

Instituto Nacional de Endocrinología
Departamento de Salud Reproductiva

EFFECTOS DEL IMPLANTE NORPLANT SOBRE EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS DURANTE 3 AÑOS DE USO

Dr. Felipe Santana Pérez,¹ Dr. Manuel Gómez Alzugaray² y Dra. Rosa María Real Cancio³

RESUMEN

Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral que midió la glucosa y la insulina plasmática para estudiar la posible repercusión en el metabolismo de los carbohidratos del implante subdérmico NORPLANT durante los 3 primeros años de uso en 33 mujeres sanas con edades de 21 a 32 años. Se analizaron los días quinto al octavo del ciclo menstrual previo a la inserción del implante y, luego, anualmente. Se encontró un incremento progresivo de los valores promedio de la glucemia durante el tiempo de uso en todos los momentos de la PTG-o, aunque dicho incremento fue significativamente mayor a los 36 meses en relación con el valor preinserción, cambios similares se constataron en el análisis del área bajo la curva de la glucemia durante la prueba. En relación con la insulinemia, se apreció un descenso del valor promedio a los 12 meses de uso, para luego incrementarse a los 24 y 36 meses. El índice insulínogénico también descendió al año para luego incrementarse a los 24 y 36 meses. Se concluyó que el efecto del implante sobre el metabolismo de los carbohidratos fue más evidente en los primeros meses de uso, reflejado a través de una disminución en los niveles de insulina, durante la sobrecarga de glucosa y se sugirió un posible efecto sobre la insulínosecreción o un aumento de la degradación hepática de la insulina por parte del levonorgestrel.

Descriptor DeCS: AGENTES ANTICONCEPTIVOS; CARBOHIDRATOS; TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

Con la introducción del Norplant como método anticonceptivo de larga duración,

libre de estrógenos, cuyo único esteroide es el levonorgestrel, un progestágeno con

¹ **Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias de Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar.**

² **Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular.**

³ **Especialista de I Grado en Endocrinología.**

una elevada acción androgénica, se dio inicio a la realización de estudios sobre posibles cambios en el metabolismo de la glucosa y la insulina en las usuarias del método. Sin embargo, las publicaciones al respecto son escasas.¹⁻⁹ La posibilidad de poder contar con este novedoso método anticonceptivo en nuestra institución, nos permitió estudiar su repercusión en el metabolismo de los carbohidratos en las usuarias de este implante subdérmico durante los 3 primeros años de uso.

MÉTODOS

Estudiamos 33 mujeres sanas, con edades entre 20 y 35 años, a quienes, en forma voluntaria, les colocamos el sistema de implantes subdérmico Norplant (6 cápsulas por 5 años de duración) como método anticonceptivo. A todas les explicamos la naturaleza del estudio y luego solicitamos su consentimiento por escrito, confeccionamos su historia clínica, donde además de los datos del interrogatorio y el examen físico general, plasmamos los resultados del examen ginecológico y de mamas. En el ciclo menstrual, previo a la inserción del implante, tomamos muestras de sangre por punción de vena periférica para los estudios de laboratorio preinserción, en la fase folicular (entre los días 5 y 8 del ciclo). En el ciclo menstrual próximo les colocamos entre los días 1ro. al 5to. del ciclo, el sistema de implante en la región interna del antebrazo izquierdo y anualmente realizamos la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O), entre las 8:00 y 9:00 a.m., después de una noche de ayuno de 8 h. Administramos por vía oral 75 g de glucosa disuelta en 250 mL de agua y obtuvimos muestras de sangre antes de su ingestión y después de 30, 60, 90 y 120 min y determinamos glucemia e insulinemia en cada momento: la glucemia

por el método de la glucosa oxidasa,¹⁰ la insulinemia, por un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo (RIA) de insulina.¹¹

En la interpretación de los resultados seguimos los criterios del Comité de Expertos de la OMS.¹² Para el análisis estadístico, comparamos los valores preinserción y los de cada corte anual en cada una de las variables determinadas. Empleamos la prueba t de Student (muestras pareadas) con el fin de comparar los valores medio de cada punto de corte con los valores preinserción. Calculamos para cada sujeto, el área bajo la curva para la glucemia y la insulinemia y utilizamos la integración trapezoidal para puntos discretos mediante la siguiente ecuación:

$$0,5 \times [0,5 \times (\text{valor en ayunas}) + \text{valor 30 min} + \text{valor 60 min} + 0,5 \times \text{valor 120 min}]$$

Los valores de ambas áreas expresan el incremento del área total de glucosa (ΔTg) y del área total de insulina (ΔTi). Obtuvimos el índice insulinogénico calculando el cociente de: $(\Delta Ti)/(\Delta Tg)$.

En el análisis de los datos correspondientes a la insulinemia realizamos una transformación logarítmica de los valores después de confirmar la no distribución normal de esta variable (prueba de Kurtosis). Obtuvimos las medias de los valores transformados con sus intervalos de confianza del 95 % y evaluamos la significación estadística de los cambios mediante la prueba t de Student.

RESULTADOS

El grupo presentó al comenzar el uso del implante, una edad promedio de 27 años (rango de 21 a 32 años) y un índice de masa corporal promedio de 22,6 (rango: 18,4-27,6), que son reflejo del cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos.

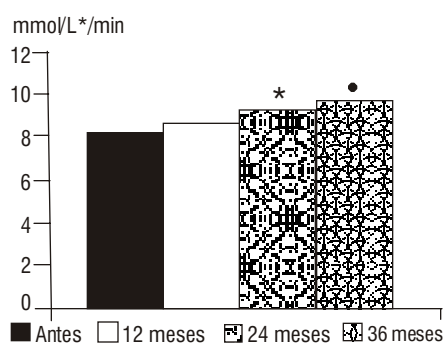
TABLA 1. Valores promedio de las glucemias durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Glucemia (mmol/L)	PTG - oral (minutos) [n=33]				
	0 X ±DE	30 X ±DE	60 X ±DE	90 X ±DE	120 X ±DE
Preinserción	3,45 ±0,76	4,32 ±1,20	4,12 ±1,46	3,97 ±1,08	3,87 ±1,05
12 meses	3,50 ±0,64	4,60 ±1,23	4,69 ±1,68	4,14 ±1,21	4,15 ±1,32
24 meses	3,72 ±0,83	4,89 ±1,66	4,86 ±1,59	4,75 ±1,42*	4,50 ±1,36
36 meses	4,32 ±0,97***	5,38 ±1,46**	5,36 ±1,63**	4,73 ±1,26*	4,61 ±1,14**

DE=Desviación estándar.

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 en relación con el valor preinserción (prueba t pareada).

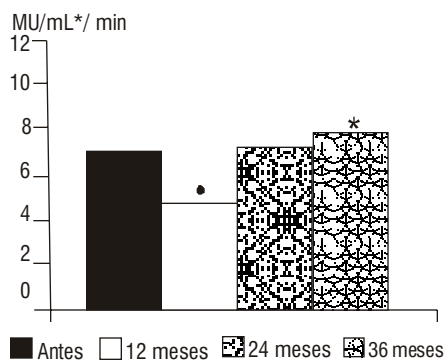
En la tabla 1 aparecen los valores promedio de la glucemia de cada uno de los momentos de PTG-o, antes de la inserción del implante y a los 12, 24 y 36 meses. Hubo un incremento progresivo de los valores promedio de la glucemia durante el tiempo de uso del implante, en todos los momentos de la PTG-o, aunque dicho incremento fue significativamente mayor a los 36 meses en relación con el valor preinserción, cambios similares se constataron en el análisis del área bajo la curva de la glucemia durante la prueba (p < 0,001) (fig 1). Ningún valor individual de la glucemia estuvo fuera del rango de la normalidad.



* p < 0,05. • p < 0,001.

FIG. 1. Área bajo la curva de la glucemia.

La tabla 2 presenta los valores promedio del logaritmo de la insulinemia obtenidos durante la PTG-o, hubo un descenso del valor promedio de la insulina en cada momento de la PTG-o que fue significativo a los 60,90 y 120 min (p < 0,001) en el primer año del estudio. A los 24 y 36 meses se invierte este comportamiento y se constata a los 24 meses un incremento significativo de la insulinemia en ayunas (p < 0,05) y a los 30 min (p < 0,001), y a los 36 meses en los 30 y 60 por minutos (p > 0,001). El valor medio del área bajo la curva de la insulinemia disminuyó significativamente con respecto al valor preinserción al año del uso (p < 0,001), para luego aumentar llegando a tener una diferencia estadísticamente significativa a los 36 meses de uso (p < 0,05) tabla 2 (fig. 2).



* p < 0,001 • P < 0,05

FIG. 2. Área bajo la curva de la insulinemia.

TABLA 2. Valores promedio de las insulinemias durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Insulinemia [•] (μU/mL)	PTG - oral (minutos) [n=33]				
	0 X ± DE	30 X ± DE	60 X ± DE	90 X ± DE	120 X ± DE
Preinserción	2,22 ± 0,98	3,83 ± 0,44	3,97 ± 0,47	3,95 ± 0,41	3,48 ± 0,58
12 meses	2,55 ± 0,64	3,97 ± 0,55	1,59 ± 0,32**	1,52 ± 0,35**	1,48 ± 0,30**
24 meses	2,73 ± 0,68*	4,23 ± 0,35**	3,73 ± 0,46	3,96 ± 0,41	3,20 ± 0,60
36 meses	2,43 ± 0,54	4,30 ± 0,31**	4,29 ± 0,32**	4,01 ± 0,44	3,22 ± 0,82

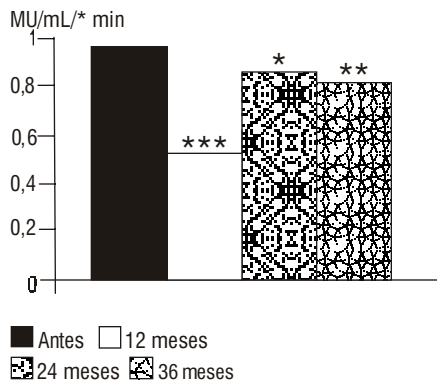
DE= Desviación estándar.

• Transformación logarítmica de los valores de la insulina.

* p < 0,05.

** p < 0,001.

El índice insulínico mostró un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) al año de uso del implante, con un valor promedio de $0,56 \pm 0,16$ comparado con el valor de $0,94 \pm 0,19$ antes de la inserción del implante, a los 24 meses es menor la diferencia en relación con el valor inicial ($0,85 \pm 0,21$; $p < 0,05$) y al tercer año se apreció un nuevo descenso, con valor promedio de $0,81 \pm 0,18$ ($p < 0,01$) (fig.3).



* p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,0001

FIG. 3. Valor medio del índice insulínico.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios no encuentran cambios significativos en el metabolismo de los carbohidratos durante el uso del implante Norplant, en

comparación con los valores preinserción.^{1,2,4,5,13} El comportamiento del metabolismo hidrocarbonado, en nuestro grupo de estudio, durante los 3 primeros años de uso del implante mostró un incremento a lo largo del estudio del valor promedio del área bajo la curva de la glucosa, mientras que el área de insulina descendió a los 12 meses, con una tendencia a la recuperación posterior. Cuando calculamos el índice insulínico constatamos un descenso del mismo de manera importante en los primeros 12 meses del Norplant para luego mostrar una tendencia a incrementarse. Este hallazgo está en contradicción con el de algunos autores^{14,15} que señalan aumento de la insulinemia en usuarias de depo-provera, o en aquellos^{16,17} que han estudiado el uso del enantato de noretisterona, que informan una hiperinsulinemia relativa (secundaria al aumento de la resistencia periférica a la insulina).

¿A qué se debe este resultado?, pensamos, que el levonorgestrel pudo haber influido en:

- La inducción de receptores hepáticos para la insulina, aumentando la tasa de aclaramiento plasmático de dicha hormona.
- Un bloqueo de la síntesis y/o secreción de insulina en el nivel de la célula β pancreática.

Ambos planteamientos son sólo hipótesis que necesitan comprobarse con otras investigaciones con diseños diferentes.

Konje y otros^{7,8} en 2 estudios evaluaron el metabolismo hidrocarbonado y encontraron incremento en las áreas bajo la curva de glucosa, pero también aumento del área de insulina. De manera general, la mayoría concluye que los cambios observados no tienen significación clínica y que retornan a la normalidad una vez que se retira el implante.^{1-3,7-9} Nosotros compartimos este planteamiento, toda vez que los cambios estuvieron siempre dentro del rango de la normalidad, aunque merece

la pena evaluar el metabolismo hidrocarbonado, en los 2 años que restan para concluir los 5 años de actividad anticonceptiva del Norplant y posterior al retiro de dicho implante, para apoyar esta aseveración.

En conclusión, los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos fueron más evidentes en los primeros meses de uso, reflejados a través de una disminución en los niveles de insulina, durante la sobrecarga de glucosa y se sugiere un posible efecto sobre la insulina secreción o un aumento de la degradación hepática de la insulina por parte del levonorgestrel.

SUMMARY

The glucose tolerance test was made to measure glucose and plasmatic insulin in order to study the possible repercussion of the NORPLANT subdermal implant on the carbohydrate metabolism during the first 3 years of use in 33 sound women aged 21-32. These women were examined on the 5th and 8th day of the menstrual cycle before the insertion of the implant and, then, annually. It was observed a progressive increase of the average values of glucaemia during the time of use at every moment of the GTT, although this increase was significantly higher at 36 months in relation to the preinsertion value. Similar changes occurred in the analysis of the area under the curve of glucaemia during the test. As regards insulinaemia, the average value decreased after 12 months of use and it increased at 24 and 36 months. It was concluded that the effect of the implant on the carbohydrate metabolism was more evident during the first months of use, which was reflected by a reduction in the levels of insulin during the overload of glucose. A possible effect of levonorgestrel on the insulinosecretion or an increase of the hepatic degradation of insulin was suggested.

Subject headings: CONTRACEPTIVE AGENTS; CARBOHYDRATES; GLUCOSE TOLERANCE TEST.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viegas OA, Singh K, Liew D, Singh P, Ratnam SS. The effects of Norplant on clinical chemistry in Singaporean acceptors after 1 year of use: metabolic changes *Contraception* 1988;38:79-89.
2. Singh K, Viegas OA, Ratman SS. A three-year evaluation of metabolic changes in Singaporean Norplant-2 rods acceptors. *Adv Contracept* 1990;6:71-80.
3. Singh K, Viegas OA, Loke D, Ratnam SS. Effect of Norplant-2 rods on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:463-72.
4. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A three-year evaluation of metabolic changes in Singaporean Norplant acceptors. *Adv Contracept* 1990;6:11-21.

5. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A comparison of the effects of NORPLANT capsules and NORPLANT-2 rods on clinical chemistry: metabolic changes. *Ann Acad Med Singapore* 1990;19:833-6.
6. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. Changes in carbohydrate metabolism during 30 months on Norplant. *Contraception* 1991;44:163-72.
7. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:15-9.
8. Konje JC, Odukoya OA, Otolorin EO, Ewings PD, Ladipo OA. Carbohydrate metabolism before and after Norplant removal. *Contraception* 1992;46:61-9.
9. Shamma FN, Rossi G, HajHassan L, Penzias AS, Connolly-Diamond M, Jones E. et al. The effect of Norplant on glucose metabolism under hyperglycemic hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril* 1995;63:767-72.
10. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24-7.
11. Hales CN, Randle PI. RIA of insulin with antibody precipitate. *Biochem* 1963;88:137-46.
12. Mateo de Acosta O, Padrón RS. Trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos. Clasificación y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus. En: *Manual de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo*. La Habana: Editorial Científico-Técnica;1985:254.
13. Harper MA; Meis PJ, Steele L. A prospective study of insulin sensitivity and glucose metabolism in women using a continuous subdermal levonorgestrel implant system. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4:86-9.
14. Amatayakul K, Sivassomboon B, Singkamani R. Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, proteins glucose tolerance and liver function in Thai women. *Contraception* 1980;21:283-92.
15. Stumpf PF, Nakumara RM, Mishell DR. Changes in physiologically free circulating estradiol and testosterone during exposure to levonorgestrel. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;52:138-42.
16. Groffin M, Heaton DA, McEwan JA. Long-term use of an injectable contraceptive. Effect of Norethisterone Oenanthate on carbohydrate metabolism. *Contraception* 1988;37:53-8.
17. Amatayakul D, Surinayam V. The effects of long-acting injectable contraceptives on carbohydrate metabolism. *Int J Obstet Gynaecol* 1985;23:361-79.

Recibido: 9 de mayo de 2000. Aprobado: 29 de septiembre de 2000.

Dr. *Felipe Santana Pérez*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400. Correo electrónico: santana@infomed.sld.cu