



# Diabetes y Climaterio

**Prof. Dra. Marina Inés Curriá**

**Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo**

**Nutrición y Diabetes HB**

**Profesora Adjunta Medicina II UCA**

**Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA Subsección HB**

**Directora del Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo UCA**



# Los 5 ejes de la clase



- Generalidades de Diabetes Mellitus
- Rol de las hormonas sexuales en el metabolismo hidrocarbonado
- Efecto de THR sobre homeostasis de glucosa
- Incidencia de diabetes y uso de THR
- Uso de THR en la mujer con diabetes tipo 1 y Tipo2

# Definición

*La **Diabetes Mellitus** es un grupo de enfermedades metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas: por hiperglucemia crónica, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas.*

(OMS 1999)

Resultando en hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.



# Diagnóstico de DM

- Síntomas de diabetes con **glucemia plasmática** mayor o igual a **200 mg/dl** (11.1 mmol/l) obtenida en cualquier momento del día.
- **Glucosa plasmática de ayuno** mayor o igual a **126 mg/dl** (7.0 mmol/l) en plasma venoso, confirmada en 2 oportunidades.
- Prueba de tolerancia oral con 75 g. de glucosa (PTOG-75): a los **120'** mayor o igual **200 mg/dl**.
- **HbA1C** mayor o igual a **6,5 %**.

# Clasificación etiológica de la DM

- **Diabetes tipo 1 (DM1):** las células  $\beta$  se destruyen y generan deficiencia de insulina.

A) Autoinmune B) Idiopática

- **Diabetes tipo 2:** déficit relativo de insulina con insulinoresistencia

- **Otros tipos específicos de Diabetes:**

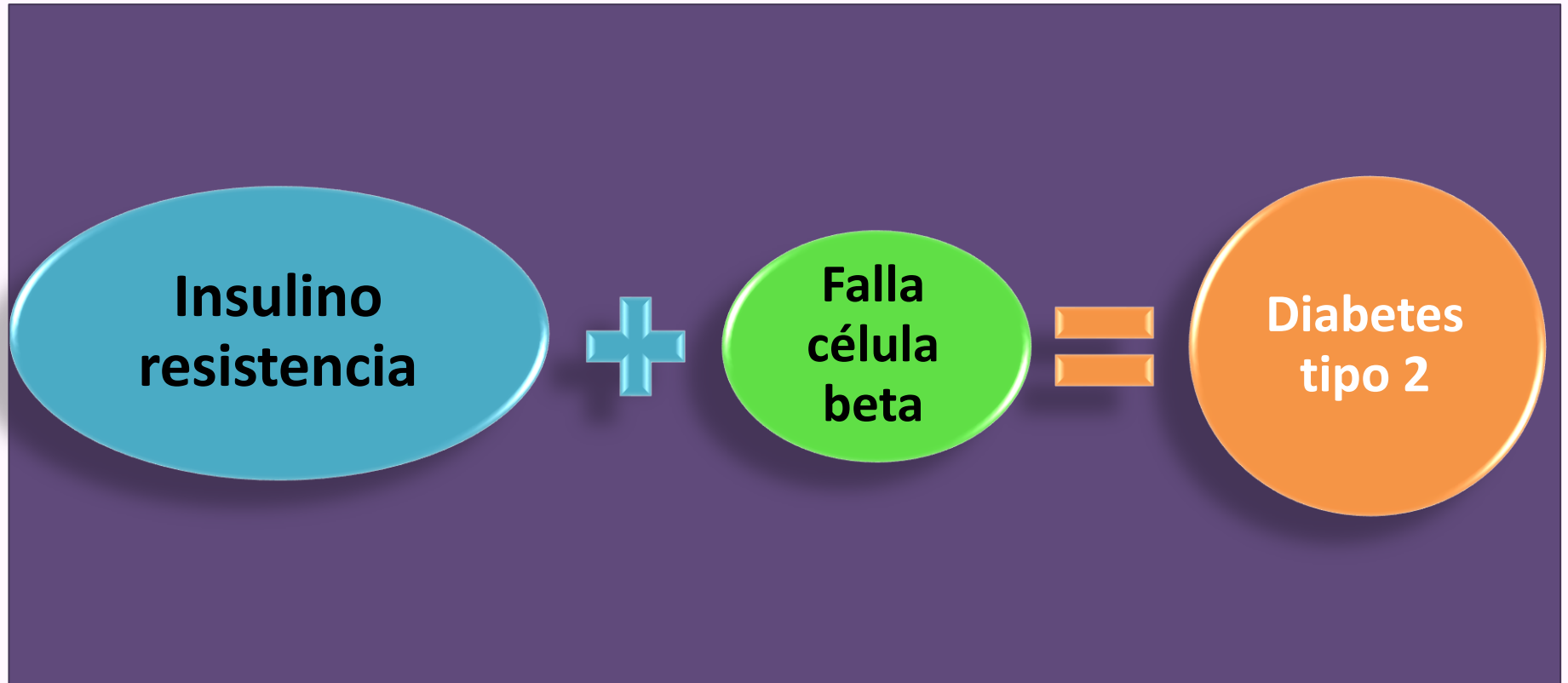
- Defectos genéticos en la función de la célula  $\beta$ .
- Defectos genéticos de la acción de la insulina.
- Enfermedades del páncreas exócrino.
- Endocrinopatías.
- Diabetes inducida por drogas o agentes químicos.
- Infecciones.
- Formas no comunes de diabetes inmunomediadas.
- Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con DM.

- **Diabetes gestacional (DMG):** es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable que comienza o se diagnostica durante el embarazo.

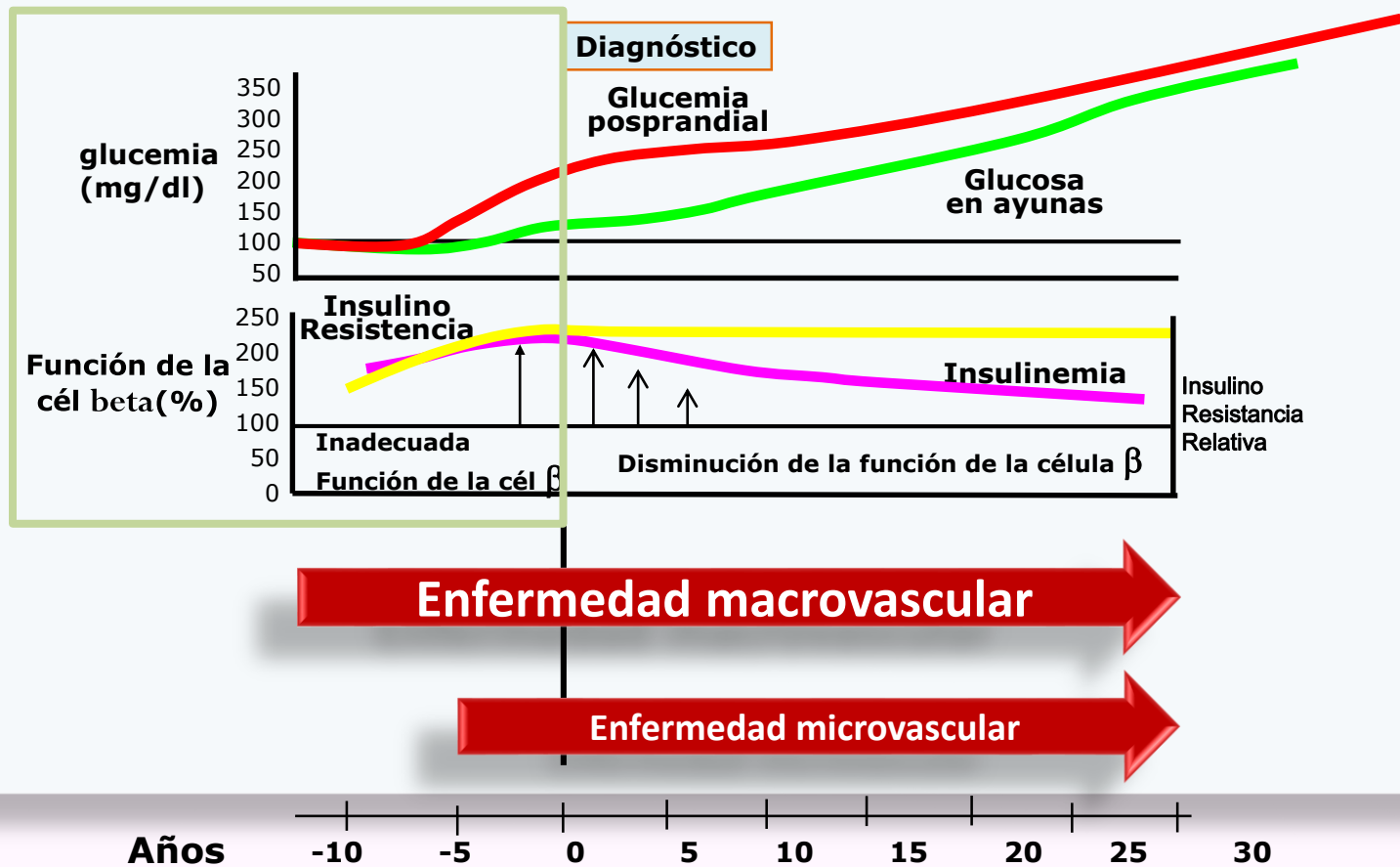
Report from ADA. Diabetes Care 1997; 7(20): 1183-1197.

Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO 1999.

# Patogenia de la Diabetes 2

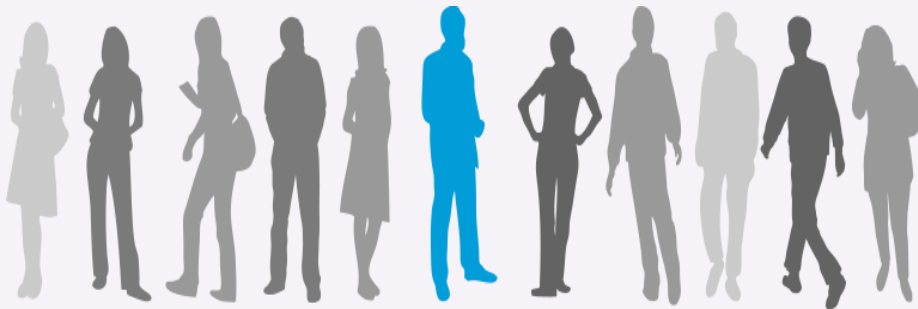


# Historia de la Diabetes 2



# Prevalencia de la diabetes (2015 y 2040)

2015



**Uno** de cada **11 adultos** tiene diabetes (415 millones)

**Hombres** con diabetes



2015 215,2 millones

**Mujeres** con diabetes

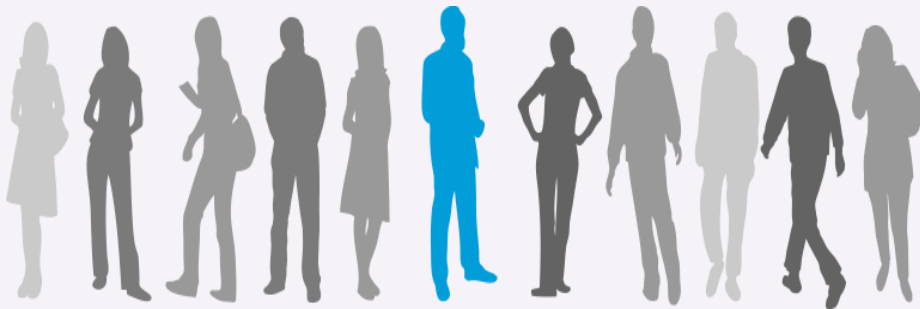


2015 199,5 millones



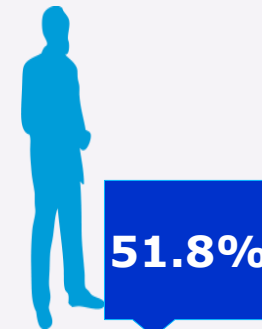
# Prevalencia de la diabetes (2015 y 2040)

2015



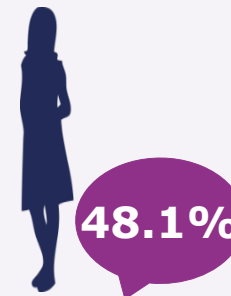
Uno de cada **11 adultos** tiene diabetes (415 millones)

**Hombres** con diabetes



2015 215,2 millones

**Mujeres** con diabetes



2015 199,5 millones

# Prevalencia de la diabetes (2015 y 2040)

**2015**



**Uno** de cada **11 adultos** tiene diabetes (415 millones)

**Hombres** con diabetes



2015 215,2 millones  
2040 328,4 millones

**2040**



**Uno** de cada **10 adultos** tendrá diabetes (642 millones)

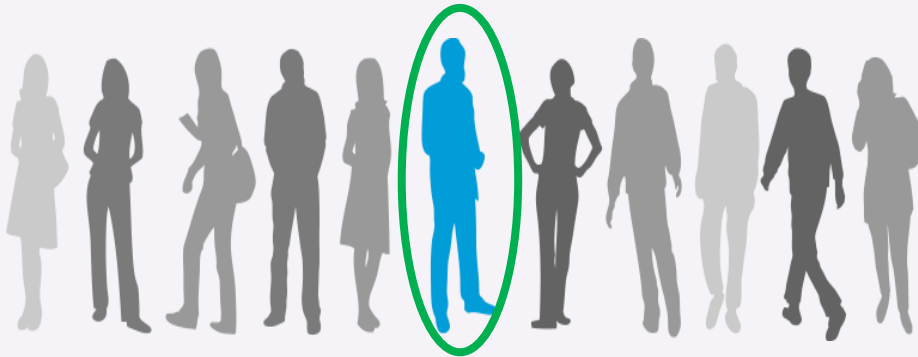
**Mujeres** con diabetes



2015 199,5 millones  
2040 313,3 millones

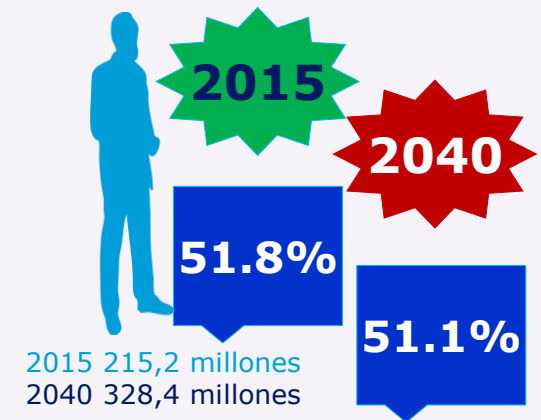
# Prevalencia de la diabetes (2015 y 2040)

2015



Uno de cada **11 adultos** tiene diabetes (415 millones)

**Hombres** con diabetes

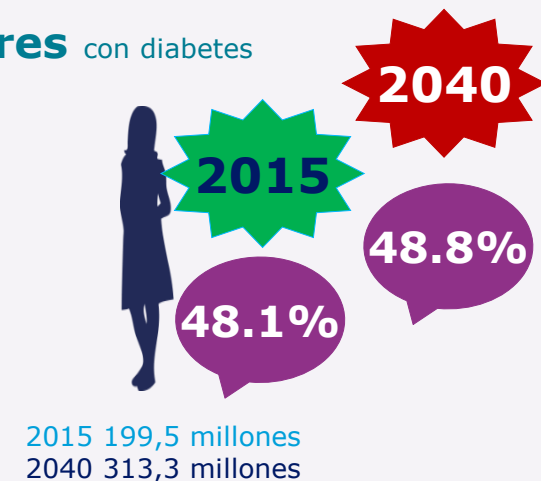


2040



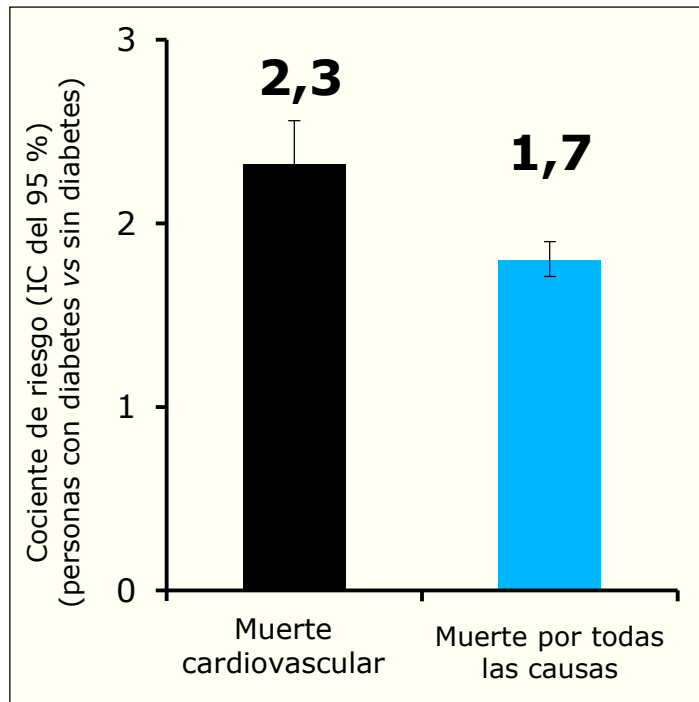
Uno de cada **10 adultos** tendrá diabetes (642 millones)

**Mujeres** con diabetes



# La enfermedad CV es la principal causa de muerte en las personas con diabetes

## Riesgo de mortalidad asociado a diabetes (n=820,900)<sup>1</sup>



IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cerebrovascular.

1. Seshasai SR *et al.* *N Engl J Med* 2011;364:829–841

# La enfermedad CV es la principal causa de muerte en las personas con diabetes

**Riesgo de mortalidad asociado a diabetes (n=820,900)<sup>1</sup>**



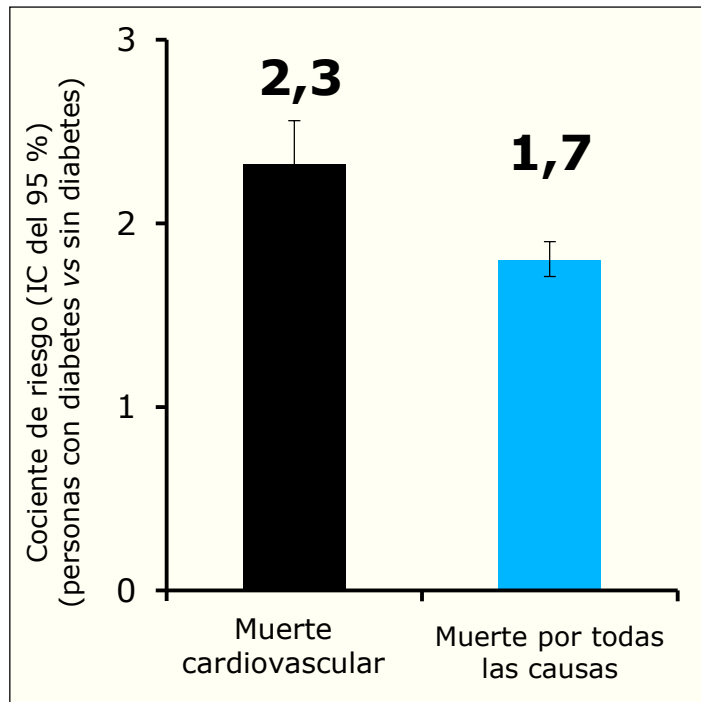
La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en más de dos tercios de la población con diabetes de 65 años de edad o más<sup>2</sup>

IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cerebrovascular.

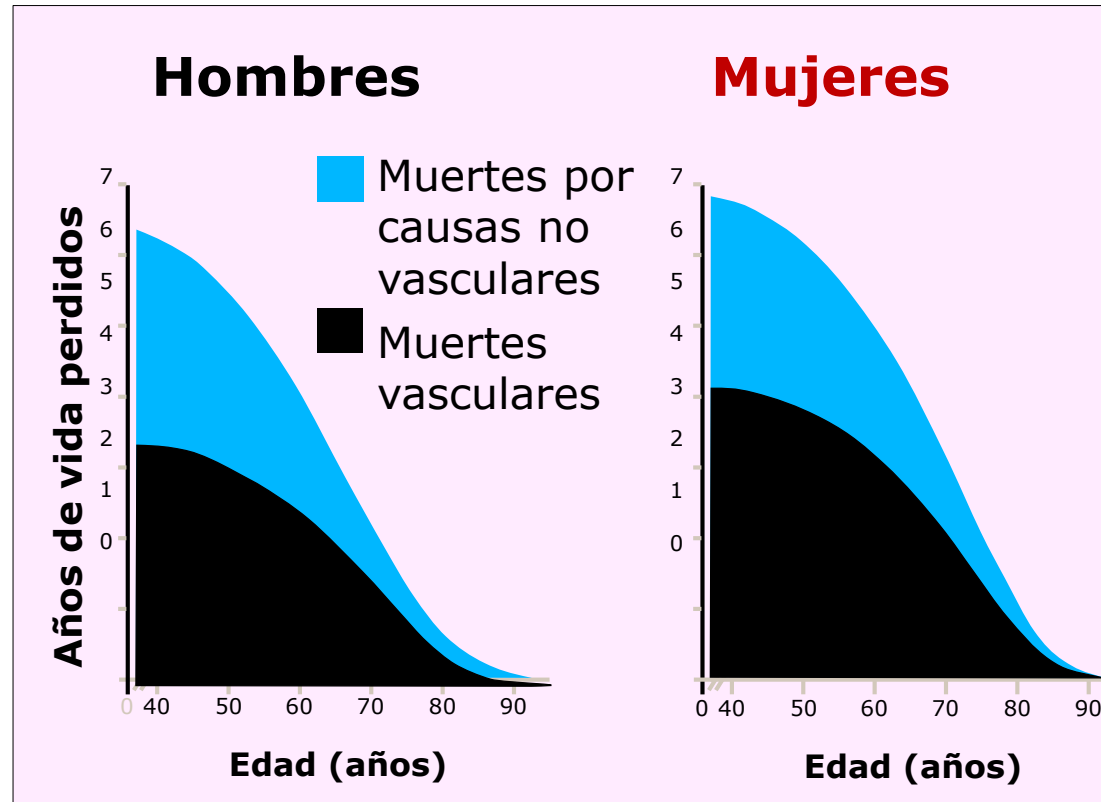
1. Seshasai SR *et al.* *N Engl J Med* 2011;364:829–841

# La enfermedad CV es la principal causa de muerte en las personas con diabetes

## Riesgo de mortalidad asociado a diabetes (n=820,900)<sup>1</sup>



## Años de vida perdidos en personas con diabetes\*<sup>1</sup>



\*Por lo general, la información sobre el tipo de diabetes (es decir, de tipo 1 o 2) no estaba disponible, si bien la edad de los pacientes sugieren que la mayoría tiene diabetes tipo 2.

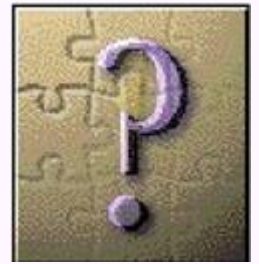
IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cerebrovascular.

1. Seshasai SR *et al.* *N Engl J Med* 2011;364:829–841; 2. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet 2011*. Disponible en: [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf); 3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>.

La aterosclerosis es mayor en el hombre que en la mujer, tendiendo a igualarse después de la menopausia, lo que se atribuye a la pérdida del efecto protector de los estrógenos.

Sin embargo, en la mujer premenopáusica con DM carece este efecto protector y la enfermedad cardiovascular es aún más frecuente que en los hombres con DM.

Brandenburg SL, et al. JG. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. Medical Clinics of North America 2003; 87: 955-969.



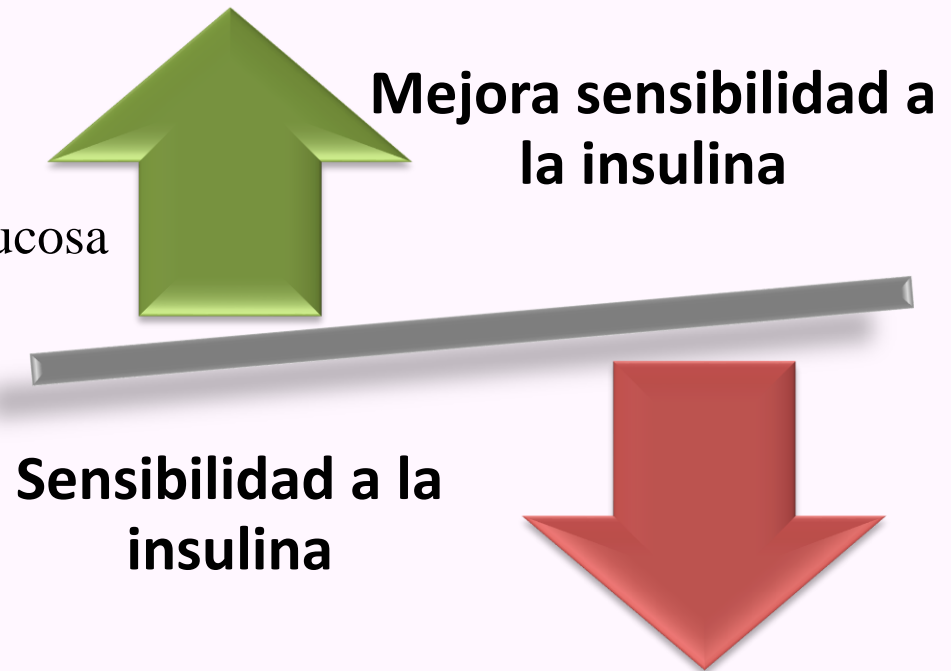
¿Qué rol juegan las hormonas sexuales en el metabolismo hidrocarbonado durante el ciclo reproductivo de la mujer ?



# Hormonas sexuales y y Metabolismo de HC

## 17 Beta estradiol

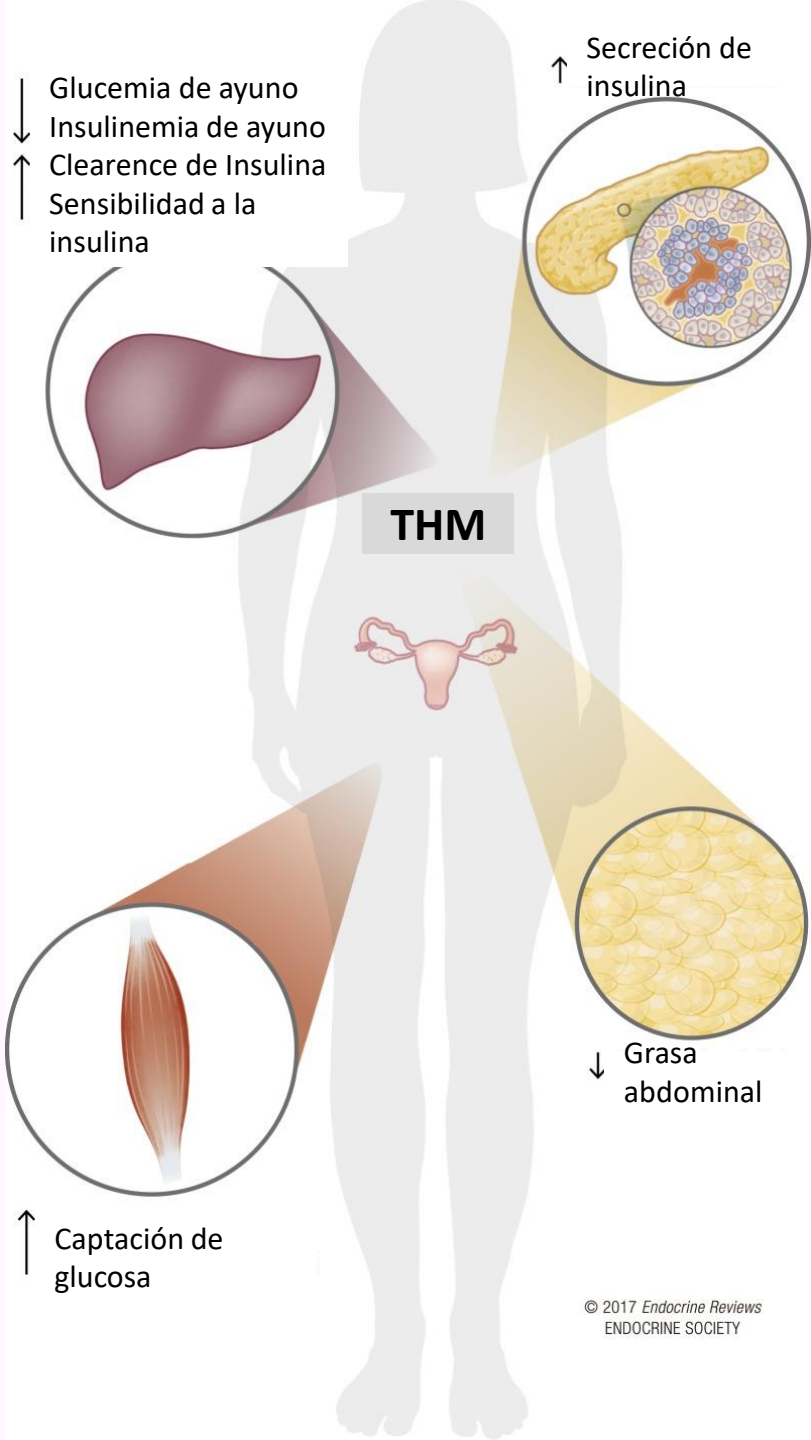
- ↑ SHBG ⇒ ↓ A libres
- ↑ Captación hepática de insulina
- ↓ Producción hepática de glucosa
- ↑ Respuesta pancreática de insulina a la glucosa



**Progesterona**



¿Cuál es el efecto de la THM sobre la homeostasis de la glucosa?



# Progestágenos y metabolismo

## Sobre sensibilidad a la Insulina

### GESTÁGENOS VIA ORAL

- ↓ sensibilidad a la insulina (peor cuanto más androgénico)
- ↓ clearance hepático de insulina (ideal ruta no oral)
- Los más deletéreos son: LNG, MAP y CPA

## Sobre Lípidos

- ↓ HDLc
- ↑ LDLc

Estos efectos deletéreos son mayores cuanto mayor actividad androgénica y se evitan con progesterona natural micronizada  
Todos los progestágenos tienen la ventaja de ↓ TG y ↓ VLDL  
(más cuanto mayor androgenicidad)



¿Qué resultados mostraron los Estudios HERS y WHI en la incidencia de diabetes?

# HERS y Diabetes

## HERS I

- 2029 mujeres del HERS con enfermedad cardiovascular previa y sin DM2 basal, desarrollaron:

6,2% rama THR

9,5 % rama placebo

p 0,006

**Reveló** reducción del 35% en la incidencia de DM2 en las mujeres asignadas a THR en comparación con placebo.

NNT 30: por cada 30 mujeres tratadas con THR por 4 años, se previno 1 caso de diabetes.

**The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)**

JAMA 2002; 288(1): 49-57

- **WHI E/P** reveló reducción del 21% en la incidencia de DM2 en las mujeres randomizadas a THR en comparación con placebo.
- **WHI E** mostró reducción de 12% en la incidencia de nuevos casos de DM2.

# HERS y WHI análisis posteriores .....

En HERS y WHI, un ajuste de asignación posterior al azar reveló que los efectos antidiabéticos de la THM eran independientes de la reducción del IMC, lo que sugiere que la THM tiene un impacto beneficioso directo sobre la homeostasis de la glucosa, independiente de la reducción de la masa grasa.



**Table 1. Effect of MHT on Type 2 Diabetes Risk**

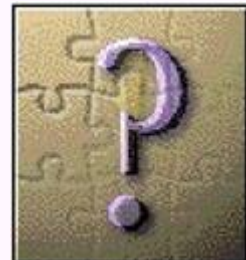
Name	Design	Population	Age (y)	Treatment Length	MHT	Technique	Effect <sup>a</sup>
<b>Women Without Diabetes</b>							
PEPI (2)	RCT	788	45–64	3 y	CE 0.625 mg ± progestin	FG, fasting insulin	IR ↓
HERS (3)	RCT	2029	67 ± 7	4.1 y	CE 0.625 mg/MPA 25 mg	Incident diabetes FG	Diabetes ↓ 35%
WHI (4, 5, 87)	RCT	15641	50–79	5.6 y	CE 0.625 mg/MPA 25 mg	Self-report	Diabetes ↓ 19%–21%
		10,739	50–79	7.1 y	CE 0.625 mg	Self-report	Diabetes ↓ 12%–14%
KEEPS (77)	RCT	727	42–58	4 y	CE 0.45 mg/ o-P4 200 mg	HOMA-IR	IR ↓
					t-E2 50 µg/ o-P4 200 mg	HOMA-IR	IR ↓ (ns)
Lobo (78)	RCT	745	40–65	1 y	CE 0.625 mg/MPA 25 mg	FG, OGTT	FG ↓, PG ↑
					CE 0.45 mg/MPA 15 mg	FG, OGTT	FG ↓, PG ↑
					CE 0.3 mg/MPA 15 mg	FG, OGTT	FG ↔, PG ↔
Hodis (79)	RCT	222	45+	2 y	o-E2 1 mg	HbA1c	HbA1c ↓ 2.4%
Salpeter (6)	Meta-analysis	33315	60 ± 6	0.15–5 y	Variable	HOMA-IR	IR ↓ 13%
	RCTs						Diabetes ↓ 30%
NHS (80)	OS	21028	30–55	12 y	Variable	Self report record	Diabetes ↓ 20%
E3N (81)	OS	63624	40–65	10 y	Variable	Self report record	Diabetes ↓ 25%
RBS (31)	OS	785	50–97	8 y	Variable	FG	FG ↓
Pentti (82)	OS	8483	52–62	5 y	Variable	Record	Diabetes ↓ 69%
Xu (83)	Meta-analysis	16807	49–70	5–12 y	Variable	HbA1c, FG	FG ↓, HbA1c ↓
<b>Women With Type 2 Diabetes</b>							
Friday (84)	RCT	25	50–77	8 wk	CE 0.625 mg	HbA1c	HbA1c ↓
						FG and	IR ↓

## **POSITION STATEMENT**

The 2012 Hormone Therapy Position Statement of  
The North American Menopause Society

Sin embargo hay evidencia insuficiente para recomendar THR en la prevención primaria de DM2 en mujeres pre o posmenopaúsicas.

Menopause 2012;19 (3):257-271



¿Hay riesgo con el uso THM en la mujer  
con diabetes?

➤ La relación entre la **THR y el control glucémico** no se ha investigado en la diabetes tipo 1, pero se ha demostrado una mejora en el control glucémico con el uso de la TRH en **mujeres con diabetes tipo 2.**

(Brussaard 1992)

➤ Los estudios más sólidos tienden a apoyar que el **tratamiento hormonal mejora el control glucémico.**

Revista de Endocrinología y Nutrición  
2006;14(3):191-195

➤ El estudio **WHI** mostró un aumento en los eventos de ECV: 30 a 37 casos por cada 10.000 mujeres tratadas.

➤ Estudios más recientes han sugerido que la **THR no causa un aumento en el riesgo de ECV** y puede tener un papel cardioprotector en mujeres más jóvenes en los primeros años posmenopáusicos (**Rossouw 2007**).

➤ *No está claro si este es el caso en mujeres con diabetes tipo 1.*

# CONSENSO FASGO 2016: "Estado actual del tratamiento en climaterio"

## Diabetes y TH

- La TH en las mujeres postmenopáusicas diabéticas, es controversial.
- La TH bajas dosis es más indicada que TH convencional para ♀ con alto RCV como para DBT II.
- De acuerdo a resultados de estudios, la TH ↓ incidencia de DBT II, mejora el control glucémico y mejora el perfil lipídico, el resultado varía de acuerdo al tipo, la dosis y la vía de administración.
- El tratamiento cardio-protectivo adjunto (estatinas, AAS) podría ser aconsejado en mujeres diabéticas con FR CV que requieran TH por su sintomatología VM severa.
- La sociedad internacional de menopausia (IMS), dice que existe inadecuada evidencia para recomendar la TH como indicador 1° en la prevención de DBT peri ó postmenopáusica.

# Importancia de la vía de administración

## «Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk»

Scarabin PY et al. (2003). *Lancet* 362 (9382): 428-32

- Se comparó el efecto de los estrógenos administrados oralmente y mediante parches transdérmicos (principalmente 17 beta-estradiol, el estrógeno "bioidéntico" humano)
- Se encontró que la ruta oral estaba asociada a un incremento triple del riesgo de enfermedad de coagulación venosa (tromboflebitis, tromboembolismo pulmonar), mientras que los parches transdérmicos no producían un riesgo excedente.

# Comparación de la vía transdérmica y oral

## E2 transdérmico

Exposición sistémica de E2



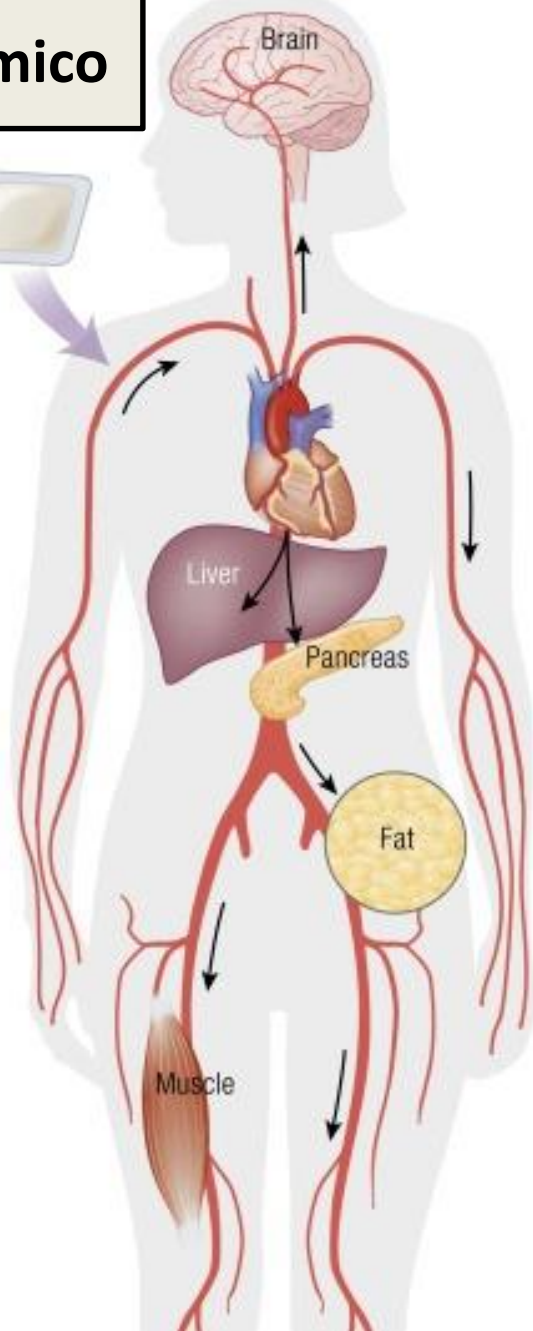
↓ E2 hepático

↓ Ó ≈ Tg

↓ LDL/HDL

≈ Factores coagulación e inflamatorios

↑ E2 circulante  
↑ Liberación de E2 a tejidos no hepáticos



## E2 oral

↑ E2 hepático

↑ Tg

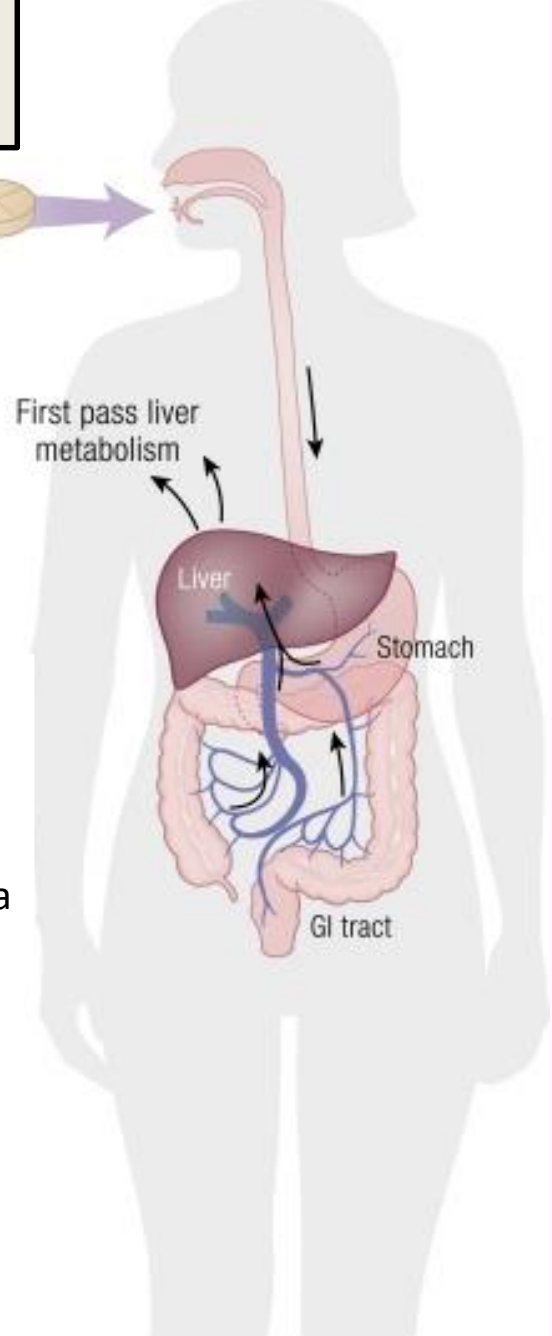
↓↓ LDL/HDL

Factores coagulación e inflamatorios  
↑  
Supresión de glucosa hepática  
↑ E1 circulante

↓ Liberación de E2 a tejidos no hepáticos



First pass liver metabolism





# Comparación de la vía transdérmica y oral

## E2 transdérmico

Exposición sistémica de E2



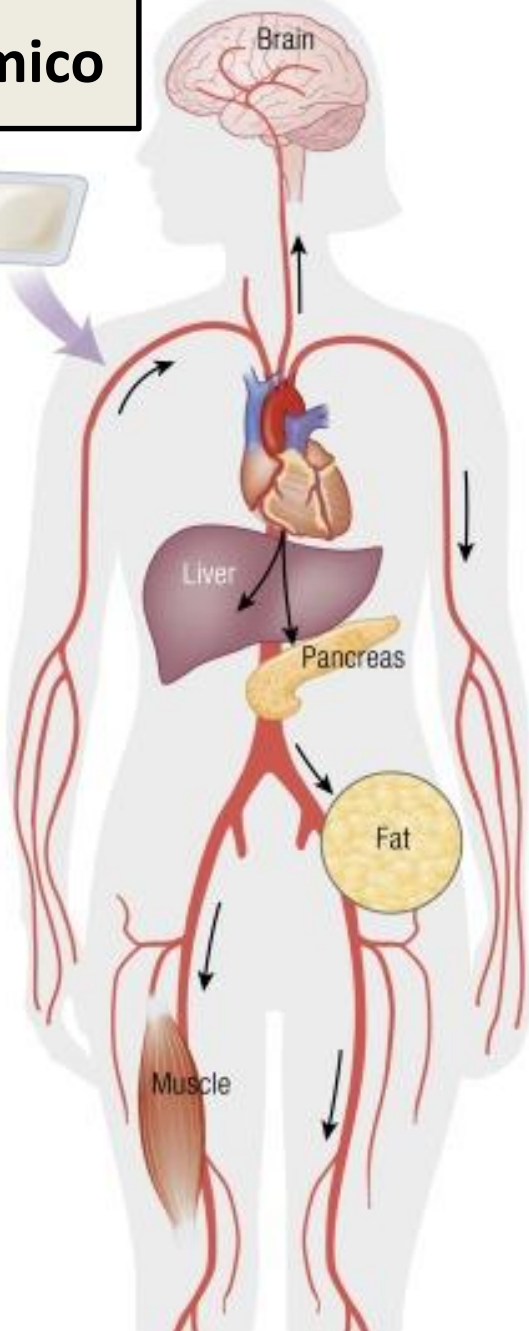
↓ E2 hepático

↓ Ó ≈ Tg

↓ LDL/HDL

≈ Factores coagulación e inflamatorios

↑ E2 circulante  
↑ Liberación de E2 a tejidos no hepáticos



## E2 oral

↑ E2 hepático

↑ Tg

↓↓ LDL/HDL

↑ Factores coagulación e inflamatorios

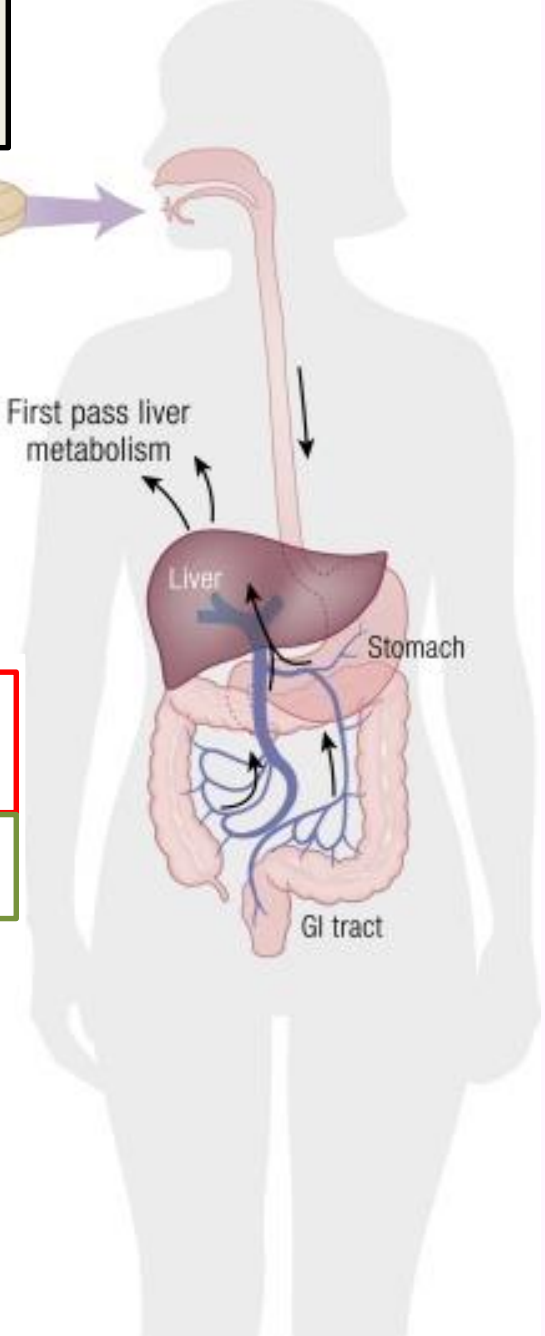
↑ Supresión de glucosa hepática

↑ E1 circulante

↓ Liberación de E2 a tejidos no hepáticos



First pass liver metabolism



# THM Contraindicaciones



- Mujer asintomática
- Enf cardiovascular no tratada:  
IAM, angina, insuficiencia cardíaca, Hip. Art.
- Sangrado genital de causa desconocida.
- Mayor de 60 años
- Tabaquista
- Ca de mama o endometrio sospechado o tratado.
- Porfiria cutánea tardía.

# Indicación de THR en tuforadas. Algoritmo AMS

Moderate-to-severe hot flashes and/or night sweats?<sup>a</sup>  
(and inadequate response to behavioral/lifestyle modifications)

No

Yes

Riesgo cardiovascular a 10 años  
(ACC/AHA Score de prevención de riesgo)

Años del inicio de la menopausia

	< 5 años	6 a 10 años	> 10 años
Bajo (< 5 %)	THR -OK	THR -OK	Evitar THR
Moderado (5 a 10 %)	THR -OK	THR -OK	Evitar THR
Severo (> 10 %)	Evitar THR	Evitar THR	Evitar THR

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society  
Vol. 22, No. 3, pp. 247/253

Continue low-dose paroxetine or other SSRIs/SNRIs.

Adjust dose or consider gabapentin, pregabalin, or clonidine.<sup>4j</sup>

DECISION ABOUT DURATION OF USE: continued moderate-to-severe symptoms; patient preference; weigh baseline risks of breast cancer,<sup>k</sup> CVD,<sup>h</sup> and osteoporosis.<sup>l</sup>

Muchas gracias

# Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo

Buenos Aires

