

## 71. ACCIONES DE LA INSULINA EN DIFERENTES ÓRGANOS Y SISTEMAS

*Dr. Rolando Calderón Velasco*

Los tejidos en que la insulina realiza su acción son fundamentalmente: el músculo, el hígado y el tejido adiposo pero no son los únicos.

La acción de la insulina se realiza de inicio por la unión a sus receptores y después hay una serie de acciones post receptores, que son de la mayor importancia.

El contar con ratones en los que se bloquean el receptor de la insulina en diferentes tejidos (hígado, músculo, tejido adiposo cerebro, etc.) ha permitido conocer mejor las acciones de la insulina. Así, está probado que hay receptores a la insulina, en el hipotálamo que manejan la respuesta contraregulatoria en los casos de hipoglicemia.

Hay señales, procedentes del tracto digestivo, transmitidas a través del nervio vago, que informan al hipotálamo en relación al almacenamiento de energía y así regulan la cantidad de energía consumida y almacenada en cada comida.

Los receptores de la insulina están distribuidos entre las neuronas y la glia.

En cultivo las células de la glia responden a la insulina estimulando la captación de glucosa y la respuesta neuronal es la salida de neurotransmisores.

Diferencias regionales en la sensibilidad a la insulina mantendrían la provisión de glucosa en áreas críticas para la supervivencia a que algunas áreas del cerebro son más capaces para usar sustratos alternativos a la glucosa.

Existe la posibilidad de resistencia a la insulina en el cerebro.

La acción de la insulina en las neuronas del hipotálamo envolvería la regulación de los canales de potasio sensibles a la ATP.

El fenómeno de la resistencia a la insulina, presente en el ovario, es uno de los componentes del Síndrome de Ovario Poliquístico y se revela en que aumenta la producción de andrógenos y disminuye los niveles de SHBG (Sex hormone Binding Globulin) lo que da por resultado una cantidad mayor de andrógenos libres.

Además la insulina tiene un efecto en la producción de LH en el cerebro.

Ratones sin receptores a la insulina y la leptina en el ce-

rebro, muestran infertilidad, testosterona elevada y resistencia a la insulina, o sea un cuadro similar al ovario poliquístico.

Finalmente se ha relacionado la resistencia a la insulina con la enfermedad de Alzheimer y se ha sugerido que podría ser la diabetes tipo 3.

### CONCLUSIÓN

Hay una correlación entre todos los órganos y sistemas en el organismo lo que permite explicar hallazgos que nos parecían desconcertantes.

Bibliografía a pedido: rocalve@terra.com.pe

## 72. FISIOLÓGÍA DE ANDRÓGENOS EN LA VIDA DE LA MUJER

*Dr. Ariel Iván Ruiz Parra*

### FISIOLÓGÍA

La dehidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), la androstendiona (A), la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT) son los andrógenos naturales en la mujer <sup>(1)</sup>. DHEA, DHEA-S y A no tienen actividad androgénica intrínseca pero se convierten en T y DHT que pueden unirse y activar el receptor de andrógenos <sup>(2,3)</sup>. Los andrógenos de la mujer provienen de fuentes glandulares (corteza suprarrenal y ovario) y de los tejidos periféricos (piel, músculo y tejido adiposo). En mujeres premenopáusicas un 25% de la T proviene de secreción directa por las suprarrenales, un 25% de los ovarios y el 50% restante de la conversión periférica de los precursores suprarrenales y ováricos (DHEA y A). El 90% de la DHEA es producida en la suprarrenal y el 10% restante en el ovario, mientras que prácticamente el 100% de la DHEA-S se produce en la suprarrenal. La DHEA-S se convierte en la prohormona DHEA por acción de la sulfatasa a nivel de la glándula mamaria <sup>(2)</sup>. En los tejidos periféricos la T es convertida en DHT, un andrógeno 100 veces más potente que la T, por acción de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa. En la postmenopausia el 50% de la T es producida por los ovarios, el 10% por las suprarrenales y el 40% restante por la conversión periférica de A y DHEA <sup>(4)</sup>. La tasa de producción de T en la mujer postmenopáusica es 180  $\mu$ g/24 horas y la de A es de 1.5 mg/24 horas, un 20% de la A en la mujer postmenopáusica proviene del ovario <sup>(5)</sup>. La tasa de síntesis y la concentración de A caen un 50% después de la menopausia <sup>(3)</sup>. La glándula suprarrenal sigue siendo la fuente principal de DHEA y DHEA-S en la mujer postmenopáusica. A los 70-80 años de edad sus niveles son un 10 a 20% de los encontrados en el pico de la adultez temprana (adrenopausia) <sup>(2,6)</sup>.

La T circula unida firmemente a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) (66%), unida laxamente a la albúmina (33%) y en forma libre (~1-2%)<sup>(3)</sup>. La T biodisponible incluye a la hormona libre y a la unida a la albúmina. Un aumento de la SHBG disminuye la biodisponibilidad de T. La conversión de prohormonas, la biodisponibilidad y la capacidad de unión a receptores intracelulares y de membrana son factores que determinan que la concentración circulante, que podemos medir en los laboratorios clínicos, no refleje con exactitud el estado androgénico de la mujer. Por otro lado las concentraciones de andrógenos en la mujer son muy inferiores a las que se detectan en varones; por lo tanto, si se considera medir los andrógenos en la mujer debe hacerse por métodos confiables y precisos como el inmunoanálisis después de la extracción o cromatografía de gases y espectroscopia de masas<sup>(4)</sup>.

Los niveles de andrógenos en la mujer decaen en forma progresiva a lo largo de la vida. Los niveles de las mujeres en los 20s son el doble de los de las mujeres en los 40s. La mayor parte del descenso de la concentración de andrógenos ocurre tempranamente en los 40s y hay un descenso del 26% en los niveles medios de T entre los 42 y los 50 años de edad. No hay un descenso abrupto de los andrógenos en la transición menopáusica, sino una declinación relacionada con la edad<sup>(7,8)</sup>. En mujeres pre- o postmenopáusicas a quienes se les practica ooforectomía los niveles de T decaen entre un 40 y un 50% lo cual demuestra el importante papel de los ovarios en la producción de andrógenos incluso en la postmenopausia<sup>(8,9)</sup>.

#### **EFFECTOS DE LOS ANDRÓGENOS EN LA FISIOLÓGIA CARDIOVASCULAR (CV) EN LA MUJER**

Los andrógenos actúan en el endotelio y la muscularis de los vasos, en los monocitos y en el miocito cardíaco<sup>(10)</sup>. La expresión de receptores para andrógenos en la vasculatura es menor en la mujer que en el hombre. Aunque muchos efectos fisiológicos de los andrógenos son mediados por el receptor citoplasmático de andrógenos, algunos dependen de receptores de membrana (efectos no genómicos) y otros de la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos que actúan sobre sus propios receptores<sup>(4,10)</sup>.

La T libre y la A se correlacionan significativamente con el grosor de la íntima-media de la carótida en mujeres postmenopáusicas independientemente de la edad y otros factores de riesgo CV pero no existe esta asociación en mujeres premenopáusicas<sup>(11)</sup>. Otros estudios concuerdan con estos hallazgos o con la asociación con T total; sin embargo, hay coincidencia en que las hormonas androgénicas se correlacionan inversamente con la progresión de la aterosclerosis carotídea<sup>(11)</sup>. Por otro lado, aunque los niveles de T biodisponible y total se relacionaron po-

sitivamente con aterosclerosis aórtica, tal correlación se diluyó cuando se ajustó por otros factores de riesgo<sup>(11)</sup>.

En los varones bajas concentraciones de DHEA-S parecen predecir un aumento de la enfermedad CV 12 años después, pero tal asociación no parece encontrarse en las mujeres<sup>(10)</sup>. Al contrario de lo que ocurre en el hombre, en la mujer los niveles endógenos altos de T afectan adversamente el perfil lipídico. Los niveles de T total y el índice de T libre se asocian con colesterol total, triglicéridos y LDL altos y bajos niveles de HDL. Al parecer no hay correlación entre los niveles endógenos de T y los de Lp(a)<sup>(11)</sup>.

El aumento de T en la mujer se asocia con baja razón estradiol: T y con hiperinsulinemia<sup>(12)</sup> lo cual puede depender de efectos de la T sobre el metabolismo de glucosa e insulina en el músculo y la masa grasa y también de la disminución de estrógenos resultante. En modelos animales y humanos la exposición a exceso de andrógenos puede llevar a resistencia a la insulina que puede revertirse parcialmente con la administración de estrógenos<sup>(13)</sup>. En la postmenopausia el aumento de la T biodisponible se asocia con un incremento de la grasa visceral; la T biodisponible es un predictor más fuerte que el estradiol de los depósitos de grasa visceral independientemente de edad, raza, porcentaje de grasa corporal total y otros factores de riesgo CV<sup>(14)</sup>.

La administración prolongada de andrógenos a mujeres con disforia de género femenino → masculino, para lograr niveles propios del varón, se asocia con mayor diámetro de la arteria braquial, disminución de la respuesta inducida por nitrato y función endotelial similar a la de mujeres control. Mientras que los estudios epidemiológicos sugieren que en el varón los niveles bajos de T se asocian con aumento de la mortalidad CV<sup>(15)</sup>, en la mujer hay evidencia indirecta de que un exceso de andrógenos puede ser aterogénico. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen un perfil de riesgo CV desfavorable y más aterosclerosis que los controles, presentan disfunción endotelial, obesidad y resistencia a la insulina, pero sin aumento de los eventos o mortalidad CV<sup>(13,16)</sup>. Por el contrario, un informe reciente sugiere que la suplementación de andrógenos dentro del rango fisiológico puede mejorar la capacidad en la mujer con insuficiencia cardíaca lo cual estaría relacionado con su efecto sobre la fuerza muscular<sup>(17)</sup>.

Posibles indicaciones de la substitución androgénica en la mujer

Son potenciales candidatas las mujeres que presenten un estado hipoandrogénico (sintomático) como ocurre en: falla ovárica prematura, ooforectomía bilateral, hipogonadismos hipogonadotrópicos, pacientes con síndrome

de Turner y en supresión o insuficiencia suprarrenal (uso de glucocorticoides, enfermedad de Addison, panhipopituitarismo)<sup>(2,3)</sup>.

Indicaciones frecuentes pero aún controversiales son el síndrome femenino de deficiencia de andrógenos,<sup>(18)</sup> el desorden de deseo sexual hipoactivo (HSDD por su abreviatura en inglés)<sup>(19)</sup> o el más amplio desorden del interés/deseo sexual femenino<sup>(20)</sup>. Antes de iniciar terapia se deben considerar otras causas de pérdida de la libido (incluyendo aspectos psicosociales) y médicos de deficiencia androgénica (hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas, aumento de la SHBG)<sup>(2-4)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Ruiz AI. 6. Andrógenos. Tipos de andrógenos: seguridad cardiovascular. En: Taller Salud Cardiovascular en el Climaterio. Asociación Colombiana de Menopausia. Capítulo de Bogotá. Editora Guadalupe S.A. Bogotá. 2010. ISBN: 978-958-98982-5.
2. Arlt W. Androgen Therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1-11.
3. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 8-18.
4. Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impotence Res* 2005; 17:399-408.
5. Basaria S, Dobs AS. Clinical review: Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4743-52.
6. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 363-380.
7. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, McConnell DS, Sowers MF. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3760-7.
8. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen Levels in adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3847-3853.
9. Laughlin GA, Barrett-Conner E, Kritiz-Silverstein D, Von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645-651.
10. Liu PY, Death AK, Handelsma DJ. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocrine Reviews* 2003;24(3):313-340.
11. Manalakov p, Angelopoulou R, Bakoyiannis C, Bastounis E. The effects of endogenous and exogenous androgens on cardiovascular disease risk factors and progresión. *Repro Biol Endocrinol* 2009; 7:44-52.
12. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492-497.
13. McGrath K-CY, McRobb LS, Heather AK. Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4:11-21.
14. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity* 2010; 18: 604-610.
15. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68-75.
16. Tabott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrell K, McHugh-Pemu P, Cuzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 111-113.
17. Caminiti G et al. Effects of testosterone supplementation in elderly

female patients with chronic heart failure (abstract 4523) *Eur Heart J*. 2008 (Suppl):29: S 769.

18. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Dabis S, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77:660-665.
19. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*. 2000;163:888-93
20. Basson R, Althof S, Davis S, Fugl-Meyer K, Goldstein I, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med*. 2004;1:24-34.

## 73. PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES

*Dr. Ariel Iván Ruiz Parra*

La prevalencia del síndrome metabólico (SM) encontrada por el estudio NHANES en (2008) entre mujeres "sanas" norteamericanas es del 26.5%<sup>(1)</sup>. La prevalencia informada del SM en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) oscila desde cifras tan bajas como un 2.3% en Europa usando los criterios ATP III (11.6% en la misma población usando los criterios de la OMS)<sup>(2)</sup>, hasta 47.3% en una población estadounidense usando los criterios ATP III<sup>(3)</sup>, pasando por cifras intermedias cercanas al 30-35%<sup>(4)</sup>. De hecho varios estudios no han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de SM entre mujeres con y sin SOP<sup>(4)</sup>.

Además de las diferencias en aspectos genéticos, medioambientales y de hábitos de vida que existen entre las poblaciones estudiadas, otra explicación para las disparidades en la prevalencia de SM en mujeres con SOP, es el hecho de que se cuenta al menos con tres grupos de criterios para el diagnóstico del SOP: los de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH)<sup>(5)</sup>, los del consenso de Rotterdam (ESHRE/ASRM)<sup>(6)</sup> y los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovarios Poliquísticos<sup>(7)</sup> y con cinco grupos de criterios para el diagnóstico de SM: los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), los de NCEP-ATP, los del Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos (ACCE) y los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Esto conlleva a quince posibles combinaciones de criterios para estudiar la prevalencia de SM en pacientes con SOP.

En un intento de integración Goverde et al<sup>(8)</sup> informaron que la prevalencia de SM (de acuerdo con los criterios de NCEP-ATP III) entre 157 mujeres con diagnóstico de SOP por los criterios de Rotterdam era de 15.9% y del 24.8% entre aquellas mujeres que cumplían los criterios de los NIH para SOP. En este grupo de mujeres cuando

estaban presentes hiperandrogenismo y anovulación la prevalencia del SM fue del 100% lo que sugiere que el hiperandrogenismo aumenta el riesgo de SM. No obstante Moran et al observaron que aún en mujeres que presentan el fenotipo de ovarios poliquísticos mas disfunción ovulatoria (sin hiperandrogenismo) existe un perfil metabólico adverso en comparación con mujeres control emparejadas por obesidad sugiriendo que los nuevos fenotipos derivados de los criterios de Rotterdam se incluyan en el concepto de SOP <sup>(9)</sup>.

Los contribuyentes principales a la unión entre SOP y SM son la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal. La resistencia a la insulina influye directa e indirectamente sobre las anormalidades metabólicas y contribuye a la obesidad abdominal que se observa en estas pacientes. Aspectos genéticos, del estilo de vida y la obesidad abdominal llevan a resistencia a la insulina la cual se asocia por un lado con hipertensión y dislipidemia y, por otro lado, con aumento de los andrógenos por la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia aumenta los andrógenos por varios mecanismos entre los que se encuentran la disminución de la SHBG, el aumento de la frecuencia de los pulsos de LH y la disminución de la IGFBP-1; ésta última aumenta las concentraciones libres de IGF-1 que estimula la secreción de andrógenos por el ovario.

La insulina misma tiene efectos estimulantes sobre la esteroidogénesis en el ovario a nivel del receptor de las LDL (células granulosas), la proteína StAR (células tecales), CYP11A y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (granulosa luteal), CYP17 y 17  $\alpha$ -hidroxilasa (células tecales), secreción de progesterona (células granulosas) y P450 aromataasa (granulosa y granulosa luteal) <sup>(10)</sup>. Entre las múltiples vías efectoras de la acción de la insulina sobre su receptor la vía de la generación de inositolglican, que es la responsable de la estimulación de las enzimas p450scc, p450C17 y p450 aromataasa, permanece funcional mientras que hay defectos en la señalización post-receptor por otras vías en los casos de resistencia a la insulina. Se han encontrado numerosas variantes genéticas relacionadas con resistencia a la insulina en el SOP incluyendo genes de insulina, receptor de insulina, sustrato del receptor de insulina, PPAR $\gamma$ , ENPP1, CAPN 10, ADIPOQ y TETN <sup>(10)</sup>.

Es importante recalcar que hay un círculo auto-perpetuante entre hiperandrogenismo y adipocidad central. El aumento de la grasa visceral conduce a un aumento de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, de la 5 $\alpha$ -reductasa y de la razón 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa/aromataasa lo cual aumenta los andrógenos locales y en el sistema porta que a su vez aumentan la grasa visceral. Los andrógenos tienen acciones sobre la cascada de la insulina (aumento de la fosforilación AKT, en mTOR y en S6-ki-

nasa ribosomal) que conllevan a resistencia a la insulina y también tienen acciones sobre su propio receptor que llevan a lipólisis subcutánea y alteración de la fosforilación de proteína kinasa C $\zeta$  que también contribuyen a la resistencia a la insulina <sup>(4)</sup>.

Factores genéticos y medioambientales que produzcan un exceso de exposición a andrógenos en la vida fetal pueden inducir reprogramación que conduzca a un fenotipo de SOP. El exceso de andrógenos en el feto (provenientes de la madre o fetales propiamente dichos) puede producir reprogramación de los tejidos reproductivos (aumento de la LH, aumento de la esteroidogénesis en células tecales y detención del desarrollo folicular) y en los tejidos metabólicos (adipocidad central, resistencia a la insulina y secreción alterada en las células $\beta$ ) que lleven al fenotipo de SOP <sup>(11)</sup>.

Finalmente se ha encontrado que un déficit de vitamina D es un factor de riesgo para desarrollar SM en las mujeres con SOP. Las mujeres con SOP y SM tienen niveles de vitamina D más bajos que las mujeres con SOP sin SM <sup>(12)</sup>. Los niveles de 25(OH)D y el IMC son predictores de resistencia a la insulina (determinada por los índices HOMA-IR y QUICKI) en mujeres con SOP <sup>(12)</sup>.

Por la combinación de los mecanismos fisiopatológicos descritos y de otros que se investigan en la actualidad el SOP conlleva a un aumento del riesgo de intolerancia a los carbohidratos (OR: 2.54 IC95%: 1.44-4.47), de diabetes mellitus tipo 2 (OR: 4, IC95%: 1.97-8.1) y de síndrome metabólico (OR: 2.2, IC95%: 1.36-3.56) <sup>(13)</sup>. Por lo tanto el manejo del SOP debe tener un enfoque integral que incluye <sup>(13)</sup>: 1) modificar los estilos de vida (dieta, ejercicio, supresión del cigarrillo y técnicas de comportamiento), 2) uso de metformina en casos de mujeres con SOP que ya estén en tratamiento con cambios en el estilo de vida y que no hayan mejorado la intolerancia a la glucosa y en aquellas con intolerancia a la glucosa que tienen peso normal (donde es inapropiada la disminución de peso) y 3) Hipolipemiantes en mujeres con SOP con aumento de las LDL (>160 mg/dL) y/o del colesterol no-HDL (> 190 mg/dL), si las LDL persisten >139 mg/dL (con dos factores de riesgo) después de 3 meses de modificar el estilo de vida y 4) control de otros factores de riesgo.

## REFERENCIAS

1. Ramos R, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Publ Health.* 2008;98(6):1122-7.
2. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2409-133.
3. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for

- metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-7.
4. Kandaraki E, Christakou Ch, Diamanti-Kandaraki E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome...and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2):227-237.
  5. Zawdaki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Marrian G (eds). *Polycystic Ovary Syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 4. Boston: Blackwell Scientific, 1992,377 – 384.
  6. ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81:19 – 25.
  7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale HF, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2):456-488.
  8. Goverde AJ, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff EAH, Westerveld HE, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* 2009;24(3):710 – 717.
  9. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary. *Hum Reprod Update* 2009; 15(4): 477 – 488
  10. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2010; 131: 743-760.
  11. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1660-6.
  12. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161: 575–582.
  13. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347-63.
  14. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandaraki E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(5):2038 –2049

## 74. SÍNDROME METABÓLICO EN INFANCIA Y ADOLESCENCIA

*Dra. Inés de la Parra*

En las últimas décadas, la epidemia de obesidad en los niños es responsable de numerosos desórdenes pediátricos que luego repercuten en el adulto como es el síndrome metabólico (SM), siendo la insulino resistencia (IR), la llave de todos los factores que intervienen en su patología.

El síndrome metabólico, se define como la asociación de varios factores de riesgo, precursores de enfermedad

cardiovascular, arterioesclerosis y diabetes tipo 2 en el adulto.

A pesar de que este síndrome fue descrito hace más de 20 años, solo recientemente numerosas organizaciones sanitarias han elaborado guías clínicas para facilitar el diagnóstico y seguimiento (Programa (VCEP) 2002.

Aunque la enfermedad fue descrita en adultos, existen datos de que las anomalías que componen esta entidad son ya detectables durante la infancia en niños con sobrepeso y obesidad.

En las últimas publicaciones, se sugiere que el SM podría originalmente presentarse intraútero, pudiendo manifestarse ya a partir de los 8 años de edad.

Algunos autores, han encontrado que este síndrome no solo estaría relacionado a IR, sino también en factores raciales (mayor en caucásico, menor en sudasiáticos y chinos).

En la actualidad se necesitaría consensos para diagnóstico del SM en población infantil y determinar los indicadores de mayor sensibilidad.

En niños y adolescentes con sobrepeso, el 50% por lo menos presenta 1 factor de riesgo metabólico, siendo la obesidad y la IR los dos factores determinantes para su desarrollo.

La presentación clínica, puede ser heterogénea, donde los factores que componen el síndrome pueden no presentarse todos en forma simultánea.

### FACTORES DE RIESGO. SM EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Bajo peso al nacer, aumento rápido de grasa corporal, patrones alimentarios, distribución visceral de la grasa (cintura/cadera), sedentarismo, historia familiar de SM, tabaquismo, la IR fisiológica en la pubertad potencia la obesidad.

Los niños afroamericanos y latinoamericanos en los Estados Unidos de Norteamérica, presentan el doble de riesgo para desarrollar SM que los niños blancos no latinos por mal nutrición, lo cual lleva al desarrollo de obesidad. En Argentina en niños con retraso de crecimiento intraútero y bajo peso al nacer demostraron un riesgo marcado de presentar SM en la época de la niñez y adolescencia, trataron de unificar criterios para diagnosticar el SM en niños y adolescentes.

	<b>Cook (2003)</b>	<b>Ferranti SD (2004)</b>
Glucosa basal en ayunas	≥ 100mg/dl	≥ 100mg/dl
Perímetro cintura cm	Hombres: ≥ 90 percentilo Mujer: según edad	Hombres: ≥75 percentilo Mujer: según edad
Presión arterial	≥ 90 percentilo	≥ 90 percentilo
Triglicéridos	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
HDL colesterol	Hombres: ≤ 40mg/dl Mujer: ≤ 40mg/dl	Hombres: ≤ 45mg/dl Mujer: ≤ 45mg/dl

### EVALUACIÓN CLÍNICA PARA DETECCIÓN DEL SM

#### Historia clínica:

Antecedentes de historia familiar: obesidad, diabetes tipo 2, anticancerígeno, historia de enfermedad cardiovascular, SOP, tipo de alimentación, etc.

#### Antecedentes personales:

Antecedentes embarazo. Bajo peso al nacer. Aumento brusco de peso. Telarca. Pubarca. Adrenarca exagerada. Edad de menarca. Irregularidades menstruales. Otras enfermedades, etc. Sedentarismo. Actividad física. Características alimentarias. Conductas purgativas. Atracones. Tiempo de TV, computadora, etc.

#### Síntomas y signos:

Acné. Hirsutismo. Acantosis nigricans. Estrías. Somnolencia. Insomnio. Depresión. Hipertensión.

#### Laboratorio:

Lipoproteínas. Triglicéridos. HDL, LDL, colesterol. Glucemia/Insulina. Enzimas hepáticas.

### EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS

#### Perímetro de cintura:

Realizado con cinta métrica no distensible, medida sobre el borde de la cresta ilíaca, pasando por el ombligo.

#### Estadios de Tanner:

Considerando el desarrollo mamario en la mujer y el genital en el varón.

#### Sobrepeso

Índice de masa corporal ≥ percentilo 85

#### Obesidad

Índice masa corporal ≥ percentilo 95

Percentilos mayores de 95, indican alto riesgo de complicaciones

#### Hiperinsulinemia

Insulina basal: ≥ 10mUI/dl en estadios de Tanner I-II

≥ 15mUI/dl en estadios de Tanner III-IV

Resistencia a la insulina ≥ 2 Índice de HOMA

Intolerancia a la glucosa: glucosa ≥100mg/dl

### PREVALENCIA DE SM EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

En niños y adolescentes con sobrepeso, el 50% tienen por lo menos 1 factor de riesgo metabólico, siendo la obesidad y la IR los dos factores determinantes.

El SM, se incrementa directamente con el aumento de la obesidad central y su compromiso del metabolismo hidrocárbato.

En un estudio realizado en niños con estadio de Tanner I en Argentina la prevalencia de SM fue 32% en obesos severos, 16.4% obesos/sobrepeso, 0.4% peso normal. En las últimas décadas, se ha visto en Argentina un marcado incremento en la prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad.

Array 2004 en Estados Unidos observó que la prevalencia de SM en población adolescente se halla entre el 4-12%, en cambio en población con sobrepeso y obesidad se incrementa hasta el 30%.

La incidencia de este síndrome se modifica con la edad de la población, sexo-etnia, población de ciudad o rural, obesidad, actividad física, etc.

Genazzani Alejandra (2010) refiere en población adulta obesa una incidencia de casi el 50% de SM en este grupo etario (Italia)

### FISIOPATOLOGÍA

Tanto en niños como en adultos, la obesidad que más se relaciona con complicaciones metabólicas es la central o abdominal (grasa intraabdominal perivisceral)

### ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Intervienen diferentes factores genéticos (progenitor obeso, tiene 40% de probabilidad de tener hijo obeso). Ambientales. Enfermedades generalizadas. Alteraciones neuroendocrinas. Estilo de vida. Metabólicas conductuales. Tipo de alimentación, etc.

### FACTORES DE OBESIDAD

Alimentarios	Socioculturales	Culturación a distancia
Población urbana	Inseguridad	Manipulación por la industria
↑grasas, azúcar	↓ejercicio físico	Incorporación y adopción de hábitos y alimentos inadecuados

⇓ fibras

### Sector económico bajo

↑↑↑ grasas

(verduras, frutas)

### Industria alimentaria

↑ alta densidad energética

Gran poder de saciedad

La Sociedad Americana de Diabetes

1. Evaluar glucemia en niños de 10 años con IMC mayor de 85 percentilo y/o 2 factores de riesgo
2. Historia familiar de diabetes tipo II (1er y 2da generación)
3. Insulino resistencia. Acantosis nigricans. Hipertensión, dislipemia, etc.

### PREVENCIÓN. TRATAMIENTO

Las estrategias en la prevención del SM, debe realizarse desde el periodo prenatal y en el transcurso de la niñez y adolescencia requiriendo un equipo multidisciplinario. Cuanto más temprano se realice la prevención esta es mucho más eficaz.

Las medidas básicas para el tratamiento deben consistir en una dieta con restricción energética y aumento de la actividad física. Apoyo del grupo familiar con reducción nutricional.

En la actualidad a estos tratamientos pueden agregarse moduladores de la insulina (metformina). Esta ha demostrado que mejora la sensibilidad y la tolerancia a la glucosa junto con los factores de riesgo cardiovascular. También se está usando las estatinas para el tratamiento de las dislipemias en niños sin efectos adversos.

Es importante, la identificación de grupos de alto riesgo en pediatría para poder realizar detección y tratamiento precoz, previniendo una enfermedad metabólica en el futuro.

## 75. MENOPAUSIA, ENVEJECIMIENTO Y SÍNDROME METABÓLICO

Dr. Ariel Iván Ruiz Parra

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para eventos cardiovasculares que incluyen obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, estado proinflamatorio, estado protrombótico e hipertensión arterial. La prevalencia del SM aumenta a medida que aumenta la edad y el índice de masa corporal (IMC) tanto en hombres como en mujeres; siendo mayor la prevalencia en mexico-americanos<sup>(1)</sup>. La prevalencia varía

de acuerdo con los criterios de diagnóstico; con los criterios ATP III la prevalencia general ajustada en Estados Unidos es del 24% en hombres y del 23% en mujeres, alcanzando hasta un 60% en la postmenopausia (controlando para edad, IMC, ingresos y ejercicio)<sup>(2,3)</sup>. El riesgo relativo de morbilidad aumenta en el SM: eventos coronarios: 1.5-3; ACV: 2 y enfermedad cardiovascular asociada a diabetes: 4.9. En mujeres es aún mayor el RR de eventos coronarios y de ACV cuando se tiene SM<sup>(4)</sup>. De igual forma el RR de mortalidad es mayor en mujeres con SM.

En la postmenopausia aumenta la prevalencia del SM. Los factores involucrados en éste aumento de la prevalencia incluyen:

1. El efecto de la edad: a mayor edad mayor prevalencia del SM: entre los 40 y 49 años la prevalencia de SM es de aproximadamente un 10%, mientras que entre los 60 y los 69 años es de aproximadamente un 45%<sup>(5)</sup>. El aumento de peso con la edad ocurre principalmente en el abdomen<sup>(6,7)</sup> y se sabe que la adipocidad abdominal (visceral) se asocia con una disminución de la adiponectina (adipocitokina protectora) y un aumento de adipokinas y adipocitokinas proinflamatorias entre las cuales se encuentran resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6, Leptina, omentina, angiotensina II, chemerin y vaspin. Este desbalance de citokinas conduce a inflamación crónica, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y aumento de la resistencia a la insulina, que contribuyen al aumento de la morbimortalidad cardiovascular.
2. El estatus mismo de menopausia: El OR para síndrome metabólico es de 2.59 cuando han pasado menos de 5 años de la menopausia y aumenta a 4.03 cuando han pasado 10 a 14 años de la menopausia (considerando como OR = 1, la premenopausia)<sup>(5)</sup>. Aun cuando se ajusta para raza, estado marital, IMC basal y cambio del IMC, se observa un aumento del Odds de desarrollar SM a medida que pasan más años a partir de la fecha de la última menstruación<sup>(8)</sup>. En la postmenopausia ocurren diferencias en la actividad de lipoproteína lipasa tisular y además hay una disminución de la actividad física que conlleva a disminución de la masa corporal magra y aumento de la adipocidad central.
3. La privación estrogénica. La prevalencia del SM es mayor en mujeres que tienen salpingooforectomía bilateral antes de los 50 años de edad que en mujeres de la misma edad con ovarios intactos, independientemente del criterio que se use para el diagnóstico (IDF vs. ATP III)<sup>(9)</sup>. En un modelo experimental en conejas nosotros hemos observado una tendencia a mayor peso, colesterol total y triglicéridos y menor HDL cuando se hace ooforectomía bilateral y una dieta rica en grasa

en comparación con controles <sup>(10)</sup>. La privación estrogénica altera el metabolismo de los lípidos, contribuye a la obesidad central, reduce la sensibilidad a la insulina, disminuye la SHBG y se asocia con aumento del PAI-1 y del activador tisular del plasminógeno, así como alteraciones a nivel endotelial.

4. La androgenicidad. Los niveles de testosterona biodisponible y la SHBG son predictores independientes del SM después de ajustar para la edad y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Un aumento de la testosterona biodisponible o una reducción de la SHBG aumentan el riesgo de SM en la postmenopausia <sup>(8)</sup>. Se debe recordar que no hay una disminución abrupta de los andrógenos como ocurre con los estrógenos en la postmenopausia. Lo que ocurre es una disminución progresiva y lenta de nivel de andrógenos desde los 35 años de edad <sup>(11)</sup>. En consecuencia en la postmenopausia hay un aumento de la razón andrógenos/estrógenos. En la postmenopausia se observa una relación directa entre el nivel de testosterona y los niveles de proteína C reactiva y endotelina-1<sup>(12)</sup>. El aumento de la testosterona contribuye a aumento del tejido adiposo visceral el cual, además de citoquinas libera ácidos grasos libres que contribuyen a la resistencia a la insulina, aumento de triglicéridos, disminución de las HDL y disminución de la SHBG <sup>(13,14)</sup>.
5. Polimorfismo del receptor beta <sup>(3)</sup> adrenérgico. El polimorfismo Trp64Arg en el gen del receptor beta <sup>(3)</sup> adrenérgico se asocia con obesidad, resistencia a la insulina y DM-2 temprana. Sin embargo en un estudio que involucró a 284 mujeres postmenopáusicas seleccionadas aleatoriamente se observó solo un 13% de SM en mujeres con el polimorfismo <sup>(15)</sup>.
6. Inflamación y envejecimiento. El envejecimiento humano puede explicarse por una combinación de envejecimiento e inflamación caracterizada por ser de bajo grado, controlada, asintomática, crónica, sistémica y que aunque es benéfica tempranamente en la vida, es deletérea a edad avanzada <sup>(16)</sup>. Por otro lado, hay evidencia del papel central de la inflamación en la patogénesis de la diabetes mellitus, la obesidad y el SM resultantes de la sobrealimentación y la inactividad en las sociedades postindustriales <sup>(16,17)</sup>. El estado de obesidad se caracteriza por una inflamación sistémica de bajo grado, principalmente como resultado de aumento de los adipocitos y de la actividad de los macrófagos residentes y reclutados en la grasa <sup>(18)</sup>. La propia resistencia a la insulina puede verse como una estrategia de supervivencia ante el ayuno y la infección <sup>(19)</sup>. La resistencia a la insulina en el hígado, el músculo y el tejido adiposo permiten que se mantenga el flujo energético al cerebro y el sistema de defensa contribuyendo a la

reparación tisular y a la destrucción de patógenos <sup>(19)</sup>.

En conclusión factores genéticos, medioambientales, de la edad, del estilo de vida y hormonales contribuyen a un aumento de peso visceral y a resistencia a la insulina que aumentan el riesgo de SM en la postmenopausia y guardan una estrecha relación con el proceso proinflamatorio.

## REFERENCIAS

1. Park, Y.-W. et al. Arch Intern Med 2003;163:427-436.
2. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. NatClin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3(10):696-704.
3. Carr ML. The emergency of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6): 2404-2411.
4. McNeil AM, et al. Diabetes Care 2005; 28: 385-390.
5. Cho GH, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. Menopause 2008; 15(3): 524-529.
6. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. Am J Clin Nutr 1992; 55:950-954. 23.
7. Haarlo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. Metabolism 1991; 40:1323-1326.
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome. The Study of Women's Across the Nation. Arch Intern Med 2008; 168(14):1568-1575.
9. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). Gynecol Oncol. 2008;109(3):377-83.
10. Onatra W, Mendoza R, Lenis C, Forero C, Rodríguez A, Peña E, Laverde G, Gallego C, Esquinas PC, Zúñiga M, Ruiz A, Rios MT. Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre el perfil lipídico en conejas ovariectomizadas. I parte. Rev Col Menopausia 2009;15(3):219-235.
11. Davison SL, Bell R, Donath S, Monatalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3847-53.
12. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. Metabolism. 2008; 57(7):961-5.
13. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. Metabolism. 2008; 57(6):838-44.
14. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. Clin Res Cardiol 2006; 95(3):136-47.
15. Dunajska K, Lwow F, Milewicz A, Jedrzejuk D, Laczanski L, et al. Beta(3)-adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2008; 24(3):133-8.
16. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory?. BioScience Trends 2008;2(6):218-230.
17. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. Am J Clin Nutr 2006; 83:447S-455S.
18. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M, De Palma R. Fat: a matter of disturbance for the immune system. World J Gastroenterol 2010;16(38):4762-4772.
19. Ricart W, Fernández-Real JM. La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. Endocrinol Nutr 2010; 57(8):381-390