

Addition of medroxyprogesterone acetate to conjugated equine estrogens results in insulin resistance in adipose tissue.

Shadoan MK, Kavanagh K, Zhang L, Anthony MS, Wagner JD.

Department of Endocrinology, Lexicon Pharmaceuticals, The Woodlands, TX 77381, USA.

The purpose of this study was to determine if the insulin resistance we have previously reported in surgically postmenopausal primates treated with combined hormone therapy (HT) is due in part to effects on adipose tissue. Eighty-seven ovariectomized monkeys were fed a moderately atherogenic diet (0.28 mg cholesterol per kilocalorie [0.07 mg/kJ]) and randomized to receive no hormones (control, n = 29), estrogen therapy (ET, conjugated equine estrogens, 0.625 mg/d human equivalent; n = 29), or HT (ET + medroxyprogesterone acetate, 2.5 mg/d human equivalent; n = 29) in the diet for 2 years. Fasting glycemic measures were made at baseline and at the end of treatment. Circulating adiponectin measures, insulin tolerance tests, glucose tolerance tests, and isolated adipocyte glucose uptake assays were performed at the end of the trial. Hormone therapy-treated animals were insulin resistant, as determined by greater fasting insulin concentrations (P = .008), greater homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R) value (P = .005) and slower glucose disposal after insulin administration (K(ITT); P = .02) when compared with controls. Subcutaneous adipocytes from HT-treated monkeys had a greater ED(50) for insulin (P = .04) and lower maximal glucose uptake per cell (P < .001) compared with controls, suggesting impaired adipocyte insulin sensitivity. Adipocytes were smaller (P = .001) and adiponectin concentrations were greatest in the ET group (P = .02), with no difference between controls and HT-treated monkeys. In conclusion, estrogen therapy resulted in smaller adipocyte size and greater adiponectin concentrations than control or HT. Hormone therapy resulted in impaired insulin sensitivity and adipocyte glucose uptake compared with controls, whereas there was no difference between ET and controls. Because no adverse effects were found with ET alone, it is likely that the progestin, medroxyprogesterone acetate, resulted in the negative effects of the combined HT regimen on whole-body insulin sensitivity, which were mediated, in part, by reductions in adipose tissue responses to insulin.

Traducción: Cristina Migliora.

El propósito de este estudio fue determinar si la resistencia a la insulina reportada previamente en las primates con menopausia quirúrgica tratadas con la terapia hormonal combinada (HT) eran debidas en parte a los efectos sobre tejido adiposo. Ochenta y siete monas ooforectomizadas fueron alimentadas con una dieta moderadamente aterogénica (0.28 colesteroles del magnesio por kilocaloría [0.07 mg/kJ]) y seleccionando al azar para no recibir ninguna hormona (control, n = 29), terapia del estrógeno (ET, con estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/d; n = 29), o HT (EEC + acetato de medroxyprogesterona 2.5 mg/d; n = 29) en la dieta por 2 años. Las medidas de glucemia en ayunas fueron hechas

al comienzo y en el final del tratamiento. Las medidas de adiponectina circulante, las pruebas de la tolerancia de la insulina, las pruebas de tolerancia de glucosa, y los análisis aislados de la absorción de la glucosa del adipocito fueron realizados en el final del ensayo. Los animales tratados con hormonas eran insulino- resistentes, según lo determinado por mayores concentraciones de ayuno de la insulina ($P = .008$), el mayor gravamen del modelo del homeostasis del valor de la resistencia de insulina (HOMA-R) ($P = .005$) y una disposición más lenta de la glucosa después de la administración de la insulina (K (ITT); $P = .02$) en comparación con controles. Los adipocitos subcutáneos de monas con HT tenían un mayor ED (50) para la insulina ($P = .04$) y baja absorción máxima de la glucosa por la célula ($< P; .001$) comparado con los controles, sugiriendo deteriorar la sensibilidad de la insulina del adipocito. Los adipocitos eran más pequeños ($P = .001$) y las concentraciones de adiponectina eran las más grandes en el grupo con ET ($P = .02$), sin diferencia entre los controles y las monas tratadas con EP. En conclusión, la terapia del estrógeno dio lugar a un tamaño más pequeño del adipocito y a mayores concentraciones de adiponectina que control o el HT. La terapia de la hormona dio lugar a sensibilidad deteriorada de la insulina y a la absorción de la glucosa del adipocito comparadas con controles, mientras que no había diferencia con ET y controles. Porque no se encontró con ET solo ningunos efectos nocivos, es probable que la progestina, acetato del medroxyprogesterone, dé lugar a los efectos negativos del régimen combinado del HT en sensibilidad a la insulina, que fueron mediados, en parte, por reducciones en respuestas del tejido adiposo a la insulina.