

## Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen **2**  
Volume

Número **3**  
Number




Julio-Septiembre **2004**  
July-September

*Artículo:*

Efecto del reemplazo hormonal  
transdérmico en la postmenopausia  
sobre el índice de masa corporal y la  
concentración de leptina

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Efecto del reemplazo hormonal transdérmico en la postmenopausia sobre el índice de masa corporal y la concentración de leptina

Rosa E Galván,\* Renata Saucedo,\* Marcelino Hernández,\* Carmen Mora,\*  
Lourdes Basurto,\* Arturo Zárate\*

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar el efecto del reemplazo hormonal con estrógenos por vía transdérmica (RHT) en menopáusicas sobre la concentración de leptina y el índice de masa corporal (IMC). **Pacientes y métodos:** Veintisiete mujeres postmenopáusicas con histerectomía recibieron reemplazo hormonal mediante parches conteniendo 17 $\beta$  estradiol (50  $\mu$ g/día) durante tres meses para medir en condiciones basales y postratamiento los niveles de leptina y el IMC. **Resultados:** La concentración de leptina y el IMC no se modificaron significativamente con RHT, pero colateralmente se encontró una correlación positiva ( $r_s = 0.605$ ,  $p < 0.001$ ) entre leptina e IMC en todas las participantes. **Conclusión:** La vía transdérmica para RHT no modifica el IMC ni las concentraciones de leptina lo cual puede considerarse como una ventaja de esta ruta de administración.

**Palabras clave:** Menopausia, reemplazo hormonal, índice de masa corporal, leptina, insulina.

### Summary

**Objective:** To evaluate the effect of transdermal estradiol replacement (RHT) on leptin levels and body mass index (BMI) in postmenopausal women. **Methods:** Prospective study in 27 healthy hysterectomized postmenopausal women who received RHT twice at week (50  $\mu$ g per day) during 3 months to evaluate any changes in leptin concentrations and BMI. **Results:** RHT had no effect on leptin levels and BMI. Serum leptin levels showed a positive correlation with BMI in all the subjects studied ( $r_s = 0.605$ ,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** RHT did not modify leptin levels and BMI which in turn seemed to show a favorable effect of RHT in postmenopausal women.

**Key words:** Menopause, hormone replacement therapy, body mass index, leptin, insulin.

### INTRODUCCIÓN

Se ha observado que durante la etapa inicial del climaterio y postmenopausia se presenta un incremento en el peso corporal y la distribución de la grasa subcutánea, lo

cual se ha explicado por un descenso en la concentración de los estrógenos<sup>1-3</sup> que podría evitarse con la administración de terapia de reemplazo hormonal; sin embargo, esto último no ha sido consistente y ha sugerido cierta relación con la vía de administración de la terapia.<sup>2,4-6</sup>

Aún se desconoce el mecanismo que interviene en los cambios del tejido adiposo en el hipoestrogenismo de la postmenopausia, pero se han realizado numerosos estudios relacionados con el funcionamiento del adipocito y en particular con uno de sus productos que es la leptina.<sup>7,8</sup> La mayor parte de las investigaciones sólo han mostrado que existe una relación entre la concentración de leptina, pero en cuanto al efecto de la sustitución hormonal con estrógenos los resultados han sido opuestos.<sup>9-12</sup>

Con base en lo anterior se decidió estudiar si la administración de estradiol por la vía transdérmica que evita

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital Ángeles México.

*Correspondencia:*  
Dr. Arturo Zárate.

Hospital Ángeles México, Agrarismo 208-601, México 11800,  
Tel. y Fax: 55603744, E-mail: zaratre@att.net.mx

*Aceptado:* 09-09-2004.

directamente el paso por el hígado tiene un efecto particular sobre la concentración de leptina y/o el peso corporal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes del estudio

El estudio incluyó 27 mujeres con una edad entre 48 - 55 años quienes tenían el antecedente de histerectomía realizada cuando menos dos años antes y presentaban concentraciones por debajo de 20 pg/mL de estradiol coincidiendo con elevación por arriba de 30 UI/mL de FSH. Ninguna de las participantes padecía enfermedad coronaria, hipertensión arterial, tromboflebitis, diabetes mellitus, ni cáncer mamario. Ninguna de las participantes había recibido reemplazo hormonal previo al estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional del IMSS y firmaron las cartas de consentimiento.

### Diseño del estudio

Las participantes se aplicaron los parches conteniendo 17  $\beta$  estradiol (Ginedisc, Schering), dos veces por semana con lo que se aseguraba alcanzar una dosis nominativa de 50  $\mu$ g/día de estradiol. Una vez seleccionadas las participantes se tomaron muestras de sangre para los estudios bioquímicos y se anotó el IMC; al final del estudio se repitieron las medidas y se valoraron los datos clínicos. No hubo deserciones.

### Ensayos hormonales

La muestra de sangre venosa fue centrifugada a 2,500 rpm por 20 minutos y el suero obtenido se separó en fracciones de 500  $\mu$ L para almacenarse congelado a -35°C hasta el momento del procesamiento bioquímico. Se utilizó RIA de fase sólida para las mediciones de estradiol (Diagnostic Products Co, Los Angeles, CA); en cuanto a FSH se utilizó el ensayo inmunométrico quimioluminiscente con un analizador automatizado (IMMULITE de Diagnostic Products Co, Los Angeles, CA). La leptina se determinó por RIA de doble anticuerpo (Linco Research, ST. Charles, MO, USA) siendo la sensibilidad del ensayo 0.05 ng/mL y un coeficiente de variación intra- e interensayo de 5.2 y 8.9%. Por otra parte la insulina se cuantificó por RIA de fase sólida (Cis Bio Internacional, Francia). El control de calidad de los ensayos se han reportado previamente.<sup>13</sup>

### Análisis estadístico

Se hizo un análisis no paramétrico y la prueba de asignación de rangos de Wilcoxon se utilizó para comparar los

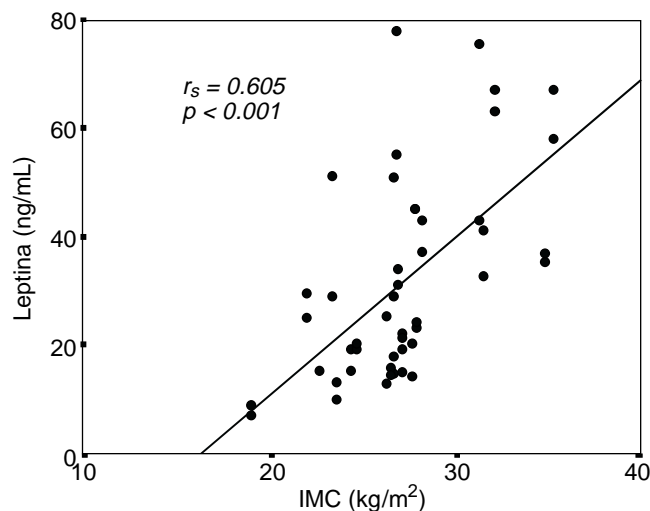
valores hormonales con IMC. El coeficiente de relación de Spearman se utilizó para analizar las relaciones entre leptina e IMC. Se consideró un valor significativo  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Los principales datos de las participantes se encuentran en el *cuadro I*. El reemplazo hormonal transdérmico (RHT) no modificó el IMC ni las concentraciones de leptina; sin embargo se encontró una correlación positiva ( $r_s = 0.605$ ,  $p < 0.001$ ) entre IMC y leptina (*Figura 1*). De manera colateral fue significativo ( $p < 0.05$ ) el decremento en la concentración de insulina bajo el efecto de RHT (*Cuadro I*).

## DISCUSIÓN

Se sabe que desde que se inicia la etapa menopáusica el balance energético se torna positivo y se acompaña



**Figura 1.** Se encuentra una correlación positiva ( $r_s = 0.605$ ,  $p < 0.001$ ) entre leptina e IMC en todas las participantes la cual no se perdió después del reemplazo hormonal.

**Cuadro I.** Principales datos de las participantes antes y después de la terapia con 17  $\beta$  estradiol por vía transdérmica.

Características	Basal	Después	$p$
Edad (años)	50.4 $\pm$ 3.5	25.77 $\pm$ 3.6	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.07 $\pm$ 3.7	25.77 $\pm$ 3.6	NS
Estradiol (pg/mL)	9.9 $\pm$ 4.1	51.9 $\pm$ 45.4	$p < 0.01$
Insulina ( $\mu$ U/mL)	25.8 $\pm$ 11.6	21.7 $\pm$ 7.2	$p < 0.05$
Leptina (ng/mL)	31.5 $\pm$ 19.4	29.5 $\pm$ 17.1	NS

de una redistribución en la cantidad y localización del tejido adiposo que se ha tratado de explicar por un decremento en los estrógenos circulantes.<sup>2,14</sup> A este respecto se ha propuesto que el reemplazo hormonal con estrógenos pudiera prevenir las alteraciones metabólicas y energéticas, pero los resultados en varios estudios han sido contradictorios debido al uso de diversos esteroides sexuales y diferentes vías de administración.<sup>4,5,15,16</sup> En el presente estudio la vía transdérmica confirma el beneficio de no afectar el peso corporal y un objetivo fundamental fue analizar la dinámica de la leptina que es una hormona involucrada en el balance del tejido adiposo.<sup>17,18</sup> Se ha demostrado que la leptina participa en la proporción de reserva energética a través de su conexión directa con el cerebro así como su interrelación con otras hormonas y el sistema nervioso autónomo por lo cual modificaciones en el IMC se han tratado de explicar parcialmente con modificaciones en la secreción de leptina por el adipocito.<sup>19,20</sup>

En el presente estudio se conservó la relación leptina-IMC y sólo se puede concluir que aparentemente la vía transdérmica salta el paso de los estrógenos exógenos por el hígado y ello pudiera mantener las condiciones metabólicas.

Por otra parte se ha indicado que durante la menopausia se puede presentar un estado de resistencia a la insulina que se compensa con un hiperinsulinismo moderado con el consecuente efecto sobre el tejido adiposo.<sup>21,22</sup> Esta observación apoya la idea de que un efecto positivo de la RHT sería un mecanismo para evitar el hiperinsulinismo lo cual en conjunto explicaría la ocurrencia menor de efectos indeseables de la vía transdérmica.

Uno de los efectos indeseables del reemplazo hormonal con estrógenos en la mujer postmenopáusica que se relata como uno de los principales para abandonar el tratamiento es el aumento de peso, por ello es importante tomarlo en cuenta y así recurrir a ciertas formas de presentación del fármaco y su vía de administración.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Fondo de Investigación del IMSS (FOFOI) y al CONACYT el apoyo otorgado; asimismo algunos de los autores (MH, LB, AZ) reciben estímulo por parte del Sistema Nacional de Investigadores.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés con la empresa farmacéutica (Ginedisc, Schering).

## REFERENCIAS

1. The writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen-progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-298.
2. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 414-417.
3. Lamberts SWJ, Van der Beld AW, Van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419-424.
4. Krinstensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese women. *J Endocrinol* 1999; 163: 55-62.
5. Aloia JE, Vaswani A, Russo L, Sheehan M, Flaster E. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 896-900.
6. Espeland MA, Stefanick IVIL, Krititz-Silverstein D et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549-1556.
7. Masuzaky H, Ogawa Y, Isse N et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-858.
8. Considine RV, Considine EL, Williams SJ et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 2986-2988.
9. Haffner SM, Mikkonen L, Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio heart study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 581-585.
10. Gower BA, Nagy TR, Goran MI, Smith A, Kent E. Leptin in postmenopausal women: influence of hormone therapy, insulin, and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1770-1775.
11. Konukoglu D, Serin O, Ercan M. Plasma leptin levels in obese and non-obese postmenopausal women before and after hormone replacement therapy. *Maturitas* 2000; 36: 203-209.
12. Di Carlo C, Tommaseli GA, Sammartino A et al. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause* 2004; 11: 466-473.
13. Basurto L, Galván R, Ochoa R, Fonseca E, Zárate A. La leptina circulante no se modifica en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo con tibolona. *Ginec Obst Mex* 2000; 68: 416-419.
14. Wade GN, Gray JM. Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav* 1979; 22: 583-593.
15. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 8: 603-611.
16. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998; 102: 1035-1040.
17. Isidori AM, Strollo F, More M et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes and female healthy adult populations of different body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1954-1962.
18. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese women. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
19. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y et al. Estrogen increases *in vivo* leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-292.
20. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-241.
21. Saad MF, Khan A, Sharma A et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-549.
22. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res* 1998; 6: 179-186.