

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

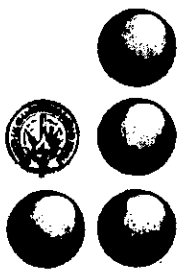
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

2
2es.

EFFECTO DE ESTROGENOS CONJUGADOS MAS
MEDROGESTONA SOBRE LAS SUBPOBLACIONES DE
LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN
MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON DMNID.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A
ONIX ARITA MELZER

259760



INNSZ
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO. D. F.

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Efraín Díaz Joanen

Subdirector General de Enseñanza

INSTITUTO NACIONAL DE EDUCACION

SALVADOR ZUBIRAN

SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA

México D.F.

Dr. Juan A. Rull Rodrigo.

Coordinador del programa de Endocrinología.

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas.

Asesor de tesis.



DEDICATORIA :

A mis padres Oscar y Aida, por haberme enseñado de la vida lo mejor.

A mi hija Irina y a mi esposo Fredy por todo el amor, la paciencia y el tiempo que me han dado.

A mis hermanas, Isolda, Enid y Aida, por su incondicional apoyo.

Al Dr. Carlos Aguilar, por su invaluable ayuda e interés en la realización de este trabajo.

**Esta tesis se realizó en el Departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos , del Instituto
Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".**

de junio a septiembre de 1996.

**Bajo la asesoría del Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Jefe de la clínica de Dislipidemias del
Instituto.**

TABLA DE CONTENIDOS:

I.INTRODUCCION:

A.Antecedentes.....	1
B.Justificación.....	4
II.Hipótesis.....	4
III.Objetivos.....	5
IV.Material y métodos.....	5
V.Resultados.....	7
VI.Discusión.....	16
VII.Conclusiones y Recomendaciones.....	19
VIII.Referencias.....	20

I. INTRODUCCION.

A) ANTECEDENTES:

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido que los pacientes con Diabetes Mellitus (D.M) tienen un riesgo mayor de sufrir enfermedad aterosclerótica que la población general (1). Múltiples son los mecanismos que explican la aterogénesis acelerada. De ellos destacan la glucosilación de proteínas y lípidos, acúmulo en el plasma de lipoproteínas aterogénicas, hipertensión arterial, disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, aumento de factores procoagulantes, y de la agregabilidad plaquetaria, acompañada de fibrinólisis anormal (2,3). La aterosclerosis es responsable de la muerte del 58% de los diabéticos no insulino dependientes(4).

Al rededor del 85% de los diabéticos no insulino dependientes tienen una o más anomalías en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, o colesterol - HDL(5). Su detección es parte fundamental del manejo del paciente diabético, ya que son modificables por el tratamiento(6). La alteración más frecuente es la hipertrigliceridemia, la cual se presenta en la población mexicana con diabetes en el 51.8% de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas(ENEC)(7). La prevalencia de esta anomalía es casi tres veces mayor que la observada en la población no diabética. Otras alteraciones frecuentes observadas en los lípidos séricos, son la hipofalipoproteinemia, las concentraciones altas de la lipoproteína B, el aumento en la concentración del colesterol- VLDL y del colesterol -LDL y en especial el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las LDL. Esta última anomalía ha recibido mayor atención en los últimos años al demostrarse que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis en la población general. Su presencia se asocia con el Síndrome de Resistencia a Insulina(8). A pesar de ello existe poca información sobre el efecto de la diabetes en la

distribución de las LDL's. En promedio los diabéticos tienen LDL's más pequeñas(diámetro pico 26.2 ± 0.08 vs 25.8 ± 0.1 nm, $p < 0.001$) y el porcentaje de las LDL's representado por las subclases grandes es menor que en el resto de la población (67.7 ± 1.7 vs $58.6 \pm 2.2\%$, $p < 0.005$). El control metabólico parece ser un determinante importante de la subclase de LDL's predominante. La importancia del control metabólico en el tamaño de las LDL's, se demuestra en la correlación significativa entre la glucemia y el tamaño de las LDL's y la disminución en la concentración de las LDL's pequeñas y densas causado por el tratamiento intensivo con insulina. Se ignora el efecto de otros tratamientos hipoglucemiantes sobre la distribución de las LDL's. El efecto de la diabetes sobre la distribución de las LDL's es aún mayor en las mujeres(9). Por lo anterior, la investigación sobre la fisiopatología de las dislipidemias asociadas a diabetes y la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento ha sido y será una de las líneas prioritarias en la prevención de las complicaciones macrovasculares de la enfermedad.

El aumento de los eventos cardiovasculares provocados por la diabetes es mayor en las mujeres(10). El riesgo se multiplica con la aparición del climaterio. La deficiencia de estrógenos produce cambios en el endotelio vascular y en el perfil de lípidos que favorecen la progresión de la aterosclerosis(2). La concentración del colesterol -HDL disminuye, en especial el transportado en las subclases que confieren protección contra la aterosclerosis (HDL2) (11). Las concentraciones del colesterol total, colesterol-LDL y de las LDL's pequeñas y densas aumentan. La corrección de la deficiencia de estrógenos disminuye la incidencia de complicaciones cardiovascular hasta en un 50% (12,13,14), además de prevenir la osteoporosis. El efecto protector contra la aterosclerosis de la sustitución estrogénica se ejerce sobre varios procesos metabólicos. Mejora la función endotelial, aumenta la concentración del colesterol -HDL y disminuye el colesterol-LDL(15). Existe controversia sobre el efecto de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) en la distribución de las subclases de las LDL's. Mientras Lahdenpera y cols(13) no observaron

modificaciones en el patrón de las LDL's en 80 pacientes tratadas con TRH administrada por vía oral o transdérmica, un aumento de las fLDL's pequeñas y densas, fue observado por Van der Mooren y cols. (16) en 23 casos.

En postmenopausicas dislipidémicas, Granfone y cols. describieron un aumento en la proporción de las LDL's pequeñas y densas (17). En el único estudio en que se ha analizado por separado los casos dependiendo de la subclase de LDL's predominante al inicio del tratamiento, se observó que las LDL's grandes y ligeras, disminuyeron su concentración durante el tratamiento solo en los casos con patrón A (18,19,20). No se modificó el patrón de las LDL's en ningún caso. Sacks y Walsh (21) proponen como explicación a esta controversia que la TRH causa un aparente aumento en la proporción de las LDL's densas debido a un incremento de la eliminación de las subclases grandes y ligeras sin modificación significativa de la concentración de las pequeñas y densas y que este fenómeno solo se observa en los casos que tienen patrón A. Por lo tanto las conclusiones alcanzadas dependerán del tipo de distribución de las LDL's de los casos que se incluyan. El beneficio clínico de la sustitución estrogénica es mayor a cualquiera de los cambios individuales antes mencionados, por lo que la mayoría de los autores concuerdan en que la reducción de los eventos cardiovasculares, resulta de la suma de estos cambios. Estas conclusiones fueron obtenidas de estudios en que únicamente postmenopáusicas sanas fueron incluidas. Desafortunadamente en la práctica esta no es la situación clínica más común. La mayoría de las mujeres en este grupo de edad, tienen otras patologías, como la diabetes que incrementa su riesgo cardiovascular. Ante la carencia de estudios en estos grupos de población, se desconoce si el efecto protector de la sustitución estrogénica se modifica en estas pacientes en relación a lo descrito en otros grupos de pacientes climatóricas.

B) JUSTIFICACION:

Pocos son los estudios sobre el efecto de la TRH en mujeres postmenopáusicas con DMNID. El tratamiento tiene consecuencias positivas y algunas poco deseables . Aumenta la concentración del colesterol- HDL, sin embargo también aumentan los triglicéridos séricos (en especial los estrógenos administrados por via oral)(1). Algunos autores han observado deterioro de tolerancia a la glucosa en diabéticas y no diabéticas , sin embargo estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores (18). Pese a lo anterior, se debe prever un posible deterioro del control metabólico en aquellos casos en que aumenten de peso al inicio de la TRH.

No existe información acerca del efecto de la TRH sobre subpoblaciones de LDL's en pacientes diabéticas postmenopáusicas. El estudio de este fenómeno se complica por la coexistencia de otros factores que favorecen la aparición de las LDL's pequeñas y densas , tales como el descontrol metabólico . Solo un estudio en que se incluyan y mantengan durante todo el estudio las pacientes en el mismo grado de control metabólico será capaz de contestar esta incógnita.

II. HIPOTESIS.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos conjugados más medrogestona, modifica las subpoblaciones de las lipoproteínas de baja densidad, hacia más pequeñas y densas.

III. OBJETIVOS:

Conocer el efecto de TRH (combinación de estrógenos conjugados más medrogestona) sobre la distribución de subpoblaciones de LDL en mujeres postmenopáusicas con DMNID con buen control metabólico (Hb glucosilada < de 8).

IV. MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO: El estudio se llevó a cabo entre enero y septiembre de 1996 con un diseño prospectivo prospectivo doble ciego placebo controlado experimental paralelo con distribución aleatoria . Fue aprobado por el Comité de Estudios en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán" (INNSZ) y cada paciente aceptó en forma voluntaria participar en el estudio dando su consentimiento por escrito .

Se incluyeron 25 pacientes con DMNID que acuden a la consulta externa del INNSZ postmenopáusicas y sin evidencia de complicaciones crónicas de DM(retinopatía proliferativa, albuminuria o neuropatía visceral) y bajo control con dieta y/o hipoglucemiantes orales(sulfonilureas, biguanidas o mezcla) , con buen control metabólico definido como Hb A1c < de 8. Otros criterios de inclusión fueron edad entre 45 y 60 años, climaterio demostrado por ausencia de menstruaciones en los últimos 6 meses y exámenes de laboratorio compatibles (LH y FSH anormalmente altas) , colesterol total < de 300mg/dl. Se consideraron criterios de eliminación : aparición durante el estudio de descontrol glucémico(Hb A1c > de9) , consumo de otros

medicamentos que afecten el metabolismo de lípidos, triglicéridos séricos por arriba de 300 mg/dl, alteración de las pruebas de función hepáticas durante el tratamiento o consumo diario de más de una ración de alcohol por día.

Con el fin de asegurar la estabilidad del buen control metabólico, a su ingreso se incluyeron en una fase de estabilización durante la cual consumieron una dieta isocalórica fase I según las recomendaciones del Programa Nacional para la Educación del Colesterol(NCEP), prescrita por un licenciado en nutriología. La misma dieta fue consumida a lo largo del estudio. La adherencia a la misma fue confirmada en cada visita. Al término de esta fase las pacientes fueron sorteadas para recibir de manera continua estrógenos conjugados(0.625mg/día) más medrogestona (5 mg/día los últimos 10 días de cada ciclo) o placebo durante 12 semanas. Las pacientes fueron revisadas cada 4 semanas y en cada visita se midió HbA1c, glucemia, lípidos séricos y pruebas de función hepática.

METODOS:

Para la medición de la glucosa, se utilizó el método descrito por Trinder(22)(glucosa oxidasa GOD-PAP, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim). el CV inter-ensayo, es de 3.17%. el colesterol total se midió por el método descrito por Siedel(23)(CHOL-pap, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim). El CV inter-ensayo es de 2.89%. Los triglicéridos fueron medidos por el método de hidrólisis enzimática y determinación enzimática subsecuente del glicerol formado (GPO-PAP, estuche reactivo de laboratorios Boehringer-Mannheim) el CV inter-ensayo es de 4.99%. Para determinar el colesterol HDL se utilizó el método de precipitación con ácido fosfotúngstico y mg^{++} , y para colesterol LDL se utilizó el método de precipitación con

polivinil sulfato. El CV interensayo para C-HDL es de 3.7% y para el C-LDL es de 5%. para la medición de HbA1c. se utilizo el sistema DCA 2000. Las pruebas de funcionamiento hepático (TGO, TGP y Fosfatasa alcalina) se realizaron en un autoanalizador Beckman).

Antes del inicio del tratamiento y en la semana 12, se midió distribución de subclases de las lipoproteínas que contienen apoB (VLDL-LDL) usando un gradiente de densidades y ultracentrifugación en un rotor SW 40 de acuerdo a lo descrito por Lossow(24) y modificado por Aguilar(25). De cada gradiente se obtuvieron veinte muestras en las cuales se midió la concentración de colesterol y triglicéridos. Las LDL's fueron clasificadas como ligeras (1.019-1.035 g/l) o densas (1.036-1.063g/l) de acuerdo a la densidad de cada fracción.

ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresan como promedio \pm SD. Las diferencias entre grupos, se analizaron por métodos no paramétricos y la asociación entre variables por análisis de correlación simple.

V. RESULTADOS:

Las características de las pacientes son comunes a la mayoría de las pacientes diabéticas postmenopáusicas (tabla 1Ay 1B) . su edad promedio fue 56 ± 2.5 años, el tiempo de evolución de la diabetes, fue de 4 ± 3 años y el tiempo de climaterio fue de 8.08 ± 5 años. La mayoría tenía obesidad leve, (IMC 29.6 ± 4.5 , rango 22-41). Su control metabólico al ingreso del estudio era satisfactorio. De acuerdo a los criterios de inclusión propuestos, la glucosa promedio fue de 117 ± 30.5 mg/dl y la HbA1c de $6.4 \pm 0.89\%$. El perfil de lípidos observado fue compatible con el

control metabólico satisfactorio de las pacientes (tabla 2A y 2B). El colesterol total fue de 215 ± 34 mg/dl, los triglicéridos, 147 ± 53 mg/dl y el colesterol-HDL 50 ± 10 mg/dl. Al inicio del estudio 17 pacientes tenían un predominio de las LDL's ligeras ($d 1.019-1.034$) y 8 de las LDL's densas ($d 1.035-1.063$). Al comparar las características de las pacientes de acuerdo a las subclases de LDL's predominante, se observó que las pacientes con patrón B es decir con predominio de las LDL's densas tenían niveles de colesterol total (232.3 ± 56 vs 218 ± 28 mg/dl) y colesterol -LDL mayores (151.8 ± 50 vs 137 ± 30 mg/dl) que aquellas con patrón A, sin embargo estas diferencias alcanzaron una significancia estadística límite ($p=0.05$). A pesar de que todas las pacientes se habían mantenido en un control glucémico satisfactorio por 4 semanas al momento de su inclusión, las pacientes con patrón B tenían niveles de glucemia (140.6 ± 66 vs 105.4 ± 26 , $p=0.05$) y HbA1c (7.12 ± 1.1 vs 6.2 ± 0.8 , $p < 0.05$) significativamente mayores. (tabla 3). No se observaron diferencias en el peso, IMC o edad de las pacientes con patrón tipo A o B.

Catorce pacientes recibieron placebo y once reemplazo hormonal con estrógenos y medrogestona. No se observaron diferencias en las características basales de los dos grupos. nueve de las catorce pacientes que recibieron placebo, y ocho de las once que recibieron TRH, tenían patrón de distribución de las LDL's tipo A. Como se observara en la tabla 1A durante el periodo de tratamiento no se observaron modificaciones en el peso o en la ingesta de calorías. En ninguno de los casos se registró un episodio de descontrol metabólico. Sin embargo, se detectó un pequeño pero significativo aumento de la concentración de la HbA1c (6.6 ± 0.9 vs $7.5 \pm 1.01\%$, $p=0.04$). En las pacientes que recibieron sustitución hormonal (tabla 1B).

En las pacientes que recibieron TRH, se observó disminución de la concentración del colesterol-LDL (144 ± 31 vs 124 ± 41 , $p < 0.05$), sin cambios significativos en el resto de los lípidos séricos (tabla 2B). No se modificaron las concentraciones de colesterol-HDL o triglicéridos. Las pacientes

tratadas con placebo no tuvieron modificaciones significativas de los lípidos séricos desafortunadamente, solo tres pacientes con patrón B recibieron terapia sustitutiva, por lo que la influencia de la distribución de la LDL's sobre la respuesta de los lípidos séricos a la terapia hormonal, no pudo ser evaluada. La distribución de las LDL's no se modificó significativamente durante la TRH(tabla 4). No se observaron diferencias en los porcentajes del area bajo la curva del porcentaje del colesterol distribuido en cada una de las subclases de LDL's de las pacientes tratadas al compararlas contra las que recibieron placebo, o consigo mismas al inicio del estudio. Solo tres de once pacientes que recibieron TRH y dos de catorce del grupo placebo modificaron el patrón de LDL's. De las tratadas con TRH, dos pasaron de patrón A, a B. De las que recibieron placebo ambas pasaron de ser patrón B a A.

En la figura 1 se muestra la concentración de colesterol y triglicéridos en dos gradientes realizados antes y después de sustitución estrogénica en una misma paciente, con patrón tipo A. Como se observa el pico de la concentración de colesterol, en la densidad 1.019-1.063, correspondiente a las LDL's es significativamente menor durante la TRH. El porcentaje de colesterol distribuido antes y después de la densidad 1.035, punto de corte entre las LDL's ligeras y densas, es similar en ambos gradientes. Sin embargo, también se observa un aumento significativo en el contenido de triglicéridos en las LDL's.

Este último hallazgo, fue observado en la mayoría de las tratadas con TRH, siendo el enriquecimiento mayor en las LDL's densas. Esta anomalía no se observó en las que recibieron placebo. Para conocer las causas de esta modificación asociada a la TRH, se buscaron posibles asociaciones con el resto de los parámetros evaluados, encontrándose una correlación positiva entre el aumento de los triglicéridos de las LDL's densas y el aumento de la concentración de la HbA1c ($r=0.11, p<0.01$).

Tabla 1-A

Características de las pacientes y su control glucémico durante el estudio.

	Edad	Evol. años	Peso I	Peso F	Kcal I	Kcal F
Placebo n=14	55±3.1	4±4	68±9.6	68±9.5	1177±303	1196±23
E +M n=11	57±1.96	4.8±2.8	69±13	67.5±13	1080±255	1189±18

Datos presentados como promedio ±

Tabla 1-B

Características de las pacientes y su control glucémico durante el estudio.

	Gluc S-4 (mg/dl)	Gluc S 0	Gluc S12	Hb A1c S 4	Hb A1c S 0	HbA1c S 12
Placebo n=14	106±19	112±52	95±12	6.1±1.2	6.5±1	6.3±0.9
E +M n=11	126±29	122±34	109±26	6.6±1.1	6.6±0.9	7.5±1*

Datos presentados como promedio ± SD

* p< 0.05 semana 0 v.s 12.

Tabla 2-A

Lípidos séricos :

	C-T S0	C-T S12	Tg S0	Tg S12
Placebo n=14	219±33	220±32	157±73	145±50
E +M n=11	227±46	210±33	137±51	156±64

Datos presentados como promedio ± SD y en mg/dl.

Tabla 2-B

Lípidos séricos :

	C-LDL S0	C-LDL S12	C-HDL S0	C-HDL S12
Placebo n=14	136±33	137±27	50±13	49±10
E +M n=11	150±41	124±38*	51±13	54±11

Datos presentados como promedio \pm SD y en mg/dl.

* p < 0.05 semana 0 vs semana 12

TABLA. 3 Patrón de subfracciones de C-LDL de la población en estudio

	A	B
N	17	8
C-T	218±28	232±56
C-LDL	137±30	151.8±50
Glucemia	105.4±26	140.6±66
Hb A1c	6.2±0.08	7.12±1.1 *

* p<0.05 ,resultados expresados en mg/dl y % para

Tabla 4

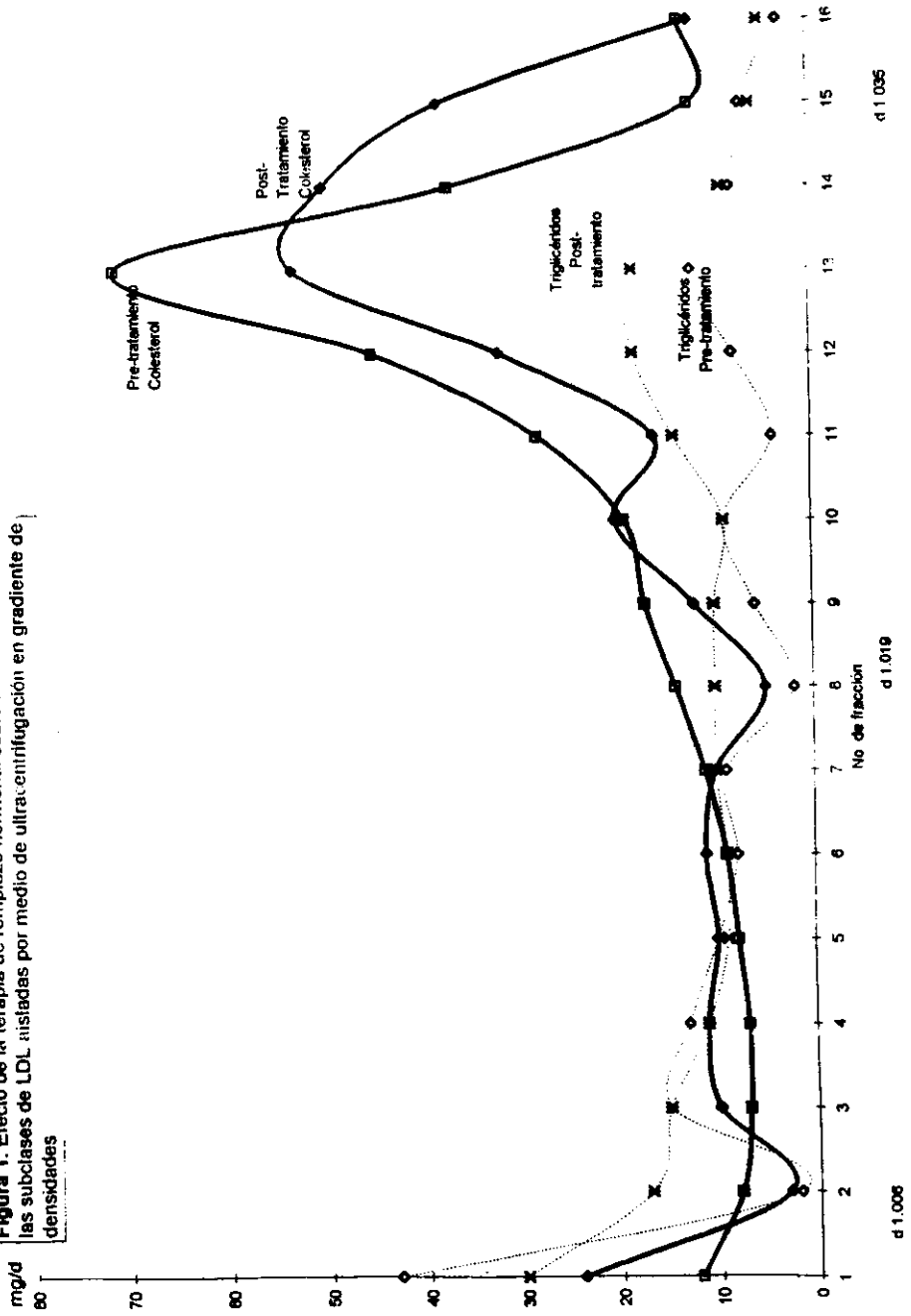
Area bajo la curva de subpoblaciones de
C-LDL.

	% del area bajo la curva de C-LDL (LDL's ligeras)** S0	% del area bajo la curva de C-LDL (LDL's ligeras)** S12
Placebo n=14	59.6±24	67.2±16
E +M n=11	66±29	63±18

Datos presentados como promedio ± SD

** d = 1.019-1.035 g/lit

Figura 1. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la distribución de las subclases de LDL aisladas por medio de ultracentrifugación en gradiente de densidades



d 1.035

d 1.019

d 1.006

VI. DISCUSION

Por la alta prevalencia de la diabetes mellitus y la creciente incidencia de sus complicaciones macrovasculares observada en nuestro país, la búsqueda e implementación de medidas preventivas debe ser un área prioritaria para la investigación en México. Los resultados obtenidos aportan nueva información sobre una de las medidas preventivas más útiles , pero que desafortunadamente se omite con frecuencia en el tratamiento de las mujeres diabéticas postmenopáusicas: la sustitución hormonal con estrógenos y progestágenos. Las razones para no prescribirla son múltiples. Algunas de ellas son temores sobre aumento en el riesgo de neoplasias uterinas o de la glándula mamaria, aumento de peso, descontrol metabólico, y cambios en el perfil de lípidos que potencialmente pudiesen aumentar el riesgo aterogénico. La conclusión principal del estudio es que, después de tres meses de tratamiento, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados y medrogestona, disminuye el colesterol- LDL sin modificar el patrón de distribución de las lipoproteínas de baja densidad o aumentar significativamente la concentración de triglicéridos en diabéticas en buen control metabólico. Este hallazgo enfatiza la utilidad de la TRH como una de las medidas principales en la prevención de las complicaciones macrovasculares en las mujeres diabéticas postmenopáusicas.

El efecto de la TRH sobre la distribución de las LDL's no es una interrogante fácil de analizar en las pacientes con diabetes mellitus. Su estudio se complica por la coexistencia de otros fenómenos, como el control glucémico, que modifica la concentración de las subclases de estas lipoproteínas . Estas limitantes, probablemente sean la razón para la ausencia de información al respecto en la literatura. Solo a través de un estudio en que antes y durante el periodo de observación , las pacientes se mantuviesen en un control metabólico adecuado, posibles confusores pudiesen ser eliminados. Por ello las pacientes estudiadas se encontraban en un control metabólico satisfactorio

al momento de su inclusión y fueron incluidas a un periodo de estabilización de cuatro semanas con dieta antes de la toma de la primera muestra en que se analizó la distribución de las LDL's. Además la estabilidad del control metabólico fue verificada cuidadosamente, midiendo la concentración de HbA1c y glucosa en cada visita.

Los criterios de inclusión del estudio explican algunos de los resultados obtenidos. El adecuado control glucémico contribuyó a la normalidad de los lípidos séricos en la mayoría de las pacientes y que el patrón A de las LDL's fuera el predominante. Estas características no son tan frecuentes en este grupo de pacientes como lo observado por nosotros. Los datos confirman que las pacientes diabéticas postmenopáusicas con predominio entre las LDL's de las subclases pequeñas y densas (patrón B), tienen niveles mayores de colesterol total y colesterol-LDL que las mujeres con patrón A. Aún en este grupo en que todas las mujeres se encontraban con glucemias en límites satisfactorios, las mujeres con patrón tipo B tuvieron niveles de glucosa y HbA1c significativamente mayores. El mismo fenómeno ha sido descrito en mujeres no diabéticas. La importancia como factor de riesgo aterogénico de las LDL's pequeñas y densas no ha sido investigado específicamente en mujeres diabéticas. Sin embargo, estas observaciones y la demostración en la población general de su poder como predictor del desarrollo de aterosclerosis sugieren que cualquier tratamiento que aumente la concentración de estas lipoproteínas aterogénicas puede tener consecuencias indeseables a largo plazo en el desarrollo de la aterosclerosis.

En las pacientes estudiadas, la TRH disminuyó la concentración del colesterol LDL sin modificar significativamente el perfil de las subpoblaciones del colesterol LDL. Al respecto existen resultados controversiales en pacientes no diabéticas (16,21). Mientras que algunos autores no encontraron modificación en la distribución de las LDL's, otros informaron aumento en el porcentaje de las

LDL's densas. Este último hallazgo ha sido explicado por la eliminación selectiva de las LDL's ligeras las cuales tienen una afinidad mayor por el receptor de LDL que las subclases densas. Nuestros resultados disminuyen posibles temores sobre la aparición de anomalías potencialmente aterogénicas en el perfil de lípidos al utilizar la TRH en pacientes diabéticas en buen control metabólico.

Los datos obtenidos sugieren que se deben tomar ciertos cuidados durante la administración de la terapia sustitutiva. A pesar de que todas las pacientes se mantuvieron en el mismo peso y bajo un control metabólico satisfactorio durante todo el estudio y del diseño doble ciego utilizado, las pacientes tratadas con TRH tuvieron concentraciones de Hb A1c significativamente mayores que al inicio del estudio. Este fenómeno había sido previamente reportado, sin embargo no es un hallazgo constante a todos los estudios. Estos datos sugieren que la monitorización del control metabólico debe ser intensificado durante la administración de la sustitución hormonal. La modificación mínima del control metabólico observado en las pacientes estudiadas pudiese ser de mayor magnitud en pacientes en descontrol metabólico. Se requieren de estudios adicionales estratificando a las pacientes de acuerdo a su grado de control metabólico. Finalmente, se observó un aumento de la concentración de los triglicéridos de las LDL's densas, posiblemente por el control glucémico satisfactorio que mantuvieron durante el estudio. Estos datos sugieren que el efecto de la TRH sobre la distribución de las LDL's puede ser distinto a lo aquí descrito al administrarse en diabéticas en descontrol glucémico en que la TRH cause un incremento adicional de la glucemia. Se requieren estudios adicionales al respecto.

VII CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A. La sustitución hormonal con estrógenos conjugados y medrogestrona produce cambios favorables en el nivel de C-LDL sin modificar la distribución de las subpoblaciones de estas lipoproteínas en postmenopáusicas diabéticas con buen control metabólico (Hb A1c <8).

B. La monitorización del control metabólico debe intensificarse durante la sustitución hormonal, ya que en este grupo se encontró un aumento significativo de la Hb A1c.

VIII BIBLIOGRAFIA :

- 1 Dunne Fidelma P, Harris P, Keane L, Jenkins D, and Wrigt A.D. Hormone replacement therapy and Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol* 1996;44:615-620.
- 2 Campos H, Mc Námara J.R, Wilson P. W, Ordovas J. M, and Schaefer E. J. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-4.
- 3 Chait A, Bierman E. Patogenesis of macrovascular disease in diabetes . En Kahn C,R Weir G.C. eds. *Joslin's-Diabetes Mellitus Pennsylvania 1994* . 13 Ed. Lea y febiger. p 648-664.
- 4 American Diabetes Association . *Diabetes 1996; Vital Statistics, Diabetes Complications*.p.29.
- 5 Assman G, Schulte H. PROCAM Trial. Hedingen-Zurich: Panscientia, 1986.
- 6 Posadas C, Kimura Yamamoto L Conger Tapia R. Epidemiología de las dislipidemias en México en : Posadas Romero . C Ed, *Dislipidemias y Aterosclerosis, México 1995: 1ª Edición*. Interamericana Mc Graw Hill, p.117-130.
- 7 Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección general de epidemiología, Secretaria de Salud 1993.
- 8 Austin M. A, Hokanson J E and Brunzell J D. Characterization of low density lipoproteins subclasses: methodologic approaches and clinical relevance .*Current Opinion Lipidology* 1994;5:395-403.
- 9 Haffer SM,y col. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in man. *Diabetes Care* 1994 ;17: 1164-1171.
- 10 Kuller L H, Meilahn EN . Risk factors for cardiovascular disease among women. *Current opinion L in Lipidology* 1996;7:203-208.
- 11 Seed M. postmenopausal hormone replacement therapy, coronary hearth disease and plasma lipoproteins . *Drugs* 1994;47(suppl) 25-34.
- 12 PEPI trial :Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *Jama* 1995;273:199-208.
- 13 Lahdenpera S, Puolakka J, Pyörälä T, Luotola H, Taskinen M. Effects of postmenopausal estrogen/progestin replacement therapy on LDL particles; comparison of transdermal and oral treatment regimens. *Atherosclerosis* 1996;122:153-162.
- 14 Stampfer Meir J and Col. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the nurses health estudy. *The N Engl J Med* 1991;325:756-762.
- 15 Seed Mary and Crook David. Postmenopausal hormon replacement therapy, coronary hearth disease and plasma lipoproteins . *Current Opinion Lipidology* 1994;5:48-58.
- 16 Vander Mooren M. J, de Graaf J, Demacker P, De Haan Anton and Rolland R. Changes in the low density lipoproteins profile during 17 B-estradiol-dihidrogesterona therapy in postmenopausal woman. *Metabolism* 1994;43:799-812.
- 17 Grantone A. and col. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic woman. *Metabolism* 1992;41:1193-1198.
- 18 Griffen B y col. Responces of plasma low density lipoprotein subfractions to estrogen replacement therapy , following surgical menopause . *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:463-8.
- 19 Campos H and col. Differential effects of estrogen on low density lipoproteins subclasses in healthy postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42:1153-1158.

- 20 La Rosa L . Metabolic effects of estrogen and progestins . In International Consensus Conference on Replacement therapy and Cardiovascular System.Fertil-Esteril 1994;62: 140-145.
- 21 Sacks F Walsh B. Sex hormones and lipoprotein metabolism. Current Opinion in Lipidology 1994;5:236-240.
- 22 Trinder P Ann. Biochem 1969;6:24. Referido en Boehringer Mannheim: Autometed analysis for B.M/Hitachi systems 704/705 Boehringer Mannheim GM bH;1991.
- 23 Siedel J E, Ziegenhorn J, Wahlfed A W. Clin Chem 1983;29:1075.Referido en Boehringer Mannheim:Automated analysis for B.M/Hitachi systems 704/705 Boehringer Mannheim GM bH;1991.
- 24 Lossow W J, Lindgren F.T, Murchio J.C.Stevens G.R. and Jensen Lc 1969. Particle size and protein content of six fractions of the $s_f > 20$ plasma lipoproteins isolated by density gradient centrifugation. J Lipid Res : 68-76.
- 25 Aguilar salinas CA, Barret P H, Kelbert J, Delmez J and Schonfeld G. Physiologic mechanism of action of lovastatin in nephrotic syndrom. Journal of Lipid research 1995;36:188-199.
- 26 Códigos Internacionales de ética en la investigación. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Sanit Panam 1990;108:626-629.