / d) inicialmente, típicamente para el alivio de los síntomas vasomotores, probablemente para asegurar un efecto farmacológico adecuado. A pesar de que la TEG no fue diferente al inicio del estudio, como era de esperar dada la década cercana de la edad y el tiempo desde la menopausia entre los dos grupos, en respuesta a la primera semana de estradiol transdérmico, la TEG mejoró en mujeres cercanas a la menopausia (menos de 6 años); sin embargo, se deterioró en las más distantes (más de 10 años).

Los autores sugieren que las respuestas opuestas reflejan alteraciones en el estado del receptor de estrógeno con el tiempo desde la menopausia. El deterioro de las mujeres más distantes de la menopausia es consistente con los hallazgos del WHI. Cuando se estratificó por década de edad, la reducción de la diabetes en el grupo de terapia combinada se limitó a las mujeres de 50 a 69 años, con un aumento del riesgo de diabetes en personas de más de 70 años.[5]

Como los autores proponen, una mejora mediada por estrógenos en la acción de la insulina puede ser un mecanismo por el cual la TH redujo la incidencia de diabetes tipo 2 en los ensayos anteriores. Se encontraron efectos favorables sobre los niveles de glucosa e insulina en ayunas en el ensayo PEPI tanto estrógeno por vía oral de estrógenos solos y terapia combinada,[3] y una pequeña pero significativa disminución de la resistencia a la insulina, utilizando el cálculo de HOMA-IR, se informó en el grupo de terapia combinada del WHI.[6]

A pesar de que la TEG no se midió en el HERS, las mujeres en este estudio fueron en promedio de 67 años en el momento de inclusión. en el estudio, y probablemente la menopausia mucho más allá de 10 años, sin embargo, y aun la TH combinada oral se asoció con el mantenimiento de los niveles basales de glucosa en sangre, y se redujo la incidencia de diabetes.[4] Talves la TH combinada oral produce diferentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa en comparación con el estradiol transdérmico.[5]

En un gran estudio francés observacional, la terapia con estrógenos por vía oral se asoció con una mayor disminución en diabetes que la administración transdérmica, aunque las dosis usadas fueron menores y la duración del estudio fue mayor.[7]

Los autores son apropiadamente cautos (y yo estoy de acuerdo) en cuanto a que sus resultados no deben ser interpretados como evidencia que apoye el uso de estradiol exógeno para

prevenir la diabetes Tipo2[2] sino, mejor, mover nuestro conocimiento de la complejidad de la acción de los estrógenos y el metabolismo de la glucosa para ir un paso más adelante en el desenredo de esta intrigante relación.

Referencias

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [published online ahead of print December 16, 2015]. *Circulation*.
2. Regensteiner JC, Golden S, Huebschmann AG, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(25): 2424-2447.
3. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions. *Diabetes Care*. 1998; 21(10): 1589-1595.
4. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al.; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart, Estrogen/ progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(1): 1-9.
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13): 1353-1368.
6. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47(7): 1175-1187.
7. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Educaiton Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009; 52(10): 2092-2100.

Conflicto de intereses

El Dr. Stuenkel no reporta conflictos de interés relevantes.