

Diabetes under klimakteriet

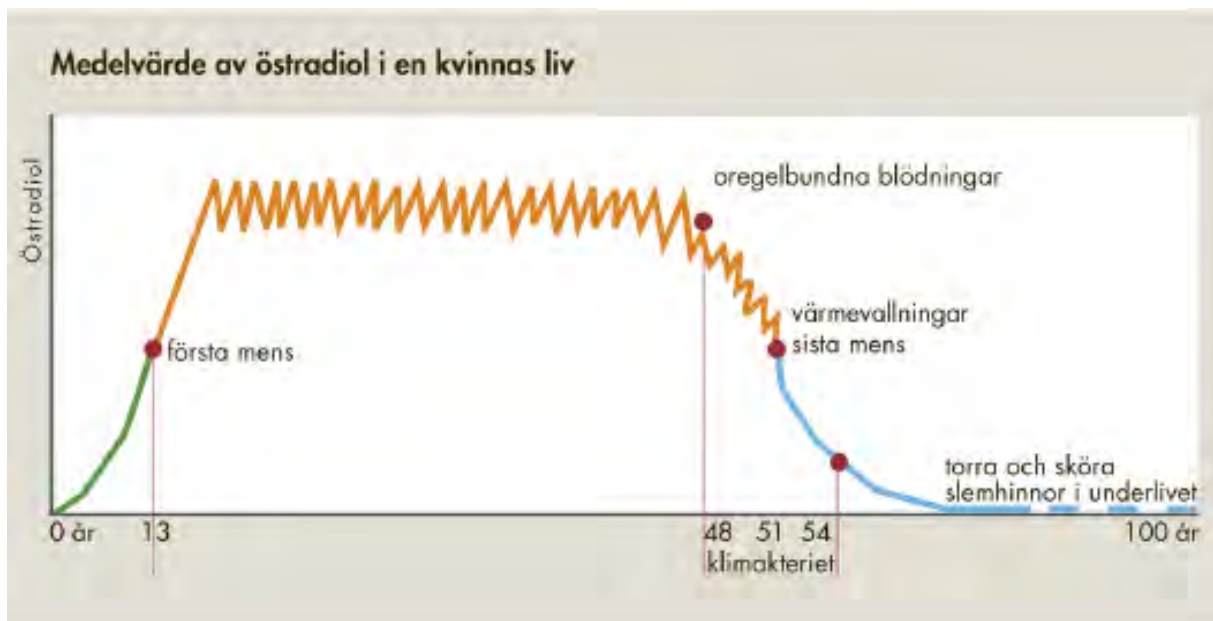


Angelica Lindén Hirschberg, professor, överläkare
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet
Gynekologi och Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Jäv

- Konsultarvoden från Astellas, Besins, Exeltis, Gedeon Richter och Bayer
- Forskningsstöd från Aviapharma och Besins
- Tidigare President och nu senior rådgivare European Menopause and Andropause Society (EMAS)

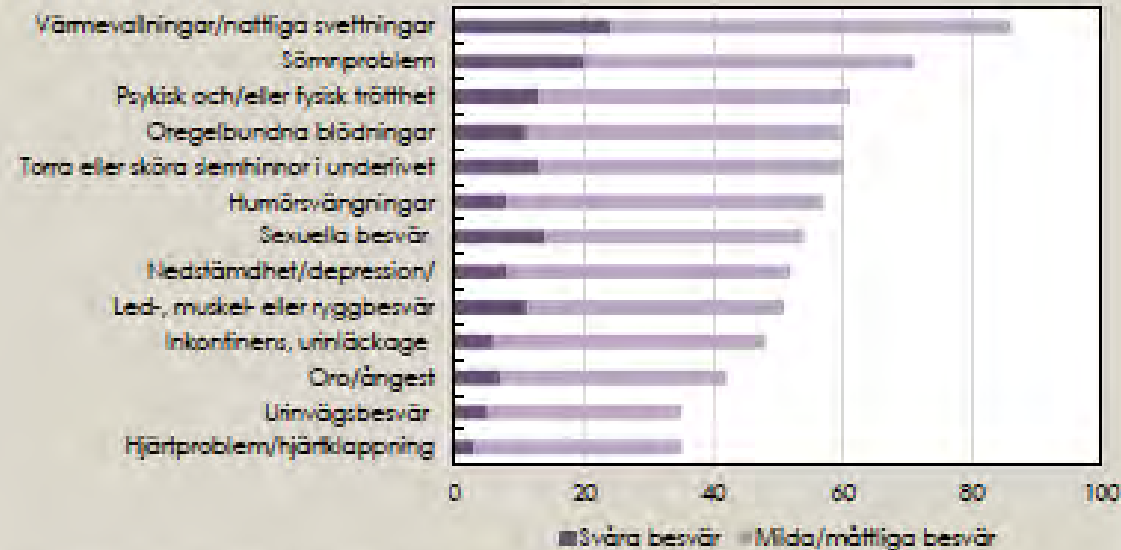
Klimakteriet och menopaus



Klimakteriesymtom

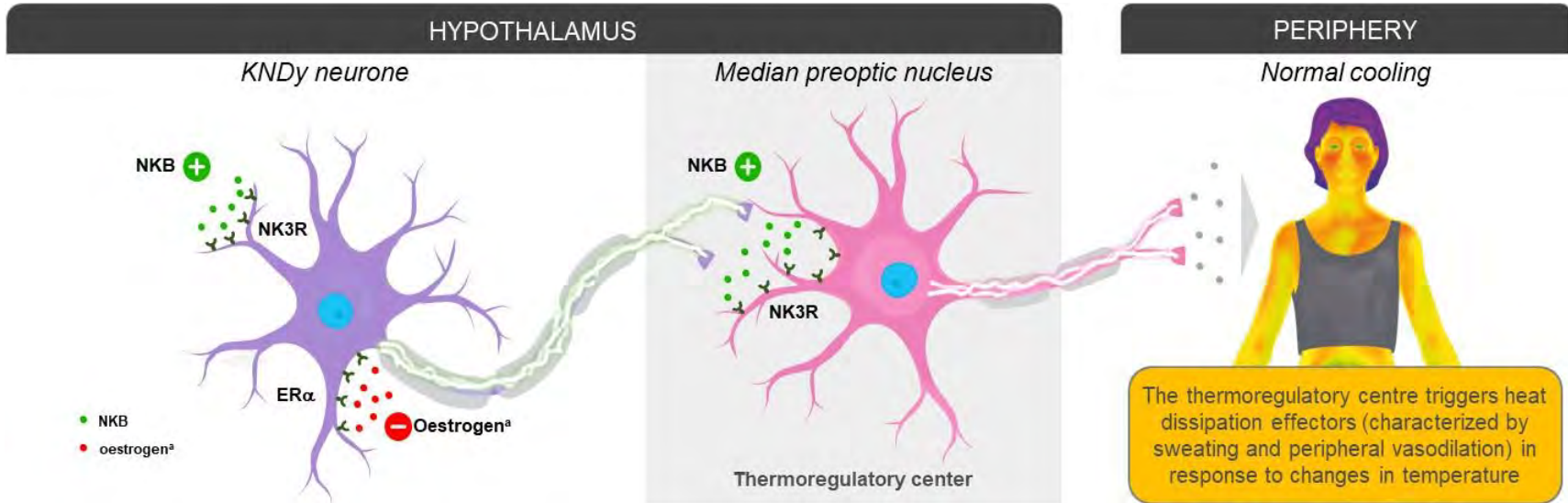
Figur 3. Besvär i samband med klimakteriet

Andel kvinnor i åldern 50 - 59 år som i samband med klimakteriet har haft följande besvär. Antal svar: 1505



Källa: Socialstyrelsens befolkningsundersökning till kvinnor i åldern 50-59 år, november 2020

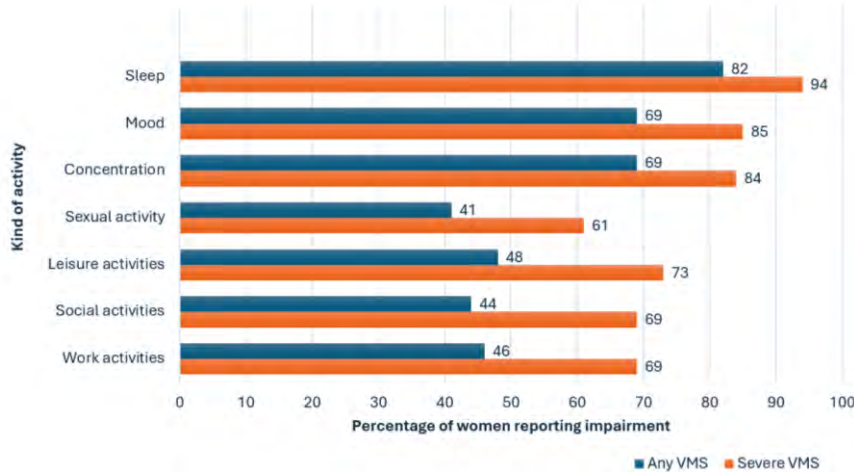
Mekanismen för vasomotorsymtom (VMS)



The thermoregulatory center of the hypothalamus is innervated by KNDy neurones which are stimulated by NKB (+) via NK3R and inhibited by oestrogen (-) in a delicate balance

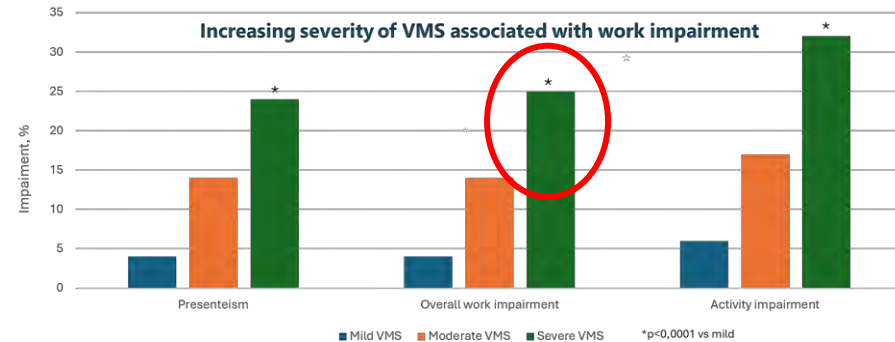
Påverkan på livskvalitet och arbetsförmåga

Symtomen påverkar det dagliga livet



Williams et al 2009; 62(2):153-9

Arbetsförmågan nedsatt upp till 25%



Whiteley J et al. – Menopause 2013 May;20(5):518-24

Klimakteriebesvär – hur stort är problemet?

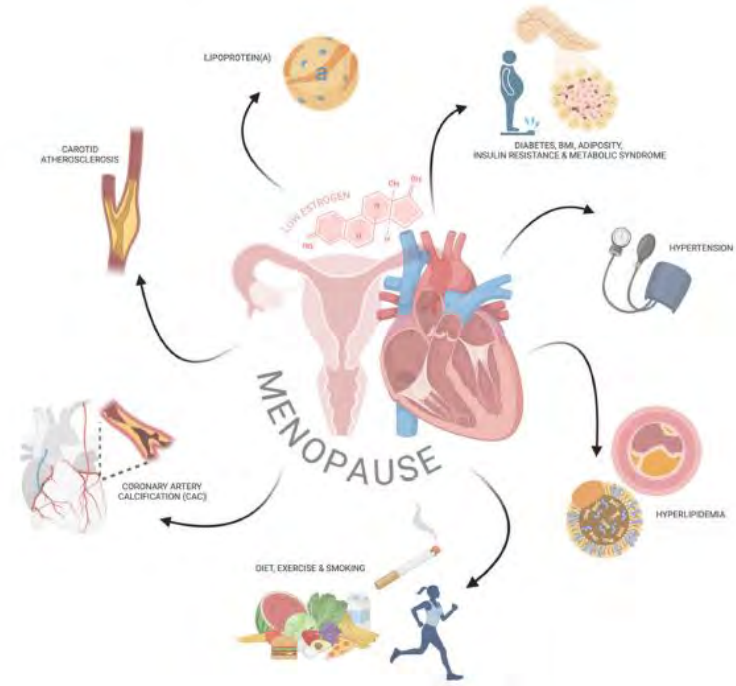
- **Drygt sju av tio kvinnor** i övergångsåldern har symtom i form av värmevallningar, svettningar och sömnproblem
- **En tredjedel av alla kvinnor** i klimakteriet har så pass uttalade symtom att de önskar behandling



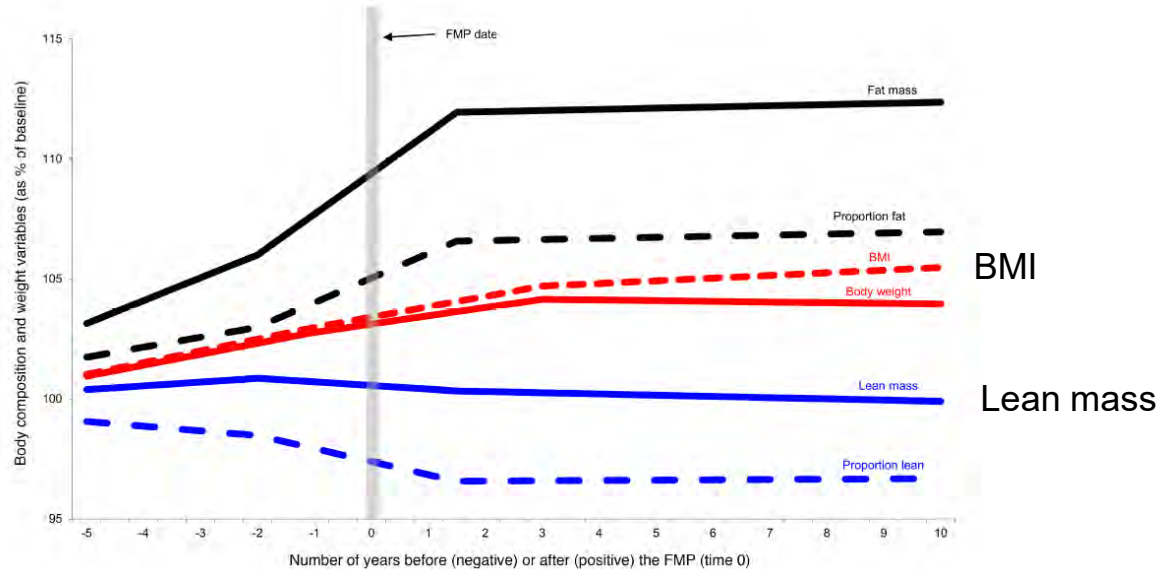
Itchy, Bitchy, Sweaty, Sleepy, Bloated, Forgetful, & Psycho

Hälsorisker kopplade till menopaus

- Viktuppgång, obesitas, bukfetma (Greendale et al 2019)
- Typ 2 diabetes (Park et al 2017)
- Hypertoni, hjärtkärlsjukdom (Armani et al 2023)
- Osteoporos och fraktur



Viktuppgång i samband med klimakteriet



Greendale et al 2019

Menopaus ökar risken för diabetes

- Menopaus har samband med försämrad metabol profil och en ökad risk för typ 2-diabetes (Park et al 2017)
- Kvinnor med vasomotorsymtom har högre risk för diabetes än kvinnor utan vasomotorsymtom (Gray et al 2018)
- Postmenopausala kvinnor med diabetes har en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och en 2–3 gånger högre total och hjärt-kärlspecifik dödlighet än de utan diabetes (Ma et al 2013)

Risk för diabetes i relation till menopausålder

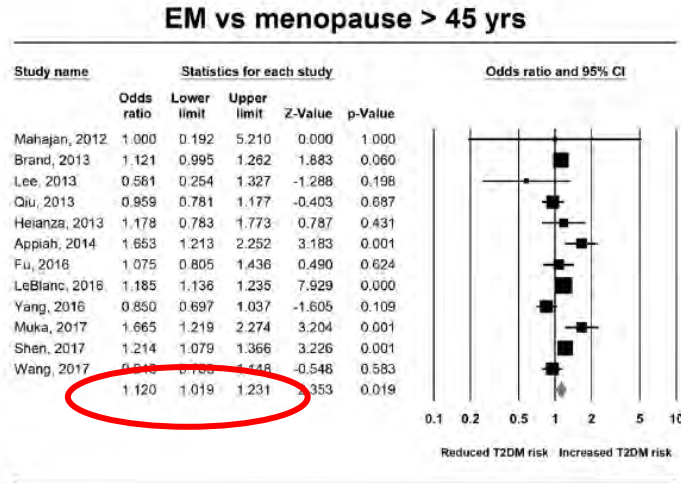


Figure 2

Forest plot of the comparison between early menopause (EM) and menopause >45 years.

Risk för hjärtsjukdom i relation till menopausålder

Figure 2. Risk of Coronary Heart Disease and Stroke for Women Younger Than 45 Years at Onset of Menopause vs Women 45 Years and Older at Onset

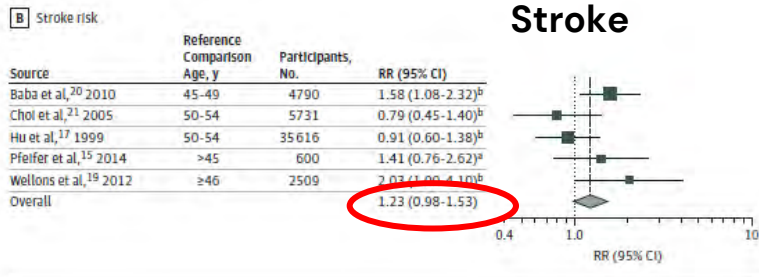
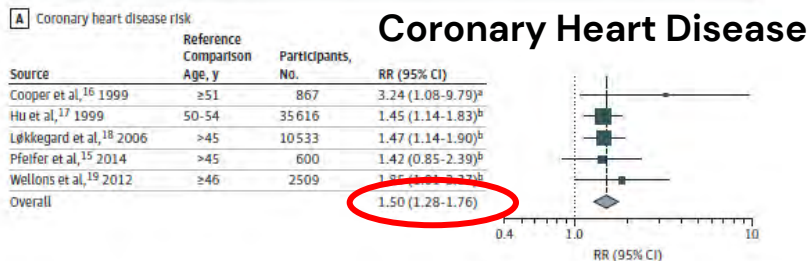
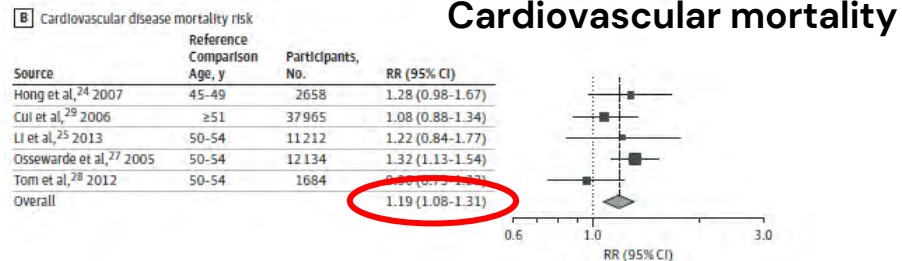
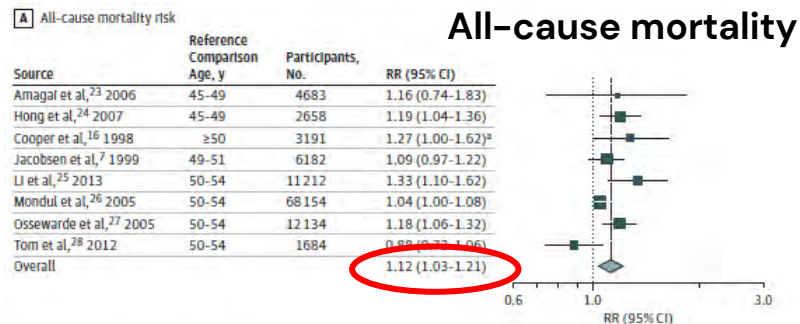
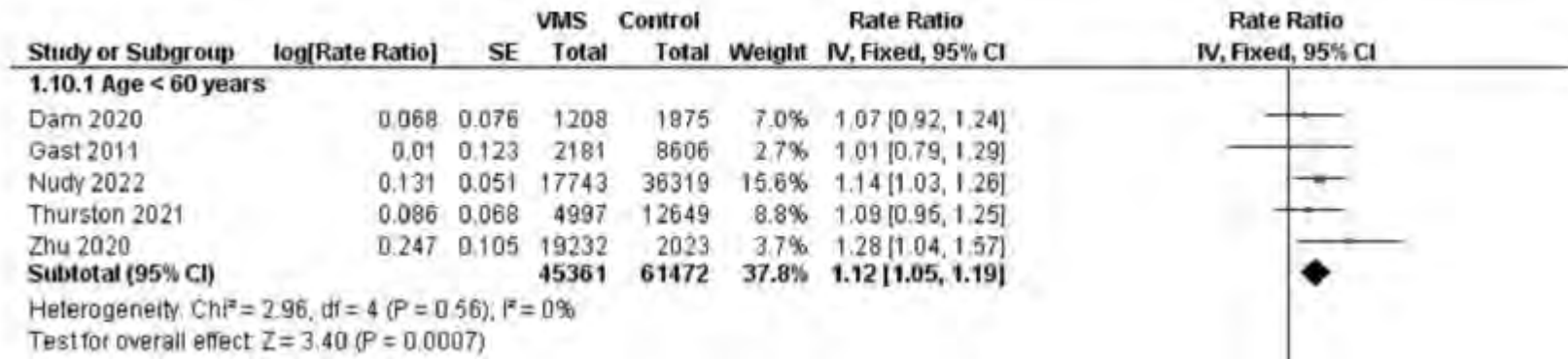


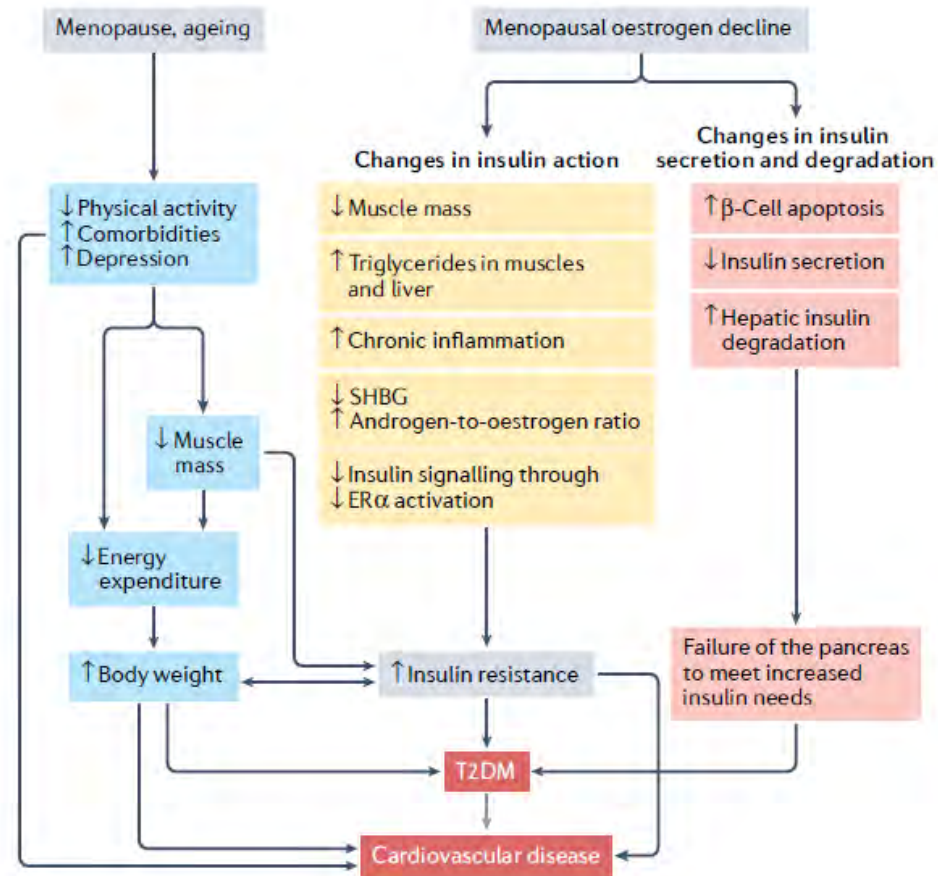
Figure 3. Risk of Mortality for Women Younger Than 45 Years at Onset of Menopause vs Women 45 Years and Older at Onset



Vasomotorsymtom ökar risken för hjärtkärlsjukdom



- Vasomotorsymtom i sig hos kvinnor <60 år har samband med ökad risk för hjärtkärlhändelser

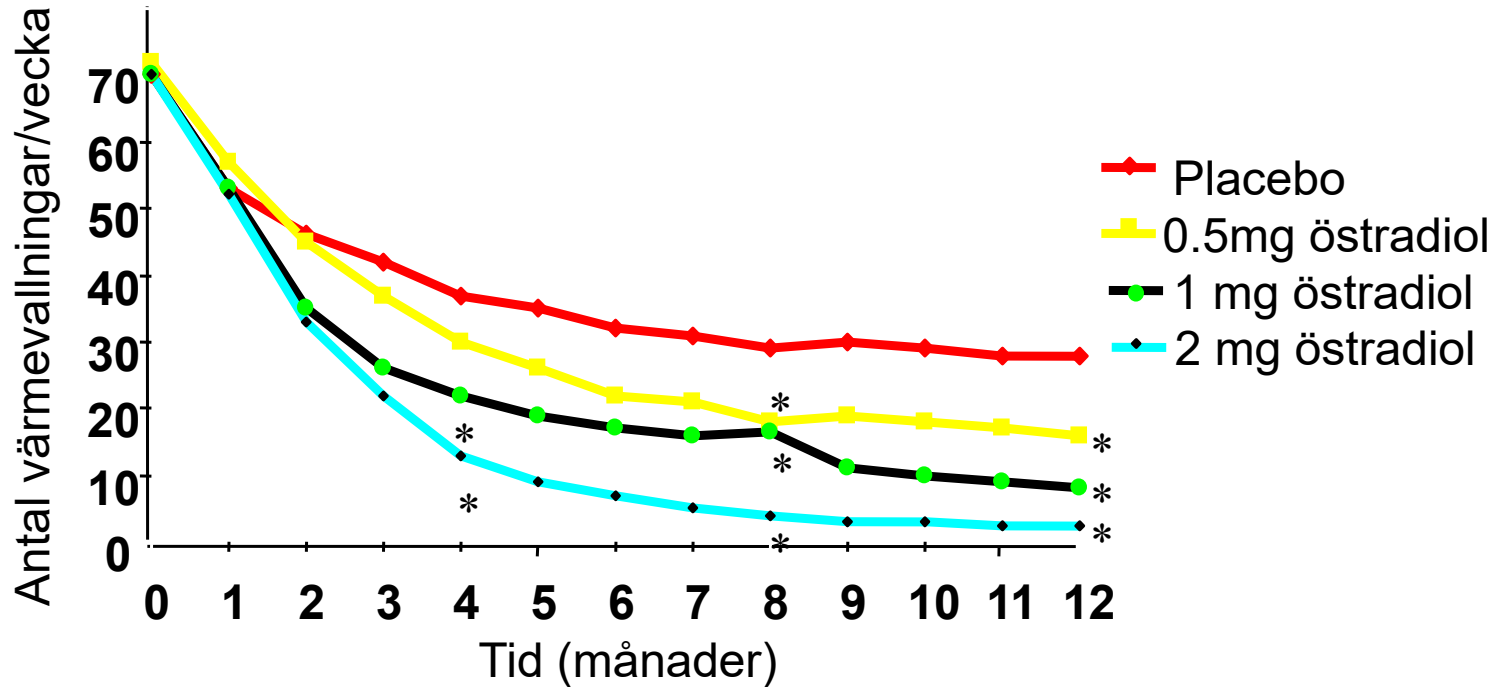


Allmänna hälsoråd

- Rökfrihet
- Hälsosamma matvanor
- Begränsning av kaffe, te och kryddor
- Måttligt med alkohol
- Goda sömnvanor
- Fysisk träning (Nguyen et al 2020, Shorey et al 2020)



Östrogen - den mest effektiva behandlingen



Behandlingsriktlinjer för menopausal hormonbehandling (MHT)



European Journal of Endocrinology, 2025, **193**, G49–G81
<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf206>
Advance access publication 13 October 2025
Clinical Practice Guideline



European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause

Mary Ann Lumsden,^{1,*} Olaf M. Dekkers,^{2,3,4}  Stephanie S. Faubion,⁵
Angelica Lindén Hirschberg,^{6,7} Channa N. Jayasena,⁸  Irene Lambrinoudaki,⁹ 
Yvonne Louwers,¹⁰ JoAnn V. Pinkerton,¹¹ Antoan Stefan Sojat,¹²  and Leonie van Hulsteijn^{2,13} 

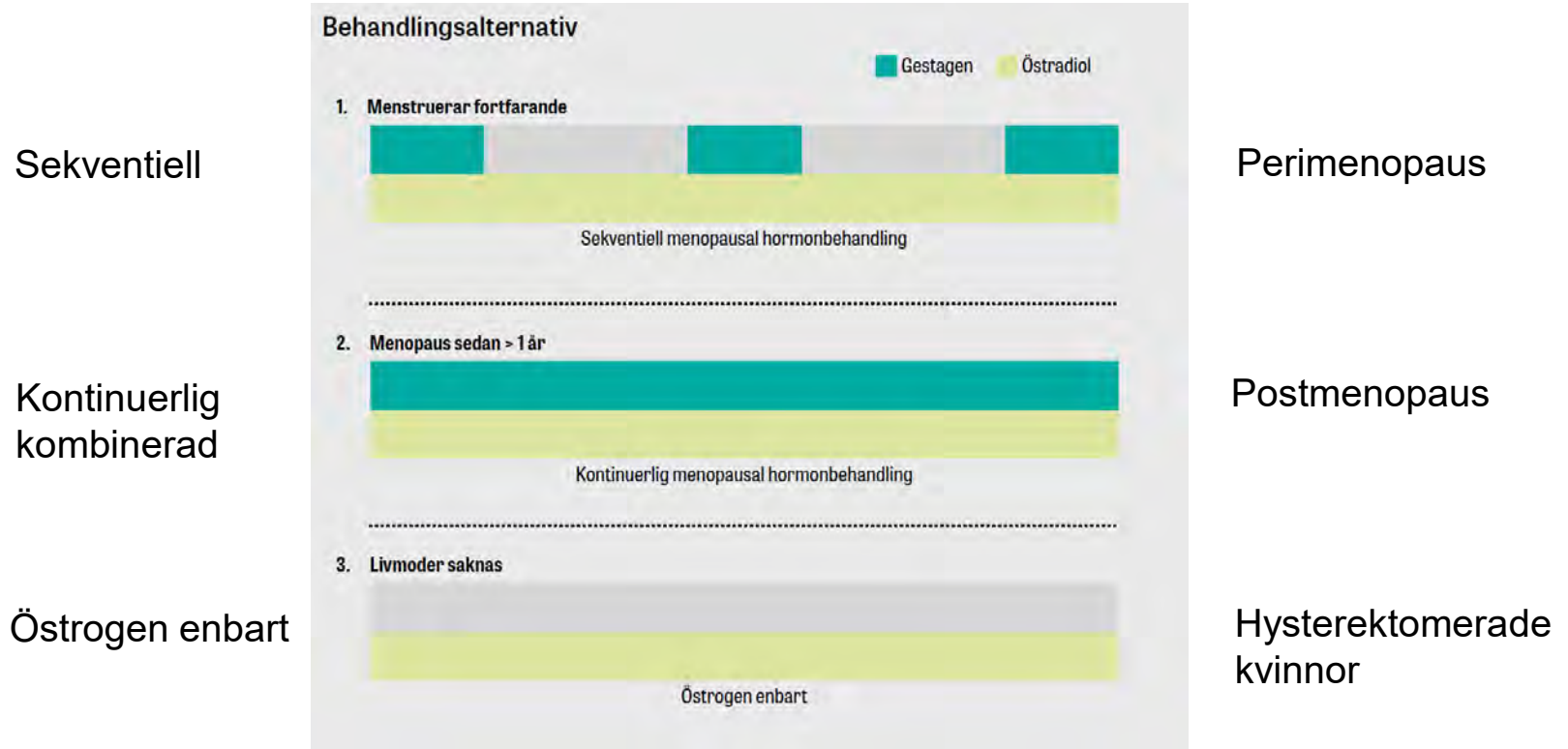
Indikationer för menopausal hormonbehandling (MHT)

- **Menopausala symtom** som värmevallningar, svettningar och sömnstörning som påverkar livskvaliteten negativt hos kvinnor yngre än 60 år eller mindre än 10 år efter menopaus
- **Tidig spontan eller kirurgisk menopaus** (före 45 års ålder) eller prematur ovariell insufficiens (POI) (före 40 års ålder) oavsett symtom upp till minst normal klimakterieålder (ungefär 52 år)
- **Förebyggande av benförlust** hos kvinnor med hög risk för fraktur och yngre än 60 år eller mindre än 10 år efter menopaus

Kontraindikationer för MHT

- **Tidigare bröstcancer**
- Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometriecancer
- Pågående djup ventrombos eller lungemboli
- Pågående eller tidigare arteriell kärlsjukdom såsom angina, stroke, hjärtinfarkt
- Allvarlig gall- eller leversjukdom

Olika behandlingsregimer



Olika beredningar och administrationsätt

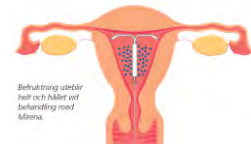
Östrogen (bioidentiskt):

- Östradiol i tablettform individuellt eller i kombination med gulkroppshormon
- Transdermalt östradiol: plåster, gel eller spray



Progestogener:

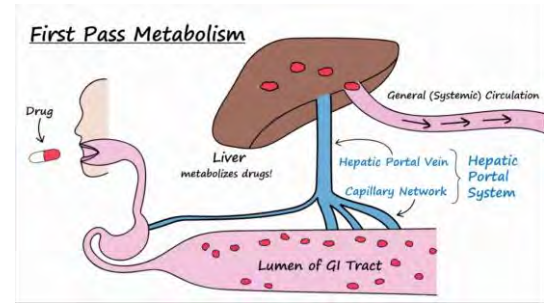
- Tablettform - syntetiskt (gestagen), mikroniserat progesteron (bioidentiskt) eller dydrogesteron
- Hormonspiral (gestagen)



Risk för VTE ökar med oralt östrogen

- **Oralt östradiol** ökar risken för venös trombos (RR 1,72, 95% CI 1,47-2,01)
- **Transdermalt östradiol** (plåster, gel , spray) ökar inte risken för blodpropp (RR 0,97 95% CI 0,90-1,06)
- **Progestestogen** modifierar risken (progesteron neutral effekt)

Meta-analys Rovinski et al 2018, Meta-analys Scarabin 2018



Bröstcancerrisk enbart östrogen

- **Liten riskökning** i observationsstudier (RR 1,0-1,4) medan randomiserade studier visar **ingen riskökning eller snarare minskad risk** för bröstcancer (HR 0,8)
- **Lokalt östrogen**: ingen ökad risk

Bröstcancerrisk kombinerad hormonbehandling (östrogen + gestagen)

- **Durationsberoende ökad incidens** i bröstcancer
(RR 1,3-1,7 observationsstudier, HR 1,2-1,3 randomiserade studier)
- **Mindre risk med sekventiell gestagenbehandling** jämfört med kontinuerlig

Hjärtkärlsjukdom

Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier inklusive WHI, 40 410 kvinnor:

	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>
< 10 år efter menopaus	0.52	0.29 – 0.96
> 10 år efter menopaus	1.07	0.96 – 1.20

Minskad risk för hjärtkärlsjukdom hos kvinnor som påbörjar MHT inom 10 år efter menopaus!

Total mortalitet

Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier
inklusive WHI, 40 410 kvinnor:

	<u>RR</u>	<u>95% CI</u>
MHT före 60 års ålder	0,70	0,52 – 0,95

Dagens evidens för hormonbehandling

- Östrogenbehandling med systemisk effekt ger **mycket god symtomlindring**
- Östrogenbehandling med progestogen ger en **liten riskökning av bröstcancer** efter flera års medicinering
- Hos kvinnor i åldern 50–59 år **minskar risken för fraktur, diabetes, hjärt-kärlsjukdom och död**
- Risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen **initieras i nära anslutning till menopaus**

MHT och risk för diabetes: WHI-studien

- 15 641 postmenopausala kvinnor
- 0,625 mg oralt konj östrogen + 2,5 mg MPA eller placebo
- 5,6 års uppföljning

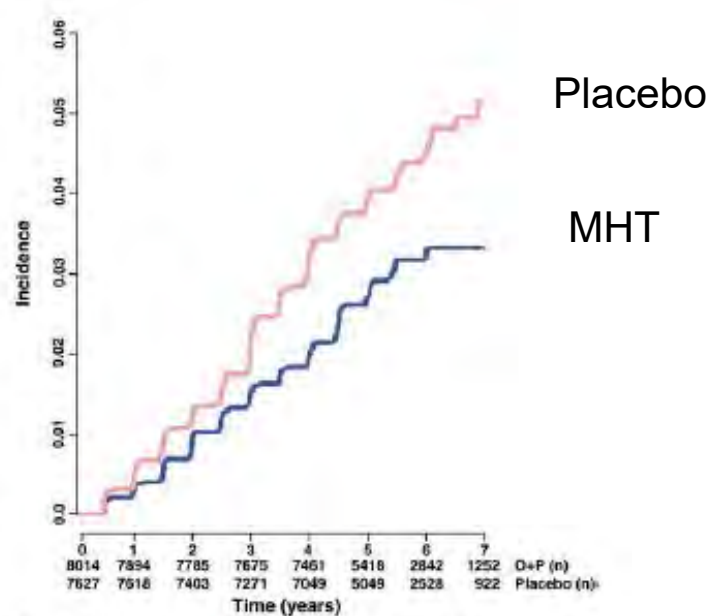


Fig. 1. Diabetes incidence by treatment arm (Oestrogen Plus Progestin [O+P] versus Placebo). Hazard ratio (95% CI), 0.79 (0.67–0.93). Blue line: Oestrogen Plus Progestin; red line: Placebo

Oralt östrogen och levermetabolism

System	Effekt	Möjlig konsekvens
Plasmaprotein-syntes	Ökad	Hypertension
Koagulation	Ökad	Trombos
Lipidmetabolism	Ökning av HDL och triglycerider	Förändrad risk för ischemisk sjukdom
Glukosmetabolism	Förbättrad glukostolerans	Minskad risk för diabetes

MHT vid diabetes typ 1 och 2

- Systematisk översikt och meta-analys, 19 RCTer (11 st oralt östrogen), 1 412 patienter typ1 diabetes 4%, typ 2 diabetes 96%
- **Oralt MHT minskade HbA1c** -0,56% (95% CI -0,80, -0,31) -6,08 mmol/mol (95% CI -8,80, -3,36) och **fasteglukos** -1,15 mmol/L (95% CI -1,78, -0,51)
- **Transdermal behandling** gav **ingen signifikant effekt** på HbA1c (4 studier) eller fasteglukos (3 studier)

MHT och diabetes: EMAS clinical guide 2018

- MHT är inte kontraindicerat vid diabetes men ska individualiseras
- **Oralt östrogen rekommenderas** till kvinnor med låg kardiovaskulär risk, eftersom behandlingen kan förbättra insulinresistensen
- **Transdermalt östrogen rekommenderas** till kvinnor med **riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom** (fetma, hypertoni, dyslipidemi, rökning)
- Effekten av progestogener på insulinresistens varierar
- Mikroniserat progesteron, NETA eller dydrogesteron kan föredras

Slopien et al 2018

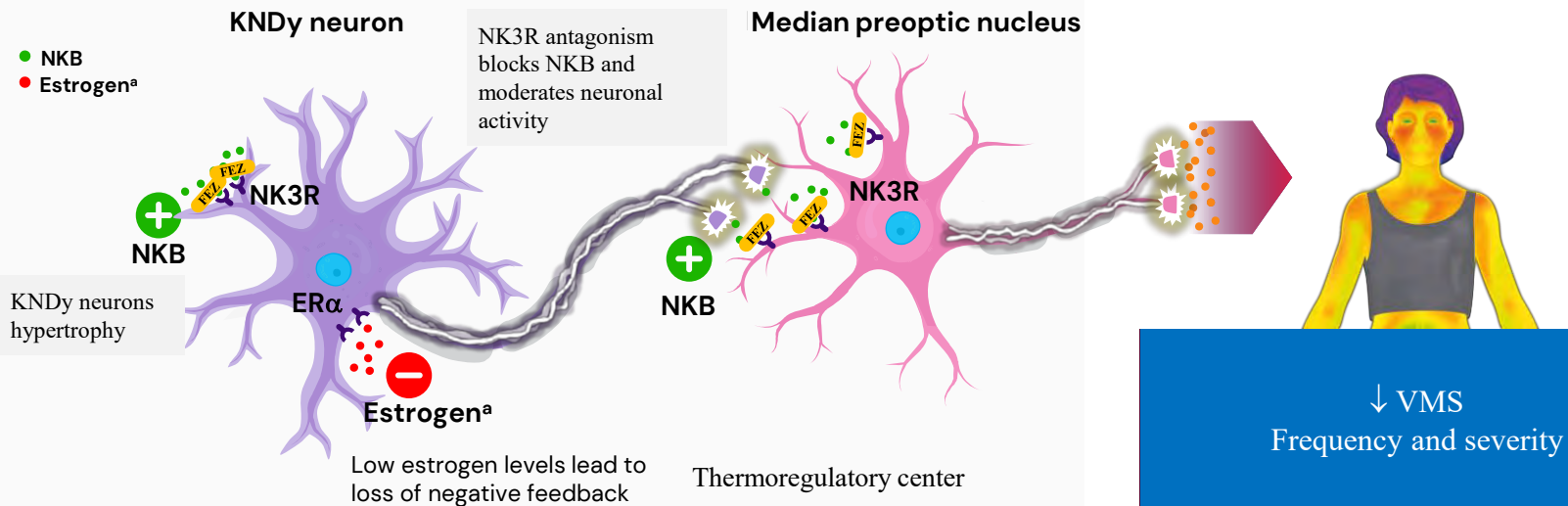
Alternativ farmakologisk behandling

- **SSRI** (t ex paroxetin, citalopram) och SNRI-preparat (t ex venlafaxin, desvenlafaxin) minskar antalet flusher med ca 50% jämfört med placebo (MHT ca 90%)
- **Fezolinetant** är en oral, icke-hormonell neurokinin 3-receptorantagonist för behandling av måttlig till svår VMS och är godkänd i USA, Europa och Australien

Fezolinetant – en oral, icke-hormonell behandling vid VMS

Hypothalamus

Periphery



Fezolinetant is a selective NK3R antagonist that blocks NKB binding on the KNDy neuron to moderate neuronal activity in the thermoregulatory center, **helping to restore thermoregulatory balance**

Fezolinetant indikationer och kontraindikationer

Indikation:

- Behandling av måttlig till svår VMS i samband med klimakteriet

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Samtidig användning av måttliga eller starka CYP1A2-hämmare
- Känd eller misstänkt graviditet

Försiktighet:

- Leversjukdom
- ALAT- och ASAT-höjningar
- Känd eller tidigare bröstcancer, individuellt nytta-riskövertvägande rekommenderas

Budskap

- Hormonbehandling kan erbjudas kvinnor med diabetes och klimakteriesymtom
- Behandlingen ska individualiseras med hänsyn till kardiometabola risker
- Oralt östrogen kan förbättra insulinresistensen och kan därför rekommenderas till kvinnor med diabetes och låg risk för hjärt-kärlsjukdom
- Hög dos oralt östrogen kan öka blodtrycket
- Transdermalt östrogen är att föredra för kvinnor med hypertoni och risk för hjärt-kärlsjukdom
- Progestogener med neutral effekt rekommenderas

Tack för uppmärksamheten!

