

Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo

Dr. Raúl Pisabarro*

Resumen

Los cambios endocrinológicos que ocurren durante el climaterio determinan profundas alteraciones en el metabolismo, en el balance energético y en la composición corporal. Estas alteraciones pueden favorecer, en una mujer genéticamente predispuesta, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. En esta revisión se hace hincapié en los puntos de contacto entre el síndrome climatérico y el síndrome de insulinoresistencia. Cómo influyen el síndrome sarcopénico y la ganancia de grasa visceral en estos riesgos. Cómo influyen estos y otros cambios en la ganancia de peso. El análisis cuidadoso de todos estos hechos fundamenta la necesidad de vigilar la nutrición y el ejercicio en esta etapa de la vida en la mujer.

Palabras clave: *Menopausia-metabolismo
Estilo de vida
Conducta de salud
Climaterio-metabolismo
Envejecimiento
Composición corporal-metabolismo
Tejido adiposo
Factores de riesgo*

En un bello cuento de Singer se retrata una pareja de ancianos, eran cada vez más parecidos la mujer y el hombre, tanto que si no los diferenciase la indumentaria sería difícil identificarlos.

Los cambios metabólicos durante el climaterio deben inscribirse dentro del proceso de envejecimiento. En este punto confluyen: la disregulación de varios ejes neuroendócrinos: hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO): menopausia, HHsuprarrenal (caída de dehidroepiandrosterona): adrenopausia y predominio de hipertonia HHcortisol en la reacción de estrés, caída GH/IGF-I (hormona de crecimiento/factor de crecimiento insulino similar): somatopausia⁽¹⁾ (figura 1). A todos estos cambios neuroendócrinos

deben sumarse los del estilo de vida en esta etapa particular: sedentarismo progresivo, alteraciones dietéticas, tabaquismo, alcoholismo y síndrome del nido vacío. La conjunción de estos factores determina, como veremos, un verdadero síndrome metabólico que mantiene estrechas relaciones con el síndrome de resistencia insulínica^(2,3) y se inscribe dentro de lo que hoy se considera el síndrome de la civilización⁽⁴⁾ (figura 2). Dado la extensión del tema dividiremos este análisis en: 1) alteraciones de la composición corporal y balance energético durante el climaterio; 2) grasa visceral como factor de riesgo; 3) concepto de climaterio como síndrome metabólico de riesgo aterogénico y diabetogénico; 4) terapéutica.

* Profesor Agdo. de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Raúl Pisabarro. Domingo Cullen 693. Montevideo-Uruguay. clibarro@netgate.com.uy

Recibido: 22/6/00.

Aceptado: 4/8/00.

Alteraciones de la composición corporal y balance energético durante el climaterio. Concepto del climaterio dentro del síndrome de la civilización

Composición corporal y climaterio: Efectos de la somatopausia. Concepto de sarcopenia.

El proceso de envejecimiento está caracterizado por cambios en la composición corporal: la masa muscular y ósea disminuyen y aumenta la masa grasa. En la pérdida de la masa muscular (sarcopenia)⁽⁵⁾ influyen críticamente la progresiva caída de la hormona de crecimiento (GH) y de su mediador, el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-1), y la disminución de la actividad física (figura 2)^(6,7). La actividad física y el eje de la hormona de crecimiento son fundamentales para el mantenimiento del músculo, hueso y tejido conectivo⁽⁸⁾. Se han realizado varios ensayos clínicos para evaluar el efecto de la GH inducida por ejercicio en el proceso de envejecimiento. Tanto el ejercicio contrarresistencia como el entrenamiento aeróbico determinan un agudo aumento de GH en añosos⁽⁹⁾. Esto condujo a la hipótesis de que el entrenamiento crónico podría aumentar y prolongar los efectos de la secreción de GH, sin embargo los trabajos realizados hasta la fecha han arrojado resultados dispares^(6,10,11). En cuanto a la sustitución hormonal con GH, la mayoría de los estudios se han hecho en adultos deficientes de GH, donde la sustitución hormonal durante 12 meses ha demostrado cambios sustanciales en la composición corporal⁽¹²⁾, con disminución de grasa visceral y aumento de masa magra; también se han ensayado tratamientos en humanos añosos con GH humana recombinada para testar la hipótesis de que la restauración de GH podría revertir los cambios en la composición corporal relacionados con el envejecimiento⁽¹³⁾. En estos estudios se ha visto mejoría de la composición corporal (incremento de 14,4% de masa magra y disminución de 8,8% de masa grasa, después de seis meses de tratamiento) y de la sensación de bienestar. El efecto lipolítico de la GH predomina en la grasa visceral, donde inhibe la lipoproteína lipasa (LPL)⁽¹⁴⁾, esto favorece la partición del macronutriente grasa hacia la oxidación muscular (recuérdese que la LPL muscular aumenta cuando disminuye la actividad de la LPL abdominal). Lo contrario ocurre con la falta de GH (desvío hacia la acumulación por mayor actividad de la LPL abdominal y periférica). Hoy sabemos claramente que la acumulación de grasa visceral es un importante factor de riesgo metabólico⁽¹⁵⁾, como después se analizará. En el síndrome de deficiencia de GH existe aumento de grasa visceral y riesgo aterogénico. El síndrome sarcopénico determina aumento de resistencia insulínica (70% de la resistencia insulínica depende del músculo esquelético), disminución del gasto energético (el músculo esquelético es el responsable fundamental del gasto me-

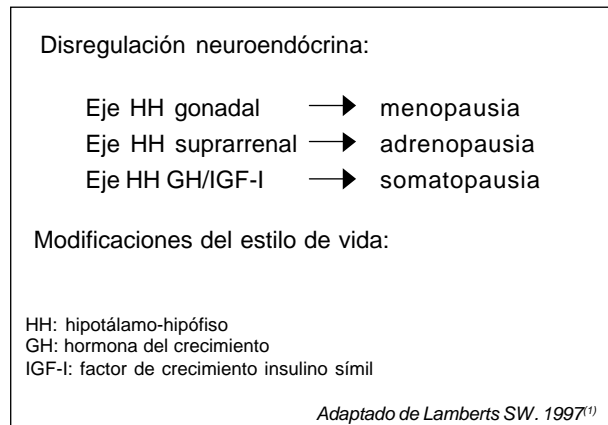


Figura 1. Climaterio dentro del síndrome de envejecimiento



Figura 2. Concepto de climaterio dentro del síndrome de la civilización

tabólico de reposo), disminución de la oxidación de grasas (el músculo esquelético es el principal tejido que oxida grasas) y debilidad muscular que lleva a la disminución de la actividad física. El conjunto de estas alteraciones determinadas por la somatopausia lleva a la ganancia de grasa corporal y a la pérdida de masa magra (músculo y hueso) durante el climaterio.

Efectos de la adrenopausia

También influye la adrenopausia^(16,17) en estos cambios de la composición corporal. Se ha demostrado una relación inversa entre niveles de DHEAS (dehidro epiandrosterona sulfato) y grasa visceral⁽¹⁸⁾, así como con insulino-resistencia⁽¹⁷⁾. Tendría un efecto antiglucocorticoideo⁽¹⁹⁾, fundamental para modular la reacción de estrés. En la adrenopausia se pierden andrógenos adrenales, pero el eje ACTH (hormona adreno córtico-trófica)-cortisol se preserva. Es decir, la vía delta-5 esteroidea que lleva a la síntesis de DHEA (dehidro epiandrosterona) y DHEAS, pertenecien-

te a la zona reticularis, disminuye su producción en 50% durante el climaterio, mientras que la zona fasciculata, donde se halla la vía delta 4 esteroidea se preserva, producción de androstenediona y cortisol e incluso aumenta por menor sensibilidad al feedback hipotalámico de ACTH, lo que determina una mayor exposición de la zona fasciculata a la ACTH⁽²⁰⁾. Esto determina una relación cortisol/DHEAS aumentada. Los glucocorticoides y la insulina (que también aumenta en el climaterio por aumento de la insulino-resistencia) modulan sinérgicamente un aumento de la actividad de la LPL abdominal^(21,22), lo que contribuye al aumento de la grasa visceral. Hasta la fecha los datos de suplementación de DHEAS y disminución de grasa visceral son controvertidos y están en investigación.

Efectos de la gonadopausia

Los datos del NAHNES II (The National Health and Nutrition Examination Surveys)⁽²³⁾ muestran como la mujer entre los 50-59 años sufre un agudo aumento de peso (14% de incremento en el índice de masa corporal [IMC]), nosotros, en Uruguay, hemos encontrado en el ENSO I (Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad)⁽²⁴⁾ también un notorio incremento de peso en la mujer después de los 55 años, que iguala al hombre y luego lo sobrepasa a mayor edad, en concordancia con el NAHNES II.

En un estudio longitudinal, bien diseñado, el IMC ajustado a edad aumentó desde un valor premenopáusico de 26,2 a 26,9 durante la perimenopausia⁽²⁵⁾. Similarmente, las mujeres que permanecieron premenopáusicas durante un estudio de seis años aumentaron la masa grasa en $1,0 \pm 1,5$ kg y disminuyeron la masa magra (músculo y hueso) en $0,5 \pm 0,5$ kg, mientras que las mujeres que entraron a la menopausia durante ese estudio aumentaron masa grasa en $2,5 \pm 0,2$ kg y disminuyeron masa magra $3,0 \pm 1,1$ kg⁽²⁶⁾.

Recordemos que normalmente los estrógenos modulan en forma negativa la actividad de la LPL abdominal y en forma positiva la actividad de la LPL fémoro glútea⁽²⁷⁾; en la menopausia ocurre lo contrario, es decir una redistribución central de la grasa, así como un aumento de la misma. Se ha demostrado que los estrógenos equinos conjugados disminuyen la ganancia de peso natural de la menopausia⁽²⁸⁾.

Estrógenos y GH sinergizan sus acciones a nivel óseo y a nivel del metabolismo de la vitamina D en la absorción de calcio a nivel intestinal. No conocemos un trabajo que haya relacionado ambas hormonas al nivel de la grasa visceral, pero hay muchas evidencias para permitirnos sospecharla, por ejemplo, el E2 (17 β estradiol) inhibe la LPL abdominal⁽²⁷⁾ así como también la GH⁽¹⁴⁾. Mucho más nebuloso es el efecto de la DHEAS, pero epidemiológica-

mente se la ha asociado en forma inversa con la grasa abdominal.

A nivel del metabolismo de las lipoproteínas la caída de los estrógenos determina un aumento de la actividad de la lipasa hepática (LH), lo cual genera un aumento del aclaramiento de HDL2 (high density lipoproteins) colesterol, con una mayor transferencia de colesterol a la vía de las VLDL (very low density lipoproteins) por intermedio de la colesterol éster transferasa (CEPT) con producción de VLDL tipo B y LDL (low density lipoproteins) tipo B o densas, por mayor extracción de triglicéridos de las lipoproteínas dado el aumento de la actividad de la LPL abdominal, con mayor poder aterogénico. Este cambio fenotípico de las VLDL hacia el tipo B o II-III lleva a un aumento de colesterol total y LDL tipo B, más densas y más oxidables⁽²⁹⁻³¹⁾. También los cambios hormonales y su influencia sobre las enzimas clave determinan un aumento de la hiperlipemia posprandial, así como una alteración de su fenotipo, con aumento de la aterogénesis. Por otro lado, la disminución de los niveles de óxido nítrico endotelial, cuya síntesis estimula el E2⁽³²⁾, determinan mayor riesgo aterogénico. Con respecto al balance de la coagulación, no se altera significativamente en la menopausia porque si bien aumentan algunos factores procoagulantes (fibrinógeno, PAI-I)⁽³³⁾ también aumentan ciertos factores pro fibrinolíticos como la antitrombina III y el plasminógeno.

En resumen, los cambios hormonales determinan un aumento de peso dado por una pérdida de masa magra (músculo esquelético y hueso) y un aumento de masa grasa, con una distribución abdominal o central y un perfil aterogénico en las lipoproteínas, respuesta endotelial y coagulación.

Apéndice sobre apetito y climaterio

Cambios en el apetito: no hay evidencias en humanos.

Considerando los modelos animales, donde los estrógenos modulan el apetito (modulando negativamente la secreción de neuropéptido Y)⁽³⁴⁾, es atractiva la hipótesis de que la caída de estrógenos estaría asociada a un aumento del apetito, sin embargo no se ha demostrado hasta la fecha esta deducción en humanos.

Apetito, humor y climaterio

En la menopausia aumenta la frecuencia de depresión, entre otras causas se ha vinculado a la caída de serotonina, habida cuenta que el pool de serotonina es significativamente menor en la mujer que en el hombre⁽³⁵⁾. Los estrógenos son neuroesteroides que modulan positivamente la secreción de serotonina y noradrenalina, como muchos antidepressivos⁽³⁶⁾. La serotonina se ha implicado en trastornos alimentarios, fundamentalmente compulsiones, y

los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina tienen un bien demostrado efecto anoréxico.

Pinealopausia

Hasta donde nosotros sabemos no hay ningún trabajo que relacione melatonina y apetito. Hemos escuchado comunicaciones sobre el efecto beneficioso de la melatonina sobre las compulsiones, pero no los hemos visto publicados ni refrendados.

Leptina y climaterio

Otro hecho interesante a considerar es la relación leptina y estrógenos. La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que modula el balance energético y la ingesta de alimentos. La leptina inhibe la liberación hipotalámica del neuropéptido Y (NPY) y activa el sistema nervioso simpático (SNS). Esto último estimula la lipólisis del tejido adiposo vía el receptor adrenérgico beta-3, acumulación de AMPc, aumento de actividad mitocondrial de la proteína desacoplada UCP-3 que genera calor (el cual es disipado) más que ATP (que es acumulado). Existen numerosos puntos de contacto entre la leptina y el E2. Por ejemplo, tanto en ratas como en humanos el ovario expresa receptores de leptina⁽³⁷⁾ y el E2 aparentemente regula la producción adipositaria de leptina⁽³⁸⁾. En efecto, los niveles de leptina plasmática son mayores en las mujeres que en los hombres. Se podría argumentar que los hombres tienen más masa magra y menos grasa que las mujeres. Nosotros, junto a otros autores, hemos observado que estos niveles aumentados son comparando kilos de grasa de hombres y mujeres, es decir que la mujer produce más leptina que el hombre para igual cantidad de grasa⁽³⁹⁾. En el estudio de Rosenbaum, los niveles basales de leptina basal en (ng/mL/kg grasa corporal) son mayores en las mujeres premenopáusicas ($1,2 \pm 0,1$ ng/mL/kg masa grasa), menor en las posmenopáusicas ($0,9 \pm 0,1$ ng/mL/kg de masa grasa), y menor todavía en hombres ($0,4 \pm 0,1$ ng/mL/kg de masa grasa)⁽⁴⁰⁾.

Balance energético durante el climaterio

Se ha demostrado disminución de la oxidación grasa durante el envejecimiento (probablemente uno de los principales factores involucrados sea, como vimos, el síndrome sarcopénico). En estudios bien reglados, con hombres y mujeres añosos, se ha demostrado mediante calorimetría indirecta una disminución de la oxidación grasa y también una disminución de la saciedad de esa carga grasa con respecto a individuos jóvenes⁽⁴¹⁾. Pohelman, mediante calorimetría indirecta, ha demostrado caída del gasto energético en el climaterio⁽⁴²⁾. Por otro lado, como ya fue analizado, la disminución de la modulación positiva del gen de la leptina durante el climaterio podría influenciar en la caída del gasto energético. También se ha demostrado

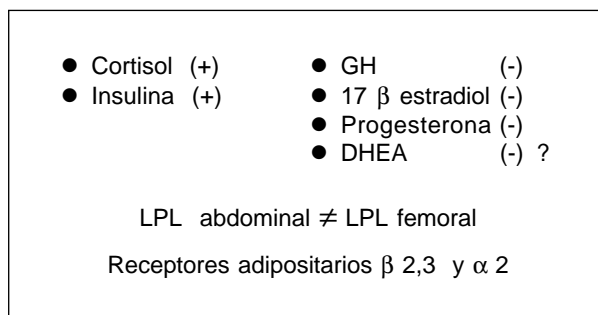


Figura 3. Disbalance entre hormonas lipogénicas y lipolíticas: receptores y LPL. LPL: lipoproteína lipasa, GH hormona de crecimiento, DHEA: dehidro epiandrosterona

una menor sensibilidad a la leptina en la regulación del apetito en añosos⁽⁴³⁾, lo cual sustenta pensar también en una menor sensibilidad en la activación del SNS. De todas maneras, considerando que el gasto metabólico basal depende fundamentalmente de la masa magra (70%), debemos resaltar al síndrome sarcopénico⁽⁵⁾ como el principal responsable de la caída del gasto energético durante el climaterio.

Ocurre un disbalance entre las hormonas lipogénicas y lipolíticas (figura 3)

con diferente expresión de acuerdo con su topografía durante el proceso de envejecimiento. En efecto, la lipoproteína lipasa (LPL), que es la enzima responsable del aclaramiento de VLDL-triglicéridos y quilomicrones (lipopartículas de las vías endógena y exógena del metabolismo de las lipoproteínas que transportan principalmente triglicéridos (TG) para ser descargados como ácidos grasos libres (AGL) para su oxidación como fuente energética en el músculo esquelético o para ser reesterificados como reserva de energía como TG en el adiposo), tiene diferente expresión y respuesta génica de acuerdo con su topografía⁽²⁷⁾. Se ha demostrado recientemente que el gen de la LPL de la grasa fémoro-glútea responde a la estimulación de los estrógenos, facilitando la descarga y acumulación de grasa en esa zona. Estas recientes investigaciones⁽²⁷⁾ concuerdan con la vieja observación clínica de la buena acción estrogénica que se lee en la forma femenina de la mujer premenopáusica. El gen de la LPL de la grasa abdominal, en cambio, es modulado negativamente por los estrógenos (ello contribuye a mantener bajo el depósito de grasa intraabdominal en las mujeres premenopáusicas) y responde bien a la estimulación crónica de los glucocorticoides⁽⁴⁴⁾. La hormona insulina ejerce un efecto permisivo fundamental en esta estimulación⁽²¹⁾. La hormona GH, por el contrario, tiene una acción lipolítica sobre la grasa abdominal⁽²²⁾. En el cuadro clínico del Cushing existe una redistribución de la grasa corporal con ganancia de grasa intraabdominal y pérdida de grasa fémoro glútea. En la menopausia existe un predominio del

tono glucocorticoideo, por caída de la vía delta-5 esteroidea⁽²⁰⁾.

En el hombre está demostrado el efecto lipolítico de la testosterona sobre la grasa visceral⁽⁴⁵⁾, trabajando en paralelo con la hormona de crecimiento, sin embargo, en la mujer androgenizada predomina la masa grasa visceral. Esto hablaría de un efecto diferente de la testosterona sobre el metabolismo de la grasa en hombres y mujeres. Recientemente se han identificado receptores de estrógenos⁽⁴⁶⁾ y progesterona⁽⁴⁷⁾ en el tejido adiposo, pero parece claro por la simple observación clínica que la mujer bien estrogenizada tiene poca grasa visceral y que la acción sería, de alguna manera, similar al efecto protector de los andrógenos sobre la ganancia de grasa visceral en el hombre. Recientes trabajos con administración de testosterona en hombres añosos han demostrado disminución de grasa visceral medida por tomografía o resonancia magnética⁽⁴⁸⁾. Lo mismo se ha demostrado en mujeres posmenopáusicas sustituidas con estrógenos⁽²⁸⁾. Con respecto a la progesterona, probablemente compite con el receptor de glucocorticoides en el adiposo⁽²⁷⁾ y este efecto podría ser protector de los efectos glucocorticoideos. La insulina se eleva con el aumento de la grasa visceral, fundamentalmente debido a la resistencia insulínica determinada por el alto recambio de ácidos grasos libres que presenta este tejido. Se ha demostrado que el exceso de AGL circulantes determina resistencia insulínica a nivel del músculo esquelético y a nivel del hígado^(49,50). Es importante saber que la resistencia es diferente de acuerdo con los tejidos. La resistencia insulínica, como veremos, determina riesgo aterogénico y diabotogénico.

Durante la menopausia existe hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por varios motivos: mayor incidencia de depresión, predominio de estresantes como el cigarrillo, alcoholismo, etcétera, ganancia de grasa visceral, además de la caída de la vía 5 delta-esteroidea. Se ha demostrado asociación entre consumo de alcohol y depresión con la ganancia de grasa visceral. El predominio de sociedades envejecidas, obesas, sedentarias, con hipertensión del eje HHadrenal y expresión de las patologías del síndrome de resistencia insulínica se ha llamado el síndrome de la civilización⁽⁴⁾.

Vistos estos cambios hormonales en su conjunto podemos decir que la menopausia debe verse dentro del síndrome de envejecimiento durante el cual, por un lado, disminuyen las hormonas sexuales y la hormona de crecimiento, hormonas que actúan como lipolíticas en la grasa visceral y estimulan la formación y mantenimiento de masa muscular y esquelética. Por otro lado, aumentan los glucocorticoides y la insulina, hormonas lipogénicas, que estimulan la acción de la LPL sobre la grasa abdominal y su aumento favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y del metabolismo de los hidratos de carbono.

Grasa visceral como factor de riesgo metabólico

Está bien establecido que la obesidad es una causa adquirida de resistencia insulínica (IR)^(49,51,52) y que esta correlación es mayor cuando predomina la obesidad en el área visceral o intraabdominal (grasa omental y mesentérica). Uno de los padres de la IR, Jean Vague, ya había descrito en el año 1947 y publicado en inglés en 1956⁽⁵³⁾, con aguda observación clínica y escasa paraclínica, la mayoría de los riesgos que determina la grasa intraabdominal. Desde el punto de vista clínico, hoy nos manejamos con la medida de la cintura. Si ésta sobrepasa los 100 cm⁽⁵⁴⁾ es un buen índice de exceso de grasa intraabdominal y se correlaciona con los riesgos de la IR (hipertensión arterial, dislipidemias, trastornos de la coagulación, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa). Recientemente, Björntorp ha planteado otras medidas (94 cm de bajo riesgo y 102 cm de alto riesgo para los hombres y 80 cm y 88 cm para las mujeres)⁽⁵⁵⁾. Desafortunadamente, si bien útiles, estas mediciones clínicas resultan bastante imprecisas. Matsuzuwa⁽¹⁵⁾ describió una técnica muy útil e interesante, basada en la tomografía abdominal, para cuantificar la distribución de la grasa visceral y subcutánea. Utilizó el radio entre grasa visceral y subcutánea mayor de 0,4 ($v/s > 0,4$) para separar obesos viscerales de obesos subcutáneos, donde el radio era menor de 0,4. El radio $v/s > 0,4$ se correlaciona muy bien con los depósitos de grasas omentales y mesentéricas y con hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión arterial e IR. Este autor también demostró que 90% de los pacientes obesos con cardiopatía isquémica tienen $v/s > 0,4$. Por lo tanto, niveles normales de insulina en un obeso pueden indicar predominio del tejido graso subcutáneo, menos perjudicial para la salud que el visceral. Durante la menopausia, en forma más abrupta que durante el climaterio masculino, existe una ganancia de grasa visceral. El desbalance hormonal que ya analizamos y la alta tasa de recambio que sufren los grandes adipositos intraabdominales determinan altos niveles de ácidos grasos libres (AGL) circulantes. Recientemente se ha demostrado claramente el efecto patógeno de estos ácidos grasos libres. A este fenómeno se le llama lipotoxicidad⁽⁵⁰⁾. Altos niveles de AGL circulantes van a agravar la IR y determinar lesión de célula beta pancreática. Ya en la década de los 60, Randle⁽⁵⁶⁾ había propuesto que en presencia de altos niveles de AGL circulantes el músculo, por competencia, comienza a oxidar estos AGL en lugar de captar y oxidar glucosa. De modo que altas concentraciones de AGL agravan notoriamente la IR. En perros, el hígado no reduce la liberación de glucosa si se mantienen altos niveles de AGL circulantes (administración continua de intralipid)⁽⁵⁷⁾. Este concepto es fundamental porque desafía al concepto de resistencia hepática insulínica y pone a la resistencia al nivel periférico donde la insulina

Tabla 1. Anomalías metabólicas que constituyen el síndrome de resistencia insulínica (IR)

- Hipertensión arterial.
- Obesidad abdominal o visceral.
- Aumento de la lipoproteína VLDL-triglicérido.
- Disminución de la lipoproteína HDL colesterol.
- Desviación a subformas densas de LDL o tipo B.
- Hiperlipemia posprandial.
- Hiperinsulinemia.
- Intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.
- Disfunción endotelial.
- Disminución de IGF-I.
- Ovario poliquístico e hiperandrogenismo en la mujer.
- Acantosis nigricans.
- Trastornos de la coagulación, aumento del fibrinógeno, PAI-I, etcétera.

regula la lipólisis a nivel del adiposito. La lipotoxicidad también determina lesión de célula beta por disminución de los receptores GLUT-2 y pérdida de la respuesta de secreción insulínica estimulada por glucosa⁽⁵⁰⁾.

La visión global de la lipotoxicidad es peoría del síndrome de resistencia insulínica y riesgo diabético. Esto se corresponde con la asociación clínica en múltiples trabajos de grasa visceral, morbimortalidad cardiovascular e incidencia de diabetes. Se han asociado a la ganancia de grasa visceral todas las anomalías del síndrome metabólico de IR (tabla 1).

Concepto de climaterio como síndrome metabólico relacionado al síndrome de insulino resistencia

(figura 4)

Si analizamos cada uno de los factores de riesgo vinculados al climaterio y al descenso de 17β estradiol: ganancia de grasa visceral, dislipidemia con alteración fenotípica de LDL hacia formas densas o tipo B, aterogénicas, y descenso de HDL colesterol, alteración en la lipemia posprandial, discoagulación: es decir aumento de factores procoagulantes: fibrinógeno, factor VII, agregabilidad plaquetaria, disfunción endotelial, hipertensión arterial y aumento de resistencia vascular periférica, aumento de los valores basales de insulínemia, disminución de sex hormone-binding globulin (glóbulos transportadores de hormonas sexuales) (SHBG), podemos concluir que el síndrome metabólico del climaterio se asemeja en mucho al de IR.

Medidas terapéuticas

Dieta y ejercicio. Por todo lo dicho, además de la sustitución hormonal adecuada se debe instaurar en la mujer menopáusica un régimen de ejercicio aeróbico y contrarre-

● Si analizamos los factores vinculados a la caída de 17β estradiol

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| – dislipemia | ● Podemos concluir |
| – discoagulación | que se asemeja mucho |
| – disfunción endotelial | al síndrome de |
| – hipertensión arterial | resistencia insulínica |
| – hiperinsulinemia | |
| – ↓SHBG e IGF-I | |
| – ↑Grasa visceral | |

Figura 4. Concepto de climaterio como síndrome metabólico vinculado al síndrome de resistencia insulínica

sistencia para aumentar la secreción de GH/IGF-I y preservar la caída de la masa muscular y esquelética, evitando el síndrome sarcopénico. Vimos que el músculo esquelético es el responsable de 70%-80% de la IR^(58,59).

Es muy importante el ejercicio aeróbico regular (30-45 minutos de caminata a paso vivo, tres veces por semana, es suficiente) que aumenta el flujo muscular, mejorando la acción insulínica a nivel de receptores con una importante caída de los niveles de insulínemia (aumenta el HDL colesterol, disminuye triglicéridos, mejora la presión arterial y el metabolismo de los hidratos de carbono [HC]).

La dieta es fundamental en esta etapa de riesgo metabólico; además del correcto aporte cálcico se debe cuidar las grasas saturadas (AGS), está demostrado que empeoran la resistencia a la insulina⁽⁶⁰⁾ por un fenómeno de regulación descendente receptor de insulina, además de los efectos conocidos sobre el receptor de LDL. Por otra parte, los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) y probablemente los mono-insaturados (AGMI), mejoran la IR⁽⁶¹⁾.

La disminución de los hidratos de carbono simples contribuye a mejorar la producción de VLDL-triglicérido, también mejorando la IR^(61,62). Los hidratos de carbono de absorción lenta (índice glucémico bajo) contribuyen además al control de la hiperglucemia posprandial en caso de que exista y a controlar la glucotoxicidad. El propio descenso calórico mejora la insulinoresistencia⁽⁶³⁾. En estos últimos años se abre un capítulo fascinante para la nutrición de la mujer climaterio con los fitoestrógenos: estrógenos naturales contenidos en alimentos, sin los efectos secundarios de los fármacos⁽⁶⁴⁾. El conocimiento de la bioquímica de estos nutrientes, sobre todo de los isoflavenoides, ha auxiliado en la investigación y desarrollo de fármacos reguladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), con actividad agonista y antagonista de la forma alfa o beta del receptor de estrógenos específica en diferentes tejidos.

Tratamiento de sustitución hormonal

No es el motivo de estas reflexiones discutir un tema so-

bre el que existe amplia bibliografía y excelentes revisiones. El futuro ya lo estamos contemplando con el desarrollo vertiginoso de nuevos SERMs que ampliarán nuestro arsenal terapéutico. Parece prematuro todavía hablar de sustituciones multihormonales a nivel de los otros ejes (GH o agonistas GH, DHEA y melatonina). Dejemos su discusión para los próximos años.

Summary

Endocrinologic variations occurred in climateric produce large alterations at metabolic, energetic balance and body composition levels. These changes may favored cardiovascular diseases and Type II diabetes in women who are genetically predisposed to it. In this review we highlight common aspects between climateric syndrome and insuline-resistant syndrome, the ways that sarcopenic syndrome and growth visceral fat influence these risks, and how these and other changes affect weight.

A detailed analysis of these facts argue for controlling nutrition and exercise at this stage of women life.

Résumé

Les changements endocrinologiques qui arrivent pendant la ménopause déterminent de profonds troubles du métabolisme, de l'équilibre énergétique et de la composition corporelle. Ces changements peuvent favoriser, chez une femme génétiquement prédisposée, des maladies cardiovasculaires et le diabète type 2. Dans ce travail, on met en relief les points de contact entre le syndrome ménopausique et le syndrome d'insulinorésistance et on analyse l'influence du syndrome sarcopénique et l'augmentation de graisse viscérale. On analyse aussi l'influence de ces changements et d'autres sur l'augmentation de poids.

L'analyse systématique de toutes ces variantes revalorise le besoin de surveiller la nutrition et l'exercice pendant cette période de la vie chez la femme.

Bibliografía

- 1) **Lamberts SW, van den Beld AW, Van der Lely AJ.** The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278(5337): 419-24.
- 2) **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- 3) **Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC.** Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(5): 341-55.
- 4) **Björntorp P.** Obesity. A civilization syndrome. *Obes Res* 1993; 1:206-22.
- 5) **Poehlman ET, Toth MJ, Fishman PS, Vaitkevicius P, Gottlieb SS, Fisher ML, et al.** Sarcopenia in aging humans: the impact of menopause and disease. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 1995; 50: 73-7.
- 6) **Porch JV, Jain K, Reilly A, Valdez C, Mazariegos M, Ziegler TR, et al.** Aging, physical activity, insulin-like growth factor I, and body composition in Guatemalan women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(4): 874-9.
- 7) **Jørgensen JO, Vahl N, Fisker S, Nørrelund H, Nielsen S, Dall R.** Christiansen Somatopause and adiposity. *J S Horm Res* 1997; 48: 101-4.
- 8) **Martin FC, Yeo AL, Sonksen PH.** Growth hormone secretion in the elderly: ageing and the somatopause. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(2): 223-50.
- 9) **Silverman HG, Mazzeo RS.** Hormonal responses to maximal and submaximal exercise in trained and untrained men of various ages. *J Gerontol Biol Sci Med* 1996; 51: B30-7.
- 10) **Poehlman ET, Copeland KC.** Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1468-73.
- 11) **Kelly PJ, Eisman JA, Stuart MC.** Somatomedin-C, physical fitness, and bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 718-23.
- 12) **Jørgensen JO, Vahl N, Hansen TB.** Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 681-8.
- 13) **Rudman D, Feller AG, Cohn L.** Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991; 36 (suppl 1): 73-81.
- 14) **Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerbäck S, Elander A, Björntorp P, Eden S.** Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(3): 936-41.
- 15) **Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K.** Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 2):187S-94S.
- 16) **Kirchengast S, Hartmann B.** Significance of the circadian fluctuation of estradiol, somatotropin, IGF I, prolactin, cortisol and DHEA-S for the body-shape of pre- and postmenopausal women. *Anthropol Anz* 1997; 55:(3-4): 349-63.
- 17) **Paolisso G, Ammendola S, Rotondi M, Gambardella A, Rizzo MR, Mazziotti G, et al.** Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997; 46(11): 1281-6.
- 18) **De Pergola G, Zamboni M, Sciaraffia M, Turcato E, Pannacciulli N, Armellini F, et al.** Body fat accumulation is possibly responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *Inter J Obes Rel Met Dis* 1996; 20(12): 1105-10.
- 19) **Fleshner M, Pugh CR, Tremblay D, Rudy JW.** DHEA-S selectively impairs contextual-fear conditioning: support for the antigluco corticoid. *Behav Neurosci* 1997; 111(3): 512-7 (abstract).
- 20) **Parker CR, Slayden SM, Azziz R, Crabbe L, Hines GA, Boots LR, et al.** Effects of aging on Adrenal function in the Human: responsiveness and Sensitivity of Adrenal Androgens and Cortisol to Adrenocorticotropin in Premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 48-54.
- 21) **Ramsay TG.** Fat cells. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(4): 847-71.
- 22) **Ottosson M, Lonnroth P, Björntorp P, Eden S.** Effects of Cortisol and Growth Hormone on Lipolysis in Human Adipose Tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 779-83.
- 23) **Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL.** Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-11. (Comments.)
- 24) **Pisabarro R, Irrazabal E, Recalde A.** Primer Encuesta Nacional de Sobrepepo y Obesidad (ENSO I), *Rev Med Uruguay* 2000; 16(1):31-8.

- 25) **Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al.** Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int J Obes* 1994; 18: 614-21.
- 26) **Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW.** Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 673-5.
- 27) **Despres JP.** Dylipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8(3): 629-61.
- 28) **Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL.** Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
- 29) **Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K.** Effects of menopause on trends of serum cholesterol' blood pressure' and body mass index. *Circulation* 1996 Jul; 94(1): 61-6.
- 30) **Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD.** Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996 Mar; 347(9003): 714-8.
- 31) **Colombel A, Charbonnel B.** Weight gain and cardiovascular risk factors in the post-menopausal women. *Hum Reprod* 1997 Oct; 12 (Suppl 1): 134-45.
- 32) **Soma MR, Baetta R, Crosignani P.** The menopause and lipid metabolism: strategies for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Lipidol* 1997 Aug; 8(4): 229-35.
- 33) **Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, Macy EO, Gutai JP, Kuller LH.** Association of sex hormones and adiposity with plasma levels of fibrinogen and PAI-1 in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996 Jan; 143(2): 159-66.
- 34) **Bonavera JJ, Dube MG, Kalra PS, Kalra SP.** Anorectic effects of estrogen may be mediated by decreased neuropeptide-Y release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1994; 134: 2367-70.
- 35) **Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, Demontigny C, et al.** Differences Between Males and Females in Rates of Serotonin Synthesis in Human Brain. *Proc Nat Acad Sciences* 1997; 94: 5308-13.
- 36) **Schatzberg A.** The modulation of monoamine neurotransmitters by estrogen: clinical implications. The American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, Washington, DC, 1999.
- 37) **Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, et al.** Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-8.
- 38) **Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, et al.** Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997 Aug; 154(2): 285-92.
- 39) **Pisabarro R, Irrazabal E, Recalde A, Barrios E, Arocena A, Aguirre B, et al.** Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Urug* 1999; 15: 43-8.
- 40) **Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al.** Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Sep; 81(9): 3424-7.
- 41) **Melanson KJ, Saltzman E, Russell RR, Roberts SB.** Fat oxidation in response to four graded energy challenges in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(4): 860-6.
- 42) **Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW.** Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123(9): 673-5.
- 43) **Li H, Matheny M, Tumer N, Scarpace P.** Aging and fasting regulation of leptin and hypothalamic neuropeptide Y gene expression. *Am J Physiol* 1998; 275: E405-E411.
- 44) **Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, Olivecrona G, Björntorp P.** The effects of cortisol on the regulation of lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Sep; 79(3): 820-5.
- 45) **Marin P, Björntorp P.** Endocrine-metabolic pattern and adipose tissue distribution. *Horm Res* 1993; 39(Suppl 3): 81-5.
- 46) **Pedersen SB, Fuglsig S, Sjøgren P, Richelsen B.** Identification of steroid receptors in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996 Dec; 26(12): 1051-6.
- 47) **O'Brien SN, Welter BH, Mantzke KA, Price TM.** Identification of progesterone receptor in human subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 509-13.
- 48) **Snyder P, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al.** Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647-53.
- 49) **Björntorp P.** "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-6.
- 50) **Unger RH.** Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995 Aug; 44(8): 863-70.
- 51) **Golay A, Felber JP, De Fronzo RA & Ferranini E.** Metabolic basis of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 727-47.
- 52) **Van Gaal LF, Vansant GA, De Leeuw IH.** Upper body adiposity and the risk for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1989; 8: 504-14.
- 53) **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956.
- 54) **Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al.** Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
- 55) **Björntorp P.** Obesity (seminar). *Lancet* 1997; 350(9075): 423-6.
- 56) **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.** The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 785-9.
- 57) **Rebrin K, M. Steil, L Getty, R. N Bergman:** Direct evidence that free fatty acids mediate insulin suppression of hepatic glucose output. *Diabetologia* 1995; 38 (Suppl 1): A66.
- 58) **Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, et al.** Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss: Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT 4. *J Clin Invest* 1992; 89: 701-5.
- 59) **Hardin D, Azzareli B, Edwards J, Wigglesworth J, Maianu L, Brechtel et al.** Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT 4 in skeletal muscles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(8): 2437-46.
- 60) **Maron DJ, Fair JM, Haskell WL.** Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84 :2020-7.
- 61) **Storlien LH, Kriketos AD, Calvert GD, Baur LA, Jenkins AB.** Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57(4-5): 379-85.
- 62) **Frost G, Leeds A, Trew G, Margara R, Dornhort A.** Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effects of a low glycaemic index diet. *Metabolism* 1998; 47: 1245-51.
- 63) **Slabber M, Bernad HC, Kuyl JM, Dannhauser A, Schall R.** Effect of a low-insulin response, energy restricted diet in weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 48-53.
- 64) **Whiten PL, Naftolin F.** Reproductive actions of phytoestrogens. *Baillieres' Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(4): 667-90.