

# Terapia hormonal substitutiva en la diabética posmenopáusica: un nuevo enfoque terapéutico\*

Drs. Freddy Febres Balestrini, Adolfo Pinzón, Miguel A Padrón, Lic. Neida Lobato, Indira Centeno,  
Isabel Casart, Luisa Torres

Fundación para la Investigación Materno-Infantil (Funda-Matin), Centro colaborador del programa especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud; Servicio de Endocrinología y Reproducción Humana de la Maternidad Concepción Palacios y Fundación Antidiabética de Venezuela.

## RESUMEN

*Se investigan las repercusiones de la terapia hormonal substitutiva (THS), sobre el metabolismo glucídico y lipídico de 75 pacientes posmenopáusicas, con diabetes tipo II, que fueron seguidas trimestralmente durante un año. Las pacientes fueron distribuidas en tres grupos, uno recibió terapia hormonal substitutiva continua con 0,625 mg de estrógenos conjugados, otro recibió la misma dosis combinada con 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona y un grupo control. No se observaron cambios significativos con respecto al grupo control en los niveles de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada. Se pudo apreciar mejoría del metabolismo lipídico con disminución del colesterol total y del LDL-C, aumentos significativos del HDL-C y apolipoproteína AI y poca variación en los niveles de triglicérido y VLDL-C. Este trabajo reporta por primera vez, el efecto beneficioso potencial de la THS en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, de la mujer diabética posmenopáusica.*

## SUMMARY

*The repercussion of substitutive hormonal therapy (SHT) on carbohydrate and lipid metabolism was studied in 75 postmenopausal patients, with type II diabetes. Patients were distributed into three groups, one receiving continuous substitutive hormonal therapy 0,625 mg conjugated estrogens, another receiving the same dose combine with 2,5 mg medroxyprogesterone acetate, and a third group control. Follow up every three months during one year was provided. No significant changes on serum glucose and glycosylated hemoglobin between control and treated groups were observed. There was an improvement on lipid metabolism with reduction of total cholesterol and reduction of LDL-C, significant increase of HDL-C and apolipoprotein AI and marginal variation on triglycerides and VLDL-C. This is the first report of potential beneficial effect of SHT in the prevention of arteriosclerotic cardiovascular disease in postmenopausal diabetic women.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o diabetes tipo II, es un desorden heterogéneo, caracterizado por una predisposición genética y un desequilibrio entre la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta del páncreas. Es la enfermedad metabólica más frecuente del ser humano y su prevalencia oscila a nivel mundial entre el 1% y el 40% (1-3), siendo 25% mayor en mujeres y 10 veces más frecuente en personas mayores de 45 años; lo que convierte a la mujer menopáusica en el grupo más susceptible a presentar esta enfermedad. En Venezuela, la cifra

\*Proyecto financiado por el CONICIT, proyecto N°: S1-2507 y por el Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Donación N°: H9/181/781.

real no se conoce, sin embargo por encuestas realizadas a nivel nacional se calcula una prevalencia cercana al 4 % de la población (4). Su frecuencia ha ido aumentando progresivamente en proporción 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 DMNID (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y vasculopatía periférica), y reduce en diez años la sobrevida de estas pacientes con respecto a la población no diabética (5). Estas complicaciones también son más importantes en la mujer que en el hombre. En la diabética menopáusica el infarto del miocardio es 3 a 4 veces más frecuente; el accidente cerebro-vascular 4 veces más frecuente y la vasculopatía periférica muchas veces más frecuente (5-10).

Es evidente que esta enfermedad constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial por su magnitud, trascendencia y vulnerabilidad, ocasionan múltiples problemas médicos, económicos y sociales que van desde el ausentismo laboral e incapacidad permanente hasta la muerte prematura.

En la actualidad, son bien conocidos los efectos beneficiosos de la terapia estrogénica substitutiva en la mujer posmenopáusica, previniendo la sintomatología propia de esta etapa de la vida, como calorones, insomnio, depresión, disminución de la libido e inseguridad, además de la importante acción trófica de los estrógenos sobre la piel, el aparato génito-urinario y el metabolismo óseo.

La estrogenoterapia substitutiva en la mujer posmenopáusica no diabética, ha demostrado universalmente reducir significativamente la morbilidad y mortalidad, aumentando las expectativas de vida en aproximadamente siete años (11-13). Esto se ha logrado principalmente por una disminución del 50% en la mortalidad por cardiopatía isquémica (14,15), la 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 (16,17) y de accidentes cerebro-vasculares (12,18). Este importante efecto cardiovascular se debe, al menos parcialmente a la acción beneficiosa de estas hormonas sobre el metabolismo lipídico, al inducir una disminución del colesterol total (CT) y del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C), con un aumento del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) (19-21) y por acción directa a nivel vascular por producir vasodilatación

y evitar la oxidación del LDL-C y su fijación a la pared arterial y prevenir la formación o progresión de la placa ateromatosa arterial (22-23). Estudios recientes realizados en pacientes dislipidémicos con obstrucciones coronarias reconocidas por arteriografía, han mostrado regresión de estas lesiones con manifiesta mejoría clínica, al ser tratados con estrógenos (24-26).

Tradicionalmente, los estrógenos y los progestágenos sintéticos han sido señalados como inductores de alteraciones en el metabolismo glucídico, por producir una mayor resistencia a la insulina y tendencia a la hiperglicemia (27,28). Los primeros intentos clínicos de terapia hormonal substitutiva con anticonceptivos orales o estrógenos sintéticos, en dosis mayores o equivalentes a 50 microgramos diarios de etinil-estradiol, combinados con progestágenos sintéticos derivados de la 19 nor-testosterona, fueron los responsables de la mala reputación ganada por los estrógenos y progestinas. Sin embargo, publicaciones recientes, en que se usaron productos naturales o algunas progestinas no androgénicas (29-31) a dosis menores, no han demostrado efectos deletéreos sobre el metabolismo glucídico.

A pesar de que la diabetes es universalmente considerada como una contraindicación relativa al uso de estrógenos y progestágenos, nuestro grupo evaluó el efecto de la terapia substitutiva estrogénica sobre el metabolismo de lípidos y glúcidos en una población de mujeres menopáusicas, en control por diabetes no insulino dependiente, basándonos en los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la enfermedad aterosclerótica cardiovascular y el uso de estrógenos naturales y un progestágeno poco androgénico, en dosis que han demostrado tener poca influencia sobre el metabolismo glucídico, en mujeres menopáusicas no diabéticas (31-33).

Este reporte representa, hasta donde pudimos revisar, la primera publicación mundial relacionada a la evaluación de la terapia hormonal substitutiva, en la mujer diabética posmenopáusica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo se realizó en pacientes que acudieron a la consulta externa de la Fundación Antidiabética en Caracas. Se seleccionaron 102 pacientes posmenopáusicas con diabetes no insulino dependiente,

entre 53 y 65 años de edad, previo consentimiento voluntario escrito y evaluación clínica para descartar vasculopatías periféricas graves o contraindicaciones absolutas al uso de estrógenos.

Mediante un programa computarizado se seleccionaron al azar dos grupos de pacientes: Grupo I: 51 pacientes que recibieron terapia hormonal substitutiva (THS) y Grupo II: 51 pacientes, control sin terapia hormonal substitutiva. EL grupo I, se dividió en dos subgrupos de acuerdo a la existencia o no de útero: Subgrupo Ia: 37 pacientes con útero conservado que recibieron en forma continua, dosis combinadas diarias, por vía oral, durante un año de 0,625 mg de estrógenos conjugados de origen equino (EC), acompañado de 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) y el Subgrupo 1b: 14 pacientes que tenían histerectomía previa, recibieron solamente, en forma continua, dosis diarias, por vía oral durante un año de 0,625 mg de estrógenos conjugados de origen equino.

Todas las pacientes fueron controladas en forma mensual, o cuando lo requirieron, por consulta médica, de nutrición o de trabajo social. La evaluación de laboratorio se realizó en todos los pacientes antes y durante cada trimestre, hasta completar el año de seguimiento. Los controles periódicos de laboratorio se realizaron en el Laboratorio de Hormonas y Lípidos del Servicio de Endocrinología y Reproducción Humana de la Maternidad Concepción Palacios y fueron: glicemia (glucosa oxidasa); glucohemoglobina (columna intercambio iónico); colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol (métodos enzimáticos); VLDL-colesterol y LDL-colesterol (calculados); apolipoproteínas A1, A2 y B (turbidimetría). A todas las pacientes se les realizó mamografía, densitometría ósea y ecografía ginecológica, antes y al finalizar el seguimiento de doce meses.

Once (21,5%) del grupo que recibió tratamiento y 16 (31,37%) del grupo control, dejaron de asistir a los controles trimestrales o abandonaron el tratamiento voluntariamente. Ninguna paciente incluida en este protocolo de investigación, sufrió complicaciones médicas graves, ni fue necesario suspender el tratamiento por intolerancia a los medicamentos o efectos secundarios indeseables.

En este trabajo reportamos los datos de 75 pacientes que cumplieron el año de seguimiento y todos los requisitos establecidos en el protocolo. Se distribuyeron en: Grupo con THS, 40 pacientes que se dividió en: subgrupo 1a: 29 pacientes (EC+AMP)

y subgrupo 1b: 11 pacientes (EC) y Grupo control: 35 pacientes. Los datos clínicos y de laboratorio se evaluaron estadísticamente con la t de Student pareada y pruebas de análisis de regresión múltiple, tomando en consideración las diferentes variables. Para esta evaluación se usó el programa estadístico Stata 3.0.

## RESULTADOS

Como se puede apreciar en el Cuadro 1, la distribución aleatoria de las pacientes fue homogénea entre el grupo que recibió tratamiento y el grupo control e inclusive entre los dos subgrupos que recibieron tratamiento. Todo el grupo se caracterizó por tener un discreto sobrepeso y por tener más de 50 años de edad y más de 5 años de menopausia, en promedio, lo cual lo cataloga como un grupo de alto riesgo para cardiopatía isquémica.

Como será analizado posteriormente, el tratamiento hipoglicemiante que siguieron algunas de las pacientes no influyó significativamente en los resultados.

Cuadro 1

Características	Estrógenos conjugados	Estrógenos y progestágenos	Control
Edad (Años)	57 ± 5	55 ± 5	58 ± 4
Peso basal (kg)	70,6 ± 15,9	65,9 ± 10,7	67,53 ± 13,3
Tiempo de menopausia (Años)	12 ± 8	8 ± 7	10 ± 6
Tratamiento antidiabético			
Dieta	2(18,18%)	6(20,69%)	1(2,86%)
Hipoglicemiantes	6(54,55%)	18(62,07%)	29(82,86%)
Insulina	3(27,27%)	5(17,24%)	5(14,29%)

### Metabolismo glucídico

Las pacientes incluidas en este estudio presentaron un nivel promedio de glucosa circulante de 190 mg/dl y de hemoglobina glucosilada de 11,50%. Esta hiperglicemia crónica de las pacientes

## TERAPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA

menopáusicas diabéticas que asisten a centros populares de atención médica, se debe a su bajo poder adquisitivo, el cual no le permite seguir un régimen dietético o medicamentoso adecuado y a la poca motivación en la prevención de las complicaciones propias de la enfermedad, ya sea por bajo nivel socio-cultural o por información insuficiente.

Como se puede apreciar en el Cuadro 2 se observó una tendencia al descenso en los niveles de glicemia en ayuno, que fue estadísticamente significativo solamente en el primer trimestre del grupo que recibió EC. Sin embargo, en el resto del estudio no hubo diferencias entre los dos subgrupos que recibieron terapia substitutiva estrogénica. Como en el grupo control también se observó una tendencia similar, estos hallazgos pudieran interpretarse, como una mayor motivación de las pacientes, debido a la asistencia periódica a control médico y metabólico.

En la Figura 1, se muestra la correlación de los niveles séricos de glicemia de los grupos con THS, comparados con los niveles basales de glicemia sérica del grupo control, controlados por valor basal de glicemia, tipo de tratamiento hipoglicemiante y edad de las pacientes. Sólo hubo diferencias significativas en el primer trimestre del grupo tratado con estrógenos conjugados, como terapia única, aunque el descenso observado en el gráfico no fue estadísticamente significativo, éste se mantuvo por debajo del grupo control durante los 4 trimestres evaluados.

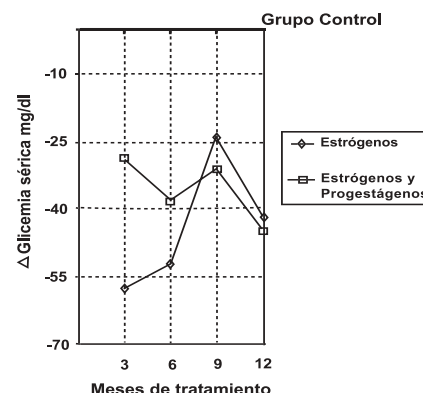


Figura 1.

(\*): Comparados con el grupo control y controlado por valor basal de glicemia, tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

Los niveles de glucohemoglobina graficados en la Figura 2, estuvieron por encima de los valores normales en todos los pacientes, tanto tratados como controles. Al igual que con la glicemia, se observó un descenso mantenido en todos los pacientes con respecto a los valores iniciales y al grupo control; sin embargo, este descenso aunque no significativo estadísticamente fue más acentuado en los grupos que recibieron terapia hormonal.

Cuadro 2

Tto	Estrógenos conjugados		Estrógenos conjugados y medroxiprogesterona	
Meses	Glicemia en ayunas (mg/dl)	Hemoglobina glucosilada (%)	Glicemia en ayunas (mg/dl)	Hemoglobina glucosilada (%)
0				
Meses 3	174,36 ± 50,8	10,85 ± 1,62	198,82 ± 93,2	11,94 ± 2,22
Meses 6	129,18 ± 31,01*	10,48 ± 1,54	177,69 ± 78,8	10,96 ± 1,91*
Meses 9	150,36 ± 39,41	10,70 ± 1,72	179,73 ± 81,6	11,11 ± 2,43*
Meses 12	168,36 ± 65,38	10,3 ± 1,71	182,34 ± 87,8	11,31 ± 2,40
Meses 12	163,27 ± 56,73	10,3 ± 2,11	180,76 ± 84,3	11,34 ± 2,46

\* Prueba de "t" pareada con un valor de  $p < 0,05$  en relación al valor basal.

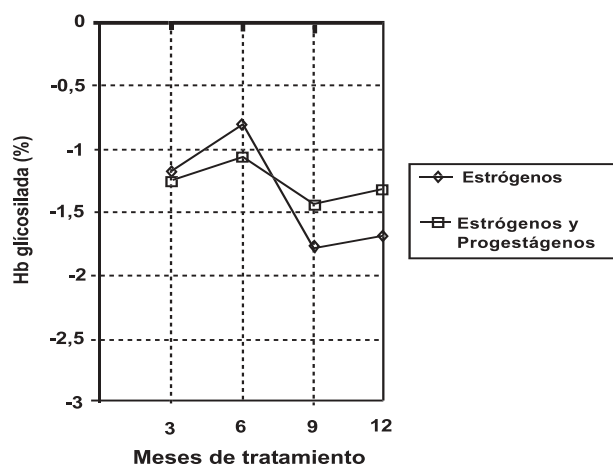


Figura 2.  
(\*): Comparados con el grupo control y controlado por valor basal de hemoglobina glucosilada, tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

### Metabolismo lipídico

A partir del tercer mes, se aprecia una disminución, mantenida durante todo el tiempo del tratamiento, de los niveles de colesterol sérico total en las pacientes que usaron estrógenos conjugados sólo o estrógenos conjugados combinados con acetato de medroxiprogesterona, cuando se compararon con los niveles de colesterol antes de iniciar el tratamiento. Como se observa en la Figura 3a, esta disminución del colesterol total sérico es entre un 10% y un 15% menor que los valores medios basales de colesterol sérico de todos los grupos estudiados. El subgrupo de pacientes tratadas con estrógenos conjugados únicamente, tuvo una mayor tendencia a reducir aún más los niveles de colesterol y mantuvo valores inferiores en todos los trimestres, terapéuticos con respecto al subgrupo bajo terapia combinada con AMP. Sin embargo, esta diferencia entre los grupos que recibieron THS no fue estadísticamente significativa.

Los niveles de colesterol del grupo control disminuyeron discretamente, para elevarse luego en el último trimestre, sin cambios significativos, cuando se comparan con sus propios valores basales.

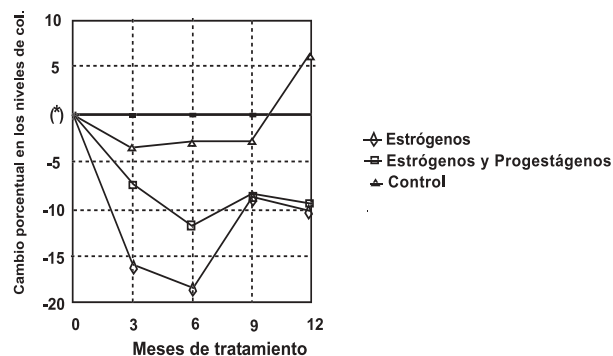


Figura 3a.  
(\*): Valor inicial de colesterol para cada uno de los grupos, la prueba estadística empleada fue la "t" pareada.

La Figura 3b, muestra los niveles medios de colesterol sérico total de los dos subgrupos terapéuticos, comparados con los valores del grupo control y controlados por valores basales, tipo de tratamiento hipoglicemiante y edad de la paciente. En este gráfico se muestra una reducción importante de este esteroide, el cual oscila entre 20 y 30 mg, siendo mucho más acentuado para ambos subgrupos en el último trimestre. El subgrupo que usó terapia combinada (EC+AMP), presentó menos variaciones en los niveles de colesterol que el subgrupo de estrógenos conjugados solos. Este cambio se debe probablemente al menor número de pacientes integrantes de este último, lo cual le aporta menos poder estadístico, haciéndose más evidente en el resultado los cambios individuales.

Al contrario de lo observado con el colesterol sérico total, a partir del tercer mes se aprecia un aumento en los niveles séricos del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), en las pacientes que usaron tanto estrógenos conjugados como estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona. Este aumento es evidente, tanto cuando se comparan con los niveles basales de HDL-C antes de iniciar el tratamiento, como con los valores medios basales de todos los grupos estudiados. Como se aprecia en la Figura 4a, el aumento varió entre un 6% y un 15% aproximadamente, manteniéndose con variaciones

significativamente elevadas con respecto al valor inicial a partir del segundo trimestre de la terapia hormonal. El grupo control no presentó diferencias marcadas con respecto a los valores basales, observándose, inclusive, una discreta disminución. El grupo de pacientes tratadas con estrógenos conjugados solos, tuvo una tendencia a producir un mayor incremento en los niveles de HDL-C, cuando se le compara con el grupo tratado con E+AMP, sin embargo, la diferencia no fue significativa.

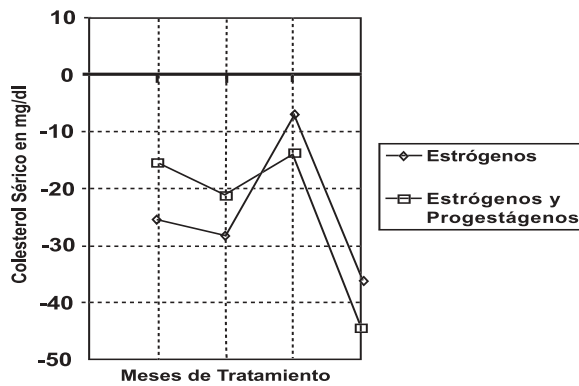


Figura 3b.  
(\*): Comparados con el grupo control (0) y controlado por valor basal de colesterol, tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

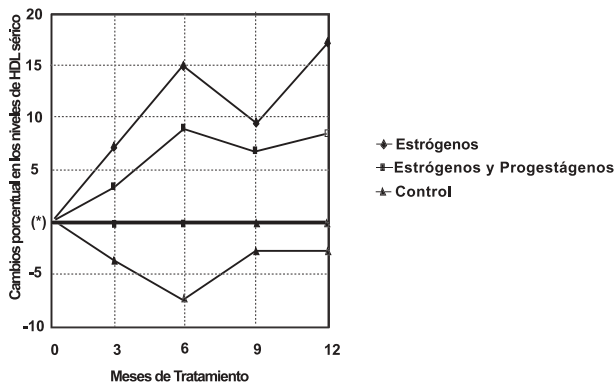


Figura 4a.  
(\*): Valor inicial de HDL-Colesterol para cada uno de los grupos, la prueba estadística empleada fue la "t" pareada.

En la Figura 4b, se grafican los cambios de HDL-C observados durante el tratamiento, controlados por valor basal de HDL-C, por tipo de tratamiento y edad de la paciente. Como se puede apreciar se evidencia un aumento significativo de los niveles de HDL-C a partir de los seis meses de tratamiento, que oscila entre 4 y 9 mg/dl; aún más acentuado para el grupo tratado con estrógenos solos.

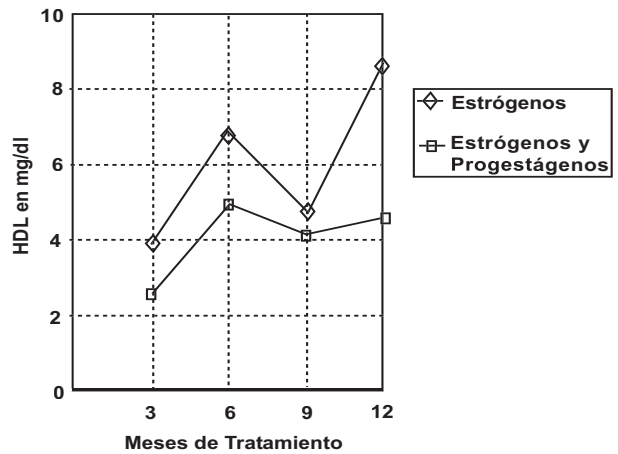


Figura 4b  
(\*): Comparados con el grupo control (0) y controlado por valor basal de HDL-C y según tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

La hipertrigliceridemia constituye una de las alteraciones más comúnmente observadas en el paciente dislipidémico diabético. En nuestro grupo de 102 pacientes, evaluadas antes de iniciar los tratamientos, la hipertrigliceridemia (> 160 mg/dl), estuvo presente sola o acompañada con otras alteraciones lipídicas en el 30% de ellas.

El 50% de nuestras pacientes, estudiadas en condiciones basales, antes de iniciar el tratamiento, presentaron algún tipo de dislipidemia; definido por la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: colesterol total mayor de 240 mg/dl, triglicérido mayor de 160 mg/dl, HDL-C menor de 35 mg/dl y LDL-C mayor de 150 mg/dl.

Como se puede apreciar en la Figura 5a, los niveles de triglicéridos no presentaron cambios significativos, en ninguna de las pacientes que usaron estrógenos conjugados o estrógenos conjugados con

acetato de medroxiprogesterona, tanto cuando se compararon con sus propios niveles basales antes de empezar el tratamiento, como con los niveles del grupo control. Sin embargo, existió una tendencia al aumento, el cual fue de aproximadamente 7% para el grupo tratado con estrógenos conjugados solos y del 4% para el grupo tratado con EC+AMP. El grupo control mostró un comportamiento similar a los subgrupos terapéuticos.

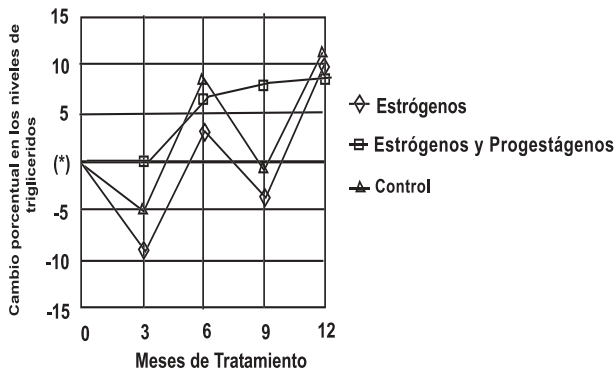


Figura 5a.

(\*): Valor inicial de colesterol para cada uno de los grupos, la prueba estadística empleada fue la "t" pareada.

La Figura 5b, muestra las variaciones en los niveles de triglicéridos, observados en ambos grupos de tratamiento de reemplazo hormonal, comparándolos con el grupo control, controlado por los valores basales de triglicérido, tipo de tratamiento hipoglicemiante y edad de las pacientes. Como se puede apreciar en forma clara, no se observan variaciones significativas, que sugieran inducción de hipertrigliceridemia con las dosis empleadas en este tipo de paciente. Los niveles de VLDL-C (no graficados), tampoco presentaron cambios significativos.

En la Figura 6a, a partir del tercer mes, los niveles del colesterol sérico de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) experimentan una disminución evidente en las pacientes que usaron estrógenos conjugados o estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, tanto cuando se comparan con los niveles basales de los grupos terapéuticos antes de empezar el tratamiento, como con los niveles medios basales de todos los grupos. A partir del

primer semestre de tratamiento esta reducción del LDL-C varía entre del 10% al 25%, aproximadamente, mientras que el grupo control no sufrió cambios marcados.

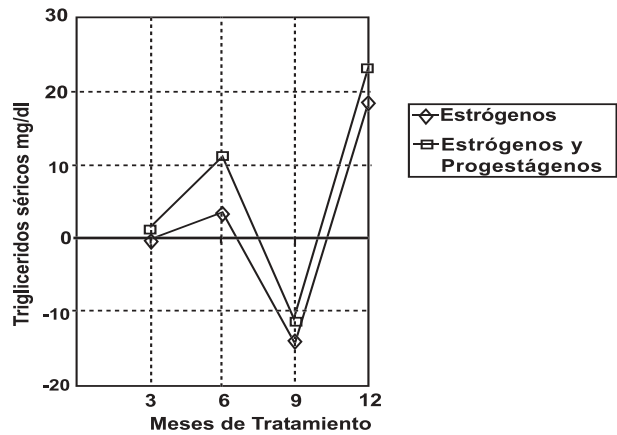


Figura 5b.

(\*): Comparados con el grupo control (0), y controlado por valor basal de triglicéridos, tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

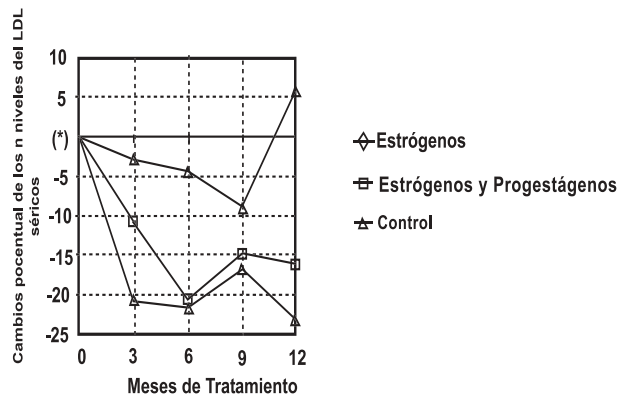


Figura 6a.

(\*): Valor inicial de LDL-colesterol para cada uno de los grupos, la prueba estadística empleada fue la "t" pareada.

TERAPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA

En la Figura 6b, se grafican los niveles de LDL-C en el grupo de menopáusicas diabéticas que recibieron terapia estrogénica de sustitución hormonal sola o combinada con AMP, en comparación con el grupo control, controlado por niveles basales de LDL-C, tipo de tratamiento hipoglicemiante y edad de las pacientes. A partir del primer trimestre se aprecia una disminución persistente del LDL-C en el grupo que recibió tratamiento, que varía entre un 10 y 42 mg/dl, siendo más acentuada en el último trimestre.

Los niveles basales, tanto en los grupos terapéuticos como control, no fueron significativamente diferentes.

El Cuadro 3, muestra los valores promedios y su desviación estándar de: colesterol total, HDL-C, LDL-C y triglicérido, obtenidos en cada uno de los trimestres, así como el nivel de significancia (p= 0,05), utilizando t de Student pareada y la relación de los grupos terapéuticos con sus valores basales de inicio. Con ambos tratamientos se observó una disminución de los niveles de colesterol total. Sin embargo, esta fue significativa (p < 0,05) a los 3, 6 y 12 meses en el grupo que recibió estrógenos solos, mientras en el subgrupo que recibió terapia combinada fue significativa en todos los 4 trimestres evaluados. Esto podría deberse al menor número de pacientes incluidos en el grupo que usó estrógenos solos.

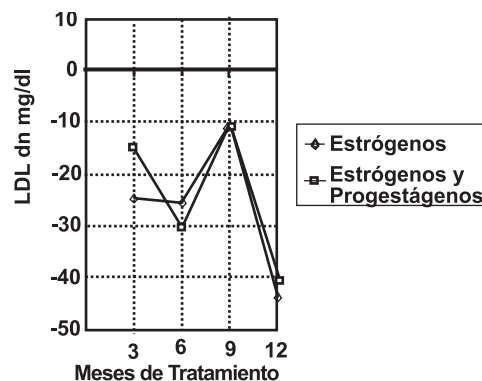


Figura 6b  
(\*): Comparados con el grupo control (0) y controlado por valor basal de LDL-C, tipo de tratamiento antidiabético y edad de las pacientes.

Los niveles circulantes de triglicérido mostraron, tanto en los grupos terapéuticos como en el grupo control, un moderado aumento que no fue significativo en ninguno de los trimestres evaluados. El análisis estadístico, realizado en las pacientes con hipertrigliceridemias basales, solas o combinadas con otras alteraciones lipídicas, tampoco mostró cambios significativos de los niveles de triglicérido durante el tratamiento, aunque se mantuvo una leve tendencia al aumento en todos los grupos, incluyendo el control.

Cuadro 3

Cambios en el metabolismo lipídico en pacientes diabéticas menopáusicas según tipo de tratamiento

Tto	Estrógenos conjugados				Estrógenos conjugados y medroxiprogesterona			
Meses	Colesterol sérico (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Colesterol sérico (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
0	236,90±34,29	210,82±140,3	33,73±9,38	164,5 ±36,55	216,59±50,1	187,75±99,11	34,12±7,89	149,53±44,88
Meses 3	199,45±45,5	191,61±108,7	36,4 ±13,16	130,5 ±41,42	200,52±49,7	178,64±81,8	35,31±9,4	133,49±43,17
Meses 6	193,73±40,0	217,82±143,3	39,7 ±10,7	129,0 ±43,9	191,14±49,0	205,48±117,68	37,44±9,2	118,75±44,5
Meses 9	216,45±35,10	202,54±109,2	37,2 ±12,5	137,0 ±42,04	198,38±51,66	185,8 ±79,5	36,57±8,03	127,5 ±49,5
Meses 12	212,36±38,2	233,72±136,9	40,8 ±13,9	126,42±37,92	195,65±47,14	211,1 ±141	37,24±9,8	125,34±43,1

(\*): Prueba de "t" pareada con un valor de p < 0,05 en relación al valor basal



La evaluación de los niveles de HDL-C, mostró un aumento que se hizo significativo estadísticamente a partir de los 6 meses de tratamiento y se mantuvo durante el resto del estudio.

Los niveles de LDL-C, se comportaron en forma similar al observado con el colesterol total, presentándose una disminución significativa a los 3, 6 y 12 meses en el grupo que recibió estrógenos solos, mientras en el que recibió terapia combinada fue significativa en los 4 trimestres evaluados.

La evaluación de la apolipoproteína AI, sérica, mostró un aumento significativo a partir del primer trimestre en los grupos tratados, con estrógenos solos o combinados, que se mantuvo por el resto de la evaluación. La apolipoproteína AII presentó una tendencia a aumentar en el grupo terapéutico, pero no fue significativa desde el punto de vista estadístico. La apolipoproteína B no mostró cambios significativos.

## DISCUSIÓN

Todas las pacientes incluidas en este estudio tenían alteraciones importantes del metabolismo glucídico, con niveles basales promedios de glicemia antes del ingreso, próximos a 180 mg/dl y niveles de glucohemoglobina de 11 mg%. Esta alteración crónica, es común encontrarla, en este grupo de pacientes, que asisten a centros populares de atención médica, debido a su bajo nivel socio-cultural, a ingresos económicos insuficientes para seguir una dieta y una terapia adecuada y a la poca seguridad social que se les ofrece.

A pesar de la descompensación en el metabolismo glucídico, la administración de estrógenos conjugados solos o combinados con acetato de medroxiprogesterona, al compararlos con los niveles antes del tratamiento y con los niveles del grupo control, produjeron una disminución discreta de los niveles séricos de glicemia y de glucohemoglobina que permaneció durante todo el seguimiento. Aunque esta disminución de la glicemia y de la glucohemoglobina no fue estadísticamente significativa, por la tendencia observada, existe la posibilidad de que se obtengan diferencias estadísticamente significativas, mediante la incorporación de un mayor número de pacientes, como ha sido observado en pacientes no diabéticos (31-33). Estos hallazgos son de gran importancia por cuanto a

pesar del temor que se ha tenido universalmente, de que los estrógenos y progestágenos puedan agravar aún más el metabolismo glucídico de estas pacientes, se puede concluir, que la terapia hormonal substitutiva, a las dosis indicadas en este estudio, tiene poca influencia sobre el metabolismo glucídico en la mujer diabética posmenopáusica. Es probable que este temor, haya sido el principal factor por el cual no se había investigado anteriormente el efecto de la terapia de reemplazo hormonal, en la mujer diabética posmenopáusica. Estudios previos realizados en pacientes posmenopáusicas no diabéticas (32-34), han reportado que los estrógenos conjugados equinos, administrados oralmente, solos o en combinación con progestágenos no derivados de la 19 nor-testosterona, a dosis similares a las usadas en esta investigación, o produjeron una mayor sensibilidad a la insulina, con una mayor tolerancia a la glicemia, o tuvieron poca influencia sobre el metabolismo glucídico. Estudios epidemiológicos (34,35), han demostrado que la prevalencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica en pacientes con DMNID, muestran una significativa relación lineal con el mayor grado de descompensación del metabolismo glucídico, considerándose éste, un importante factor de riesgo para mortalidad cardiovascular.

Debido a la buena tolerancia clínica y a la ausencia de un mayor número de complicaciones en el grupo de pacientes tratadas, podemos deducir, que una terapia substitutiva hormonal adecuada, no interferirá con un tratamiento dirigido a un buen control de la glicemia en las pacientes diabéticas posmenopáusicas; pudiendo inclusive actuar en forma sinérgica.

La terapia estrogénica sola o combinada, produjo una mejoría significativa en la mayoría de los parámetros estudiados del metabolismo lipídico, que se caracterizó por una disminución significativa del colesterol sérico total de aproximadamente -20 a -30 mg/dl; un aumento 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 a partir del primer trimestre, que varió entre -10 y -42 mg/dl y una discreta tendencia a un incremento no significativo, de los niveles de triglicérido tanto para los grupos terapéuticos como para el grupo control. Es importante resaltar que en el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia previa, ya sea, sola o acompañada de otras dislipidemias, se observó un comportamiento similar.

La apolipoproteína AI presentó un incremento

significativo similar al HDL-C y las apolipoproteínas AII y B no mostraron variaciones importantes. Estos resultados están acordes con los obtenidos por otros autores en mujeres no diabéticas posmenopáusicas (11,12,14-16,19,21,35-38) tratadas con terapia hormonal substitutiva.

Los hallazgos reportados en este trabajo, tienen mayor importancia por cuanto la mortalidad por infarto del miocardio además de ser 3 a 4 veces mayor en el paciente diabético (12,13), la mujer presenta un riesgo superior al hombre diabético (39,40). El HDL-C ha demostrado ser, un parámetro de predicción importante en mujeres normoglicémicas y especialmente en mujeres diabéticas, donde se ha reportado que la mortalidad por cardiopatía isquémica, tiene un riesgo relativo de 1,76 por cada 10 mg de disminución de HDL-C sérica (40).

Estos resultados abren nuevas posibilidades para la prevención y el tratamiento de las múltiples dolencias que aquejan al numeroso grupo de mujeres diabéticas posmenopáusicas, a las cuales les han sido negados los beneficios clínicos de la terapia hormonal substitutiva, por el temor de inducir una descompensación aún mayor del metabolismo glucídico.

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 adecuado, pudieran lograrse efectos beneficiosos más consistentes. Con ello se podría obtener un efecto protector similar a lo que ha sido reportado en mujeres menopáusicas no diabéticas, de al menos una reducción del 50% en la mortalidad por cardiopatía isquémica, evitando la morbilidad y la mortalidad prematura de estas pacientes, con una mejor calidad de vida, especialmente, para este grupo de enfermas, susceptibles a múltiples complicaciones clínicas, donde los estrógenos podrían tener un efecto beneficioso.

Este trabajo abre la posibilidad de usar la THS para prevenir el riesgo aumentado de mortalidad prematura por cardiopatía isquémica, que se presenta en la mujer menopáusica diabética y constituye un grave problema de salud. Se requiere una serie de proyectos de investigación dirigidos a analizar más profundamente los hallazgos encontrados.

## REFERENCIAS

1. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulindependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996;125(3):237-239.
2. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y. Diabetes mellitus and its vascular complications in a Japanese migrant on the island of Hawaii. *Diabetes Care* 1979;2:161-170.
3. Bennet PH, Rushforth NB, Miller M. Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians. *Recent Prog Horm Res* 1976;32:333-336.
4. Carrizales ME. Epidemiología de la diabetes mellitus. Memorias del IV curso "Joslin Diabetes Center". Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas: 1992:1-3.
5. 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.
6. Ito H, Harano Y, Suzuki M, Hattori Y, Takeuchi M, Imada H, Inoue J, et al. Risk factor analysis for macrovascular complications in non obese NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):19S-23S.
7. Gondon T, Castelli WP, Hjortland MC. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1977;87:393-397.
8. Horton ES. Non insulin dependent diabetes mellitus, the devastating disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;(Suppl:28):3S-11S.
9. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38(9):1061-1068.
10. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged finnish population. *Stroke* 1996;27(2):210-215.
11. Hammon de B, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:407-452.
12. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan ID. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women. Result from lipid research clinics. Program follow up study. *Circulation* 1987;75:1102-1109.
13. Kannel WB, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framinghans Study. *Am Int Med* 1976;85:77-81.
14. Ross RK, Mack TM, Arthur M. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1981;1:858-864.
15. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocar-

- dial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:312-317.
16. Corson SL. Impact of estrogen replacement therapy on cardiovascular risk. *J Reprod Med* 1989;34:729-746.
  17. Weiss NS, Ure CL, Ballar JH. Decreased risk of fracture of the hip and lower forearm with menopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980;303:1195-1198.
  18. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal estrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br Med J* 1988;297:519-522.
  19. Notelovitz M. Hormone replacement therapy in the prevention of cardiovascular disease. *Postgrad Med. A special report.* New York: McGraw-Hill, Inc, 1990:21-31.
  20. Luciano AA, De-Sousa MJ, Roy MP, Schoenfeld MJ, Nulsen JC, Halvorson CD. Evaluation of low-dose estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. A double-blind, prospective study of sequential versus continuous therapy. *J Reprod Med* 1993;38:207-214.
  21. Jensen J, Nilas I, Christansen C. Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:613-618.
  22. Palacios A. Endotelio y estrógenos. *Endotelio* 1996;1:8-17.
  23. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-363.
  24. Sullivan JM. Atherosclerosis and estrogen replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;(Suppl 39):785-355.
  25. Sullivan JM. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38(2):211-222.
  26. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipids values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992;69(3):176-178.
  27. Hirnoven E, Malkonen M, Anniven V. Effects of different progestins on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981;304:560-563.
  28. Burkman RT, Robinson C, Kruszon-Moran D. Lipid and lipoprotein changes with oral contraceptive use: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 1988;71:33-38.
  29. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirnoven E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994;84(6):987-995.
  30. Larosa JC. Metabolic effects of estrogens and progestins. *Fertil Steril* 1994;62(6)Suppl 2:140S-146S.
  31. Renard E, Bringer J, Jaffiol C. Sex steroid. Effects on the carbohydrate metabolism before and after menopause. *Presse Med* 1993;22(9):431-435.
  32. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low dose regimen of estrogen progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1534-1542.
  33. Yancey MK, Stone IK, Hannan CJ. Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogen. *Fertil Steril* 1990;54:778-782.
  34. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low dose regimen of estrogen progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1534-1542.
  35. Yancey MK, Stone IK, Hannan CJ. Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogen. *Fertil Steril* 1990;54:778-782.
  36. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI). *JAMA* 1995;18(3):199-208.
  37. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: What we know and what we need to know about their prevention. *Ann Intern Med* 1996;124:123-126.
  38. Castello-Braco C, Casals E, Sanllery C, Gonzalez-Merlo J, Iglesias X. Effects of ooforectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993;17(2):113-122.
  39. Brezinka V, Padmos I. Coronary heart disease risk factors. *Eur Heart J* 1994;15(11):1571-1584.
  40. Golschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Conh BA. Dyslipidemia and ischemic disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994;89(3):991-997.
- Agradecimientos: queremos agradecerles a la licenciadas Judith Gil, Celina Guerra, Gladys Trocet, Dulce Acosta y a la Dra. Gianina Sue por su valiosa colaboración en la realización de este trabajo. A los Drs. Oscar Agüero y José Terán por las correcciones finales del texto.