



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Ooforectomia e risco de diabetes



Thayanna Alves Pereira Gonçalves, Camila Hermida Villar Ramos,
Leila Cristina Soares* e Marco Aurélio Pinho de Oliveira

Disciplina de Ginecologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de outubro de 2015

Aceito em 1 de novembro de 2015

On-line em 24 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Ooforectomia

Menopausa

Androgênio

R E S U M O

Objetivos: O diabetes mellitus está entre as principais causas de morte em mulheres na pós-menopausa. A ooforectomia bilateral, muitas vezes oferecida concomitantemente à histerectomia, promove, além da interrupção abrupta da produção dos estrogênios, a redução dos androgênios que continuariam a ser produzidos pelo ovário na menopausa natural. Tais alterações hormonais podem ter repercussões próprias e tornar a paciente ooforectomizada mais suscetível a numerosas doenças crônicas, dentre elas o diabetes. O objetivo desse estudo é revisar a literatura disponível sobre risco de diabetes atribuível à ooforectomia.

Métodos: Foi feita uma revisão da literatura com pesquisa em banco de dados do PubMed sobre o risco de diabetes mellitus em relação à ooforectomia, à menopausa natural e à orquiectomia.

Resultado: O diabetes é fortemente associado à ooforectomia na maioria dos estudos. Em relação à menopausa natural, a maioria também mostrou aumento de risco condicional ou independente. Os androgênios parecem oferecer um papel protetor na resistência à insulina.

Conclusão: Apesar de mais estudos serem necessários para conclusões definitivas relativas à associação entre ooforectomia e o risco de diabetes, as evidências atuais apontam para um aumento de risco de diabetes em mulheres ooforectomizadas.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Oophorectomy and risk of diabetes

A B S T R A C T

Objectives: Diabetes mellitus is among the main causes of death in postmenopausal women. Bilateral oophorectomy, commonly offered together with hysterectomy, promotes, in addition to the abrupt interruption of estrogen production, the reduction of the androgens that would continue to be produced by the ovary in natural menopause. Such hormonal changes can have their own repercussions, making the oophorectomized patient more susceptible

Keywords:

Diabetes mellitus

Oophorectomy

Menopause

Androgen

* Autor para correspondência.

E-mail: lcs1507@yahoo.com.br (L.C. Soares).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.11.001>

1413-2087/© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

to numerous chronic diseases, among them diabetes. The objective of this study is to review the available literature about the risk of diabetes attributable to oophorectomy.

Methods: A literature review was performed, searching in the Pubmed data bank about the risk of diabetes mellitus related to oophorectomy, natural menopause and orchiectomy.

Result: Diabetes is strongly associated with oophorectomy in most studies. Related to natural menopause, the majority showed an increase in conditional or independent risk. Androgens appear to offer a protective role in insulin resistance.

Conclusion: In spite of the need for more studies to reach definitive conclusions related to the association between oophorectomy and risk of diabetes, current evidence points to an increased risk of diabetes in oophorectomized women.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

Atualmente o *diabetes mellitus* (DM) é a doença mais comum e a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa.¹

A proteção contra eventos coronarianos em mulheres jovens é drasticamente reduzida com a menopausa e a resistência à insulina um importante fator de risco.²

Os estrogênios desempenham papel-chave na proteção contra o desenvolvimento da obesidade e de doenças metabólicas e são importantes reguladores de vários processos metabólicos, incluindo glicose e metabolismo lipídico, peso corporal, distribuição do tecido adiposo e gasto energético em ambos os sexos, masculino e feminino.³

A ooforectomia bilateral é frequentemente oferecida com a histerectomia como um procedimento profilático usado para prevenir câncer de ovário, câncer de mama, tumores ovarianos benignos, além de ser indicada muitas vezes como tratamento para dor pélvica, síndrome pré-menstrual e endometriose. No entanto, a ausência de esteroides sexuais ovarianos consequentes à ooforectomia tem associação com função sexual diminuída, alteração de saúde mental, risco aumentado de fraturas e de mortalidade por outras causas, como doença coronariana.^{4,5}

A ooforectomia bilateral profilática no momento da histerectomia é uma decisão complexa que requer que os pacientes e os médicos considerem múltiplos fatores. A preservação dos ovários pode influenciar na saúde das mulheres em longo prazo.⁶

Métodos

Apesar de o trabalho de revisão se propor a avaliar o papel da ooforectomia no risco de diabetes, pareceu-nos pertinente avaliar se a menopausa natural teria esse mesmo papel e, para isso, nossa busca incluiu menopausa e diabetes.

A opção por acrescentar a associação entre androgênios e diabetes na busca teve como objetivo avaliar o efeito da testosterona no risco de diabetes e, assim, estabelecer se a ação da ooforectomia seria pela queda abrupta dos estrogênios e/ou pela ausência da ação da testosterona.

Setenta e um artigos foram identificados em pesquisa no PubMed (National Library of Medicine) com os termos MeSH para o preditor (*ovariectomy, oophorectomy, castration e*

menopause) combinados com termos MeSH para o resultado (*diabete e insulin resistance*). A busca foi filtrada por idioma (inglês), sem restrição de datas, e foram incluídos estudos em humanos e em animais. Foi removido um artigo duplicado e, em seguida, 37 artigos foram excluídos por meio de rastreio do título, texto do resumo ou texto completo. As razões mais comuns para exclusão foram a ausência de correlação entre ooforectomia/menopausa/androgênio e diabete ou por serem artigos sobre efeito do diabetes na menopausa, que não era objeto do nosso estudo. No total, 31 artigos foram analisados.

Após o exame do texto completo, os artigos foram divididos em três grupos (ooforectomia e diabete, menopausa e diabete, orquiectomia e diabete) e classificados por níveis de evidência. Desde a introdução de níveis de evidência, várias organizações adotaram variações no sistema de classificação. Como as questões relativas ao prognóstico não envolvem comparação de tratamentos, a maior evidência será de estudos de coorte ou de revisão sistemática de estudos de coorte. Por isso, níveis de evidência desenvolvidos pela American Society of Plastic Surgeons (ASPS) for Prognosis foram atribuídos aos estudos⁷ (tabela 1).

Resultados

Ooforectomia e risco de diabetes mellitus

Foram selecionados, pelos critérios de busca, dez estudos prospectivos que relacionaram a ooforectomia com o metabolismo glicêmico (tabela 2).

Tabela 1 – Níveis de evidência para estudos prognósticos – Adaptado da American Society of Plastic Surgeons

I	Estudo prospectivo de coorte de alta qualidade com adequado poder estatístico ou revisão sistemática desses estudos
II	Coorte prospectivo de menor qualidade, coorte retrospectivo, ensaios clínicos randomizados com controles não tratados ou revisão sistemática desses estudos
III	Estudo de caso-controle ou revisão sistemática desses estudos
IV	Série de casos
V	Opinião de especialista, relato de caso, evidência baseada em fisiologia, pesquisa financiada ou “primeiros princípios”

Tabela 2 – Estudos que relacionaram efeitos da ooforectomia no diabetes mellitus

Autor	Tipo de estudo	Descrição	Nível de evidência	Resultados
Makino, 1981 ⁸	Ensaio clínico randomizado	Grupos de 171 ratos divididos em quatro grupos: machos e fêmeas castrados e machos e fêmeas intactos.	II	DM aumentou em ratos machos castrados. DM diminuiu em fêmeas castradas em idade mais jovem, mas não alterou em ratas fêmeas castradas em idade mais avançada.
Mizuno, 1993 ¹⁰	Ensaio clínico randomizado	356 ratos Long-Evans Tokushima Lean (LETL) tratados com CY 857 e ratos não tratados LETL – verificação da incidência de diabetes.	II	A ooforectomia aumentou a incidência de diabetes em ratas.
Rincon, 1996 ¹¹	Ensaio clínico randomizado	Ratas fêmeas Sprague-Dawley (6-8/grupo): Ooforectomias ou procedimento SHAM. Ratas fêmeas ooforectomizadas tratadas com 2 mg de testosterona.	II	A ooforectomia aumentou o risco de desenvolvimento de DM.
Fitzpatrick, 1999 ⁹	Ensaio clínico randomizado	Ratos machos diabéticos não obesos submetidos à castração e ratas fêmeas (20-25/grupo): castrados, castrados + timectomizados e procedimento SHAM.	II	Castração diminuiu a prevalência de DM em fêmeas e aumentou em machos.
Swislocki 2002 ²	Ensaio clínico randomizado	Ratas SHR e Wistar-Kyoto (WKY) (12/grupo): submetidas a ooforectomia (SHR/OVX) e (WKY/OVX) ou procedimento SHAM e (SHR/SHAM) e (WKY/SHAM) – medição de teste de tolerância oral à glicose (TOTG).	II	Ooforectomia não alterou a tolerância a glicose.
Siri, 2003 ⁶	Ensaio clínico randomizado	Ratas fêmeas apoB/BATless divididas em grupos (4-9/grupo): ooforectomia (OVX), OVX e reposição de estrogênio ou procedimento SHAM.	II	Reposição de estrogênio após ooforectomia diminuiu os níveis plasmáticos de insulina e normalizou a sensibilidade à insulina e tolerância a glicose.
Kim, 2011 ¹³	Ensaio clínico randomizado	Mulheres na pré-menopausa (n = 708), mulheres na pós-menopausa natural (n = 328) e mulheres ooforectomizadas bilateralmente (n = 201) no Programa de Prevenção de Diabetes. Ensaio randomizado placebo controlado de intervenção no estilo de vida e uso de metformina entre os adultos com intolerância à glicose.	II	Menopausa natural não foi associada com o risco de diabetes e as intervenções de prevenção do diabetes não afetaram a resposta. Nas intervenções de estilo de vida, a ooforectomia bilateral foi associada à diminuição do risco de diabetes.
Zhu, 2013 ¹²	Ensaio clínico randomizado	Ratas fêmeas C57BL/6J (n = 6-10 por grupo) divididas em grupos: procedimento SHAM, ooforectomia (OVX) ou OVX associada a tratamento com estradiol, sendo alimentados com uma dieta rica em gordura.	II	A administração de dieta rica em gordura após a ooforectomia induziu a resistência à insulina. O tratamento com estrogênio na menopausa cirúrgica foi associado a melhorias na resistência à insulina.
Appiah, 2014 ¹	Coorte	Dados obtidos da Avaliação Nacional de Saúde e Nutrição, de 9.599 mulheres na pós-menopausa.	I	Mulheres com ooforectomia bilateral têm risco elevado de diabetes.
Tawfik, 2015 ³	Ensaio clínico randomizado	Ratas fêmeas Wistar divididas em grupos, (10/grupo): procedimento SHAM, ratas ooforectomizadas (OVX), ratas diabéticas que haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico SHAM, ratas diabéticas OVX	II	A ooforectomia altera o metabolismo do tecido adiposo. Fêmeas OVX diabéticas sofrem de exacerbação da resistência à insulina.

Dentre esses estudos, oito foram feitos em ratos – Makino et al. (1981), Fitzpatrick et al. (1991), Mizuno et al. (1993), Rincon et al. (1996), Swislocki et al. (2002), Siri et al. (2003), Zhu et al. (2013) e Tawfik et al. (2015) – e dois em humanos, os de

Kim et al. (2011) e Appiah et al. (2015). Os estudos de Mizuno et al. (1993) e de Kim et al. (2011) e Appiah et al. (2015) foram feitos em uma grande população.^{1-3,6,8-13} De acordo com os dez estudos analisados, nove tinham nível de evidência II e

Tabela 3 – Estudos que relacionam efeitos da menopausa no diabetes mellitus

Autor	Tipo de estudo	Descrição	Nível de evidência	Resultados
Tchernoff, 1998 ¹⁴	Revisão	Estudos sobre transição da menopausa e efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH).	II	Efeitos sobre transição da menopausa e TRH sobre DM inconclusivo.
Liu, 1999 ²¹	Coorte	Pesquisa, 5.153 mulheres, randomizadas em 6 grupos: 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, acima 70 anos.	I	Aumento da prevalência de DM na pós-menopausa
NAMS*, 2000 ²²	Opinião de expert	Consenso sobre estratégias de gestão adequadas	V	Aumento da prevalência de DM em mulheres pós-menopáusicas. Mulheres pós-menopausa têm maior risco de DM, que foi menos frequente nas que usaram TRH.
Di Donato, 2005 ²³	Coorte retrospectivo			Menopausa não relacionada com a resistência à insulina
Manco, 2006 ¹⁶	Coorte retrospectivo	Análise retrospectiva do Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina	II	
Keck, 2007 ¹⁷	Ensaio clínico randomizado	Indução gradual de falência ovariana em ratas com 2,5 ml/kg de VCD (diepóxido de 4-vinilciclohexeno)	II	Aumento nos níveis de glicose nas ratas com falência ovariana
Lin, 2007 ²⁴	Coorte	4.107 mulheres não diabéticas do estudo de Kinmen. Amostras de sangue dosadas para glicose, insulina e outras avaliações bioquímicas. Medidas de índice de massa corporal, circunferência da cintura e pressão arterial documentadas.	I	Menopausa foi um preditor independente para a síndrome metabólica em mulheres não diabéticas, com efeitos diretos na distribuição da gordura corporal e na ação da insulina.
Szmulowicz, 2009 ¹⁵	Revisão		II	Se a menopausa influencia de forma independente o risco de diabetes permanece controverso. Algumas evidências sugerem que TRH diminui o risco de diabetes.
Soriguer, 2009 ¹⁹	Coorte	475 mulheres acompanhadas por 6 anos, avaliados diversos parâmetros.	I	Nenhum fator de risco, inclusive DM, mudou da pré para a pós menopausa, independentemente de idade ou atividade física.
Wedisinghe, 2009 ²⁶	Revisão		II	TRH reduz a resistência à insulina
Lemay, 2010 ²⁷	Coorte	Mulheres na pós-menopausa por 1 a 5 anos avaliadas quanto ao peso, hábitos alimentares, atividades físicas e exames laboratoriais. Teste de tolerância a glicose feito em subgrupos de 21 mulheres com hiperinsulinemia e 21 não hiperinsulinemia combinadas por idade, peso, IMC e histerectomia	I	Este estudo indica uma elevada prevalência de hipeinsulinemia em mulheres obesas e não relata um aumento moderado no peso corporal nos primeiros 5 anos de menopausa.
Lejsková, 2011 ²⁸	Ensaio clínico randomizado	909 de mulheres de 45-54 anos. 2 grupos foram comparados: mulheres na idade reprodutiva (n 245) versus mulheres na pós- menopausa natural (n 149)	II	Aumento da resistência à insulina apenas na população de alto risco.
Pru, 2012 ³⁰	Editorial		V	Menopausa associada resistência à insulina.
Romero-Aleshire, 2012 ²⁵	Ensaio clínico randomizado	Ratas B ₆ C ₃ F ₁ foram tratadas com diepóxido de 4-vinilciclohexeno (VCD) que falência ovariana. Alimentados com dieta rica em gordura, por 16 semanas.	II	A falência ovariana acelera a progressão para síndrome metabólica. A reposição estrogênica previne o início da resistência à insulina.
Kim, 2012 ²⁹	Coorte	70 participantes. Foram medidos os valores séricos de ferritina, transferrina, receptor transferrina na pré- menopausa e na pós-menopausa	I	Aumento dos níveis de ferro na pós-menopausa estão associados resistência à insulina
Kim, 2012 ²⁰	Relatório de estudo de revisão		V	DM parece ser mais ligada ao envelhecimento cronológico do que à menopausa.

Tabela 3 – (Continuação)

Autor	Tipo de estudo	Descrição	Nível de evidência	Resultados
Lee, 2013 ¹⁸	Coorte retrospectiva	Estudo retrospectivo feito com a pesquisa de banco de dados de enfermeiras. Três grupos de pós-menopausa (< 45 anos, 45-53 anos, > 53 anos)	II	Menopausa precoce não aumentou o risco de DM ou hipertensão.
Heianza, 2013 ³⁰	Coorte retrospectiva	Dados de 29.189 homens, 6.308 mulheres pré-menopausa e 4.570 pós-menopausa no Japão.	II	Menopausa foi associada de forma independente à disglucemia

um tinha nível de evidência I. Seis estudos mostraram que a ooforectomia aumenta a resistência à insulina e o risco de diabetes, incluindo o estudo de Appiah et al. (2015), de nível de evidência I. Dois estudos evidenciaram diminuição do risco de DM após ooforectomia e um estudo não mostrou alteração.

Menopausa natural e risco de diabetes mellitus

Foram selecionados, pelos critérios de busca, 18 artigos (tabela 3). Apenas dois foram feitos em ratos.

Dos 18 artigos analisados sobre a correlação de diabetes e menopausa, sete tinham nível de evidência I e oito de nível de evidência II. Três artigos foram classificados com nível de evidência V. Quatro estudos foram de revisão, dois de opinião de especialista (um editorial), nove coortes, quatro deles retrospectivos, e três ensaios clínicos randomizados.

Dois estudos, os de Tchernof et al. (1998) e Szmuiłowicz et al. (2009), foram inconclusivos, cinco, os de Manco et al. (2006), Keck et al. (2007), Lee et al. (2009), Soriguer et al. (2009) e Kim et al. (2012a), não mostraram influência da menopausa no DM e 11, de Liu et al. (1999), o Consenso da Sociedade Norte-Americana de Menopausa (2000), Di Donato et al. (2005), Lin et al. (2007), Romero-Aleshire et al. (2009), Wedisinghe et al. (2009), Lemay et al. (2010), Lejskova et al. (2011), Kim et al. (2012b), Pru (2012) e Heianza et al. (2013), evidenciaram aumento de risco.¹⁴⁻³¹

Androgênios e risco de diabetes mellitus

Foram selecionados três estudos, Shi et al. (1994), Fukui et al. (2000) e Xia et al. (2013), que avaliaram os efeitos do androgênio no metabolismo glicêmico³²⁻³⁴ (tabela 4).

O estudo de Fukui et al. (2000) foi o único feito em humanos, porém com poucos pacientes (nível de evidência III).³³

Dois estudos evidenciaram aumento do risco de DM e um, redução no risco de DM.

Discussão

Ooforectomia e risco de diabetes mellitus

Na pós-menopausa os ovários continuam a produzir quantidades significativas de testosterona e androstenediona, que são convertidas periféricamente em estrogênio. Mulheres que se submetem à histerectomia concomitante à ooforectomia representam uma população única devido à interrupção abrupta da produção dos hormônios ovarianos. A ooforectomia leva a um menor tempo de exposição ao estrogênio

endógeno e torna as mulheres suscetíveis a numerosas doenças crônicas, como doença cardiovascular e diabetes.^{35,36}

Apesar de não existir um modelo ideal de menopausa em ratas, pois ratas velhas se mantêm ciclando, a maior parte dos estudos tem usado ratas fêmeas entre 6-12 semanas, consideradas adultas jovens, e as submetido à retirada bilateral dos ovários (ooforectomia), o que leva à restrição dos hormônios ovarianos semelhante à observada em mulheres após a menopausa.³⁷

Os trabalhos mais recentes, como os de Appiah et al. (2015), Tawfik et al. (2015) e Zhu et al. (2013), mostram que a ooforectomia resulta em um aumento de risco de desenvolvimento de diabetes mellitus.^{1,3,12} Além disso, trabalhos não tão recentes, como os de Mizuno et al. (1993), Rincon et al. (1996) e Siri et al. (2003), também evidenciam esse aumento de risco.^{6,10,11} Os trabalhos de Tawfik et al. (2015), Mizuno et al. (1993) e Zhu et al. (2013) não levaram em conta se a falta de hormônios sexuais na menopausa natural teria os mesmos efeitos que a ooforectomia.^{3,10,12}

O estudo de Siri et al. (2003) evidenciou que a reposição de estrogênio conseguiu reverter a obesidade, diminuir os níveis de insulina e normalizar a sensibilidade à insulina e tolerância a glicose e apontou para uma possível reversão dos efeitos negativos da ooforectomia por meio da reposição hormonal.⁶

Três estudos, contrariamente, mostraram redução do DM após a ooforectomia: Makino et al. (1981), Fitzpatrick et al. (1991) e Kim et al. (2011).^{8,9,13}

O estudo de Makino et al. (1981) evidenciou redução de DM apenas em ratas jovens ooforectomizadas e não observou o mesmo efeito em ratas mais velhas.⁸

O estudo de Kim et al. (2011) não encontrou associação entre menopausa e o risco de diabetes, mas observou que a ooforectomia bilateral foi associada à redução no risco de diabetes em pacientes que adotaram medidas comportamentais com mudança de estilo de vida, o que pode sugerir que mulheres ooforectomizadas possam reverter os efeitos negativos da ooforectomia em relação ao metabolismo da glicose com adoção de medidas dietéticas mais saudáveis e prática de exercício físico.¹³

Apenas no estudo de Swislocki et al. (2002), no qual ratas foram submetidas à ooforectomia cirúrgica ou medicamentosa, não foi observada alteração da tolerância oral a glucose.²

A histerectomia com ooforectomia bilateral está associada com aumentos no índice de massa corporal nos anos que se seguem após a cirurgia. Isso sugere que o ganho de peso acelerado ocasionado pela ooforectomia bilateral entre as mulheres na meia-idade pode aumentar o risco de doenças crônicas relacionadas à obesidade.³⁷

Tabela 4 – Estudos que relacionam efeitos dos androgênios no diabetes mellitus

Autor	Tipo de estudo	Descrição	Nível de evidência	Resultados
Shi, 1999 ³²	Ensaio clínico randomizado	Ratos divididos em 6 grupos (10 ratos/grupo): 3 grupos de machos e 3 de fêmeas, castrados, procedimento SHAM. Um grupo de machos castrados com enantato de testosterona e um grupo de fêmeas castradas com valerato de estradiol.	II	A orquiectomia reduziu a ocorrência de diabetes em 20%. A ooforectomia aumentou a ocorrência de DM em 30%.
Fukui, 2000 ³³	Série de casos	Observação de 6 pacientes avaliadas sobre o controle de diabetes após castração cirúrgica (orquiectomia) ou medicamentosa (administração de análogos de GNRH),	III	Todos os pacientes necessitaram de terapêutica antidiabética mais intensa após a castração e terapia antiandrogênica.
Xia, 2013 ³⁴	Ensaio clínico randomizado	30 ratos machos Sprague-Dawley, divididos em três grupos: procedimento SHAM, orquiectomia bilateral e castrado recebendo propionato de testosterona através de injeção intraperitoneal	II	Deficiência de testosterona induzida pela castração aumenta glicemia de jejum e resistência à insulina.

O DM pode agravar as complicações da ooforectomia e vice-versa. Diabéticas ooforectomizadas sofrem de graves distúrbios metabólicos, devido à exacerbação da resistência à insulina.¹

Menopausa natural e risco de diabetes mellitus

Os hormônios ovarianos regulam a absorção de glicose e atuam na resistência à insulina. Durante a menopausa há queda desses hormônios, o que leva a redução da secreção de insulina pelo pâncreas e predispõe o desenvolvimento de DM.²⁶

Os anos após a menopausa estão associados ao aumento da adiposidade visceral e da glicemia, além da diminuição da massa magra do corpo. A hiperglicemia pode ser consequência direta da insuficiência ovariana ou indireta pelo aumento da gordura central devido à diminuição de estrogênio.³¹

Alguns dados de estudos em seres humanos sugerem que o estrogênio exerce efeito protetor nas células pancreáticas em seres humanos. No estudo Women's Health Initiative (WHI), a incidência de novos casos diagnosticados de diabetes foi menor em mulheres em terapia de reposição hormonal do que nas mulheres tratadas com placebo.¹⁷

Estudos para avaliar se a menopausa, como fator independente, influencia no diabetes encontram dificuldade em separá-la de outros fatores.¹

Dois trabalhos, os de Tchernof et al. (1998) e Szmulowicz et al. (2009), ambos de revisão, se mostraram inconclusivos quanto à ação da menopausa no desenvolvimento do diabetes.^{14,15}

Apenas cinco estudos, os de Manco et al. (2006), Keck et al. (2007), Lee et al. (2009), Soriguer et al. (2009) e Kim et al. (2012a), não mostraram influência da menopausa no risco de diabetes. O estudo de Soriguer et al. (2009), por se tratar de coorte longitudinal, foi classificado como nível de evidência I. Os estudos de Manco et al. (2006) e Lee et al. (2009) foram análises retrospectivas que têm viés de seleção e foram classificados como nível de evidência II.^{13,16-19}

Dos 18 estudos, 11 evidenciaram aumento do risco de diabetes na menopausa. No trabalho de revisão de Wedisinghe et al. (2009), essa conclusão foi indiretamente deduzida pela demonstração de redução de incidência do DM com a TRH, na qual o principal efeito em longo prazo da reposição de estrogênio seria a preservação da resposta pancreática de insulina à glicose.²⁶

Seis trabalhos, os de Liu et al. (1999), o Consenso da Sociedade Norte-Americana de Menopausa (2000), Di Donato et al. (2005), Lin et al. (2007), Pru (2012) e Heianza et al. (2013), mostraram que as alterações nos níveis hormonais que ocorrem na menopausa levam ao aumento da prevalência de diabetes em mulheres na pós-menopausa como fator independente.^{21-24,30,31}

Quatro estudos evidenciaram risco condicional para desenvolvimento do diabetes. Kim et al. (2012b) verificaram aumento de risco associado a mudanças de níveis de ferro na pré e pós-menopausa, com aumento da resistência à insulina nas mulheres que apresentavam menores níveis de ferro na pré-menopausa e maior ganho de ferro na pós-menopausa.²⁹ Romero-Aleshire et al. (2009) observaram aumento do risco de diabetes apenas quando associado a dietas ricas em gorduras.²⁵ Lejskova et al. (2011) relacionaram o aumento do risco de síndrome metabólica apenas em pacientes de alto risco.²⁸ O estudo de Lemay et al. (2010) associou o aumento do risco às pacientes que tiveram ganho de peso na pós-menopausa.²⁷

Embora o aumento de peso que normalmente ocorre durante a transição da menopausa seja mais atribuído ao envelhecimento do que à própria transição, as alterações na composição corporal foram independentemente associadas ao estado de menopausa. Essas mudanças na composição corporal foram, por sua vez, associadas às alterações na sensibilidade à insulina e no metabolismo de glicose em mulheres na pós-menopausa.¹⁵

A associação entre menopausa e diabetes diminui quando se compensa a hipertensão e a dislipidemia, o que sugere que devemos considerar a influência de outros fatores metabólicos. A taxa de risco para diabetes é aproximadamente 32% maior em mulheres que entraram na menopausa antes dos

40 anos em comparação com aquelas entre 50-54 anos. No entanto, independentemente da idade, mulheres na menopausa têm 1,5 vez maior chance de diabetes do que mulheres na pré-menopausa.³⁸

Androgênios e risco de diabetes mellitus

Os androgênios declinam lenta e progressivamente nas mulheres ao longo do período reprodutivo, com maior decréscimo após a menopausa. Apesar disso, os ovários representam a principal fonte androgênica após a menopausa natural.³⁹

Poucos estudos relacionaram os efeitos do androgênio com o metabolismo glicêmico.

Os estudos de Fukui et al. (2000) e Xia et al. (2013) concluíram que a orquiectomia levou ao aumento da resistência insulínica, o que sugere um papel protetor dos androgênios.^{33,34} Um único estudo, de Shi et al. (1994), concluiu que a orquiectomia diminuiu a incidência de diabetes.³²

No estudo de Fukui et al. (2000), o controle do diabetes mostrou-se prejudicado após a orquiectomia cirúrgica ou medicamentosa e caracterizou, também, um aumento da resistência insulínica.³³

O estudo de Xia et al. (2013) (nível de evidência II) foi feito com 30 ratos, divididos aleatoriamente em grupos e submetidos a orquiectomia. A deficiência de testosterona induzida pela castração aumentou os níveis de glicemia em jejum, o que demonstra o aumento da resistência à insulina.³⁴

Além disso, os trabalhos de Makino et al. (1981) e Fitzpatrick et al. (1991), (tabela 1) também evidenciaram aumento da resistência à insulina em ratos orquiectomizados.^{8,9}

O estudo de Shi et al. (1994), com nível de evidência II, avaliou os efeitos do androgênio no metabolismo glicêmico após ooforectomia e orquiectomia e concluiu que a ooforectomia levou ao aumento de 30% na incidência de diabetes e a orquiectomia reduziu a incidência de diabetes em 20%, o que poderia ser atribuído a diferentes respostas da resistência à insulina aos androgênios nos diferentes sexos.³²

Conclusões

Além de redução da qualidade de vida, do aumento do risco de doença cardiovascular e da perda óssea acelerada, a ooforectomia pode representar importante fator de risco para DM.

As evidências da literatura apontam para o aumento de risco de diabetes em mulheres ooforectomizadas. A ooforectomia efetuada na peri e na pós-menopausa, além de promover a queda abrupta do estrogênio, reduz a produção de androgênio, que também parece exercer um papel protetor no diabetes.

De forma semelhante, a menopausa natural parece estar associada ao aumento do risco do diabetes, porém muitos estudos associam esse aumento de risco a outras condições pré-existentes, como aumento de peso corporal, dietas ricas em gorduras e níveis crescentes de ferro sérico na pós-menopausa.

A ooforectomia não é um procedimento inócuo, porém, para determinado grupo de mulheres, no qual os riscos de morbimortalidade são menores do que os ganhos obtidos pela ooforectomia, alguns dados da literatura sugerem que a

terapia hormonal e a mudança no estilo de vida possam reverter os efeitos em relação à resistência à insulina.

Esta revisão teve como objetivo selecionar dados sobre risco de desenvolvimento de diabetes com o intuito de informar e auxiliar na decisão da ooforectomia, que deve ser compartilhada entre médico e paciente, considerando os riscos e os possíveis benefícios.

Mais estudos são necessários para conclusões definitivas e para verificar o possível papel da terapia de reposição hormonal e da mudança no estilo de vida na reversão desses efeitos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Appiah D, Winters SJ, Allison MA, Baumgartner RN, Groves FD, Myers JA, et al. Cardiovascular disease among women with and without diabetes mellitus and bilateral oophorectomy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108:473-81.
2. Swislocki A, Burgie ES, Rodnick KJ. Effects of ovariectomy on indices of insulin resistance, hypertension, and cardiac energy metabolism in middle-aged spontaneously hypertensive rats (shr). *Horm Metab Res.* 2002;34:516-22.
3. 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.
4. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term Mortality Associated with Oophorectomy versus Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study. *Obstetrics and gynecology.* 2013;121:709-16.
5. Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200, 140 e141-149.
6. Siri PW, Ginsberg HN. Ovariectomy leads to increased insulin resistance in human apolipoprotein b transgenic mice lacking brown adipose tissue. *Metabolism.* 2003;52:659-61.
7. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plastic and reconstructive surgery.* 2011;128:305-10.
8. Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Katagiri K. Effect of castration on the appearance of diabetes in nod mouse. *Jikken Dobutsu.* 1981;30:137-40.
9. Fitzpatrick F, Lepault F, Homo-Delarche F, Bach JF, Dardenne M. Influence of castration, alone or combined with thymectomy, on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Endocrinology.* 1991;129:1382-90.
10. Mizuno A, Iwami T, Sano T, Shi K, Noma Y, Shima K. Cyclophosphamide-induced diabetes in long-evans tokushima lean rats: Influence of ovariectomy on the development of diabetes. *Metabolism.* 1993;42:865-9.
11. Rincon J, Holmang A, Wahlstrom EO, Lonnroth P, Bjorntorp P, Zierath JR, et al. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes.* 1996;45:615-21.
12. Zhu L, Brown WC, Cai Q, Krust A, Chambon P, McGuinness OP, et al. Estrogen treatment after ovariectomy protects against

- fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62:424-34.
13. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF, et al. Menopause and risk of diabetes in the diabetes prevention program. *Menopause*. 2011;18:857-68.
 14. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: Effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis*. 1998;9:503-11.
 15. Szmuiłowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:553-8.
 16. Manco M, Nolfi G, Calvani M, Natali A, Nolan J, Ferrannini E, et al. Menopause, insulin resistance, and risk factors for cardiovascular disease. *Menopause*. 2006;13:809-17.
 17. Keck M, Romero-Aleshire MJ, Cai Q, Hoyer PB, Brooks HL. Hormonal status affects the progression of stz-induced diabetes and diabetic renal damage in the vcd mouse model of menopause. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:193-9.
 18. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:161-9.
 19. Soriguer F, Morcillo S, Hernando V, Valdes S, Ruiz de Adana MS, Oliveira G, et al. Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: Longitudinal study. *Menopause*. 2009;16:817-21.
 20. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012;8:155-67.
 21. Liu P, Li Y, Yu. Relationship between diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and age, menopause, pregnancy: A survey of 5153 women in shenzhen. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112:612-4.
 22. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: Consensus opinion of the north american menopause society. *Menopause*. 2000;7:87-95.
 23. Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, Cicchetti G, Comitini G, Gentile G, et al. Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: A cross-sectional study. *Climacteric*. 2005;8:287-93.
 24. Lin KC, Tsai ST, Kuo SC, Tsay SL, Chou P. Interrelationship between insulin resistance and menopause on the metabolic syndrome and its individual component among nondiabetic women in the kinmen study. *Am J Med Sci*. 2007;333:208-14.
 25. Romero-Aleshire MJ, Diamond-Stanic MK, Hasty AH, Hoyer PB, Brooks HL. Loss of ovarian function in the vcd mouse-model of menopause leads to insulin resistance and a rapid progression into the metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297:R587-92.
 26. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and the menopause. *Maturitas*. 2009;63:200-3.
 27. Lemay A, Turcot L, Dechene F, Dodin S, Forest JC. Hyperinsulinemia in nonobese women reporting a moderate weight gain at the beginning of menopause: A useful early measure of susceptibility to insulin resistance. *Menopause*. 2010;17:321-5.
 28. Lejskova M, Alusik S, Suchanek M, Zecova S, Pitha J. Menopause Clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance. *Climacteric*. 2011;14:83-91.
 29. Kim C, Nan B, Kong S, Harlow S. Changes in iron measures over menopause and associations with insulin resistance. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21:872-7.
 30. Pru JK. The combined effects of menopause and dietary glucosamine on the development of insulin resistance. *Menopause*. 2012;19:487-8.
 31. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon hospital health management center study 17 (topics 17). *Diabetes Care*. 2013;36:4007-14.
 32. Shi K, Mizuno A, Sano T, Ishida K, Shima K. Sexual difference in the incidence of diabetes mellitus in otsuka-long-evans-tokushima-fatty rats: Effects of castration and sex hormone replacement on its incidence. *Metabolism*. 1994;43:1214-20.
 33. Fukui M, Koyama M, Nakagawa Y, Itoh Y, Nakamura N, Kondo M. Castration and diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1032-3.
 34. Xia F, Xu X, Zhai H, Meng Y, Zhang H, Du S, et al. Castration-induced testosterone deficiency increases fasting glucose associated with hepatic and extra-hepatic insulin resistance in adult male rats. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:106.
 35. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause*. 2007;14:580-5.
 36. Moien-Afshari F, Kenyon E, Choy JC, Battistini B, McManus BM, Laher I. Long-term effects of ovariectomy and estrogen replacement treatment on endothelial function in mature rats. *Maturitas*. 2003;45:213-23.
 37. Gibson CJ, Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Body mass index following natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:809-13.
 38. Shapiro Y, Mashavi M, Luckish E, Shargorodsky M. Diabetes and menopause aggravate age-dependent deterioration in arterial stiffness. *Menopause*. 2014;21:1234-8.
 39. Davison S, Bell R, Donath S, Davis S. Androgens levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:3847-53.