



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Risco de DM na pós-menopausa: a TH pode prevenir?

*Brhayan Decosta da Silva
Ismael Roque Pereira
Laércio Araújo
Juliana da Silva Uhlmann
Maria Celeste Osório Wender*

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade precoce em todo o mundo. Além disso, o diabetes está associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. Nas mulheres, com faixa etária, pós-menopausa, doenças cardiovasculares (IAM e AVC) são as principais causas de mortalidade (1).

A incidência de diabetes aumentou na maior parte do mundo, da década de 1960 ao início de 2000. (1) Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões de pessoas. Em 2020, estima-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos, eram diabéticos. O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, perdendo apenas para China, Índia, Paquistão e EUA, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos). Podendo chegar em 2030 a 21,5 milhões de brasileiros com DM2 (2).

Os efeitos genéticos e epigenéticos - como idade avançada, obesidade, fatores nutricionais e o estilo de vida sedentário - afetam o risco e as complicações do diabetes de maneiras diferentes em ambos os sexos. Os hormônios sexuais têm um grande impacto no metabolismo energético, composição corporal, função vascular e respostas inflamatórias. Assim, desequilíbrios endócrinos estão relacionados a traços cardiometabólicos desfavoráveis, com os observáveis em mulheres com excesso de andrógenos. Além disso, as mulheres têm maior risco cardiovascular, infarto do

miocárdio e mortalidade por acidente vascular cerebral do que os homens, em comparação com os indivíduos não diabéticos (3).

O DM 2 é caracterizado por hiperglicemia, resistência à insulina e deficiência relativa na secreção de insulina. Os fatores que influenciam na liberação e na responsividade da insulina incluem a heterogeneidade do estilo de vida e os fatores genéticos. Embora qualquer alteração anormal do nível de glicose aumente o risco de diabetes, os indivíduos mais propensos são aqueles com glicemia de jejum, tolerância à glicose ou hemoglobina glicada aumentados, os quais coincidem com as alterações causadas pelo período da pós-menopausa (3).

Neste trabalho, será discutido o efeito do TH sobre novos diagnósticos de DM 2 em mulheres. Buscando esclarecer os possíveis processos causadores de DM 2 em mulheres na pós-menopausa, os processos fisiológicos da glicose e a possibilidade da menopausa ser um fator de risco do diabetes, além de elucidar os mecanismos da terapia hormonal na pós-menopausa que poderiam auxiliar na homeostase da glicose.

Relação da menopausa com a fisiologia da glicose

As células endócrinas secretam seus respectivos hormônios em resposta a sinais externos, como ingestão de nutrientes ou estresse, por meio de vias de sinalização humoral, neural e hormonal. Por meio de seus vários hormônios, particularmente glucagon e insulina, o pâncreas mantém os níveis de glicose no sangue dentro de uma faixa muito estreita. Esta preservação é conseguida pelas ações opostas e equilibradas do glucagon e insulina, conhecida como homeostase da glicose (4).

Nas células β pancreáticas, o principal estímulo para a liberação de insulina são níveis elevados de glicose no sangue após uma refeição. A glicose no sangue circulante é captada pelo transportador facilitador de glicose GLUT2, que está localizado na superfície das células β . Esse processo faz parte de um mecanismo inicial que levará à despolarização da célula β e à consequente secreção de insulina, que, via receptores específicos,

causará reações modificadoras do metabolismo em células alvo, principalmente via GLUT4, levando, entre outros desfechos, à diminuição da glicemia (4).

Como a insulina desempenha um papel fundamental na entrada de glicose nas células, qualquer distúrbio na transdução do sinal da insulina está associado à hiperglicemia devido à incapacidade das células para absorver a glicose, levando à resistência insulínica (5).

Estudos em modelos animais inferem que a diminuição da ação de 17β -estradiol (E2) via receptor de estrogênio α (ER- α) poderia ser o mecanismo responsável tanto pela resistência à insulina quanto pela perda de função de células β do pâncreas após a menopausa, estabelecendo umnexo causal entre hipoestrogenismo e risco aumentado de diabetes mellitus (6).

Estudos sobre os efeitos da menopausa na secreção de insulina em mulheres são escassos. Sugere-se que a menopausa promova uma disfunção das células β do pâncreas, levando a uma diminuição da secreção de insulina (7). No entanto, como a depuração da insulina hepática está diminuída em mulheres na pós-menopausa, as concentrações de insulina circulante durante um teste de glicose permanecem inalteradas em comparação com as mulheres na pré-menopausa. Isso sugere que a menopausa altera as células β de maneiras que não são detectadas pela medição clínica dos níveis de glicose e insulina e são reveladas apenas durante o teste dinâmico e usando medições de peptídeo C (8).

Em modelos animais, podemos inferir uma relação da menopausa na predisposição à resistência à insulina (6). As observações em modelos genéticos de camundongos são consistentes com o conceito de que a diminuição da ação de E2 via ER- α é o mecanismo predominante que produz resistência à insulina após a menopausa. No músculo esquelético, a diminuição da ação do ER- α pode alterar a fissão mitocondrial, diminuindo a oxidação dos ácidos graxos mitocondriais e o consumo de oxigênio e resultando em estresse oxidativo e resistência à insulina. No fígado, a diminuição da ativação de ER- α permite que a hiperinsulinemia (derivada da resistência à insulina muscular)

promova a deposição de triglicerídeos no fígado e não suprima a exportação de triglicerídeos do fígado, o que resulta em esteatose hepática e resistência à insulina. Por fim, a diminuição da ação do ER- α em macrófagos e tecido adiposo também contribui para a inflamação, resistência à insulina e aterosclerose (6,8).

Em roedores, a menopausa cirúrgica por ooforectomia prejudica a secreção de insulina no pâncreas. Em vários modelos de roedores com defeitos genéticos que afetam principalmente as células β do pâncreas, a ooforectomia agrava a perda de função das células beta ou mesmo precipita sua falha. Em mulheres na pós-menopausa, a diminuição da ação de E2 via ER- α e ER- α prejudica a sobrevivência e a secreção das células β do pâncreas, respectivamente (6).

A glicotoxicidade, a lipotoxicidade e a inflamação sistêmica são ativas na diabetogênese. A resistência à insulina é induzida pelo aumento de ácidos graxos livres circulantes e citocinas pró-inflamatórias secretadas pelas células adiposas viscerais inflamadas e em decomposição densamente compactadas. Trabalhando por meio de seus respectivos receptores, esses fatores, entre outras influências celulares diversas, alteram a ativação baseada na quinase do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), resultando na inibição do receptor de superfície celular de insulina. Na pré-menopausa, esses processos são abatidos um pouco pela influência positiva do estrogênio na dinâmica da glicose e na homeostase energética (consumo e gasto de energia) no fígado, cérebro e músculos, mas são perdidos na pós-menopausa (9).

O exposto acima aponta para piora do metabolismo da glicose após a menopausa, devido ao hipoestrogenismo. Entretanto, dada a relevância da função das células β pancreáticas na regulação do metabolismo da glicose e na prevenção do diabetes, mesmo no contexto de resistência à insulina, ainda são necessários mais trabalhos para esclarecer o impacto da menopausa na função das células β pancreáticas nas mulheres. As alterações na depuração da insulina e no metabolismo tornam essa avaliação particularmente difícil de interpretar.

Relação da menopausa e risco de diabetes mellitus

De acordo com o relatório National Diabetes Statistics do CDC (2017), 11,7% de todas as mulheres nos Estados Unidos com mais de 20 anos foram diagnosticadas com DM2 e outros 3,1% são portadores de doença não diagnosticada (10). O aumento da resistência à insulina e da hipersecreção de células reativas de insulina, combinadas com complicações macro e microvasculares, começam tão cedo quanto 10 anos antes do diagnóstico formal, sendo quase 20 vezes maior em mulheres com mais de 60 anos. De fato, o aumento no DM2 atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo.

A união da fisiologia da menopausa com a análise fisiopatológica do DM2 exterioriza ao menos, em tese, alguns prováveis fatores de risco como o aumento relativo da androgenicidade, da adiposidade, da resistência à insulina, dos distúrbios do sono e da depressão (11). Todavia, vários estudos observacionais apresentaram resultados que foram em direção oposta para estabelecer essa relação da menopausa natural (ou sem intervenção) com o risco em desenvolver DM2. STUENKEL (12) elenca alguns estudos principais nesse sentido, o estudo de coorte europeu EPIC-InterAct, cinco estudos longitudinais e quatro outros estudos transversais. Todos esses estudos não estabeleceram a associação entre menopausa natural e aumento de risco em desenvolver DM2.

Por outro lado, quando a menopausa advém de uma intervenção, como uma ooforectomia, essa conexão com o risco para DM2 é melhor evidenciada. Existem alguns estudos com resultados convergentes nesse aspecto, sendo dois principais, de acordo com STUENKEL (12): o Rancho Bernardo e o NHEFS (o National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study).

O efeito positivo da reposição de estrogênio na insulina e na dinâmica da glicose foi validado no estudo conhecido como HERS (13) estudo secundário de prevenção de CHD, que mostrou que após um período de acompanhamento de 4 anos, as não diabéticas entre este grupo de mulheres mais velhas com carga

metabólica (50% tinham um IM anterior) tinham menos risco de DM2 diagnosticado recentemente quando em uso de TH (6,2% em TH versus 9,5% em placebo).

Consistente com a importância do E2 endógeno na redução do risco de diabetes em mulheres, o estudo EPIC-InterAct (14), um estudo de coorte prospectivo com acompanhamento de 11 anos, concluiu que a menopausa precoce, que leva à deficiência prolongada de E2, está associada a um maior risco de DM 2. Em consonância com esses achados, mais recentemente, o Estudo de Rotterdam (15), um estudo de coorte prospectivo de base populacional com acompanhamento de mais de 9 anos, também concluiu que o início precoce da menopausa natural é um marcador independente para DM 2 em mulheres pós-menopáusicas.

Dessa forma, a função ovariana parece exercer um papel fundamental para o controle glicêmico tendo em vista que a sua retirada cirúrgica favorece risco para DM2 (12). Isso é explicado em parte pelo papel primordial dos estrogênios na proteção contra o desenvolvimento da obesidade visceral e de doenças metabólicas. Os hormônios ovarianos são, portanto, importantes reguladores de vários processos metabólicos, inclusive o de glicose e lipídios (16).

Estudos do efeito da terapia hormonal na menopausa sobre os riscos de Diabetes Mellitus

Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. (17)

O Women's Health Initiative (WHI) foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos com objetivo primário de avaliar o efeito da TH sobre prevenção primária de DCV. A publicação que discutiremos focou sobre os efeitos do estrogênio mais progestagênio na incidência de diabetes e resistência à insulina em mulheres pós-menopausa.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de estrogênios equinos conjugados (EEC) de

0,625 mg diários mais 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona (AMP) ou placebo durante 5,6 anos de acompanhamento. As participantes foram 15.641 mulheres pós-menopáusicas inscritas no Women's Health Initiative Hormone Trial, sendo selecionadas em 40 centros clínicos nos EUA. Essas mulheres tinham entre 50 e 79 anos, idade média de 63, e tinham útero intacto.

Todas as mulheres tiveram sangue coletado após um jejum noturno de 8 horas no início do estudo, na primeira visita anual e no terceiro ano. Foram selecionadas aleatoriamente e analisadas 8,6% das amostras de soro em todas as coletas após o início do estudo para glicose, insulina, lipoproteínas e resistência à insulina. O diabetes incidente foi definido como um novo diagnóstico de diabetes referido por um médico, com subsequente tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina.

Quanto aos resultados encontrados no estudo, a incidência cumulativa de diabetes tratada foi de 3,5% no grupo de terapia hormonal e 4,2% no grupo de placebo (razão de risco 0,79, IC de 95% 0,67-0,93, $p = 0,004$). Houve pouca mudança na razão de risco após o ajuste para mudanças no IMC e circunferência da cintura. Durante o primeiro ano de acompanhamento, as mudanças na glicose em jejum e na insulina indicaram uma queda significativa na resistência à insulina em mulheres com TH em comparação com as do grupo placebo (ano 1 até a linha de base diferença entre os grupos - $0,22 \pm 0,10$, $p = 0,03$).

Os resultados mostram que o tratamento com estrogênio mais progestagênio combinados resultou em uma menor incidência de tratamento autorrelatado para diabetes em mulheres predominantemente saudáveis, mostrando uma diminuição pequena, mas significativa, na glicose de jejum ($0,12$ mmol / l) e insulina em jejum ($0,65$ mU / l) após 1 ano de estrogênio mais progestagênio em comparação com o placebo, sendo também constatada uma diminuição pequena, mas significativa, da resistência à insulina nesse grupo.

Embora as mudanças na glicose e na insulina observadas no estudo em um ano tenham sido pequenas, juntas, elas representam uma diminuição significativa na resistência à insulina

estimada. No entanto, em 3 anos, a diferença de glicose era muito menor e não significativa, enquanto a diferença de HOMA-IR era de magnitude semelhante, mas com significância limítrofe. A menor adesão no terceiro ano parece explicar esses achados (neste ano, 37% das mulheres foram consideradas não aderentes ao tratamento por consumirem menos de 80% dos comprimidos).

Os resultados sugerem que a resistência à insulina mais baixa pode ter sido responsável pela menor incidência de diabetes observada nas mulheres que receberam tratamento ativo; contudo é necessária uma investigação mais aprofundada deste e de outros mecanismos potenciais.

Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (13)

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da terapia hormonal no nível de glicose em jejum e na incidência de diabetes. Para determinar o efeito da terapia hormonal no diabetes subsequente, foram analisados os dados do Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS), no qual 2.763 mulheres na pós-menopausa com doença coronariana documentada (CHD) foram aleatoriamente designadas para terapia diária de estrogênio mais progestagênio ou ao placebo. Foi avaliado o efeito da terapia hormonal sobre os níveis de glicose em jejum e diabetes incidente ao longo de 4 anos de acompanhamento.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de EEC de 0,625 mg diários mais 2,5 mg de AMP. As participantes foram 2763 mulheres na pós-menopausa com doença coronariana. O acompanhamento foi por 4,1 anos e a seleção foi realizada em 20 centros clínicos nos EUA. No início do estudo, 734 mulheres tinham diabetes, 218 mulheres tinham glicose de jejum alterada e 1811 mulheres eram normoglicêmicas; as 2.029 mulheres sem diabetes foram acompanhadas por diabetes incidente.

No início do estudo, no primeiro ano e na visita final, as participantes dosaram os níveis de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-LDH, triglicerídeos e lipoproteínas. A adesão ao medicamento do estudo foi reavaliada em cada visita (4/4 meses).

Quanto aos resultados encontrados no estudo, os níveis de glicose em jejum aumentaram significativamente entre mulheres em uso de placebo, mas não mudou entre as mulheres recebendo TH. A incidência de diabetes foi de 6,2% no grupo TH e 9,5% no grupo de placebo (risco relativo, 0,65 [IC 95%, 0,48 a 0,89]; P 0,006). O número necessário para tratar e para prevenir um caso de diabetes foi de 30 (CI, 18 a 103). Mudanças no peso e na circunferência da cintura não mediram esse efeito.

Os resultados mostraram que mulheres randomizadas para TH tiveram um risco 35% menor de diabetes do que as do grupo placebo. Esta redução no risco foi principalmente devido ao fato de que as mulheres no grupo de terapia hormonal mantiveram um nível de glicose em jejum mais baixo do que as mulheres no grupo de placebo, podendo-se inferir que a terapia hormonal evitou o aumento nos valores de glicose em jejum que foi observado no grupo de placebo ao longo do tempo.

The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial (18)

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos e publicado na revista "Diabetologia" em 2006. Em 2004, o ensaio clínico Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial (9) publicou resultados que demonstravam que a combinação de EEC e AMP demonstrara um efeito protetor na incidência de diabetes tipo 2. O objetivo deste estudo que discutiremos foi determinar o efeito do EEC isolado na incidência de diabetes mellitus em mulheres na pós-menopausa analisando os resultados do ensaio de estrogênio isolado da Women's Health Initiative.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de EEC 0,625 mg diários (n:4.806) ou placebo (n:4.906). As participantes foram 10.739 mulheres pós-menopáusicas inscritas no Women's Health Initiative Hormone Trial, entre 50-79 anos, submetidas à histerectomia foram recrutadas em 40 centros clínicos nos EUA.

Todas as mulheres tiveram sangue coletado após um jejum noturno de 8 horas no início do estudo, na primeira visita anual, no terceiro ano e no sexto ano. Foram selecionadas aleatoriamente e analisadas 8,6% das amostras de soro em todas as coletas após o início do estudo para glicose, insulina, lipoproteínas e resistência à insulina. Acompanhamento para eventos clínicos ocorridos a cada 6 meses. Durante as visitas clínicas anuais necessárias, medidas antropométricas e de pressão arterial foram repetidas, e a adesão ao medicamento em estudo foi avaliada por contagem de comprimidos. O diabetes incidente foi definido como um novo diagnóstico de diabetes referido por um médico, com subsequente tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina.

Em relação aos resultados encontrados no estudo, a incidência cumulativa de diabetes tratada foi de 8,3% no grupo de estrogênio isolado e 9,3% no grupo de placebo (taxa de risco de 0,88, IC de 95% 0,77-1,01, $p = 0,072$). Durante o primeiro ano de acompanhamento, foi observada uma queda significativa na resistência à insulina (avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina) em mulheres tratadas ativamente em comparação com os indivíduos de controle (linha de base do ano 1 entre os grupos -0,53). No entanto, não houve diferença estatística na resistência à insulina no acompanhamento de 3 ou 6 anos.

Os resultados sugerem que o EEC isolado administrado a mulheres na pós-menopausa pode proteger contra o desenvolvimento de diabetes, embora se deva considerar que a diferença na incidência não tenha alcançado significância estatística nominal, HR de 0,88 (IC 95% 0,77-1,01). O efeito foi menor que o visto com EEC+AMP no estudo WHI (HR = 0,79, IC 95% 0,67-0,93) (9) e menor do que visto no HERS (HR = 0,65, IC 95% 0,48-0,89) (6).

The effect of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in postmenopausal women (19)

O estudo é uma meta-análise publicada em 2006 na revista "Diabetes Obesity and Metabolism". Foram incluídos na análise ensaios clínicos randomizados em mulheres na pós-menopausa que compararam uso de TH versus placebo ou não uso de TH, com duração maior que oito semanas e que forneceram dados sobre a massa corporal magra, circunferência da cintura, gordura abdominal, glicose de jejum, insulina de jejum, diabetes recente, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicerídeo, lipoproteína, pressão arterial, inibidor do plasminogênio, E-selectina, fibrinogênio, proteína C ou proteína S. Foram buscados bancos de dados como MEDLINE, CINAHL Cochrane e EMBASE, com datas de abril de 1996 a outubro de 2004.

De iniciais 1772 ECR, sendo 260 deles sobre o efeito do TH nos componentes metabólicos em mulheres pós-menopausa. Destes 260 ECR, 107 atenderam os critérios de seleção. A soma total de participantes foi de 33.315, com duração média de acompanhamento de 1,5 anos. A randomização respeitou a regularidade entre os grupos. O grupo tratado recebeu EEC, estrogênios esterificados orais ou E2 17 beta via transdérmica, isolados ou em combinação com um progestogênio. Os grupos de controle receberam placebo, suplementação de cálcio ou nenhum tratamento.

Os resultados encontrados no grupo tratado mostraram que TH em mulheres sem diabetes aumentou a massa magra (3,3%), reduziu a circunferência da cintura (0,8%), a resistência à insulina calculada através do HOMA-IR em 12,9%, e também reduziu a glicose de jejum em 2,5% e a insulina de jejum em 9,3%. Em mulheres com diabetes, TH teve efeito benéfico pois reduziu a glicose de jejum (11,5%), insulina de jejum em 20,2% e o HOMA-IR (35,8%). Houve, também, redução da relação colesterol-LDL/HDL em 15,7%, pressão arterial média em 1,7%, fibrinogênio 5,5%, lipoproteína 25,0% e inibidor do plasminogênio-1 em 25,1%. As mulheres, em uso da via oral obtiveram benefícios maiores que as mulheres usuárias de TH transdérmica.

A TH em mulheres pós-menopausa interfere nos fatores de risco causadores de doenças cardiovasculares. No entanto, há variações de acordo com a via de administração (via oral ou

transdérmica). De forma geral, o estrogênio oral tem uma relação com o aumento de risco cardiovascular e trombótico (mesmo com maiores efeitos benéficos que agentes transdérmicos na resistência insulínica). A via oral está relacionada a aumento do PCR (fator de risco para eventos aterotrombóticos), aumento dos níveis de triglicédeos (relacionados a obesidade e diabetes), redução nos níveis de proteína S (outro fator aterotrombótico).

The timing of treatment with estradiol after menopause can determine benefits or harm to insulin action (20)

O estudo refere-se a um ensaio clínico randomizado cruzado e controlado por placebo, publicado em 2015 no "The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism". O objetivo do estudo foi avaliar a hipótese de existir um determinante temporal na eficácia dos benefícios e riscos da TH na pós-menopausa.

O ECR estudou 46 mulheres na pós-menopausa, com idades entre 45 a 70 anos, com menos de 6 anos após a menopausa (n=22) ou 10 anos após o período menopáusicos (n=24). Nenhuma das participantes usaram TH antes do estudo, não eram obesas, não fumavam e praticavam atividade física moderada. Eram excluídas do estudo se tivessem: diabetes, hipertensão arterial sistólica não controlada, grave hipertrigliceridemia, contra-indicações ao estrogênio ou uso de medicamentos hipoglicemiantes ou sensibilizantes à insulina.

O estudo utilizou um desenho de medida repetida de dois grupos (mulheres com menopausa precoce x mulheres com menopausa tardia) e (estrogênio vs placebo/controle). A análise de gordura total e massa livre de gordura foram obtidas através de radiografia de dupla energia (DEXA), tomografia computadorizada do abdome e de região femoral. As pacientes foram orientadas a manter seu peso estável. Fizeram uma dieta para manter o peso contendo pelo menos 150 g de carboidratos por dia, durante 3 dias antes do teste oral de tolerância à glicose. Os testes orais de tolerância à glicose foram realizados pela manhã, após um jejum noturno de 12 horas. As amostras de sangue venoso foram obtidas antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após a carga de glicose para avaliar a glicose e insulina plasmática.

No início da TH, os grupos não se diferenciavam em relação a concentrações de glicose em jejum e insulina, nem a ação glicorreclatória da insulina. Entretanto, houve aumento da concentração de ácidos graxos livres e ação da insulina anti lipolítica em mulheres com menopausa tardia. A TH transdérmica por 1 semana aumentou o estradiol fisiológico e a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) sérica em comparação com o placebo. O tratamento aumentou significativamente a leptina sérica e tendeu a diminuir o glicerol basal, mas não alterou a glicose de jejum ou a insulina. A mudança mediada pelo estradiol no descarte de glicose foi inversamente relacionada ao tempo desde o início da menopausa.

O ECR demonstrou que a ação do estradiol na eliminação da glicose estimulada por insulina foi dependente do tempo de pós-menopausa até o uso da TH. Houve benefício em mulheres com pós-menopausa inicial (≤ 6 anos) em comparação com o efeito prejudicial em mulheres na pós-menopausa tardia (≥ 10 anos). Entretanto, as análises encontradas no artigo não servem para apoiar a terapia hormonal na prevenção de diabetes, e sim melhorar a compreensão de como o tempo de pós-menopausa interfere na ação do estrogênio sobre o risco de diabetes.

Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study (21)

Esse é um estudo finlandês de coorte prospectiva de base populacional com objetivo de analisar o efeito da TH na incidência de DM. Foi publicado em 2009 no periódico "European Journal of Endocrinology".

A população do estudo foram as participantes do estudo de coorte prospectiva de base populacional para prevenção e identificação dos fatores de risco para osteoporose. Dessa maneira, 14220 mulheres residentes em Kuopio, com idade entre 52-62 anos em 1994, receberam um questionário em suas residências em 1989 e outros dois de acompanhamento em 1994 e 1999. Os critérios para pós-menopausa foram: ter doze meses desde a última menstruação ou se foi submetida a ooforectomia

bilateral. As informações inconsistentes foram esclarecidas por ligação telefônica e/ou correspondência postal adicional. A população final foi n=8.483.

Houve uma avaliação de uniformização no uso da TH, seguida da classificação dessas mulheres em quatro grupos:: aquelas que nunca haviam feito uso de TH; as que haviam feito uso antes de 1994; as que haviam feito uso por um período parcial menor que 2,5 anos; as que haviam feito uso contínuo entre 2,5-5 anos. Os diagnósticos de DM foram confirmados em um sistema de registro de reembolso de medicamentos. Além disso, a pesquisa inquiriu sobre outras variáveis como história ginecológica, doenças crônicas, medicações em uso, dentre outras variáveis de interesse.

O uso de TH durante o acompanhamento da pesquisa foi distribuído de maneira bastante uniforme durante os 5 anos de acompanhamento. Assim, o uso anterior de TH foi relatado por 27,3% e o uso atual de TH durante o acompanhamento por 31,9% das 8.483 mulheres em pós-menopausa não diabéticas durante os 5 anos de acompanhamento. A duração média do uso atual de TH durante o acompanhamento foi de 3,75 anos.

Após análise estatística, o uso de TH foi associado à diminuição do risco de DM em mulheres na pós-menopausa. O grupo de mulheres que nunca realizaram TH apresentou uma incidência de 90 casos de DM, enquanto o grupo que fez uso contínuo de TH apresentou uma incidência de 13 casos de DM. Desse modo, o estudo pôde concluir que o uso de TH diminuiu significativamente o risco de desenvolver DM, com uma diminuição do risco considerável (69%) em mulheres que usaram TH mais da metade do tempo de acompanhamento.

Conclusão

Os resultados sugerem que, embora a TH não seja aprovada para a prevenção do DM 2 devido ao seu complexo equilíbrio de riscos e benefícios, ela também não deve ser negada a mulheres com risco aumentado de DM 2 que tenham indicação

para tratamento dos sintomas da menopausa. Além disso, por meio dos resultados apresentados, pode-se inferir o papel protetivo da TH em mulheres pós-menopausa no desenvolvimento do DM2.

Nesse sentido, o objetivo dessa revisão foi aprofundar a análise de um benefício da TH e, assim, auxiliar na tomada de decisão por profissionais da saúde na escolha de prescrever ou não prescrever a terapia hormonal para mulheres no climatério.

Referências

1. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, Tabesh M, Koye DN, Shaw JE. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019 Sep 11;366:l5003. doi: 10.1136/bmj.l5003. PMID: 31511236; PMCID: PMC6737490.
2. Federação Internacional de Diabetes. *IDF Diabetes Atlas, 9a ed.* Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2019.
3. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9. PMID: 27159875; PMCID: PMC4890267.
4. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11;48(3):e219. doi: 10.1038/emm.2016.6. PMID: 26964835; PMCID: PMC4892884.
5. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317615.
6. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017 Jun 1;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146. PMID: 28323934; PMCID: PMC5460681.
7. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and

elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993 Aug;23(8):466-73. doi: 10.1111/j.1365-2362.1993.tb00792.x. PMID: 8404998.

8. Mauvais-Jarvis F. Menopause, Estrogens, and Glucose Homeostasis in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:217-225. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_11. PMID: 29224097.

9. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2017 Jun 1;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146. PMID: 28323934; PMCID: PMC5460681.

10. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services.

11. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond).* 2012 Mar;8(2):155-67. doi: 10.2217/wh.11.95. PMID: 22375719.

12. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017 Feb;20(1):11-21. doi: 10.1080/13697137.2016.1267723. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28064520.

13. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):1-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005. PMID: 12513038.

14. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, Ardanaz E, Amiano P, Boeing H, Chirlaque MD, Clavel-Chapelon F, Crowe FL, de Lauzon-Guillain B, Duell EJ, Fagherazzi G, Franks PW, Grioni S, Groop LC, Kaaks R, Key TJ, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Teucher B, Tjønneland A, Tumino R, van der A DL, Feskens EJ, Langenberg C, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Age at menopause,

reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1012-9. doi: 10.2337/dc12-1020. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23230098; PMCID: PMC3609516.

15. Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J, Ligthart S, Ikram MA, Laven JSE, Kavousi M, Dehghan A, Franco OH. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1951-1960. doi: 10.1007/s00125-017-4346-8. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28721436; PMCID: PMC6448832.

16. Tawfik SH, Mahmoud BF, Saad MI, Shehata M, Kamel MA, Helmy MH. Similar and additive effects of ovariectomy and diabetes on insulin resistance and lipid metabolism. *Biochem Res Int*. 2015;2015:567945. doi: 10.1155/2015/567945. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25834745; PMCID: PMC4365318.

17. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; 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 Jul;47(7):1175-1187. doi: 10.1007/s00125-004-1448-x. Epub 2004 Jul 14. PMID: 15252707.

18. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):459-68. doi: 10.1007/s00125-005-0096-0. Epub 2006 Jan 27. PMID: 16440209.

19. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x. PMID: 16918589.

20. 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 Dec;100(12):4456-62. doi: 10.1210/jc.2015-3084. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26425886; PMCID: PMC4667161.

21. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jun;160(6):979-83. doi: 10.1530/EJE-09-0151. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19321660.
22. Saul SR, Kase N. Aging, the menopausal transition, and hormone replenishment therapy: retrieval of confidence and compliance. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Mar;1440(1):5-22. doi: 10.1111/nyas.13952. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288749.