

Impacto da Menopausa no controlo da Diabetes Mellitus Tipo 2

Impact of Menopause on the control of Type 2 Diabetes Mellitus

Marta Azeredo Amorim

ORIENTADO POR: MESTRE CRISTINA PAULA BARBOSA ARTEIRO ROMERO ANTELO

REVISÃO TEMÁTICA
I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2024



Resumo

A transição para a menopausa é um período marcado por diversas alterações hormonais e metabólicas, associadas ao aumento de peso e gordura corporal total, à acumulação da gordura corporal na região abdominal e à resistência à insulina que podem ter impacto no desenvolvimento e/ou controlo da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). O envelhecimento ovário, por diversos mecanismos, pode ser acelerado pela DMT2, conduzindo a um aparecimento mais precoce da menopausa. Por outro lado, o aparecimento mais precoce da menopausa tem também sido associada a um aumento do risco de desenvolvimento de DMT2. Esta monografia aborda ainda a Terapia Hormonal da Menopausa (THM) como tratamento eficaz no alívio dos sintomas provocados pela menopausa. A THM tem demonstrado possuir efeitos benéficos tanto na redução do risco da DMT2 como no seu controlo, relacionando-se a uma melhoria do controlo glicémico em mulheres com esta condição. Contudo, é crucial que esta seja administrada de acordo com a idade e o risco de doença cardiovascular (DCV) das mulheres. Além disso, a THM demonstrou ser mais eficaz quando introduzida na perimenopausa ou numa fase inicial da menopausa comparativamente a uma introdução mais tardia.

Palavras-chave: Menopausa, Diabetes *Mellitus* Tipo 2, Resistência à insulina, Envelhecimento ovário, Terapia Hormonal da Menopausa

Abstract

The transition to menopause is a period marked by various hormonal and metabolic changes, associated with weight gain and total body fat, accumulation of body fat in the abdominal region and insulin resistance, which can impact the development and/or control of type 2 diabetes *mellitus* (T2DM). Ovarian ageing, through various mechanisms, can be accelerated by T2DM, leading to an earlier onset of menopause. On the other hand, an earlier onset of menopause has also been associated with an increased risk of developing T2DM. This monograph also addresses Menopausal Hormone Therapy (MHT) as an effective treatment in relieving symptoms caused by menopause. MHT has been shown to have beneficial effects in reducing the risk of T2DM and in the control of T2DM, relating to an improvement in glycemic control in women with this condition. However, it is crucial that it be administered according to the women's age and risk of cardiovascular disease (CVD). Additionally, THM has been shown to be more effective when introduced during perimenopause or at an early stage of menopause compared to a later introduction.

Keywords: Menopause, Type 2 Diabetes *Mellitus*, Insulin Resistance, Ovarian Ageing, Menopausal Hormone Therapy

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AG - Ácidos Gordos

AGEs - Produtos finais da glicação avançada

AMH - Hormônio anti mülleriano

C-LDL - Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

CI-PI3K - Fosfatidilinositol 3-cínase

DAG - Diacilglicerol

DCV - Doença Cardiovascular

DMT2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2

EPIC- *European Prospective Investigation into Cancer*

ER α - Recetor de estrogénio alfa

ER β - Recetor de estrogénio beta

E2 - Estradiol

FFM - Massa isenta de gordura

HERS - *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*

IR - Recetor de insulina

IRS - Substrato do recetor de insulina

LPA - Ácido lisofosfatídico

mTOR - Alvo mecanístico da rapamicina

NETA - Acetato de noretisterona

NPY - Neuropeptídeo Y

PDK1- Proteína cínase 1 dependente de 3-fosfoinosítídeo

PIP2 - Fosfatidilinositol(4,5)-bisfosfato

PIP3 - Fosfatidilinositol(3,4,5)-trisfosfato

PKC ϵ - Proteína cínase C do tipo ϵ

SHBG - globulina de ligação ao hormônio sexual

SWAN - “Study of Women’s Health Across the Nation”

TMB - Taxa metabólica basal

THM - Terapia Hormonal da Menopausa

WHI - *Women's Health Initiative*

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução	1
Objetivo.....	1
Metodologia	1
Fisiopatologia da DMT2	2
Fatores de risco para a DMT2.....	4
Menopausa	5
Obesidade associada à Menopausa.....	7
Envelhecimento ovário	8
Idade de início da Menopausa e DMT2.....	9
Terapia Hormonal da Menopausa	11
Discussão.....	14
Conclusões	15
Referências	16

Introdução

A menopausa é diagnosticada quando uma mulher completa um período de 12 meses consecutivos sem menstruar, sendo marcada por alterações hormonais e metabólicas que parecem influenciar o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), uma doença metabólica que se caracteriza por elevados níveis de glicose no sangue devido a uma resistência à insulina ou secreção insuficiente dessa hormona. Esta influência é provocada por diversos fatores como o ganho de peso, habitual nesta fase da vida, e a alteração na distribuição da gordura corporal. Por outro lado, a DMT2 anterior à menopausa pode afetar negativamente a função folicular e a qualidade dos oócitos, podendo acelerar o processo do envelhecimento ovário e, conseqüentemente, induzir a menopausa mais precocemente. De forma a controlar os sintomas da menopausa, é comumente utilizada a Terapia Hormonal da Menopausa que tem sido associada a benefícios metabólicos em mulheres, independentemente de terem DMT2.

Objetivo

Esta monografia teve como objetivo analisar a relação existente entre as modificações ocorridas na menopausa e o controlo da DMT2.

Metodologia

A pesquisa foi realizada na base de dados *PubMed*, tendo ainda sido consultados também os sites da Organização Mundial da Saúde e da *International Diabetes Federation*, bem como dados do Relatório Anual do Observatório

Nacional da Diabetes (edição de 2023). A maioria dos artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos, tendo sido também considerados alguns com publicações anteriores por serem considerados relevantes para o tema. Foram utilizados termos de pesquisa como “Type 2 Diabetes *Mellitus*”, “Insulin Resistance”, “Menopause”, “Postmenopause” e “Menopausal Hormone Therapy”.

Fisiopatologia da DMT2

A diabetes é amplamente reconhecida como uma das mais significativas ameaças à saúde pública⁽¹⁾ devido ao aumento drástico da sua prevalência ao longo dos últimos 30 anos⁽²⁾. Esta doença afeta aproximadamente 10,5% da população adulta mundial, entre os 20 e os 79 anos, totalizando cerca de 540 milhões de pessoas. Prevê-se que até 2045 este valor aumente para 783 milhões⁽³⁾. Em Portugal, estima-se que cerca de 14,1% da população adulta, na mesma faixa etária, viva com esta doença, o que corresponde, sensivelmente, a 1,1 milhões de portugueses⁽⁴⁾. Entre os diferentes tipos de diabetes, a DMT2 é a mais comum, correspondendo a mais de 90% dos casos existentes da doença⁽³⁾.

A DMT2 é uma doença crónica e metabólica caracterizada por hiperglicemia, que pode resultar da resistência do organismo à ação da insulina ou da produção insuficiente da mesma⁽²⁾.

A insulina é uma hormona com efeito hipoglicemiante, produzida pelas células β pancreáticas, tendo como principal função a manutenção do metabolismo da glicose, inibindo a sua produção a nível hepático e estimulando a sua absorção pelos tecidos sensíveis à mesma⁽⁵⁾.

Após uma refeição ocorre um aumento da concentração da glicose plasmática que, em situações normais, ao ser percebida pelas células β do

pâncreas, promove a liberação de insulina pelas mesmas para a corrente sanguínea⁽⁶⁾. A insulina circulante liga-se às subunidades α dos recetores de insulina (IR), provocando a autofosforilação das subunidades β destes recetores. Assim, o domínio catalítico da tirosina cínase do IR é ativado, fosforilando vários substratos do recetor de insulina (IRS), dando início à cascata de sinalização. As isoformas dos IRS ligam-se ao domínio *Scr-homology 2* da classe I fofatidilinositol 3-cínase (CI-PI3K), ativando-a, o que permite a fosforilação do fosfatidilinositol(4,5)-bisfosfato (PIP2), gerando fosfatidilinositol(3,4,5)-trisfosfato (PIP3). Este, por sua vez, liga-se ao domínio de homologia de *pleckstrin* da proteína cínase 1 dependente de 3-fosfoinositídeo (PDK1), ativando-a. Estando ativada, esta fosforila a proteína cínase Akt que está ligada ao PIP3. O alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) serina/treonina associado ao rictor (complexo mTORC2) fosforila a Akt para aumentar a sua ativação, levando ao aumento da captação de glicose pelas células, ao aumento da síntese de glicogénio, à inibição da gliconeogénese e à promoção da biossíntese de lípidos⁽⁶⁾.

A resistência à insulina ocorre quando existe um declínio na capacidade dos tecidos e órgãos sensíveis à insulina responderem a este aumento dos níveis circulantes dessa hormona, resultando numa menor absorção da glicose pelas células e, conseqüentemente, num aumento dos níveis de glicose plasmática. Esta é considerada um elemento central na fisiologia de várias doenças metabólicas, nomeadamente da DMT2⁽⁷⁾.

Assim, em indivíduos com DMT2, a secreção de insulina pelas células β pancreáticas não é suficiente para regular adequadamente a glicemia, conduzindo a hiperglicemia^(5, 8).

Fatores de risco para a DMT2

A DMT2 constitui a doença crónica mais frequente entre mulheres na fase da pós-menopausa^(9, 10) e na sua origem podem estar fatores que são modificáveis, como a obesidade e o sedentarismo, e fatores que não o são, como fatores genéticos⁽¹⁾.

A obesidade é reconhecida como o fator de risco mais relevante para a DMT2^(7, 8), uma vez que está associada ao desenvolvimento de dislipidemia, inflamação e resistência à insulina⁽¹¹⁾. Esse aumento da predisposição à resistência à insulina e, conseqüentemente, à DMT2, deve-se, sobretudo, à acumulação ectópica de lípidos nos tecidos periféricos, especialmente no fígado e músculo esquelético. Os conteúdos lipídicos intra-hepáticos e intramiocelulares são melhores preditores de resistência à insulina do que a gordura visceral. Certos metabolitos lipídicos, como o diacilglicerol (DAG), o ácido lisofosfatídico (LPA), ceramidas e acilcarnitinas prejudicam a sinalização à insulina, podendo ser a resistência à insulina hepática induzida pelo DAG através da ativação da PKCε (proteína cínase C do tipo ε) no fígado⁽⁷⁾.

A evolução da obesidade provoca uma inflamação no tecido adiposo que interfere nas vias de sinalização da insulina, resultando no desenvolvimento de resistência à insulina. Esta resistência, por sua vez, desencadeia vários mecanismos como a libertação excessiva de ácidos gordos (AG) não esterificados, a secreção elevada de citocinas inflamatórias e a produção desequilibrada de adipocinas, que contribuem para o aparecimento de DMT2 e doenças cardiovasculares (DCV)⁽¹¹⁾.

Além da obesidade, também outros fatores são considerados de risco para esta doença, como, entre outros, um desequilíbrio hormonal e estilo de vida

inadequado, incluindo baixos níveis de atividade física e hábitos alimentares desajustados⁽⁸⁾.

Menopausa

A menopausa natural corresponde à cessação definitiva da menstruação devido à supressão da produção de oócitos pelos ovários⁽¹²⁾, e não decorrente de cirurgia ou qualquer outra condição clínica identificável⁽¹³⁾. Esta é precedida pela perimenopausa, um período de transição, onde as mulheres experienciam irregularidades no ciclo menstrual⁽¹⁴⁾.

A menopausa geralmente ocorre entre os 45 e 55 anos de idade⁽¹³⁾. Porém, cerca de 10% das mulheres atingem a menopausa antes dos 45 anos, a denominada menopausa precoce, e apenas 1% antes dos 40 anos de idade, correspondendo a uma insuficiência ovárica prematura⁽¹⁵⁾.

A menopausa é acompanhada por diversas mudanças decorrentes de alterações hormonais, nomeadamente o declínio dos níveis de estrogénio e o aumento relativo dos níveis de androgénios circulantes⁽¹²⁾.

Os estrogénios são hormônios sexuais femininos primários⁽¹⁶⁾. O estradiol (E2) é o principal hormônio estrogénico e exerce um papel importante na regulação do sistema reprodutor feminino e no desenvolvimento de características sexuais femininas secundárias⁽¹⁷⁾, possuindo ainda um efeito benéfico na regulação da homeostase da glicose⁽⁶⁾, através da ligação ao recetor de estrogénio alfa nas células β pancreáticas e da ativação concomitante das quinases ERk1/2, controlando a produção e secreção de insulina e modulando a sobrevivência destas células⁽¹⁵⁾.

Os estrogénios exercem as suas funções através da ligação aos seus recetores específicos, o recetor de estrogénio alfa (ER α) e o recetor de estrogénio beta (ER β)^(16, 18), que são expressos no tecido adiposo subcutâneo e visceral⁽¹⁶⁾.

O ER α é mais amplamente expresso no tecido adiposo subcutâneo em comparação com o tecido adiposo visceral. Desta forma, nas mulheres, os estrogénios contribuem para a acumulação da gordura periférica no tecido subcutâneo, sobretudo nas áreas glútea e femoral^(16, 18). Por outro lado, o tecido adiposo visceral apresenta uma expressão superior de recetores de androgénios, promovendo a acumulação da gordura visceral na região abdominal^(16, 18). Assim, o ER α interfere na atividade celular no tecido adiposo e na distribuição da gordura corporal⁽¹⁶⁾.

No entanto, após a menopausa os ovários continuam a produzir androgénios^(12, 19) e, como no início da menopausa ocorre uma diminuição dos níveis de globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), ocorre um aumento nos níveis de testosterona bio disponível^(12, 16, 18). Esta testosterona livre interage com os recetores de androgénios presentes nas células de gordura abdominal, promovendo o armazenamento de gordura nesse local⁽¹⁶⁾.

Esta tendência acrescida para a acumulação da gordura corporal na zona abdominal e consequente aumento do perímetro da cintura é uma característica amplamente documentada após a menopausa⁽¹⁶⁾, tendo sido demonstrado um aumento acentuado do tecido adiposo visceral abdominal nos dois anos que antecederam a menopausa⁽²⁰⁾.

Esta gordura visceral é metabolicamente mais ativa comparativamente à gordura subcutânea. Está associada a uma elevada taxa de lipólise, provocando um aumento nos AG livres circulantes^(12, 16), a uma maior libertação de citocinas

inflamatórias, como IL-6 e TNF- α ^(12, 17), à geração de espécies reativas de oxigénio⁽⁹⁾ e está ainda significativamente associada à hiperinsulinemia⁽¹⁶⁾, promovendo, desta forma, o desenvolvimento de resistência à insulina^(12, 16). Isto eleva o risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, como hipertensão, DMT2 e dislipidemia⁽¹⁶⁾.

Durante a menopausa, também ocorre perda de massa isenta de gordura (FFM)⁽¹⁶⁾, que corresponde a cerca de 60 a 85% da massa corporal, representando um fator crucial para o gasto energético em repouso⁽¹⁶⁾. Assim, durante este processo de transição da menopausa ocorre uma redução na taxa de metabolismo basal (TMB)^(16, 19) de até 250 a 300 kcal/dia⁽²¹⁾.

Obesidade associada à Menopausa

Durante a menopausa, as alterações hormonais, principalmente a diminuição dos níveis de estrogénio, podem contribuir para o aumento do peso⁽¹⁶⁾. Além disto, foi demonstrado que os estrogénios têm a capacidade de amplificar a ação da leptina, uma adipocina que inibe o apetite, uma vez que atuam ao nível do Sistema Nervoso Central, aumentando a expressão e a sensibilidade dos seus recetores no hipotálamo⁽¹⁸⁾. Por outro lado, a atividade da grelina e do neuropeptídeo Y (NPY), peptídeos orexigénicos, é reduzida pelos estrogénios. Desta forma, podemos presumir que a queda nos níveis de estrogénio durante a menopausa contribui para um aumento do apetite nas mulheres⁽¹⁸⁾. Além disso, os níveis de NPY estão também aumentados em mulheres com DMT2⁽²²⁾. Isto acontece porque, em situações normais, a insulina regula negativamente os neurónios NPY/AgRP, inibindo a produção de NPY. Nos diabéticos tipo 2, como

existe uma resistência à ação da insulina, esta regulação fica comprometida, resultando em um aumento dos níveis de NPY nestes indivíduos, o que contribui para a desregulação do balanço energético⁽²³⁾.

Assim, embora o ganho de peso durante a menopausa possa ser atribuído a estas alterações hormonais, é necessário considerar também fatores genéticos e ambientais, como o estilo de vida das mulheres, incluindo hábitos alimentares inadequados e baixos níveis de atividade física, doenças e a toma de determinados medicamentos⁽¹⁸⁾.

Envelhecimento ovárico

O termo “envelhecimento ovárico” refere-se ao processo através do qual os ovários femininos envelhecem, levando à perda da capacidade de produzir hormônios sexuais e ao declínio da quantidade e qualidade dos folículos ováricos⁽²⁴⁾, responsável pelas alterações iniciais na regularidade do ciclo menstrual e pela cessação definitiva da menstruação⁽¹¹⁾. Esse processo provoca também a disfunção das células da granulosa e da teca⁽²⁴⁾, responsáveis pela liberação de estrogênio e progesterona⁽²²⁾, culminando na menopausa.

Como marcadores do envelhecimento ovárico pode-se utilizar a inibina B, cujos níveis são utilizados para avaliar a função dos ovários através da atividade dos mesmos, e o hormônio anti mülleriano (AMH), cujos níveis indicam as reservas ováricas. Estes hormônios parecem estar diminuídos em mulheres com DMT2⁽¹¹⁾. Adicionalmente, existe uma associação observada entre a ocorrência de distúrbios menstruais nestas mulheres e um impacto direto sobre a apoptose e atresia dos folículos antrais⁽²²⁾.

Por outro lado, o dano vascular, uma complicação comum da DMT2, também é um fator que influencia negativamente a qualidade dos oócitos, em conjunto com a dislipidemia⁽¹¹⁾. Uma vez que os ovários são altamente vascularizados, as alterações vasculares podem impactar negativamente o seu envelhecimento⁽²⁵⁾. Por outro lado, a dislipidemia pode causar a disfunção do endotélio e a ativação excessiva das plaquetas, provocando lesões vasculares e acumulação de lípidos, podendo resultar em efeitos tóxicos nas células⁽²⁴⁾.

Além disso, a DMT2 está associada à acumulação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) devido aos elevados níveis de glicose no sangue. A acumulação de AGEs nos ovários afeta negativamente a função ovárica pela promoção da inflamação e do stress oxidativo. Desta forma, a acumulação destes produtos em mulheres com DMT2 acelera o envelhecimento ovárico⁽⁶⁾, podendo conduzir a um início da menopausa mais precoce⁽¹¹⁾.

Idade de início da Menopausa e DMT2

Os resultados relativos à associação entre a idade de início da menopausa e o desenvolvimento de DMT2 são controversos. Embora alguns estudos sugiram uma relação entre a menopausa precoce e o aumento do risco de DMT2, outros não confirmam essa ligação^(15, 26). Esta relação é frequentemente associada à função reprodutiva e a modificações nos níveis hormonais⁽²⁶⁾.

Um estudo observacional transversal demonstrou que, em mulheres com DMT2, a queda dos níveis de E2 ocorria antes dos 40 anos de idade, enquanto em mulheres sem DMT2 esta queda apenas ocorria após os 45 anos de idade, sugerindo uma menopausa precoce em mulheres com DMT2⁽²⁴⁾. Alinhado com estes

resultados, foi demonstrada uma idade de menopausa 4 anos mais cedo em mulheres diabéticas em comparação a mulheres não diabéticas⁽¹⁰⁾.

O *European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-InterAct*, um grande estudo prospectivo de coorte demonstrou, após um acompanhamento de 11 anos, que mulheres com idade de início da menopausa inferior a 40 anos possuem um risco 32% superior de desenvolver DMT2 comparativamente às mulheres que entraram na menopausa entre os 50 e 54 anos⁽²⁷⁾. Em conformidade com estes resultados, outras evidências demonstraram também que uma idade mais tardia no início da menopausa foi associada a um risco inferior de DMT2^(15, 26).

No estudo “Study of Women’s Health Across the Nation” (SWAN) mulheres na pré-menopausa foram acompanhadas durante 15 anos. Os dados revelaram um aumento de 47% no risco de desenvolvimento de DMT2 em mulheres com níveis inferiores de E2 antes da menopausa⁽²⁸⁾.

Por outro lado, o estudo EPIC, no geral, não identificou nenhuma associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de diabetes e a idade da menopausa natural. Porém, ao considerar a idade de diagnóstico da diabetes, verificou-se que mulheres com diagnóstico em idade inferior aos 20 anos de idade atingiram a menopausa mais cedo e mulheres diagnosticadas após os 50 anos atingiram-na mais tardiamente⁽²⁹⁾.

Terapia Hormonal da Menopausa (THM)

Os sintomas provocados pela menopausa afetam cerca de 75 a 80% das mulheres⁽²¹⁾. Estes incluem, entre outros, sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, atrofia urogenital, distúrbios do sono e humor, distúrbios psiquiátricos, além de dores articulares e cefaleias, que se podem tornar mais

frequentes^(16, 21, 30). Nestes casos, é indicada a THM, uma vez que é considerada o tratamento mais eficaz para o alívio destes sintomas⁽³¹⁾. No entanto, a manifestação de sintomas vasomotores parece aumentar em 18% o risco de desenvolvimento de DMT2⁽³²⁾.

A THM tem como objetivo repor as concentrações de hormônios sexuais de modo a atingir os níveis na fase da pré-menopausa e geralmente envolve o uso de estrogénios, que podem ser administrados isoladamente, em casos de histerectomia, ou combinados com um progestagénio⁽³³⁾.

Inúmeras evidências apoiam o efeito protetor da THM em mulheres com e sem DMT2, associando-a a uma redução no risco de desenvolvimento de DMT2^(12, 34, 35), à melhoria do controlo glicémico em mulheres com esta doença e ao atraso no seu surgimento^(12, 19).

Inicialmente a DMT2 foi considerada um critério de exclusão para a THM, por ser considerada um fator com elevado risco cardiovascular^(12, 19). No entanto, evidências mostraram que a THM pode ser segura para estas mulheres desde que administrada de forma adequada e de acordo com o seu risco de DCV^(19, 36).

Os estudos WHI (*Women's Health Initiative*) e HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), ambos ensaios clínicos randomizados controlados, demonstraram um declínio no risco de DMT2 em mulheres sob THM em comparação com o placebo⁽¹⁵⁾. Contudo, este benefício antidiabético da THM pode não perdurar aquando da sua interrupção⁽³⁶⁾.

Adicionalmente, a THM parece contribuir para a atenuação do ganho de gordura, promovendo um aumento no gasto energético, reduzindo a gordura abdominal e prevenindo a perda de FFM associada à menopausa, além de

favorecer o perfil lipídico das mulheres^(17, 18, 36). Em conformidade com estes dados, foi demonstrada uma diminuição da prevalência de síndrome metabólica entre mulheres coreanas na pós-menopausa⁽³⁷⁾.

No entanto, antes de iniciar a THM, é necessário considerar a idade e risco cardiovascular das mulheres, de forma a administrar a THM de forma individualizada e adequada⁽¹⁹⁾.

As formas de administração de estrogénios mais frequentemente utilizadas são a via oral e transdérmica, sendo o 17 β -estradiol o estrogénio preferido em ambas⁽¹⁹⁾.

Os estrogénios, quando são administrados oralmente, são absorvidos pelo intestino e transportados pela veia porta para o fígado, onde chegam em concentrações suprafisiológicas⁽³⁸⁾, sendo metabolizados antes de entrarem na circulação sistémica com concentrações menores^(12, 33). A metabolização hepática está relacionada com um aumento na produção hepática de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) e triglicerídeos, além de fatores de coagulação e SHBG⁽³³⁾, podendo elevar o risco de acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso^(12, 19). No entanto, a via oral apresenta mais benefícios no metabolismo glicémico, na medida em que os estrogénios administrados por esta via limitam a produção de glicose pelo fígado e exercem um efeito positivo na resistência à insulina⁽¹⁹⁾. Desta forma, os estrogénios orais são sugeridos em mulheres com baixo risco cardiovascular, incluindo mulheres na perimenopausa ou que entraram recentemente na fase da pós-menopausa⁽¹⁹⁾ e mulheres com DMT2⁽¹²⁾.

Por outro lado, os estrogénios administrados por via transdérmica entram diretamente na circulação sistémica, estando associados a um risco inferior de

trombose venosa⁽³³⁾. Por este motivo, estes são preferidos em mulheres com risco moderado a alto de DCV e em mulheres com DMT2 que possuam, simultaneamente, outro fator de risco cardiovascular, como a obesidade^(12, 19).

São ainda descritos outros possíveis efeitos colaterais da THM: sintomas gastrointestinais, sensibilidade mamária, mudanças de humor e aumento na frequência e intensidade de cefaleias⁽³³⁾. Estudos associam ainda a THM a um aumento do risco de desenvolver cancro da mama⁽¹⁷⁾, uma vez que a progesterona regula a expressão dos recetores do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), ambos conhecidos por promover significativamente a proliferação celular. No entanto, os mecanismos subjacentes que relacionam o uso de THM ao risco aumentado de desenvolver cancro da mama ainda não são completamente conhecidos⁽³⁹⁾.

A THM não é recomendada a mulheres com idade superior a 60 anos ou com uma duração da menopausa superior a 10 anos⁽¹⁹⁾.

A adição de um progestagénio ao estrogénio exerce um efeito protetor, inibindo a proliferação das células do endométrio, prevenindo o desenvolvimento de hiperplasia e cancro endometrial⁽³³⁾. Em contrapartida, os progestagénios foram associados ao desenvolvimento de resistência à insulina⁽¹⁹⁾. Porém, progestagénios com um impacto mais neutro ao nível do metabolismo glicémico, como a progesterona micronizada oral, a didrogesterona oral^(19, 33) e o acetato transdérmico de noretisterona (NETA)⁽¹⁹⁾ são apropriadas para mulheres com DMT2.

O momento em que a THM é introduzida também parece estar relacionado com o efeito que ela provoca. A terapia deve ter início na perimenopausa ou numa

fase inicial da menopausa, uma vez que, se iniciada mais tardiamente, pode ser menos eficaz e apresentar possíveis efeitos adversos⁽⁶⁾, tendo sido demonstrada uma maior captação de glicose mediada pela insulina aquando da administração de THM em mulheres na menopausa precoce em comparação com a administração numa fase mais tardia da menopausa⁽³⁵⁾.

Discussão

A menopausa é uma fase crítica na vida das mulheres, sendo caracterizada por diversas alterações a nível hormonal e metabólico.

A obesidade, um dos fatores considerados mais relevantes no desenvolvimento de DMT2, também pode ser exacerbada durante a transição para a menopausa. A diminuição do nível de estrogénios que se verifica nesta fase tem sido associada a um incremento na adiposidade geral, especialmente a adiposidade visceral abdominal, impulsionando assim o desenvolvimento de resistência à insulina, e a uma diminuição da TMB. Além disso, os estrogénios possuem um papel na potencialização da ação da leptina e na inibição da atividade da grelina e do NPY, contribuindo a sua queda para um aumento do apetite nas mulheres na pós-menopausa. Este aumento no apetite, juntamente com a redução da TMB, pode contribuir para o ganho de peso se não houver um ajuste na ingestão energética.

Por outro lado, além de as modificações ocorridas na menopausa poderem contribuir para o desenvolvimento de DMT2, certas alterações decorrentes de DMT2, como alteração do perfil neuro endócrino, também podem ter impacto na degradação da função folicular e, consequentemente, na idade de início da menopausa, estando a DMT2 associada a um início mais precoce da mesma.

A manifestação de sintomas climatéricos tem sido associada a um risco aumentado de DMT2. Para o seu controlo é indicada a THM que tem demonstrado efeitos benéficos no controlo glicémico. Porém, é necessário avaliar sempre o risco cardiovascular destas mulheres.

Conclusões

Em suma, as variações hormonais e as alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento criam um ambiente metabólico desfavorável que aumenta a predisposição das mulheres ao desenvolvimento de DMT2. A gestão da saúde feminina nesta fase das suas vidas requer uma abordagem multidisciplinar, incorporando modificações no estilo de vida e a avaliação criteriosa do uso de THM de forma a melhorar a qualidade de vida das mulheres.

Referências

1. Pradeepa R, Mohan V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(11):2932-38.
2. (OMS) WHO. Diabetes [website]. 2023. [citado em: 2023 Apr 5]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. (IDF) DIF. Diabetes Facts & Figures [website]. Disponível em: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
4. (APDP) APdDdP. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes [website]. 2023. [citado em: 2023 Mar]. Disponível em: <https://apdp.pt/3d-flip-book/relatorio-do-observatorio-nacional-da-diabetes/>.
5. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Diabetes Research*. 2020; 2020(1):3920196.
6. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *The American Journal of Pathology*. 2021; 191(9):1490-98.
7. Lee S-H, Park S-Y, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(1):15-37.
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(17):6275.
9. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA, et al. Early Menopause and Cardiovascular Disease Risk in Women With or Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of 9,374 Postmenopausal Women. *Diabetes Care*. 2021; 44(11):2564-72.
10. Sekhar TV, Medarametla S, Rahman A, Adapa SS. Early Menopause in Type 2 Diabetes - A Study from a South Indian Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(10):Oc08-10.
11. Mohile AA, Hedao RP, Jadhav SJ, Ainapure AS, Patil MV, Khatwani NR. Unraveling the Link: A Comprehensive Literature Review of Type 2 Diabetes and Menopause Onset. *Cureus*. 2023; 15(12):e50743.
12. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117:6-10.
13. (OMS) WHO. Menopause [website]. 2022. [citado em: 2022 Oct 17]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.
14. Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and Menopause. *Current Diabetes Reports*. 2016; 16(4):20.
15. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(1):41-50.
16. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020; 12(1)
17. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:682012.

18. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause - our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(2):61-65.
19. Paschou SA, Athanasiadou KI, Papanas N. Menopausal Hormone Therapy in Women with Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *Diabetes Ther*. 2024; 15(4):741-48.
20. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I, et al. Abdominal visceral adipose tissue over the menopause transition and carotid atherosclerosis: the SWAN heart study. *Menopause*. 2021; 28(6):626-33.
21. Erdélyi A, Pálfi E, Túű L, Nas K, Szűcs Z, Török M, et al. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause-A Review. *Nutrients*. 2023; 16(1)
22. Crețu D, Cernea S, Onea CR, Pop RM. Reproductive health in women with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*. 2020; 19(3):291-300.
23. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2018; 48:37-49.
24. Wang Y, Wang Y. Accelerated Ovarian Aging Among Type 2 Diabetes Patients and Its Association With Adverse Lipid Profile. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:780979.
25. Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, Miller RG, Rubinstein D, Orchard TJ, et al. Association of age at diabetes complication diagnosis with age at natural menopause in women with type 1 diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(3):107832.
26. Guo C, Li Q, Tian G, Liu Y, Sun X, Yin Z, et al. Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2019; 13(4):301-09.
27. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013; 36(4):1012-9.
28. Park SK, Harlow SD, Zheng H, Karvonen-Gutierrez C, Thurston RC, Ruppert K, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med*. 2017; 34(4):531-38.
29. Brand JS, Onland-Moret NC, Eijkemans MJ, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, et al. Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Hum Reprod*. 2015; 30(6):1491-8.
30. Paschou SA, Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update. *Diabetes Ther*. 2019; 10(6):2313-20.
31. Gu Y, Han F, Xue M, Wang M, Huang Y. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1):60.
32. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018; 25(5):520-30.

33. Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35(6):101561.
34. Park YM, Pereira RI, Erickson CB, Swibas TA, Cox-York KA, Van Pelt RE. Estradiol-mediated improvements in adipose tissue insulin sensitivity are related to the balance of adipose tissue estrogen receptor α and β in postmenopausal women. *PLoS One.* 2017; 12(5):e0176446.
35. 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; 100(12):4456-62.
36. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas.* 2019; 126:69-72.
37. Kim JE, Choi J, Park J, Lee JK, Shin A, Park SM, et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas.* 2019; 121:76-82.
38. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of Postmenopausal Estrogen Replacement on the Concentrations and Metabolism of Plasma Lipoproteins. *New England Journal of Medicine.* 1991; 325(17):1196-204.
39. Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim J-e. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2018; 170(3):667-75.

