

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Menopausia y su relación con el síndrome metabólico

Menopause and its relationship with metabolic syndrome

MSc. Dra. Virginia Concepción González¹
MSc. Dr. Humberto Luís Ramos González²

¹Universidad de Ciencias Médicas “Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara

RESUMEN

Durante los últimos años se advierte un crecimiento significativo de la esperanza de vida de la mujer cubana que llega a los 80.02 años, período de mayor riesgo por la coexistencia de los múltiples factores que integran el síndrome metabólico. Este acontecimiento, unido al hecho de que la vida media de la mujer se alarga un promedio de 25 a 30 años después de la menopausia, pone de relieve la importancia de proveer a la mujer de la mejor calidad de vida posible. Debido a que Villa Clara es una de las provincias más envejecidas del país y a que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mujer -se presenta una década antes que en el hombre por varias razones, dentro de las que se menciona el posible efecto protector que ejercen los estrógenos sobre el árbol cardiovascular-, los profesionales de la salud están obligados a permanecer actualizados en los conocimientos necesarios para ofrecerles un servicio óptimo. Este artículo tiene como objetivo proporcionar una visión general de las novedades sobre la influencia de la transición a la menopausia y la aparición del síndrome metabólico en este período. Se llegó a la conclusión de que la transición a la menopausia y el perfil hormonal que la caracteriza, paralelamente a los fenómenos de envejecimiento, incrementan, en forma significativa, el riesgo de síndrome metabólico y este, a su vez, constituye una condición clínica que se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: menopausia, síndrome X metabólico, factores de riesgo

ABSTRACT

The last few years have witnessed a significant growth in the life expectancy of Cuban women, reaching 80.02 years, a period of greater risk for the coexistence of the many factors that make up metabolic syndrome. This event, coupled with the fact that the average life of women is lengthened an average of 25 to 30 years after menopause, highlights the importance of providing women with the best quality of life possible. Villa Clara is one of the most aged provinces of the country and cardiovascular disease is the leading cause of death in women –it presents a decade earlier than in men for several reasons, including the possible protective effect exerted by estrogen on the cardiovascular system. Therefore, health professionals are required to remain updated in the skills needed to give them an optimal service. This article aims to provide an overview of the developments on the influence of the menopausal transition and the onset of metabolic syndrome in this period. It was concluded that the transition to menopause, and the hormonal profile that characterizes it, together with the aging phenomena, significantly increase the risk of metabolic syndrome. This syndrome, in turn, is a clinical condition that is associated with an increased risk of developing cardiovascular disease.

Key words: menopause, metabolic syndrome X, risk factors

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se advierte un crecimiento significativo de la esperanza de vida de la mujer cubana. Las cubanas en edad mediana representan alrededor del

12.2% de la población general y el 24.4% de la femenina, con una esperanza de vida de 80.02 años, período de mayor riesgo por la coexistencia de los múltiples factores que integran el síndrome metabólico (SM).¹ Este acontecimiento, unido al hecho de que la vida media de la mujer se alarga un promedio de 25 a 30 años después de la menopausia, pone de relieve la importancia de proveer a la mujer de la mejor calidad de vida posible hasta su muerte, no solo por lo que significa socialmente, sino también desde el punto de vista de su salud y de su economía.²

La enfermedad cardiovascular (EC) es la primera causa de muerte en la mujer, es más frecuente que cualquier tipo de cáncer y se presenta una década antes que en el hombre por varias razones, dentro de las que se menciona el posible efecto protector que ejercen los estrógenos sobre el árbol cardiovascular. Existe evidencia científica indiscutible del efecto de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular: influyen positivamente sobre el perfil lipídico y la vasodilatación dependiente de óxido nítrico y negativamente con algunos tipos de terapias orales al elevar los triglicéridos y la proteína C reactiva, lo que podría relacionarse con procesos inflamatorios de la pared vascular. Estos conceptos cobran especial interés cuando se analizan el impacto que tiene el SM en la mujer, en especial en la postmenopausia, y el papel de la terapia hormonal (TH) dentro del abordaje terapéutico integral de estas pacientes y la selección ideal de TH en cada una de ellas.^{3,4}

La prevalencia del SM en mujeres postmenopáusicas de 50 a 59 años es del 35%; durante la última década este porcentaje ha aumentado y se estima que la mitad de todas las enfermedades cardiovasculares (ECV) en la mujer pueden estar relacionadas con el SM.^{5,6} Su presencia incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y duplica el riesgo cardiovascular; la postmenopausia constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo del SM en la mujer.⁷ Este concepto queda claramente demostrado en la reciente publicación de Cho Geum J y colaboradores⁸ en la que en un cohorte de 1002 mujeres -618 premenopáusicas y 384 postmenopáusicas- se demostró un incremento progresivo de un 95% de cardiopatía isquémica (CI) durante los primeros 14 años de postmenopausia, para luego decaer.⁹

La misión de la Medicina consiste no solo en curar la enfermedad, sino también en el mantenimiento de la salud, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1946 como el "bienestar físico, mental y social". Esta ya clásica definición puede considerarse como preludio de lo que hoy se entiende como calidad de vida; por lo tanto, el personal sanitario se encuentra ante el reto del mantenimiento de la salud durante la menopausia en sentido amplio, es decir, el mantenimiento de la calidad de vida.¹⁰

La atención sanitaria de la menopausia ofrece una gran oportunidad para identificar los factores de riesgo (FR) para la prevención de las enfermedades que causan una alta mortalidad o discapacidad. Con este enfoque, y fundamentalmente con el enfoque de riesgo, se hace evidente lo significativa que resulta la labor preventiva dirigida, en lo fundamental, hacia la disminución y, cuando sea posible, hacia la eliminación de diversos factores de riesgo que pueden complicar la salud integral de la mujer.^{11,12}

Este artículo tiene como objetivo proporcionar una visión general de las novedades sobre la influencia de la transición a la menopausia y la aparición del SM en este período.

La menopausia es la pérdida de la función ovárica y de la función reproductiva en la mujer por agotamiento de los folículos del ovario; en el orden práctico se considera cuando transcurren 12 meses desde la última menstruación.¹³ La edad de aparición de la menopausia es variable; se acepta que puede ocurrir entre 35 y 55 años, como promedio 50 años. Por debajo de los 40 años se considera temprana y por encima de los 52, tardía; en ambos casos el médico debe priorizar la atención para identificar las causas. Estudios exploratorios revelan para Cuba una edad promedio de menopausia de 47 años.¹⁴

Se ha sugerido que antes de los 45 años el 30% de las mujeres ha dejado de menstruar y que después de los 55 el 2%, aproximadamente, menstrúa. En este medio es raro encontrar pacientes con menopausia precoz;¹⁵ en otros estudios se ha comunicado una frecuencia del 1.6%.¹⁶

Entre los factores que influyen en la aparición de la menopausia se señalan:

- Herencia
- Raza: las mediterráneas y las nórdicas la tienen más temprano
- Hábito de fumar: adelanta la edad de aparición de la menopausia
- Otros: estado civil, categoría laboral, nivel socioeconómico, obesidad, uso de anticoncepción hormonal, etcétera

Durante este período se producen cambios hormonales y metabólicos que incrementan el riesgo de padecer diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial (HTA), cáncer, CI y síndrome metabólico (SM).^{13,17}

Entre los cambios hormonales está la disminución relativa de estrógenos, que tiene consecuencias específicas en todos los órganos que poseen receptores estrogénicos como el ovario, el endometrio, el epitelio vaginal, el hipotálamo, el tracto urinario, el esqueleto, la piel y el sistema cardiovascular. En lo que respecta a este último existen receptores estrogénicos en toda la estructura arterial: células endoteliales, células de músculo liso vascular y células nerviosas de la adventicia; se comprueba una asociación entre la expresión del receptor estrogénico y la ausencia de aterosclerosis coronaria en mujeres premenopáusicas.¹⁸

HIPOESTROGENISMO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Distintos mecanismos que explican la acción de los estrógenos sobre el aparato cardiovascular:¹⁹

- Como vasodilatadores sobre el endotelio:
 - Potencian la acción de las prostaciclinas
 - Incrementan la producción de óxido nítrico e inhiben la enzima de conversión de angiotensina en las células mioepiteliales
 - Disminuyen la reactividad vascular
 - Mejoran el perfil hemodinámico
 - Aumentan la sensibilidad a la insulina
- Interactúan con el metabolismo lipídico:
 - Incrementan las concentraciones de colesterol-HDL (lipoproteína de alta densidad)
 - Reducen el colesterol total
 - Reducen el colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad), la lipoproteína A y el fibrinógeno.

Factores de riesgo cardiovascular en la mujer

Entre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular identificados en la mujer está la edad mayor de 55 años, la historia familiar (padres, abuelos, hermanos), la personalidad tipo A, el estrés²⁰ y otros también importantes como:

- a) Hipertensión arterial (HTA): aunque el impacto de la hipertensión en los índices de mortalidad entre las mujeres es menor, a medida que envejecen el efecto se hace más espectacular. En el caso de las mujeres con edad >55 años, un aumento de la tensión arterial (TA) sistólica >160mmHg con TA diastólica normal es predictivo de cardiopatía isquémica (CI). La hipertensión arterial es un FR de insuficiencia cardíaca, es la principal causa de accidentes cerebrovasculares y predispone a la aterosclerosis, por lo que su buen manejo toma gran importancia, especialmente si se asocia a otros FR.^{20,21}
- b) Hábito tabáquico: aunque siempre se ha considerado un hábito predominantemente masculino, en la actualidad es un hábito frecuente en mujeres en edad perimenopáusicas.²⁰ El impacto del tabaco en la enfermedad aterosclerótica es mayor en la mujer que en el hombre; no solo predispone a la ateromatosis sino también a los cuadros trombóticos vasculares.²¹
- c) Dislipemia: se detecta un riesgo importante, principalmente con una disminución del colesterol-HDL (C-HDL) (<50mg/dl) combinado con hipertrigliceridemia (>400mg/dl). Los datos adicionales del estudio Framingham (Framingham Offspring Study) y el estudio Donolo-Tel Aviv corroboran la potente relación entre el colesterol total y la CI en mujeres; no obstante, estas cifras de colesterol son mayores que en el varón (>265mg/dl). También es importante señalar que en las mujeres el porcentaje de colesterol-HDL en el nivel de colesterol total disminuye con la edad, por lo tanto, origina un aumento del cociente CT/cHDL dependiente de la edad.²⁰ Después de la quinta década de la vida las mujeres tienen mayores niveles plasmáticos de colesterol total que los hombres²¹ y menores de colesterol-HDL asociado a la menopausia;²² por otra parte, la hipertrigliceridemia es un potente factor de riesgo independiente en la mujer.
- d) Diabetes mellitus: se ha demostrado que la diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes en mujeres ancianas, con una prevalencia del 9% en mujeres >65 años y un 25% en mujeres >85 años.
- e) Obesidad: a lo largo de la vida de la mujer adulta la incidencia de obesidad aumenta el triple y alcanza una meseta aproximadamente a los 65 años. La obesidad abdominal, frecuente en la mujer, es uno de los pilares del diagnóstico de

síndrome metabólico, habitualmente se asocia a alteraciones hormonales y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.²¹

f) Menopausia: el descenso brusco de los niveles estrogénicos conlleva un riesgo de CI 2.2 veces más elevado que una mujer premenopáusica de la misma edad. Esta circunstancia es diferente a la que ocurriría en la menopausia fisiológica, en la que el descenso sería progresivo a lo largo de unos años y permitiría la puesta en marcha de mecanismos adaptativos.²⁰ La menopausia marca el inicio de un conjunto de cambios en la mujer que se asocian a un aumento en los FR favorecedores de ECV, los que impactan de manera diferente en las mujeres que en los hombres. Durante el período fértil la mujer está más protegida de las enfermedades ateroscleróticas, con una proporción de 1:3 respecto del hombre, lo que no ocurre después de la menopausia.²¹

Estos cambios hormonales y metabólicos inherentes a la menopausia condicionan un incremento del peso corporal y la redistribución androide de la grasa. Esto produce resistencia periférica a la insulina, aumento en la presión arterial y trastornos del metabolismo lipídico dado por un²⁰ perfil lipídico más aterogénico, con aumento de los triglicéridos, el colesterol-LDL pequeño y denso, un incremento de apolipoproteínas B (ApoB) y la reducción de C-HDL,²¹ que son los principales componentes del síndrome metabólico, predictor de eventos cardiovasculares fatales.

SÍNDROME METABÓLICO

La definición del SM varía según los distintos consensos internacionales, cuatro grupos han planteado criterios diagnósticos: la OMS, el Grupo de estudio para la resistencia a la insulina (EGIR), el Consenso del Nacional Colesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) y el Consenso de la Federación Internacional de diabetes (IDF); en general, mantienen los criterios, pero discrepan en su medición y puntos de corte. Los consensos de la IDF y del NCEP ATP III son los más utilizados y difundidos; este último requiere la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios para el diagnóstico: obesidad central, elevación de triglicéridos, C-HDL bajo, hipertensión arterial y alteración de la glicemia en ayunas (mayor de 110mg/dl), sin establecer categorías entre los factores. Posteriormente, la American Heart Association/NationalHeart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) sugirió considerar 100mg/dl como punto de corte para la glicemia de ayunas; la Federación Internacional de diabetes (IDF) establece, como requisito básico, la presencia de obesidad central y la medición de la circunferencia abdominal²³ (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome metabólico

Medida clínica	OMS	EGIR	NCEP ATP III	IDF
Resistencia a la insulina	DMT2, GAA, IGO o disminución de sensibilidad a la insulina más 2 de los siguientes	Insulina plasmática >p75 más dos de los siguientes	Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes	Ninguno
Obesidad central	Razón cintura/cadera Hombres: >0,9 Mujeres: >0,85 o IMC >30	CA ≥94 cm en hombres ≥80 cm en mujeres	CA ≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres	CA ≥90 cm en hombres ≥80 cm en mujeres más 2 de los siguientes criterios
Lípidos (mg/dl)	TG ≥150 o C-HDL <35 en hombres o <39 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <39 en hombres y mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres
Presión arterial (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Glucosa	DMT2, GAA, IGO	GAA, IGO, pero no DMT2	>110 mg/dl (incluida DMT2)*	Glicemia en ayunas >100 mg/dl o DMT2 previamente diagnosticada

DMT2 indica diabetes mellitus tipo 2; GAA, glicemia de ayuno alterada; IGO, intolerancia a la glucosa oral; IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos; CA, circunferencia abdominal

*Modificado posteriormente por AHA/NHLBI a >100 mg/dl

Nomenclatura clasificaciones:

OMS: Organización Mundial de la Salud

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

IDF: Federación Internacional de Diabetes

Adaptado de las referencias 1 y 6.

En dependencia del criterio empleado, la edad, el género y la raza, la prevalencia del SM varía marcadamente: aumenta con la edad independientemente del criterio utilizado y es más alta en varones cuando se utilizan los criterios de la OMS y del EGIR. Con los criterios de la OMS la prevalencia para varones y mujeres menores de 55 años es de 14% y 4%, respectivamente, y de 31% y 20% en los mayores de esa edad. En Estados Unidos de Norteamérica, donde se utilizan los criterios NCEP ATP III, la prevalencia general es 24% y aumenta directamente con la edad y el índice de masa corporal.²³

Uno de los sustentos de la existencia del SM como enfermedad clínica es una patogenia común para la mayoría de los casos, si bien esto no constituye una condición sine qua non para el diagnóstico de SM.

Inicialmente se consideró al SM como la expresión fenotípica de la resistencia a la insulina (RI), que corresponde a una respuesta subnormal del organismo a la acción insulínica en los tejidos periféricos. Secundario a la RI, las células beta pancreáticas aumentan su secreción de insulina compensatoriamente y producen hiperinsulinemia, la que se pensó era responsable de muchos de los fenómenos encontrados en el SM.²³

Actualmente, la visión fisiopatológica del SM ha cambiado, ha racionalizado y ha justificado nuevas intervenciones terapéuticas. Los principales conceptos en la patogenia del SM son:

- A. Considerar la obesidad como el eje central patogénico del SM y a la RI como una consecuencia de ella**
- B. Reconocer al adipocito como una célula inflamatoria directamente contribuyente a la génesis del SM**
- C. Considerar los efectos biológicos no clásicos de la insulina que explican muchas de las alteraciones observadas en el SM.**

A. Obesidad y síndrome metabólico

El tejido adiposo en los obesos es insulinoresistente, lo que eleva los ácidos grasos libres (AGL) en el plasma; estos tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como el hígado y el músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina. Este fenómeno, conocido como lipotoxicidad, es responsable de la RI en estos órganos y de la falta de regulación pancreática a la glicemia elevada; además, los AGL son capaces de aumentar el estrés oxidativo y el ambiente proinflamatorio sistémico y de disminuir la reactividad vascular. Los AGL, a través de la inhibición de la acción insulínica, determinan una supresión insuficiente de la lipasa hormono sensible del adipocito, mayor incremento de AGL y autoperpetuación del ciclo.

En los pacientes con SM el tejido adiposo es de predominio central y está asociado a mayor cantidad de grasa visceral comparado con la distribución periférica de esta. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, liberan mayor cantidad de AGL y citoquinas inflamatorias que drenan directamente al hígado a través de la circulación portal.

B. El adipocito como célula inflamatoria

El estado proinflamatorio asociado a la obesidad (y por tanto al SM) se explica por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Se ha observado un aumento de moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), la interleucina 6 y la leptina y una disminución de la adiponectina, las que tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas.

El efecto de las citoquinas inflamatorias sobre la sensibilidad insulínica es conocido. El FNT-alfa produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de la insulina (SIR), que a su vez produce una nueva fosforilación en un sitio incorrecto del receptor de insulina (serina en lugar de tirosina) y con esto una alteración en su transducción. El mecanismo por el que las citoquinas inflamatorias alteran la fosforilación normal del receptor de insulina es mediante la activación de suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3), una proteína capaz de interferir con dicha fosforilación y también de degradar al SIR.²³

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos que es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina e inhibir varios pasos en el proceso inflamatorio; también disminuiría la producción hepática de glucosa y la

lipólisis. La disminución de adiponectina se asocia, en modelos experimentales y clínicos, con SM y progresión de enfermedad cardiovascular.²⁴

Los alimentos también se han involucrado con el estado proinflamatorio asociado a la obesidad. Aljada y colaboradores²⁵ mostraron que la ingesta de un menú de comida rápida era capaz de producir un estado proinflamatorio a través de la activación del factor nuclear kappa B (FN-kB); esto mismo se ha repetido al realizar una infusión intravenosa de triglicéridos en sujetos sanos.²³ Desde este punto de vista parece razonable plantear una disminución en la ingesta calórica.

C. Efectos no clásicos de la insulina

La insulina posee efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios, antioxidantes y natriuréticos que se verían alterados en caso de RI; estos efectos explican algunas de las alteraciones observadas en el SM, especialmente en cuanto al mayor riesgo atero-trombótico. La RI se transforma en un estado capaz de determinar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares per se y no solo asociado a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) independientes. Las consecuencias sistémicas de la RI determinan un aumento de las especies reactivas de oxígeno y una disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Esto se acompaña de aumentos a nivel local y sistémico en endotelina y angiotensina, potentes moléculas vasoconstrictoras e inflamatorias, que también están involucradas en la generación de estrés oxidativo. Lo anterior conduce a un estado inflamatorio crónico en la pared vascular y a la disfunción endotelial, que finalmente determinará la ateromatosis y el eventual episodio agudo de la placa.²³

D. Factores genéticos

Explican la RI en individuos no obesos, en poblaciones asiáticas y en parientes directos de personas diabéticas. El polimorfismo de la fatty acid-binding protein 2 (FABP2) es uno de los genes candidatos que han sido asociados con RI y obesidad. Esta proteína participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a nivel intestinal.

Hipertensión arterial

La relación entre el SIR y la HTA es compleja y multifactorial. Desde el punto de vista fisiopatológico la hiperinsulinemia per se es capaz de elevar la tensión arterial por varias razones:²⁶

- Facilita la reabsorción de sodio y agua con aumento del volumen intravascular
- Promueve la activación del sistema nervioso simpático con aumento en la producción de catecolaminas
- Promueve la vasoconstricción de las arteriolas, facilita su permeabilidad a estímulos vasoconstrictores y disminuye la de los vasodilatadores
- Favorece la hipertrofia del músculo liso, bien por estimulación directa (efecto mitogénico sobre la célula que favorece su proliferación) o a través de la acción del factor de crecimiento insulínico (IGF-1)
- Por afectación en el funcionamiento de algunas bombas iónicas transmembranas (bomba sodio-potasio, bomba sodio ATPasa, bomba calcio ATPasa)

Es importante resaltar que la HTA asociada al SIR, desde el punto de vista clínico, se comporta como no dipper o no reductora, lo que se traduce como la falta de descenso nocturno de la tensión arterial durante el sueño, que podría ser no solo un mecanismo de lesión vascular, sino también una condición asociada a pacientes de peor pronóstico.

La falta de descenso tensional nocturno (patrón no dipper) se asocia a una lesión precoz de órgano diana: mayor progresión a insuficiencia renal, mayor prevalencia de arritmias ventriculares¹⁸ e incremento de la incidencia de ECV.¹⁹ Entre el 30 y el 40% de los pacientes hipertensos esenciales tienen un estado de resistencia a la insulina (IR) asociado y una alta prevalencia de SIR.²⁶

Dislipidemia

El SIR se asocia a la dislipidemia,²⁷ que se caracteriza por un aumento de los triglicéridos, la disminución de la C-HDL, un menor diámetro de la partícula pequeña densa de las LDL, con aumento de su concentración, apolipoproteína (Apo B) elevada y C-LDL normal o alta y un perfil que contribuye, de manera significativa, al incremento de riesgo de la ECV, todo ello debido a que la IR y la hiperinsulinemia compensatoria resultante conducen a un aumento de la síntesis de VLDL (lipoproteínas

de muy baja densidad; very low density lipoprotein, por sus siglas en inglés), con disminución de la acción de la lipasa lipoproteica, que es una enzima muy sensible a la acción de la insulina y es, a la vez, la responsable de la disminución del aclaramiento de los triglicéridos postprandiales y en los períodos de ayuno, así como de la disminución de la síntesis de C-HDL.²⁶ La hipertrigliceridemia es un marcador de IR y de daño vascular.

Una de las hipótesis más fuertes en la etiopatogenia del SIR es la llamada teoría de la lipotoxicidad, que se explica por el exceso de tejido adiposo, la dislipidemia concomitante con hipertrigliceridemia y el C-HDL bajo, con un aumento evidente de los ácidos grasos libres circulantes.²⁷

Obesidad

El sobrepeso y la obesidad han sido aspectos polémicos entre los investigadores del SIR. Estas dos condiciones no formaron parte de los elementos de la descripción original que tan brillantemente Gerald M. Reaven realizara del SM en 1988.²⁶ La obesidad no es causa de IR pues todos los obesos no son insulinoresistentes ni todos los que presentan resistencia a la insulina son obesos, pero es una variable fisiológica que decrece la disposición de la glucosa mediada por insulina; no obstante, se debe conocer que la presencia de un índice de masa corporal (IMC) por encima de 25kg/m² disminuye la sensibilidad a la insulina. El exceso de peso incrementa el riesgo cardiovascular y la mortalidad por esta causa, especialmente en presencia de un incremento en la distribución visceral (central) de la grasa, componente clave de la IR.

Eventos cardiovasculares

Un sujeto que tenga SIR incrementa el riesgo cardiovascular de 1.5 a 3 veces más que en un sujeto sin el síndrome. En el estudio de descendientes o hijos de los sujetos del estudio Framingham la presencia del SIR duplicó el riesgo para padecer ECV. En el estudio Botnia (Botnia Study) el riesgo para presentar infarto agudo del miocardio (IMA) y ECV se incrementó tres veces más en los pacientes con diabetes que tenían el SIR. En el estudio de enfermedad isquémica del miocardio de Kuopio (Kuopio Ischaemic Heart Diseases Study) los hombres con SIR tenían de dos a cuatro veces más riesgo de mortalidad por enfermedad de arterias coronarias comparados con aquellos que no presentaban el síndrome.²⁶

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en el síndrome metabólico

Existe una relación directa entre la armonía de las hormonas sexuales y el metabolismo. Los esteroides sexuales tienen una función anabolizante; su déficit perturba el uso y el depósito de recursos energéticos. Después de la menopausia se incrementa la prevalencia de todos los componentes del síndrome metabólico (aumento de la circunferencia abdominal, de la presión arterial, de las concentraciones séricas de colesterol-LDL y de glucosa y disminución de las de colesterol-HDL) y esto se relaciona con el aumento del riesgo de padecer diabetes y enfermedad cardiovascular. La terapia estrogénica sola o con progestina modifica favorablemente los componentes del síndrome metabólico, por lo que llega a evitarlo, a retrasar su aparición o a corregirlo.²⁸

Las recomendaciones actuales sobre terapia hormonal (TH) indican riesgo limitado para su administración en mujeres en la postmenopausia temprana. Una vasta evidencia sugiere que los efectos de los estrógenos en la vasculatura difieren con base en la edad de la mujer y, posiblemente, el grado de aterosclerosis.²⁹ Se cree que los estrógenos benefician a mujeres en la postmenopausia temprana, pero sus efectos trombóticos y proinflamatorios sobrepasan este beneficio una vez que la edad de las mujeres aumenta.³⁰

Otros autores plantean que la terapia hormonal para aliviar los síntomas de la menopausia puede ayudar a reducir muchos de los componentes del síndrome metabólico (masa grasa, resistencia a la insulina, marcadores de inflamación, lípidos) y puede contribuir a la reducción de cardiopatía coronaria y de mortalidad observadas en mujeres postmenopáusicas jóvenes; sin embargo, en mujeres postmenopáusicas que ya tienen síndrome metabólico han observado que con el estrógeno oral puede haber empeoramiento de la resistencia a la insulina, una alteración desfavorable en las adipocitocinas (relación leptina-adiponectina elevada) y un incremento en la relación metaloproteinasa de matriz (MMP-9)-inhibidor tisular. Este último cambio es inquietante en cuanto a la cardiopatía coronaria en mujeres con aterosclerosis significativa porque puede promover inestabilidad y rotura de la placa. Estos hallazgos

relacionados con la inflamación no se observaron con la terapia de estrógenos transdérmico en mujeres con síndrome metabólico.³¹

Por tanto sugieren, con base en sus datos preliminares, que el estrógeno transdérmico puede ser preferible en mujeres en riesgo más alto, incluidas quienes tienen síndrome metabólico; no obstante, parece que la terapia hormonal puede ser benéfica para las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico y debe considerarse un tratamiento para mujeres sintomáticas, junto con medidas enérgicas del estilo de vida.³¹

Las pacientes con síndrome metabólico sin TH tienen un mayor riesgo de desarrollar TAD >90mmHg y una tendencia a mantener rangos más elevados en el perfil de lípidos, lo que se traduce en elevación del riesgo de desarrollar ECV, que constituye la principal causa de muerte en los países desarrollados en este grupo de mujeres. La terapia hormonal se ha asociado, principalmente, a la mejoría en parámetros como la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa; su efecto sobre el riesgo cardiovascular aún es controvertido pese a los informes actuales, en los que se asocia con un efecto benéfico en el grupo de pacientes en perimenopausia y menopausia temprana en comparación a los hallazgos descritos para mujeres en postmenopausia.³²

En el estudio realizado por Kennedy y colaboradores se observó que tanto los estrógenos transdérmicos como los orales disminuyen los niveles de selectinas y que postulan que la reducción de este marcador de la función endotelial sería uno de los mecanismos por los que los estrógenos disminuyen el riesgo ateroesclerótico.²⁰

Blumel y colaboradores realizaron un estudio en humanos sobre el posible papel de los estrógenos transdérmicos en la protección cardiovascular y observaron que las usuarias con terapia transdérmica presentaron un riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) de un 38% menor respecto a las mujeres del grupo control; sin embargo, todos los autores mencionan la necesidad de un mayor número de estudios para confirmar este posible efecto protector.²⁰

El hecho de que la terapia hormonal prevenga la progresión de la enfermedad cardíaca establecida (prevención secundaria) es motivo de controversia. La terapia hormonal modula y mejora los cambios en el perfil de lípidos causados por la deficiencia estrogénica, pero su papel es secundario en el tratamiento de la dislipidemia. Cuando la terapia hormonal se inicia durante los cinco primeros años de postmenopausia previene o retarda la progresión de la enfermedad aterosclerosa.

La terapia hormonal en mujeres mayores de 60 años con enfermedad establecida puede producir efectos adversos tempranos (durante el primer año). Las mujeres con padecimientos relacionados con enfermedades cardiovasculares (hipertensión, diabetes, dislipidemia) deben tratarse con fármacos y medidas específicas para este fin.²⁸

La Medicina actual se dirige a retardar el envejecimiento y busca terapias que a la vez corrijan las alteraciones consecuentes. Para ello en la mujer menopáusica se debe realizar una adecuada exploración clínica, que no debe ser solo física, sino que comprenderá las áreas nutricional, metabólica, endocrina, inmunitaria, psíquica y neurológica y que requerirá la complementación con métodos auxiliares de laboratorio fiables. La prevención y el apoyo de los síntomas de la menopausia harán que la mujer se sienta mejor, se mantenga incorporada a la familia y a la sociedad y disminuya los costos sociales y asistenciales atribuibles a la población envejecida.³³

El estilo de vida tiene un impacto importante en el riesgo de enfermedad cardiovascular de un individuo y unas simples modificaciones pueden tener un impacto significativo en los factores de riesgo cardiovascular.³⁴ La prevención y el tratamiento del SM se basan en modificaciones en los estilos de vida, principalmente en la dieta y el aumento de la actividad física. Las dietas balanceadas deben aportar solo las calorías requeridas para mantener el peso corporal dentro de límites normales, con suficientes micronutrientes para los procesos vitales, y los ejercicios deben ser lo suficientemente prolongados para permitir la degradación de los triglicéridos del tejido adiposo; lo último se alcanza con 30-60 minutos diarios de actividad física de ligera o moderada intensidad. Es básica la eliminación del hábito de fumar y el alcoholismo, que aceleran los trastornos metabólicos del SM.³⁵

CONCLUSIONES

La transición a la menopausia y el perfil hormonal que caracteriza la postmenopausia, en paralelo a los fenómenos de envejecimiento, incrementan en forma significativa el riesgo de SM en la mujer y con este la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

El síndrome metabólico es una condición clínica que se asocia en forma indiscutible a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

La implementación de estrategias de intervención multidisciplinaria en busca de estilos de vida más saludables, la introducción de terapias eficaces y oportunas a las enfermedades y factores de riesgo asociados, así como la indicación, en ausencia de contraindicaciones, de la terapia hormonal temprana, podrán modificar las consecuencias negativas de este síndrome sobre la salud femenina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canciano Chirino E, Ramos Junco I, Silva Vásquez N, Chirino Pacheco M, León López E. Metformín en el control clínico-metabólico de mujeres de edad mediana con hígado graso no alcohólico. *Rev Cubana Obstetr Ginecol* [Internet]. 2012 Oct-Dic [citado 16 Feb 2013];38(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2012000400009&script=sci_arttex
2. Fernández Milán A, Navarro Despaigne D. Adiposidad total, su distribución abdominal. *Rev Cubana Obstetr Ginecol* [Internet]. 2010 Jul-Sep [citado 16 Feb 2013];36(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2010000300013&script=sci_arttex
3. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *J Clin Endoc Metab*. 2003;88:2404-11.
4. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagliannis A, Athyros VG, Likhaldidis DP. Dyslipidemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4:175-83.
5. Chu MC, Cushman M, Solomon R, Rogerio A, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecology*. 2008;199:526.e1-7.
6. Hu P, Greendale GA, Palla SL, Reboussin PA, Herrington DM, Barret-Connor E et al. The effects of hormone therapy on the marks of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis*. 2006;185:347-52.
7. Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med*. 2007 Sep;120 (9 Suppl 1):S10-6.
8. Cho Geum J, Lee Jong H, Park Hyun T, Shin Jung H, Hong Soon C, Tak K, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15:524-9.
9. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome. The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168:1568-75.
10. Ferrer-Barriendos J. Guía de calidad de vida en la menopausia. Barcelona: Doctoractive S.L; 2007.
11. Ferrer-Barriendos J. Cáncer de mama en la menopausia. Barcelona: Doctoractive S.L; 2008.
12. Ferrer-Barriendos J. Calidad ósea en la menopausia. Barcelona: Doctoractive S.L; 2009.
13. Deibert P, König D, Vitolins MZ, Landmann U, Ingrid Frey I, Zahradnik HP, et al. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre-versus postmenopausal women. *Nutr J*. 2007 Oct 25;6:31.
14. Navarro Despaigne D, Artiles Visbal L. La menopausia no es el fin de la vida. *Rev Sexol Soc*. 1996;2(5):35-9.
15. Lozano E, Padrón Más J, Seuc A. Características generales y hormonas de la reproducción en la mujer posmenopáusica. *Rev Cubana Endocrinol*. 1995;6(1):29-36.
16. Stanford JL, Hatge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age of natural menopause. *J Chronic Dis*. 1987;40:995-1002.
17. Santisteban Alba S. Atención integral a las mujeres de edad mediana. *Rev Cubana Obstetr Ginecol*. 2011;37(2):251-70.
18. Feliciano T. Menopausia y Riesgo Cardiovascular. REVCOG [Internet]. 2011 Abr-Jun [citado 16 Feb 2013];16(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.fecasog.org/.../index.php?...abril-junio-2011...2:revcog-2011>
19. Valero Lance P, Lázaro Romero C, García Bermejo P, Martínez Rocique M. Enfermedad Cardiovascular y Menopausia. Informes de la SVMFIC [Internet]. Valencia: Grupo de Atención a la Mujer de la Sociedad Valenciana de MF y C. Consultorio Auxiliar de Godelleta; 2011 [citado 16 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.revistafml.es/upload/ficheros/noticias/201104/04cardiovascular.pdf>
20. Fenocho-González F, Pichardo-Cuevas M, Linares Pérez M. Prevalencia del Síndrome Metabólico en mujeres postmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012;19(2):60-3.
21. Kunstman S, Grazia R, Gainza D. Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención. *Rev Chil Cardiol*. 2012;31(2):142-7.

22. Kunstmann S, Gainza D. Dislipidemia en la mujer: Diagnóstico, clasificación y manejo. Rev Med Clín Condes. 2009;20:47-52.
23. Gonzalo Martínez R, Rodrigo Alonso K, Victoria Novik A. Síndrome metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. Rev Méd Chile. 2009;137:685-94.
24. Bahía L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. Clinics. 2006;61:433-40.
25. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappa B and decrease in inhibitor kappa B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. Am J Clin Nutr. 2004;79:682-90.
26. Yanes Quesada MA, Yanes Quesada M, Calderín Bouza R, Cruz Hernández J. Síndrome de insulinoresistencia, una amenaza para la salud. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2008 Dic [citado 09 Feb 2011];19(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000300006&lng=es
27. Lann D, Le Roith D. Insulin Resistance as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome. Med Clin N Am. 2007;91:1063-77.
28. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(8):423-40.
29. Xing D, Nozell S, Chen YF. Estrogen and mechanisms of vascular protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:289-95.
30. Matthews K, Sutton-Tyrrell K. ¿Qué hay de nuevo acerca de la menopausia y el riesgo cardiovascular? Rev Climaterio [Internet]. 2011 [citado 16 Feb 2013];14(81):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/.../climaterio/Marzo-Abril2011/Climaterio%2081/Climaterio%2081.5%20QUE%20HAY.pdf>
31. Lobo R. Síndrome metabólico después de la menopausia y el papel de las hormonas. Rev Climaterio [Internet]. 2009 [citado 16 Feb 2013];13(73):1-10. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/.../1890-sindrome-metabolico-despues-de-la-menopausia-y-el-papel-de-las-hormonas.html>
32. Tabares-Trujillo M, Aguilera-Pérez J, Velázquez-Valassi B, Garza-Ríos P, Angulo-Torres L, García-Ruiz R. Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. Perinatol Reprod Hum [Internet]. 2012 [citado 16 Feb 2013];26(1):25-29. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2012/ip121d.pdf>
33. Pacheco J. Simposio: Estrés oxidativo en la mujer climatérica. Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:85-6.
34. Consenso de la Sociedad Internacional de Menopausia. Envejecimiento, menopausia, enfermedad cardiovascular y terapia de reemplazo hormonal. Rev Climaterio [Internet]. 2009 [citado 11 Mar 2013];13(73):11-23. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/.../climaterio/.../Climaterio%2073.3%20ENVEJECIMEIN TO.pdf>
35. Miguel Soca PE. El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos Sedentarios. Temas de Salud. ACIMED [Internet]. 2009 [citado 11 Mar 2013];20(1) :[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009000800007

Recibido: 14-1-13

Aprobado: 24-4-13

Virginia Concepción González. Universidad de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zarate Ruiz". Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Código Postal: 50200. Correo electrónico: virginiacg@ucm.vcl.sld.cu