



Síndrome Metabólico y Climaterio

Prof. Dra. Marina Inés Curriá

Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo

Nutrición y Diabetes HB

Profesora Adjunta Medicina II UCA

Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA Subsede HB

Directora del Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo UCA





Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?
- ✓ ¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusico?
- ✓ ¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?
- ✓ ¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusica con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?

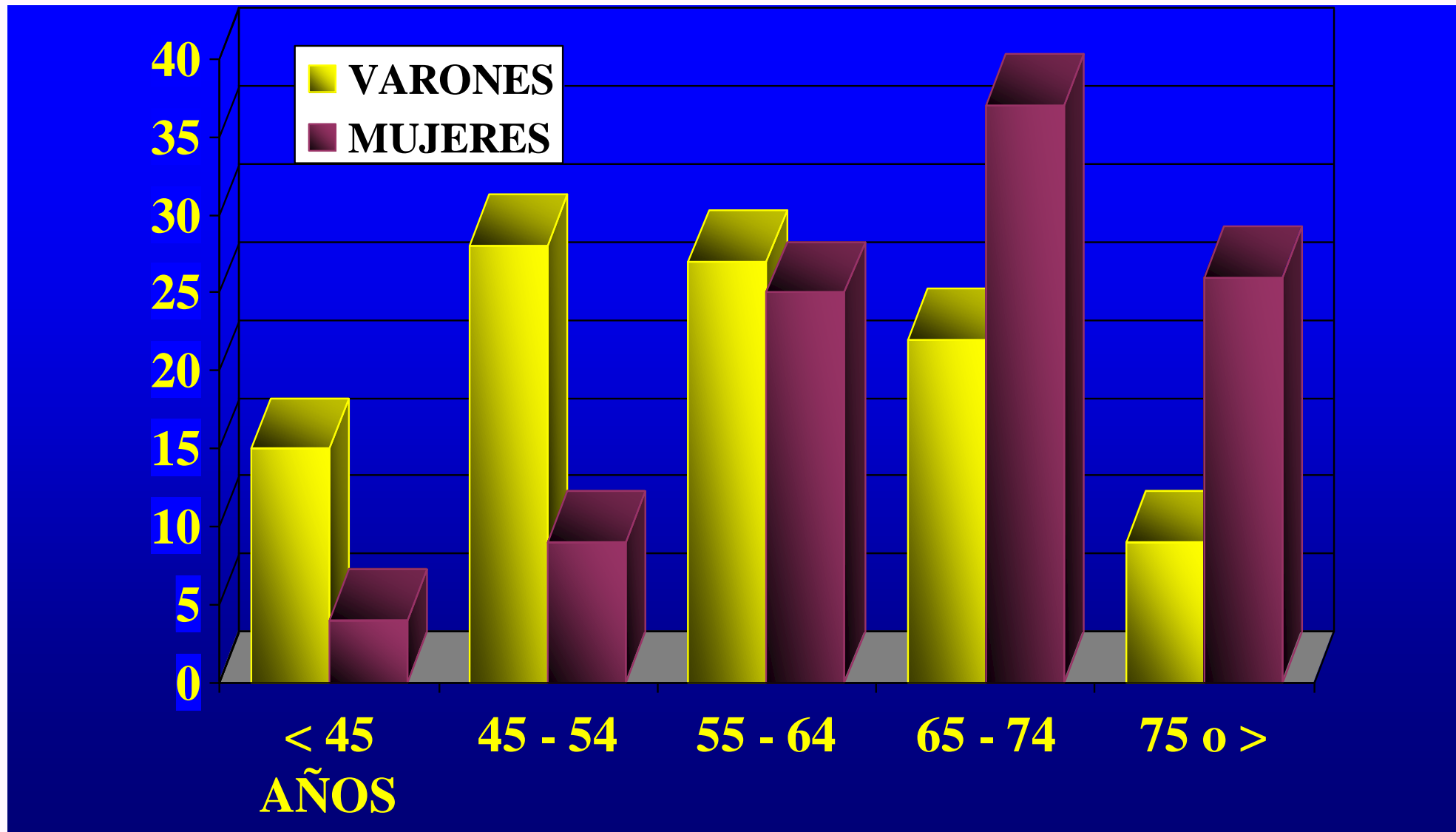
¿Qué es el Síndrome Metabólico?

- ✓ Múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión y el aumento de la glucemia en ayunas.
- ✓ Asociado con un incremento de cinco veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de dos a tres veces en enfermedad cardiovascular.

Lancet. 2005;365:1415-28

- ✓ *Mayor prevalencia en la etapa de transición de la menopausia:* deterioro en relación con la edad, los cambios metabólicos y hormonales y el incremento del tejido adiposo visceral.

Estudio FRICAS, Porcentaje de pacientes en el grupo IAM por edad y sexo



Crterios más utilizados para definir Síndrome Metabólico

Parámetros	ATP III (2002)	IDF (2005)
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl
HDL colesterol	varón < 40 mg/dl mujer < 50 mg/dl	varón < 40 mg/dl mujer < 50 mg/dl
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Obesidad Abdominal x CC ó IMC ≥ 30	varón ≥ 102 cm mujer ≥ 88 cm	varón ≥ 94 cm mujer ≥ 80 cm
Tensión arterial	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg

National Institutes of Health. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. Publication No. 02-5215: 2002.

IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. www.idf.org.

Crterios más utilizados para definir Síndrome Metabólico

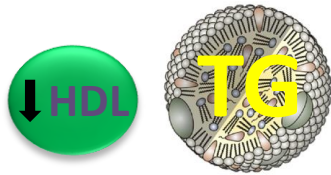
Parámetros	ATP III (2002)	IDF (2005)
Necesario		Cintura ≥ 94 cm (varón) o ≥ 80 cm (mujeres)
Número de anomalías	≥ 3	≥ 2
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl
HDL colesterol	varón < 40 mg/dl mujer < 50 mg/dl	varón < 40 mg/dl mujer < 50 mg/dl
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Obesidad Abdominal x CC ó IMC ≥ 30	varón ≥ 102 cm mujer ≥ 88 cm	varón ≥ 94 cm mujer ≥ 80 cm
Tensión arterial	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg

National Institutes of Health. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. Publication No. 02-5215: 2002.

IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. www.idf.org.

Manifestaciones clínicas del Síndrome Metabólico

Dislipidemia



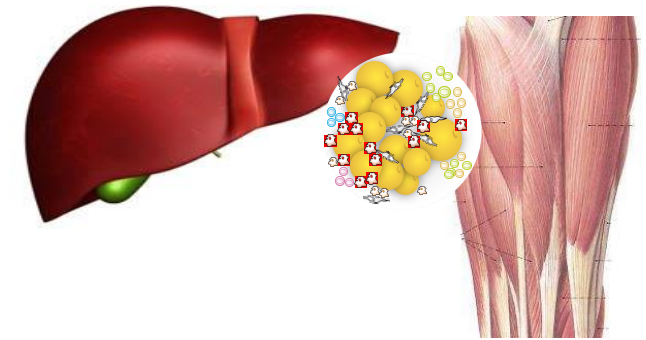
Hipertensión Arterial



Disglucemia

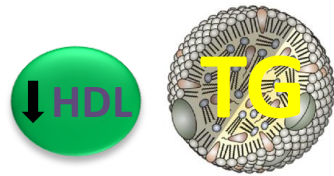


Obesidad abdominal



Manifestaciones clínicas del Síndrome Metabólico

Dislipidemia



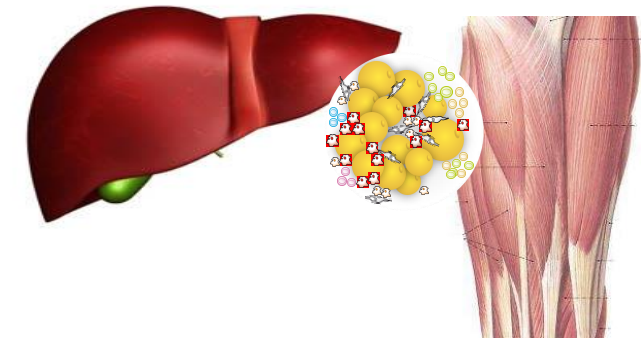
Hipertensión Arterial



Disglucemia



Obesidad abdominal



El SM es un **instrumento clínico** que permite **identificar** a personas con un grupo particular de **factores** que están a largo plazo en riesgo de presentar **enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.**

El SM es un **instrumento clínico** que permite **identificar** a personas con un grupo particular de **factores** que están a largo plazo en riesgo de presentar **enfermedad cardiovascular** y **diabetes mellitus tipo 2**.

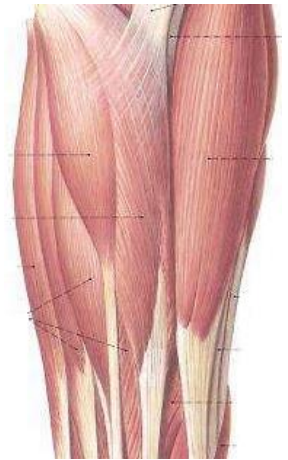
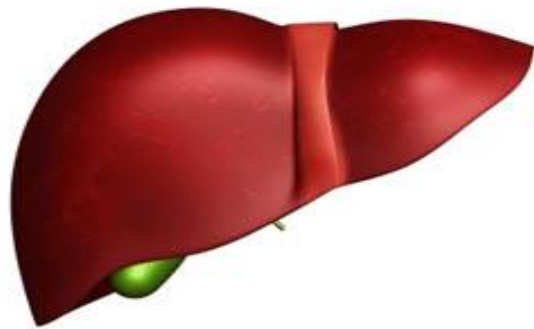
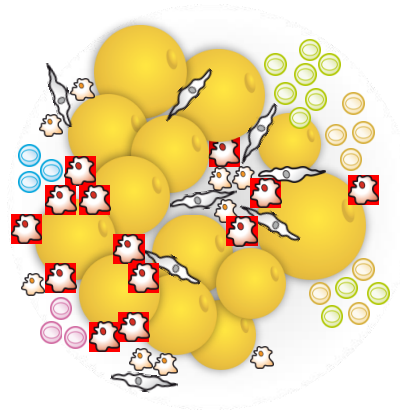
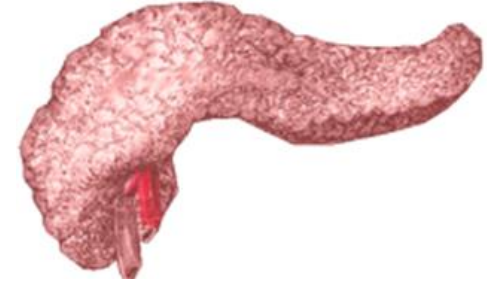
El SM está ligado a la resistencia a la insulina



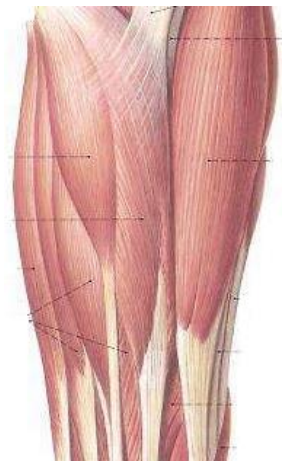
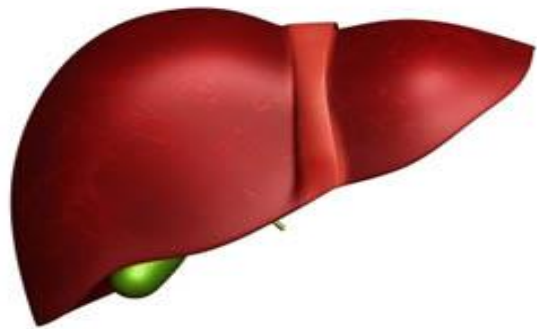
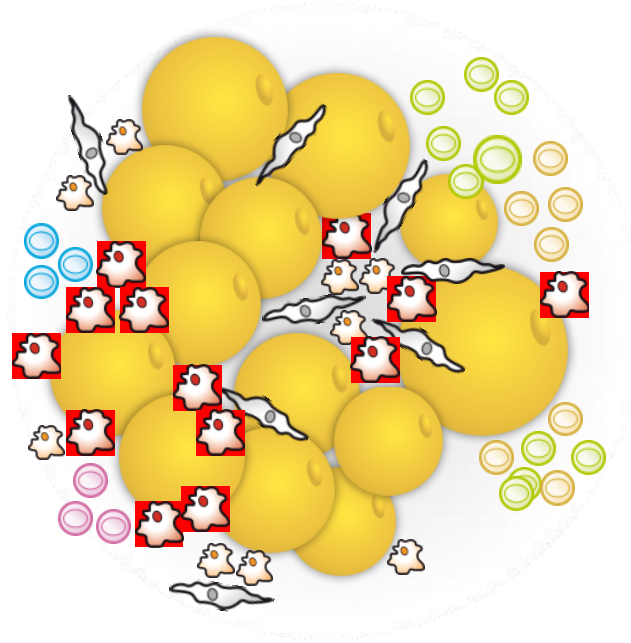
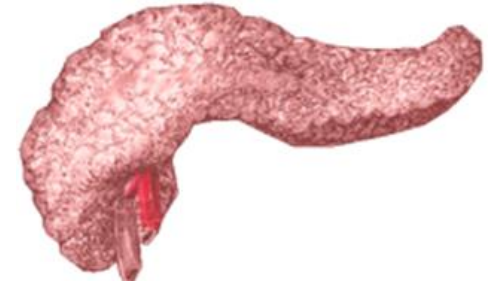
Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ **¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?**
- ✓ ¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusico?
- ✓ ¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?
- ✓ ¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusica con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?

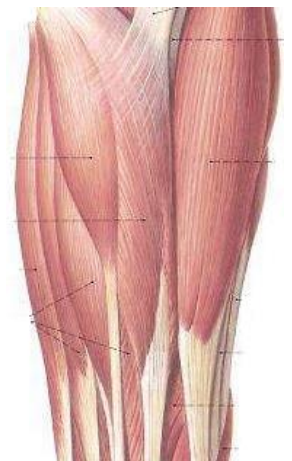
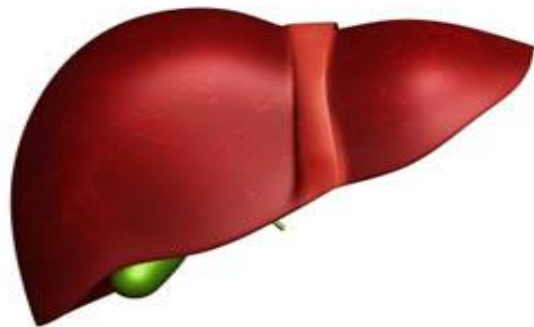
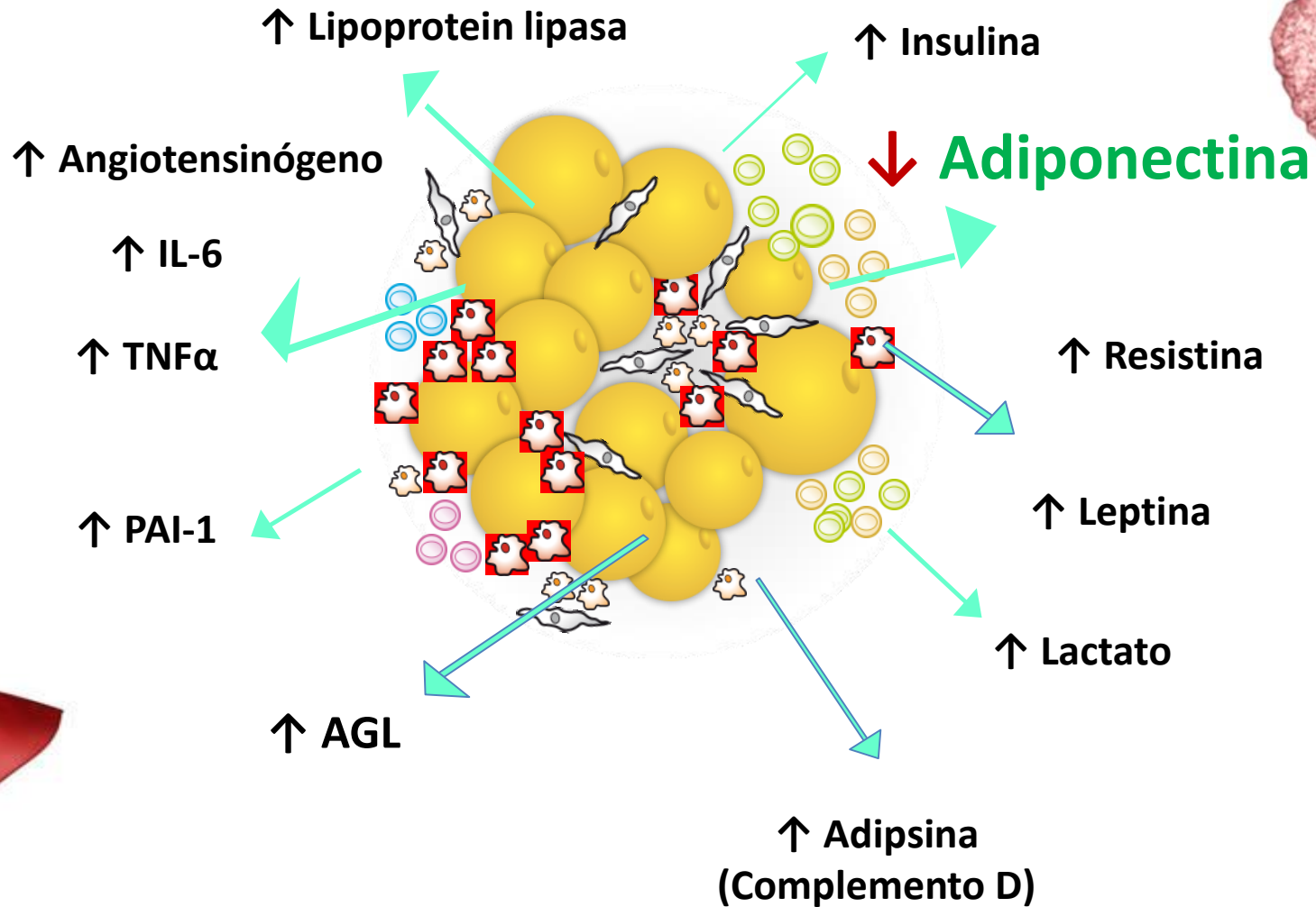
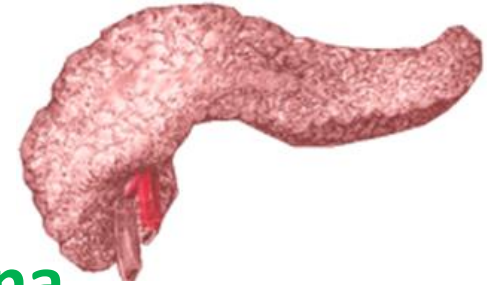
Fisiopatología del SM



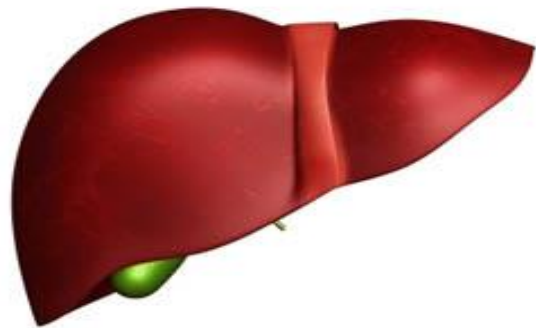
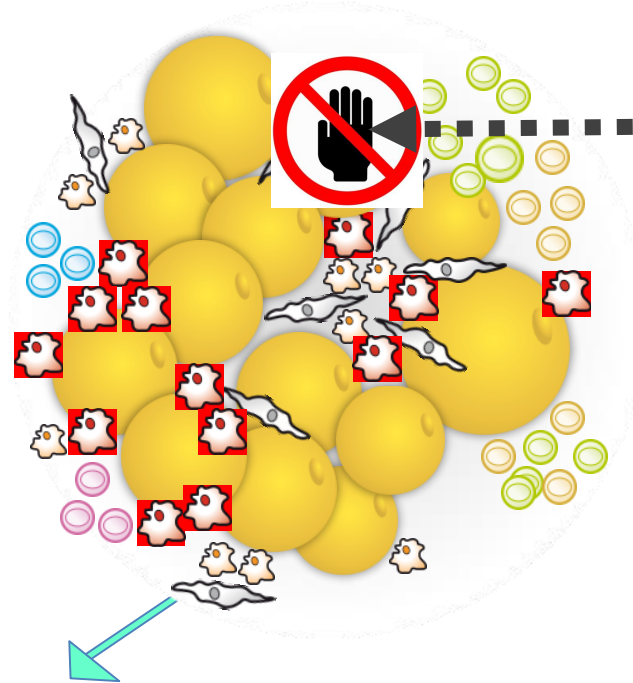
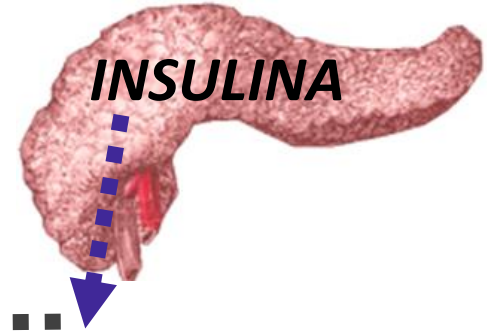
Fisiopatología del SM



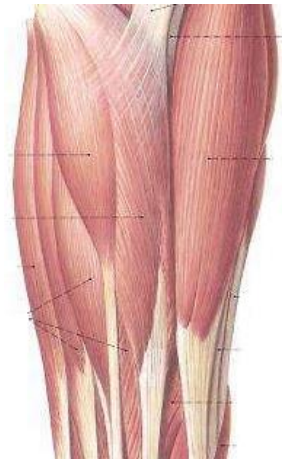
Fisiopatología del SM



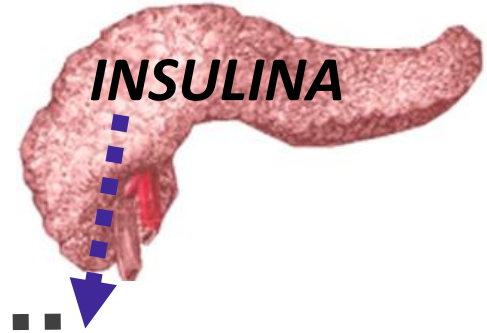
Fisiopatología del SM



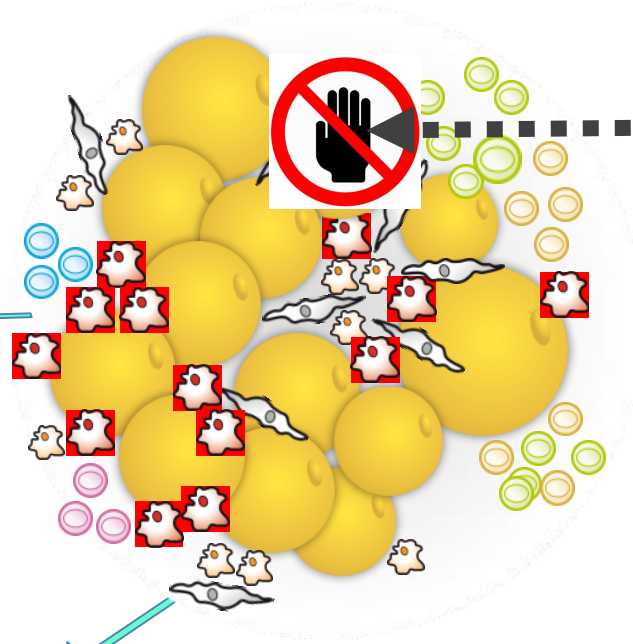
↑ AGL



Fisiopatología del SM



*Estado Inflamatorio
Protrombótico*



TNF α
Interleukina 6

↑ AGL

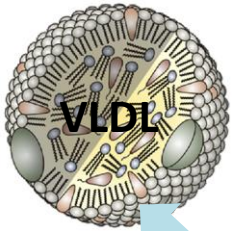
ROS

Fibrinógeno

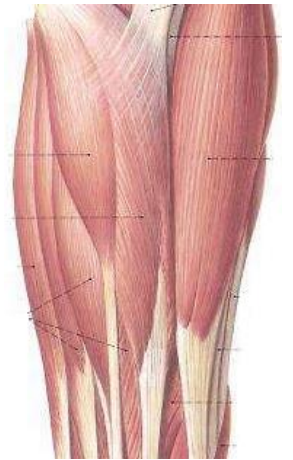
PCR

Tg

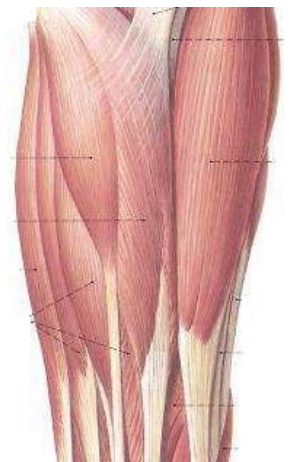
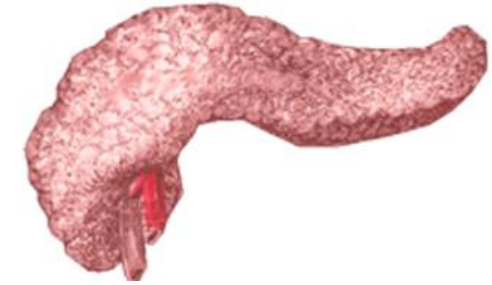
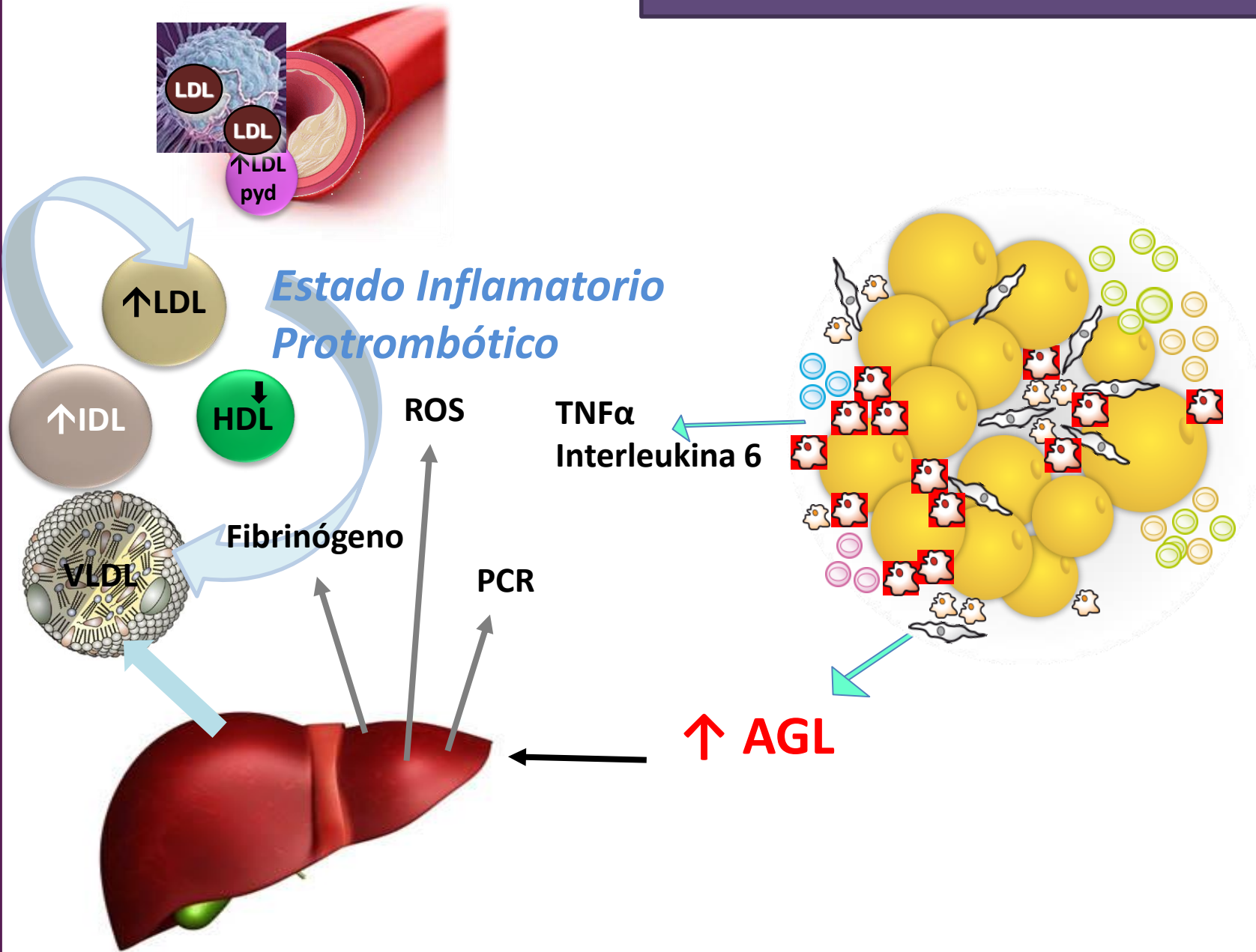
Esteatosis



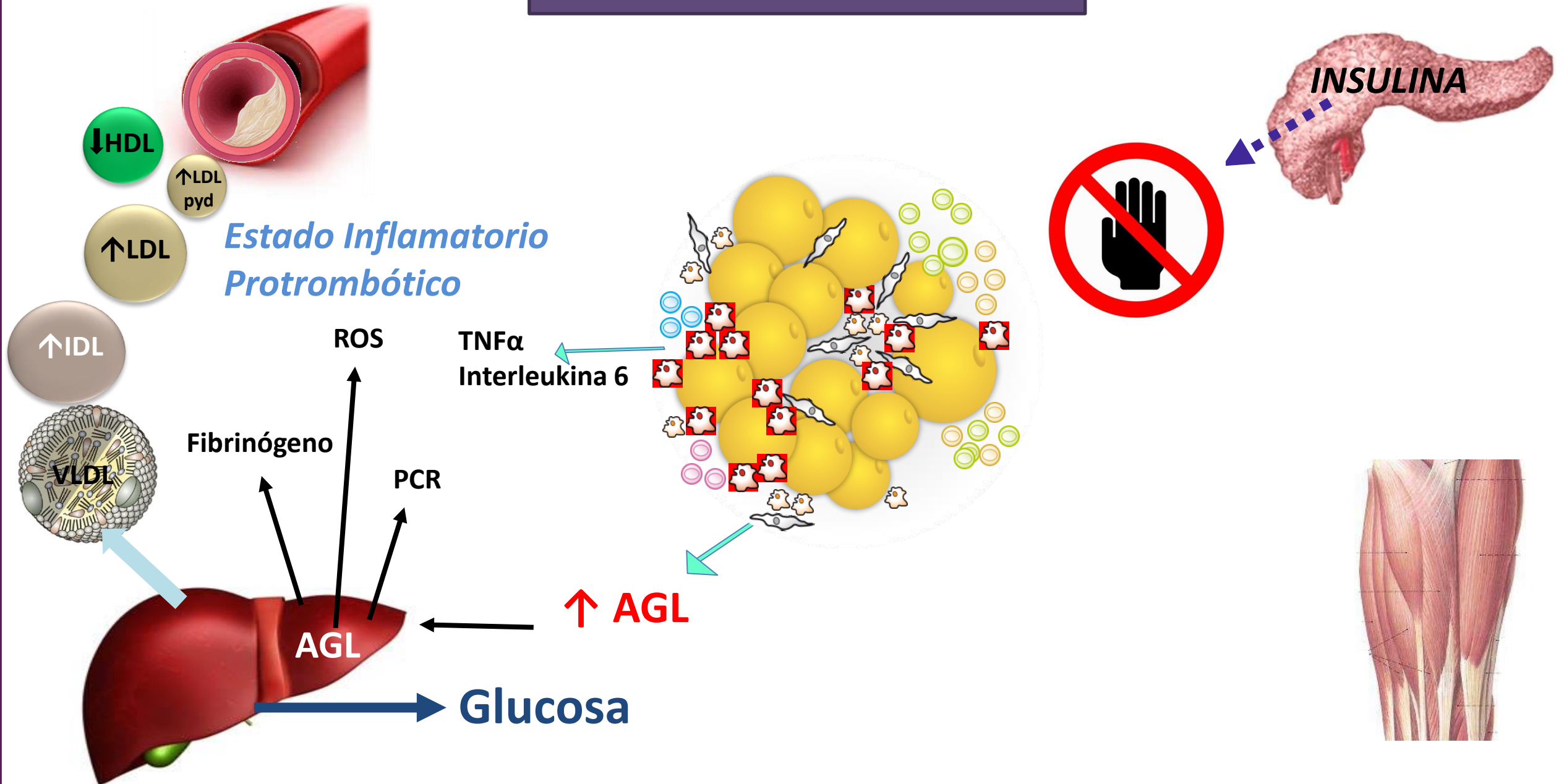
VLDL



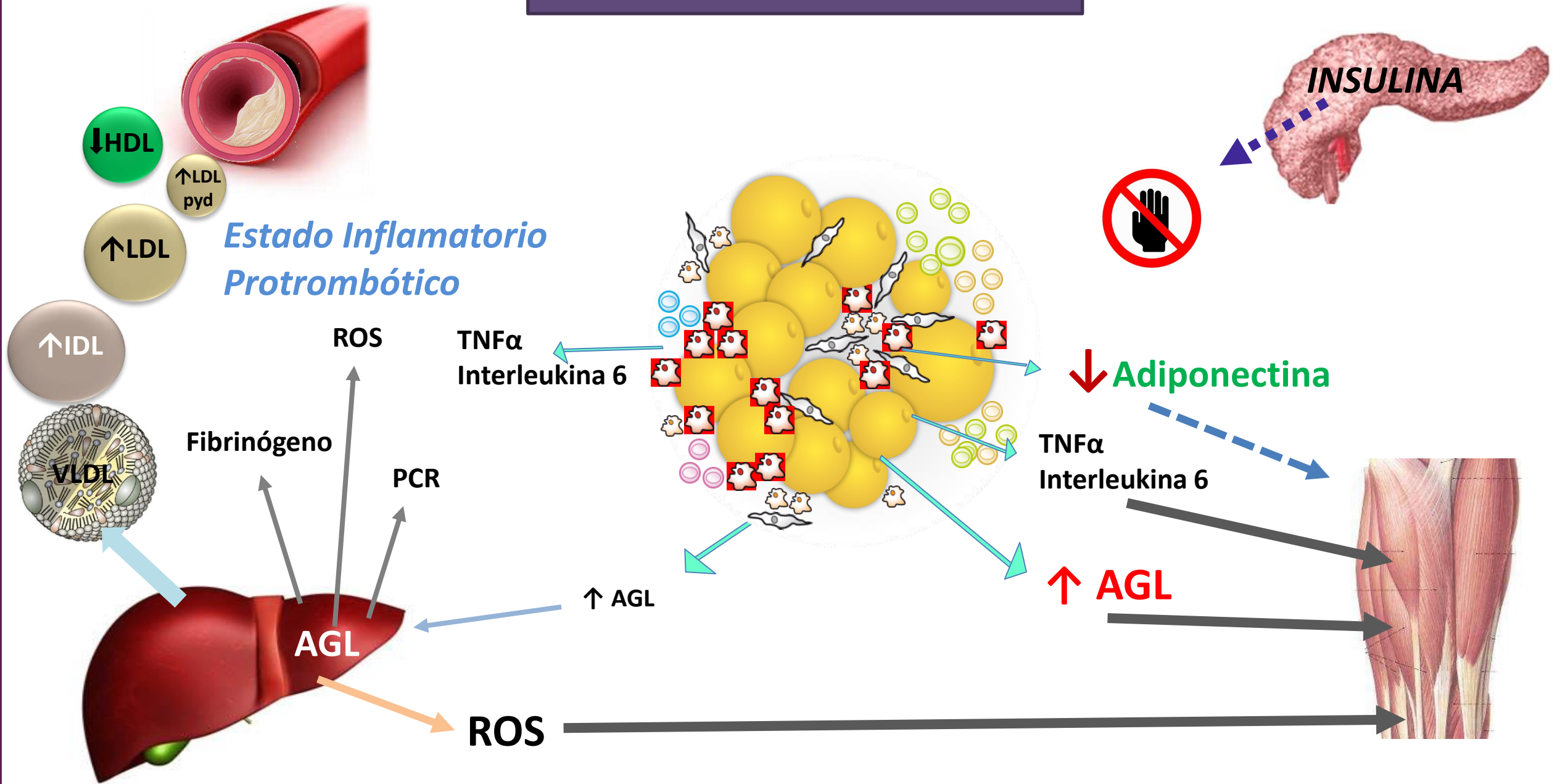
Fisiopatología del SM



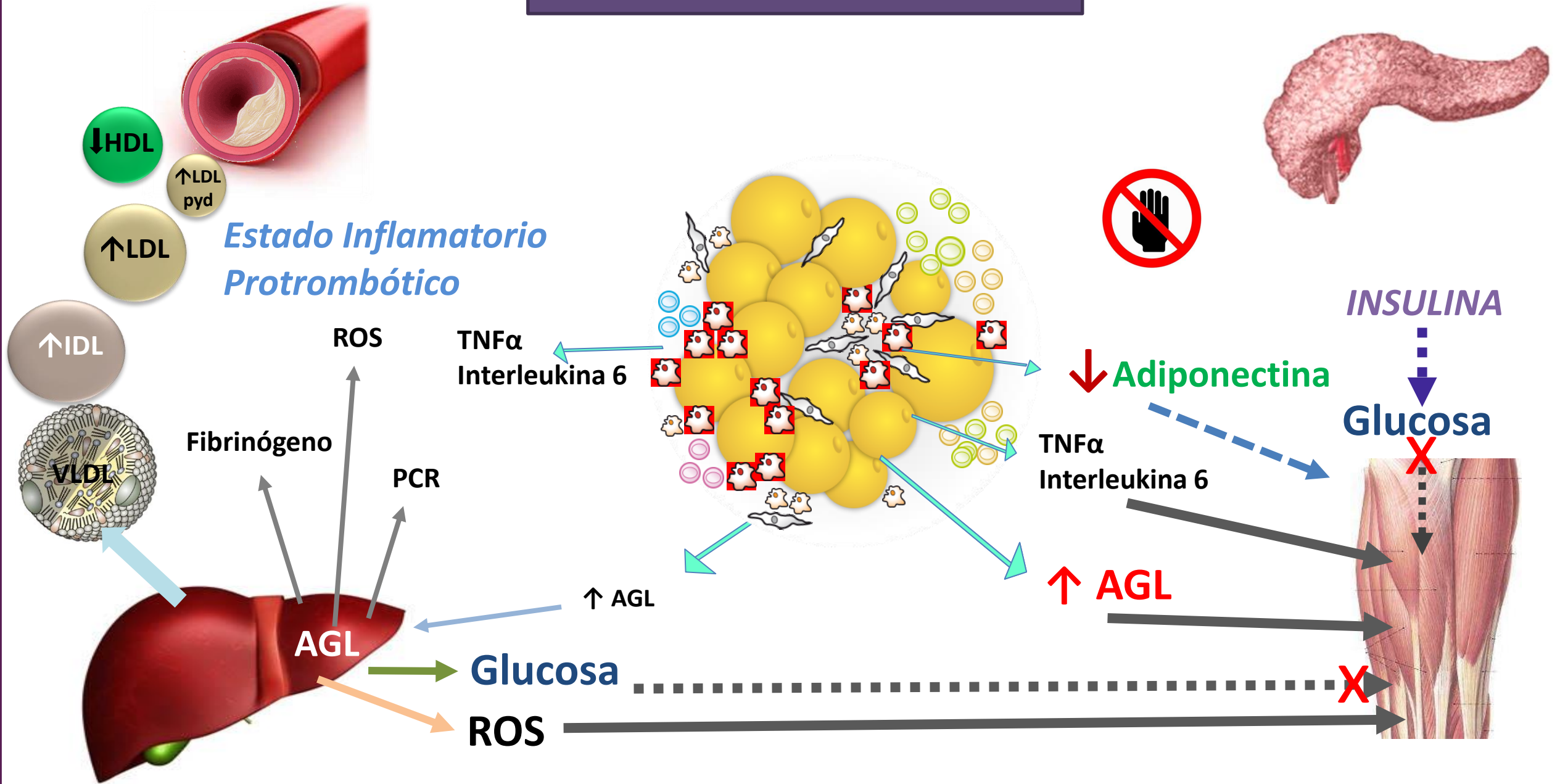
Fisiopatología del SM



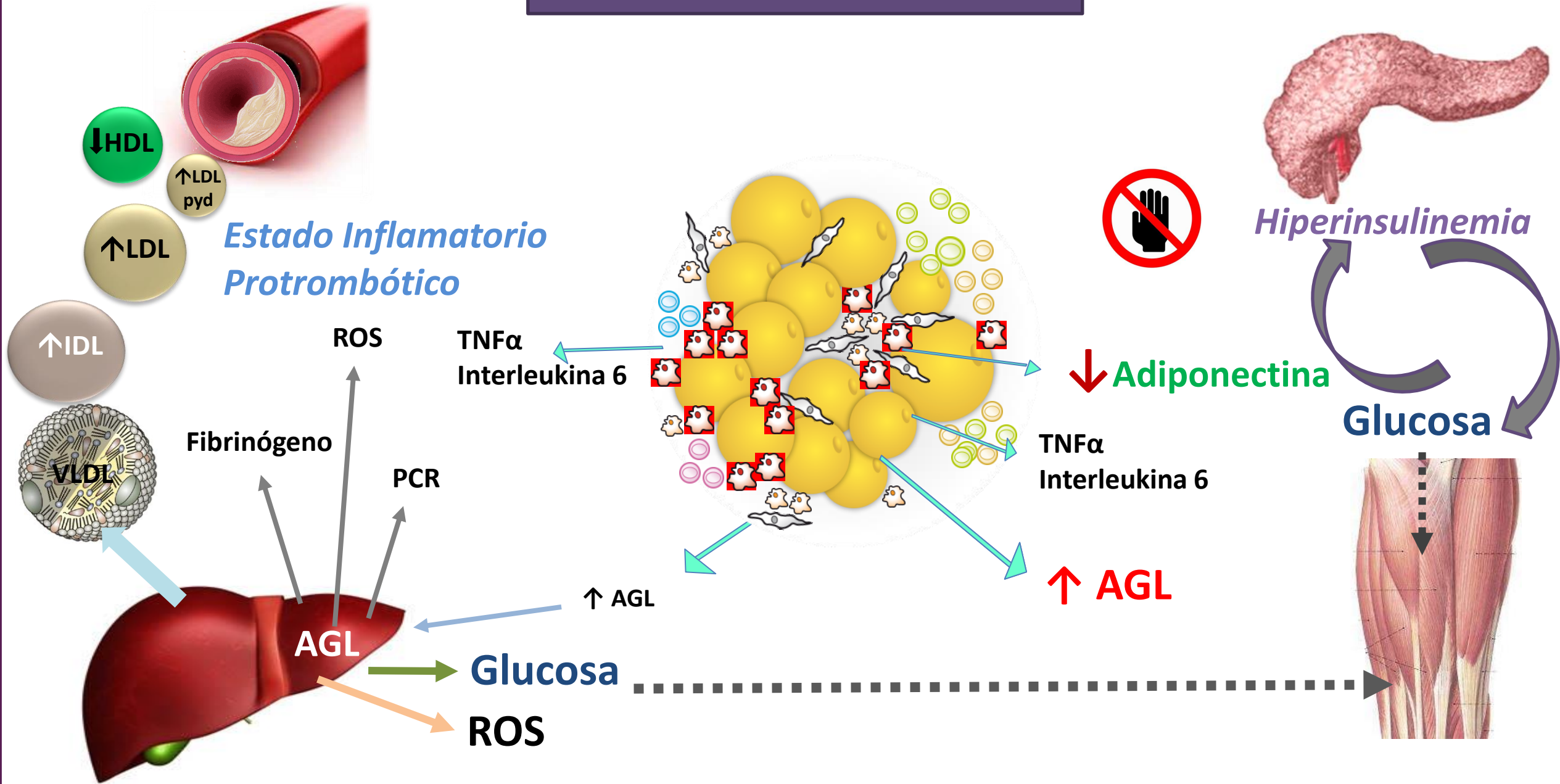
Fisiopatología del SM



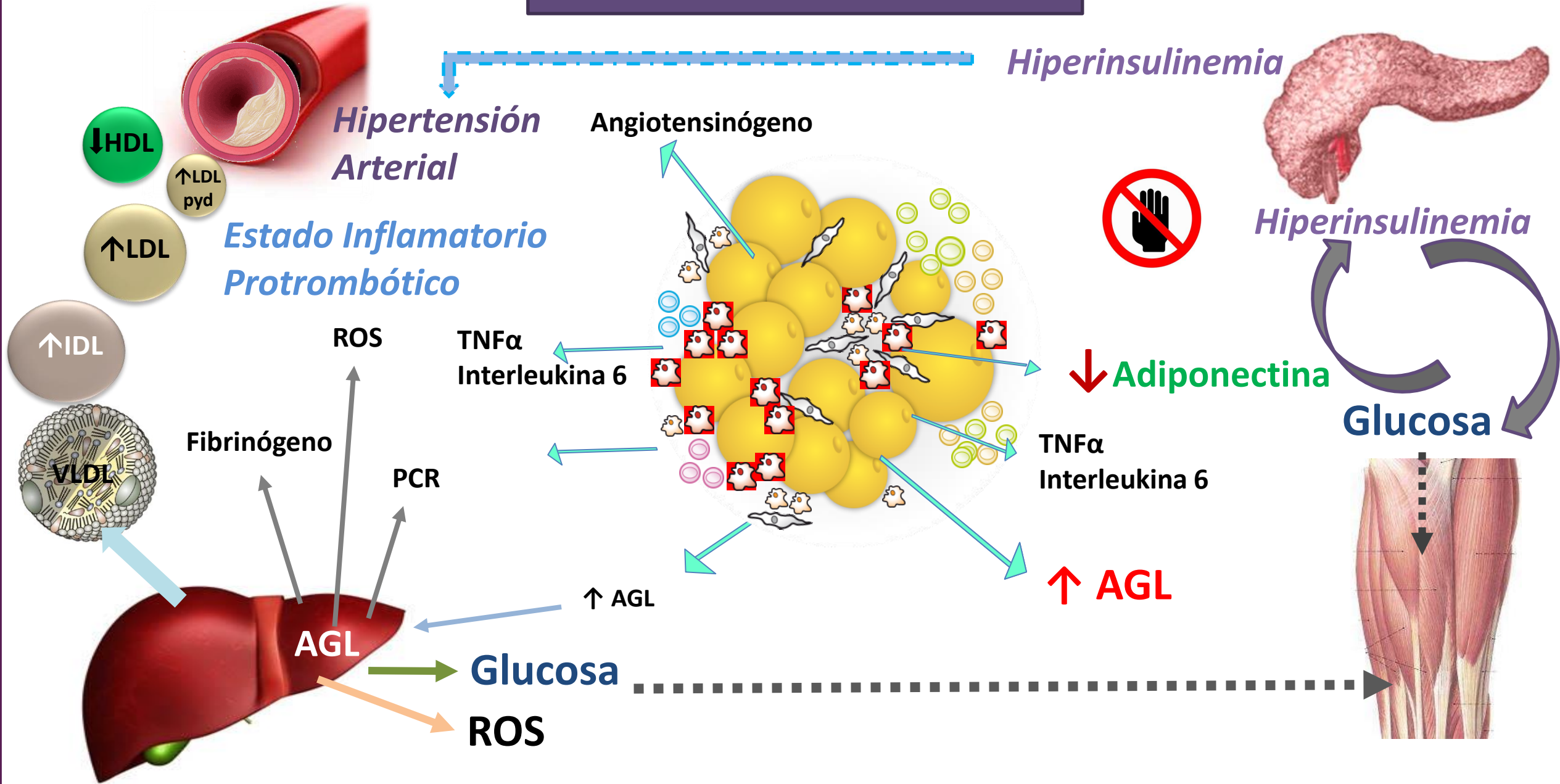
Fisiopatología del SM



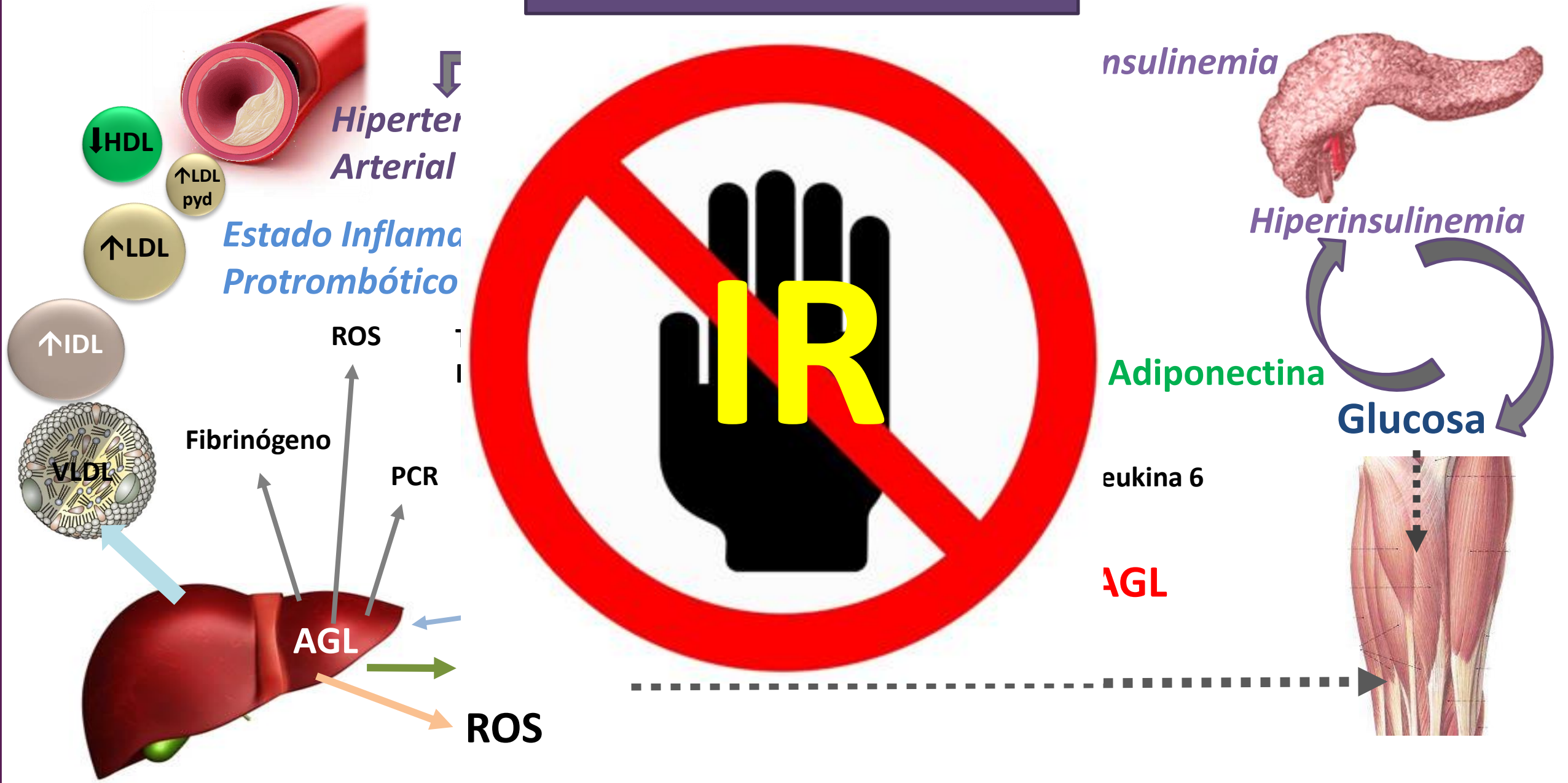
Fisiopatología del SM



Fisiopatología del SM



Fisiopatología del SM



¿Se debe solicitar laboratorio diagnóstico de IR?

■ **Clamp euglucémico Hiperinsulinémico**

■ **Glucemia e Insulinemia durante una PTOG (Basal y 2 hs pos 75 gr de glucosa):**

Insulinemia en ayunas $\geq 20 \mu\text{U/ml}$ con glucemias en ayunas $\leq 110 \text{ mg/dl}$

ó

Insulinemia a las 2 hs $\geq 60 \mu\text{U/ml}$ con glucemia normal o aumentada

■ **HOMA-IR:** sistema validado con el Clamp.

Deben realizarse 3 extracciones de sangre con 5 minutos entre cada una y medir glucemia e insulinemia. El motivo de las 3 extracciones es la pulsatilidad de la secreción de insulina.

 **HOMA-IR:** se utiliza el promedio de las 3 glucemias e insulinemias

FORMULA:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa (nmol/L)}}{22.5}$$

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa (mg/dl)}}{405}$$

Valores normales HOMA: 0.5 a 2.5

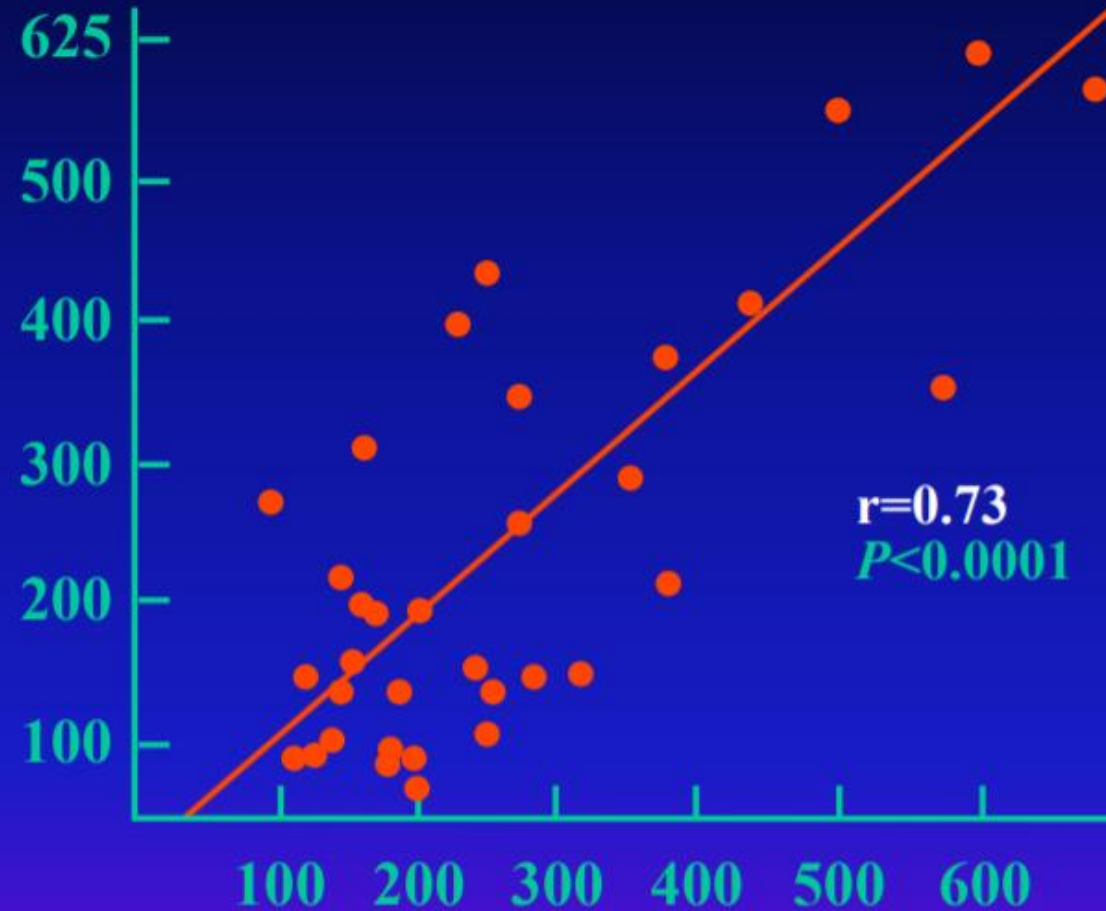
Los individuos IR presentan valores **$\geq 2,6$**

Mayor utilidad en estudios poblacionales. Debido a su elevado coeficiente de variación, no ha sido validada para el uso clínico individual.

Tara M.et col. Diabetes Care 27:1487-1495,2004

Relación entre Insulinorresistencia e hipertrigliceridemia

Plasma TG
(mg/dL)



Insulin response to oral glucose*

*Total area under 3-hour response curve (mean of 2 tests)

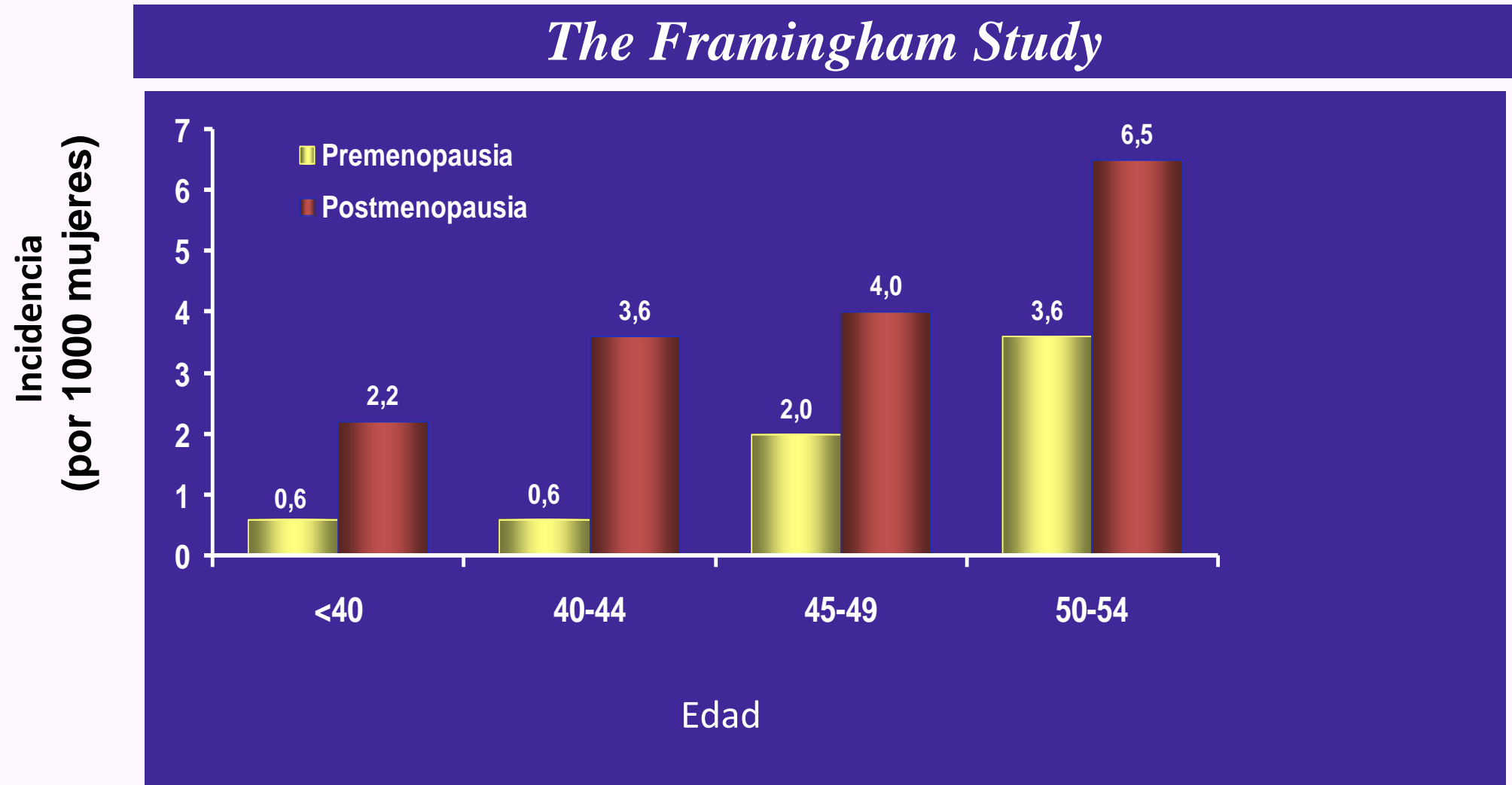
Olefsky JM et al. *Am J Med.* 1974;57:551-560.



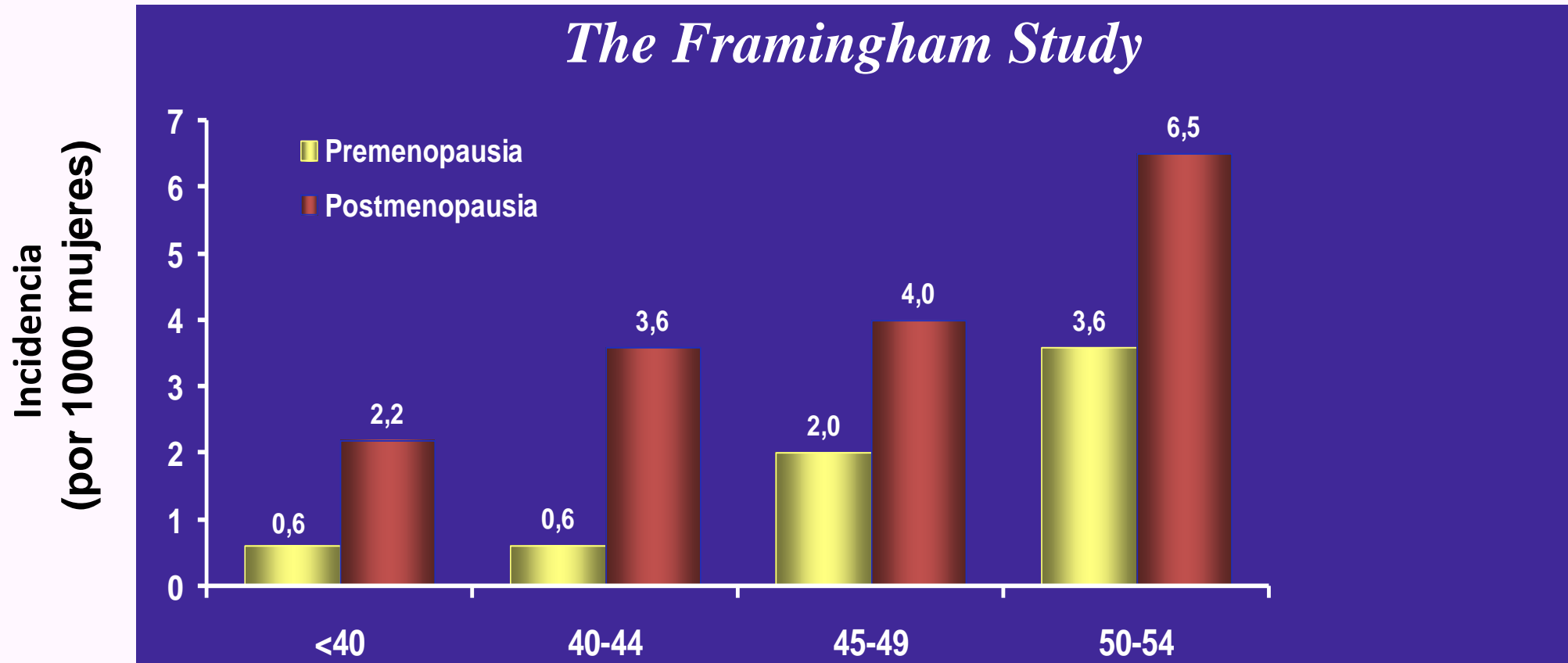
Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?
- ✓ **¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusico?**
- ✓ ¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?
- ✓ ¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusica con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?

Incidencia de enfermedad cardiovascular relacionado con el estado de la menopausia

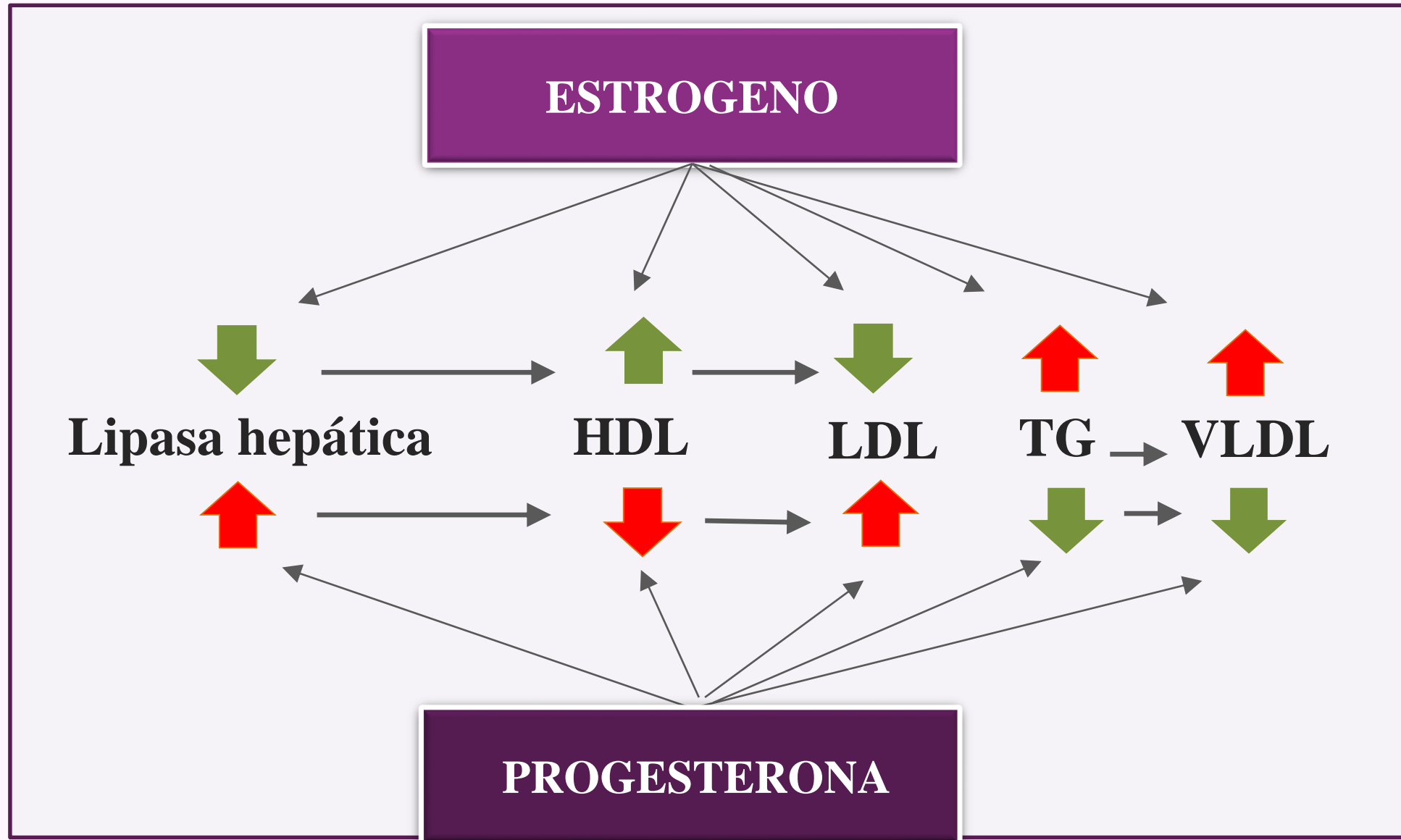


Incidencia de enfermedad cardiovascular relacionado con el estado de la menopausia

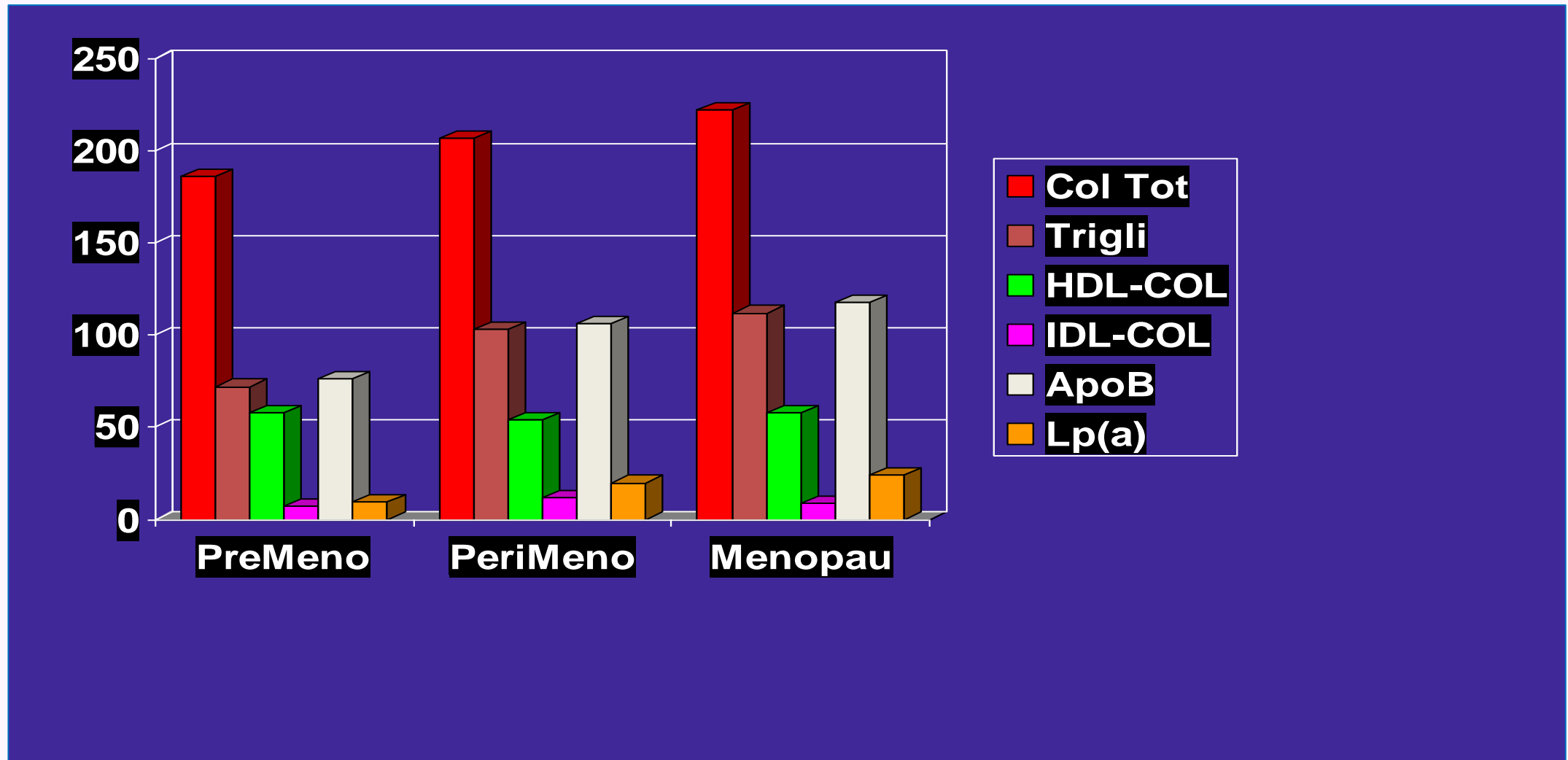


20% de los cambios son atribuidos a las modificaciones del perfil lipídico

Hormonas sexuales femeninas en la etapa reproductiva y Metabolismo de los Lípidos



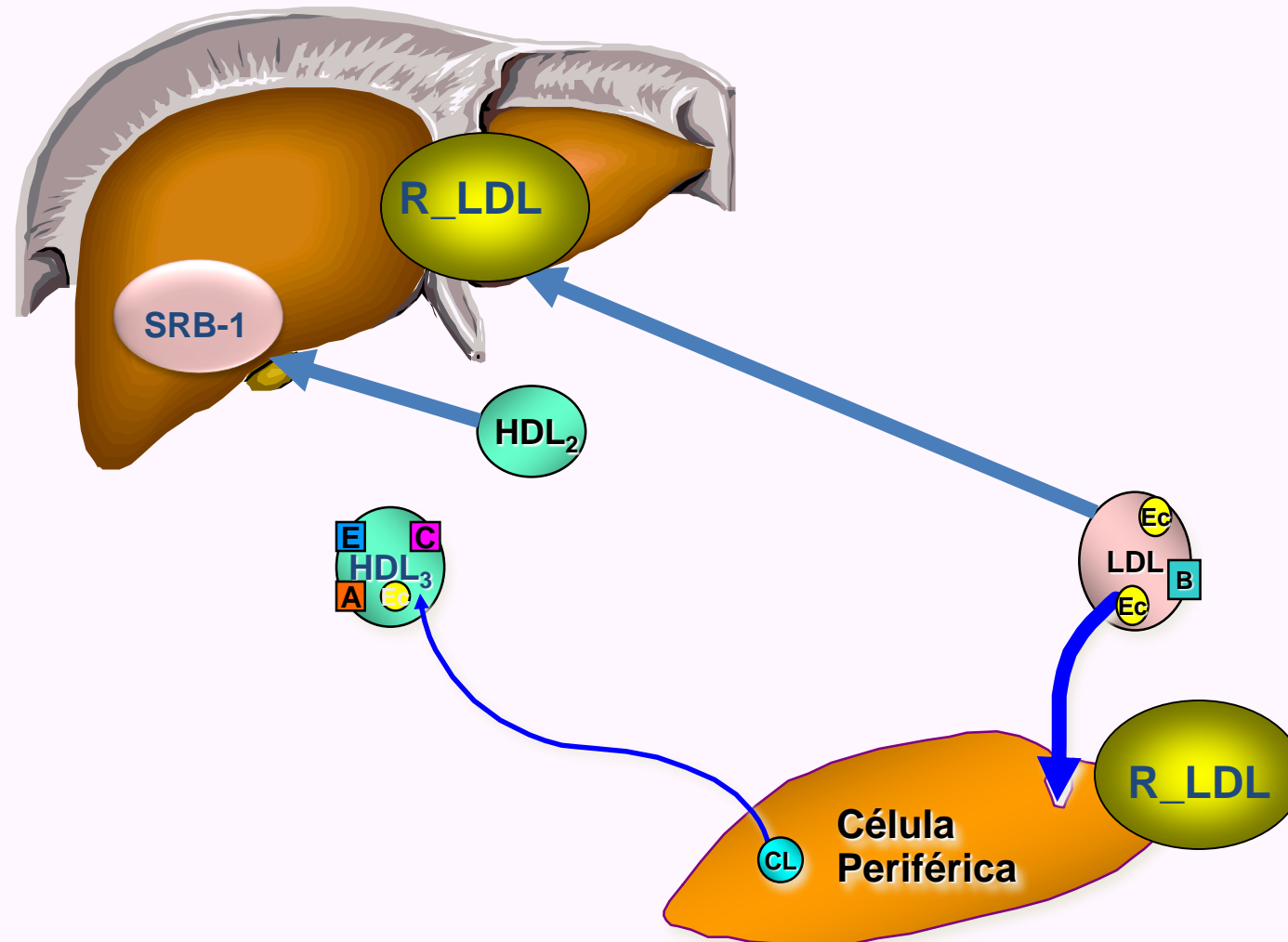
Evolución del perfil lipídico de pre a menopausia



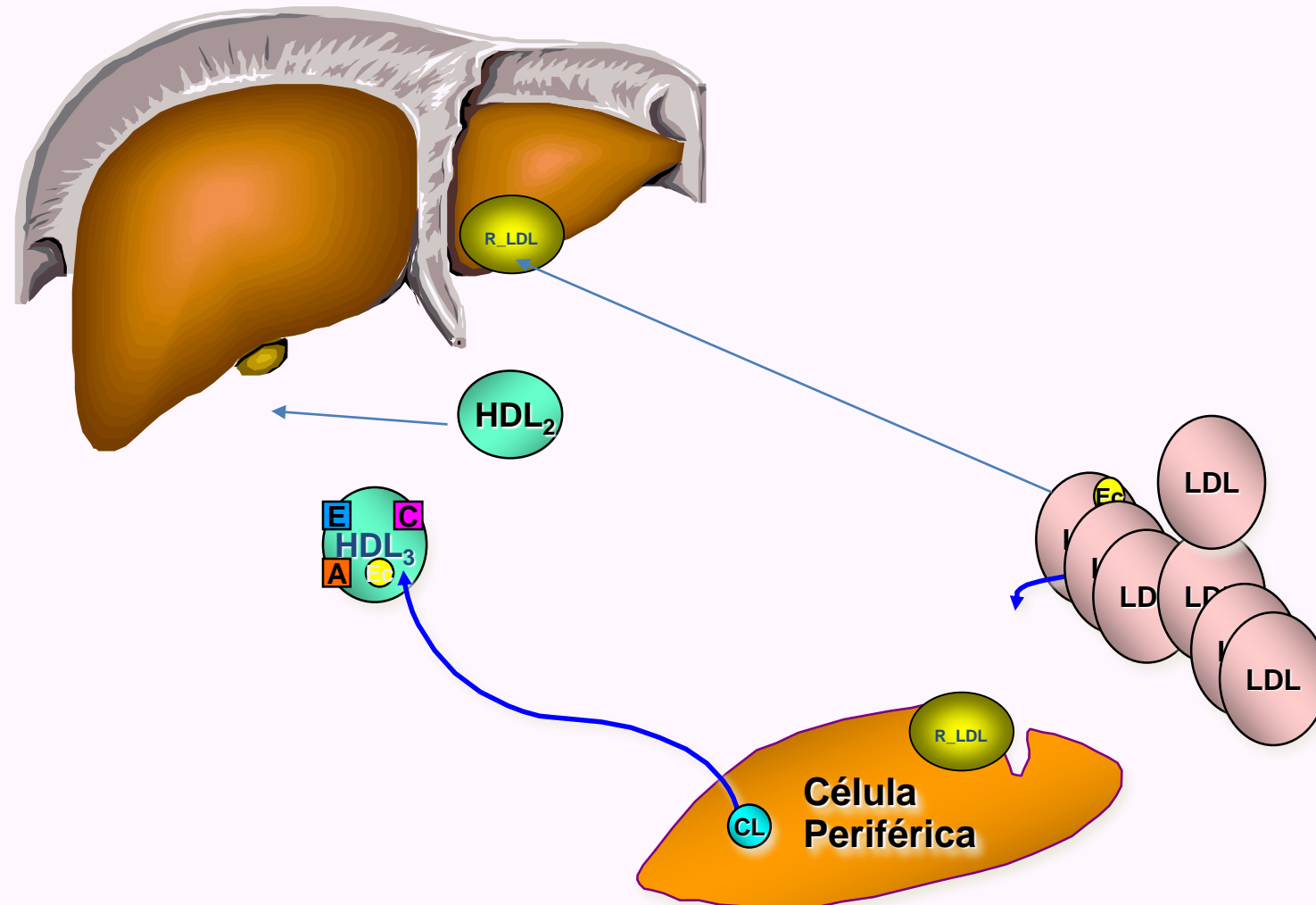
Efecto de la menopausia en lípidos y lipoproteínas

	Nº	CT	TG	LDL	HDL	IDL
Matthews (1989)	541	↑	↑	↑	↓	-
Jensen (1990)	170	↑	↑	↑	↓	-
Razay (1992)	394	↑	↑	-	↑	-
Stevenson (1993)	542	↑	↑	↑	↓	-
Castelo- Branco (1993)	95	↔	↔	↑	↓	-
Berg, Siseles (2001)	126	↑	↑	↑	↔	↑

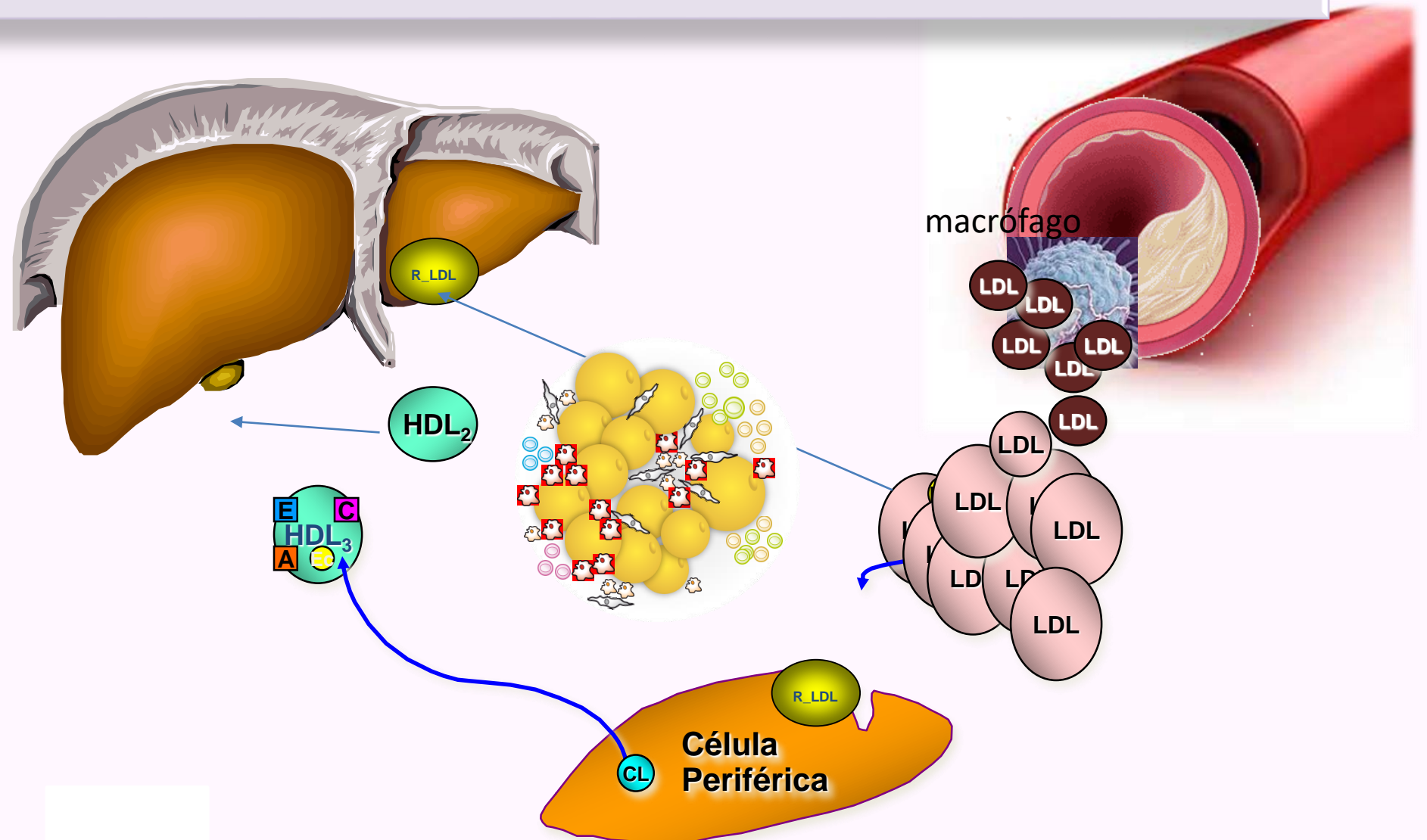
Metabolismo de Lipoproteínas y Estrógenos



Metabolismo de Lipoproteínas y Menopausia



Metabolismo de Lipoproteínas, Menopausia y SM



Menopausia y HDL

Bajo

Normal

Alterado en sus funciones

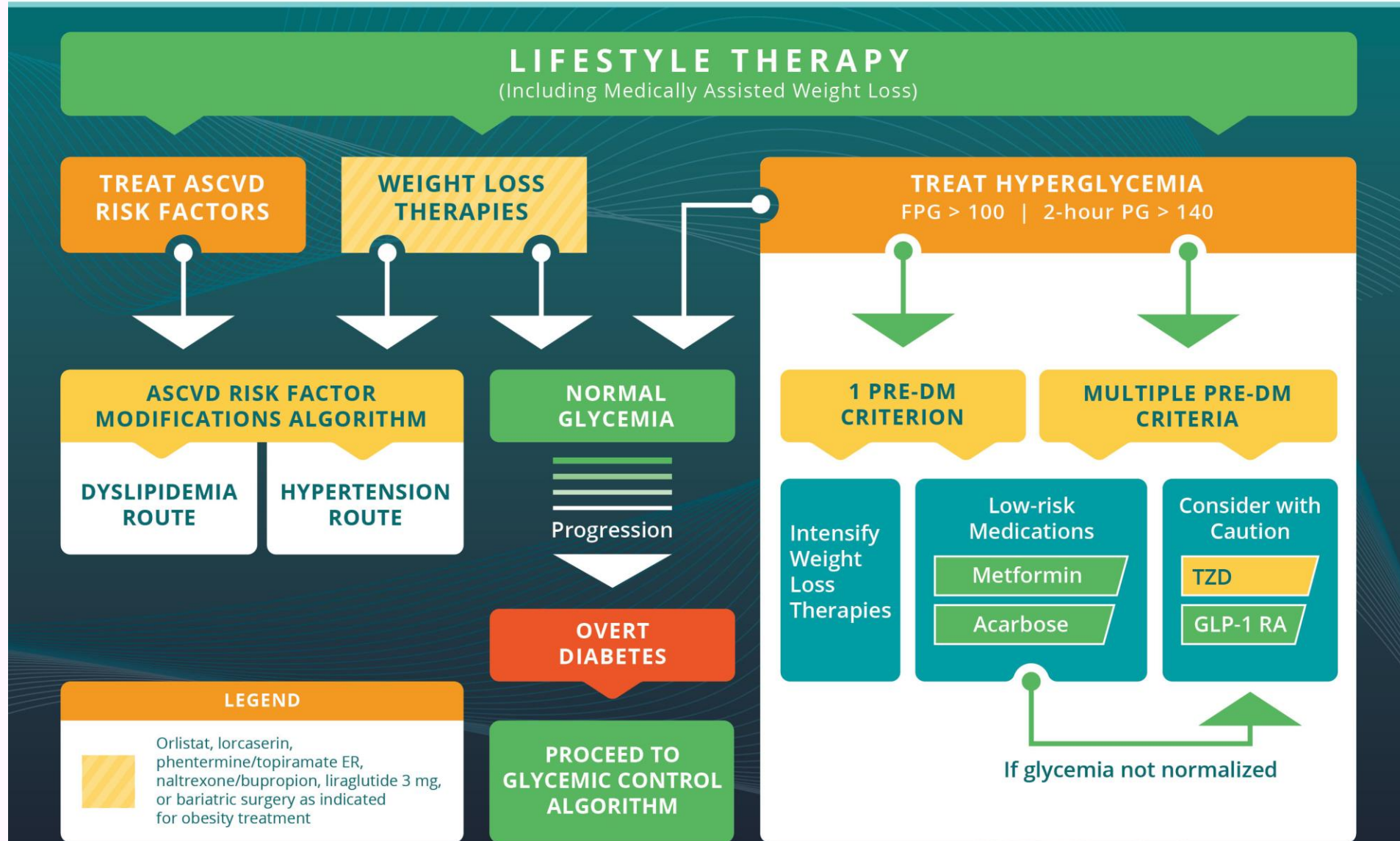
- Menor capacidad antioxidante
- Menor resistencia a la oxidación
- Disminuye capacidad de transporte reverso

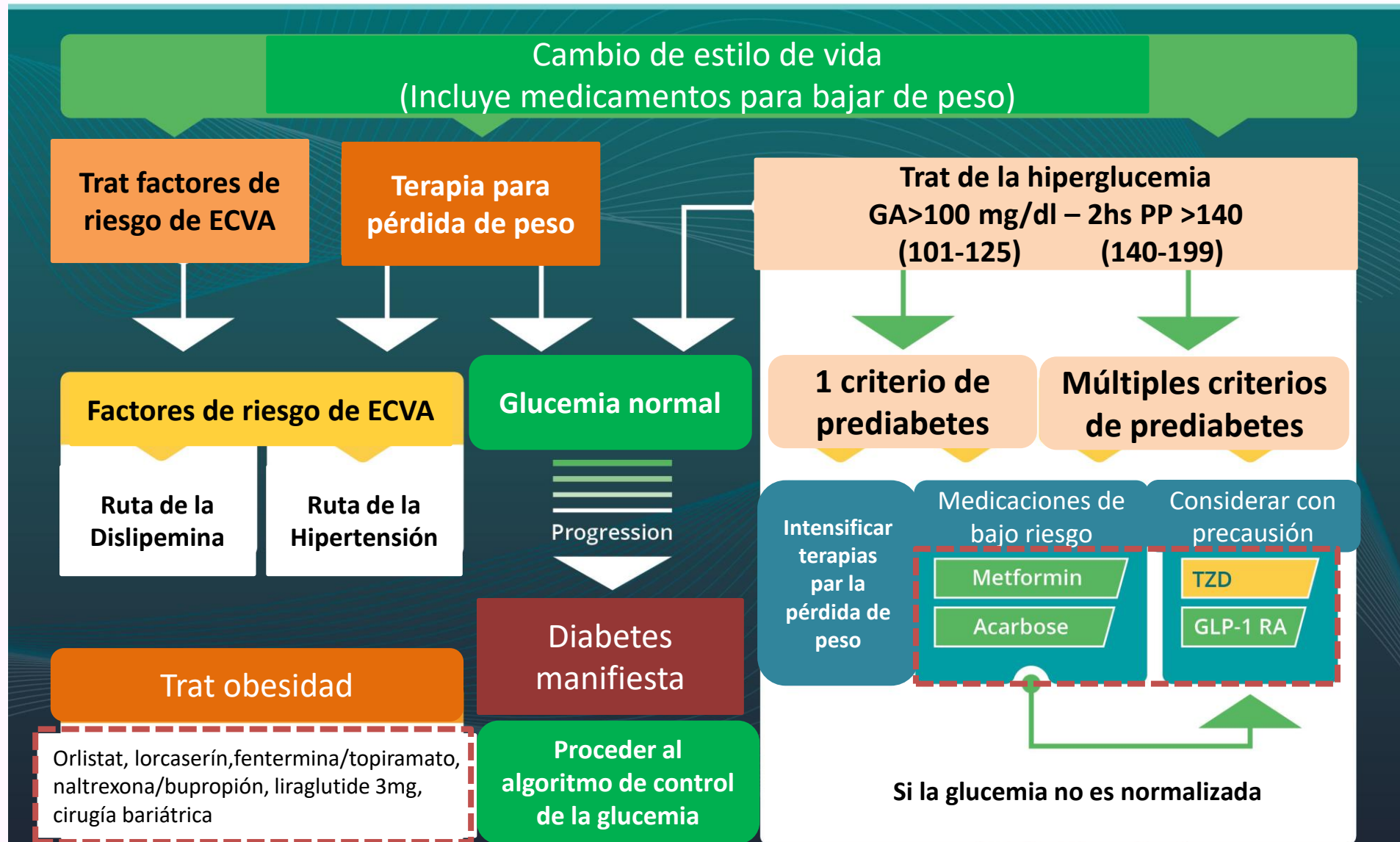
- **Desde la perimenopausia el perfil lipoproteico muestra cambios, + o – precoces y severos de acuerdo a predisposición y medio.**
- **El aumento de peso, sedentarismo y cambios hormonales determinan un incremento de insulino-resistencia “SM”.**
- **Lípidos: incremento de LDL, Lpa, IDL y TG, HDL puede disminuir o no pero siempre se deteriora.**
- **Cambios proinflamatorios, procoagulantes y antifibrinolíticos.
Desarrollo de la placa.**
- **Comorbilidad: HTA, DM.**
- **Aterotrombosis.**

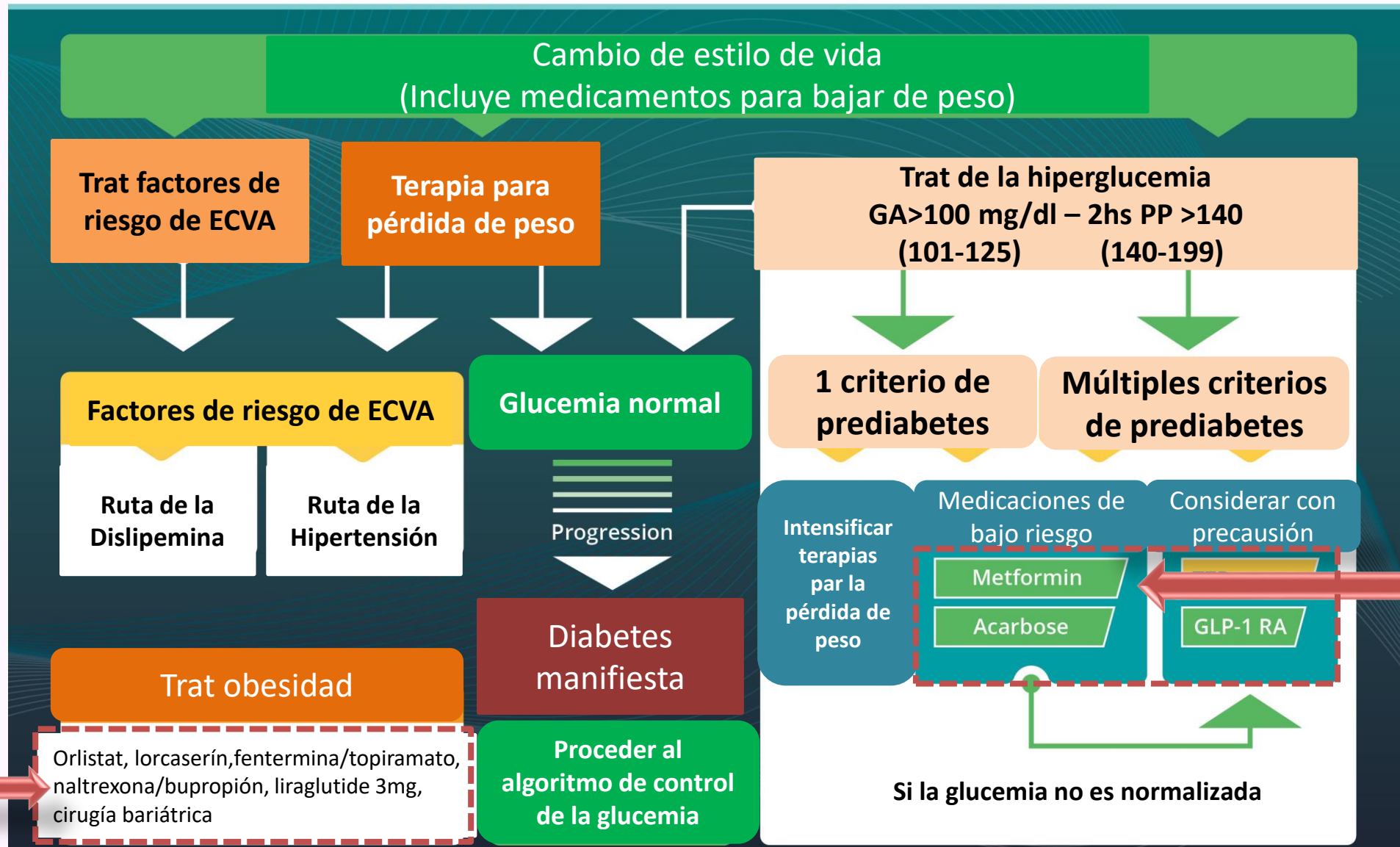


Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?
- ✓ ¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusico?
- ✓ **¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?**
- ✓ ¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusica con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?









Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?
- ✓ ¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusicos?
- ✓ ¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?
- ✓ **¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusicas con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?**
- ✓ ¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?

Población: 2.763 mujeres con enfermedad coronaria previa.

Diseño: prospectivo, aleatorizado controlado con placebo.

Se le indicó 0,625 mg ECE y 2,5 mg de AMP ó placebo.

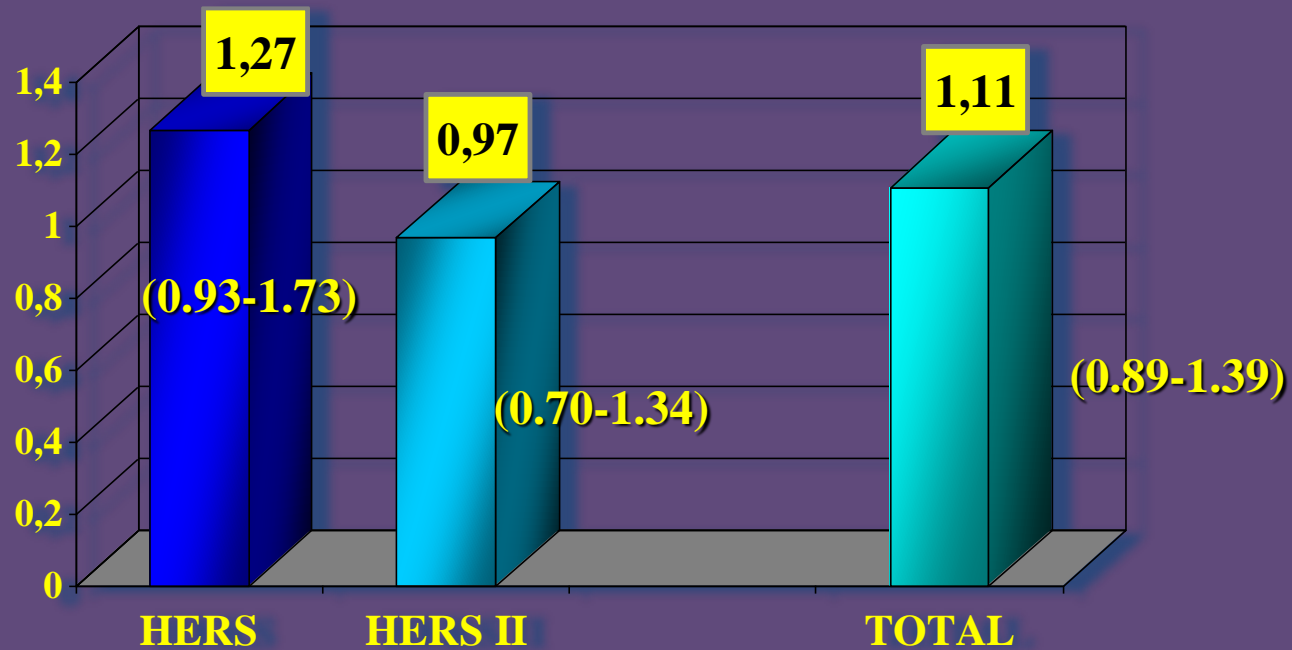
HERS I

Estudio a 4 años

1997. HERS I y HERS II

Evaluaron el efecto de la TRH en la prevención 2ria de la enf cardiovascular, aleatorios – prospectivos, **no** hubo diferencias en la morbimortalidad cardiovascular, hubo un aumento significativo de los eventos tromboembólicos y de cólicos biliares en las que recibían TRH

HERS II MORTALIDAD CARDIOVASCULAR POR GRUPO EN HR (95% CI)



$P = .24$

Población: 2.763 mujeres con enfermedad coronaria previa.
Diseño: prospectivo, aleatorizado controlado con placebo.
Se le indicó 0,625 mg ECE y 2,5 mg de AMP ó placebo.

HERS I
Estudio a 4 años

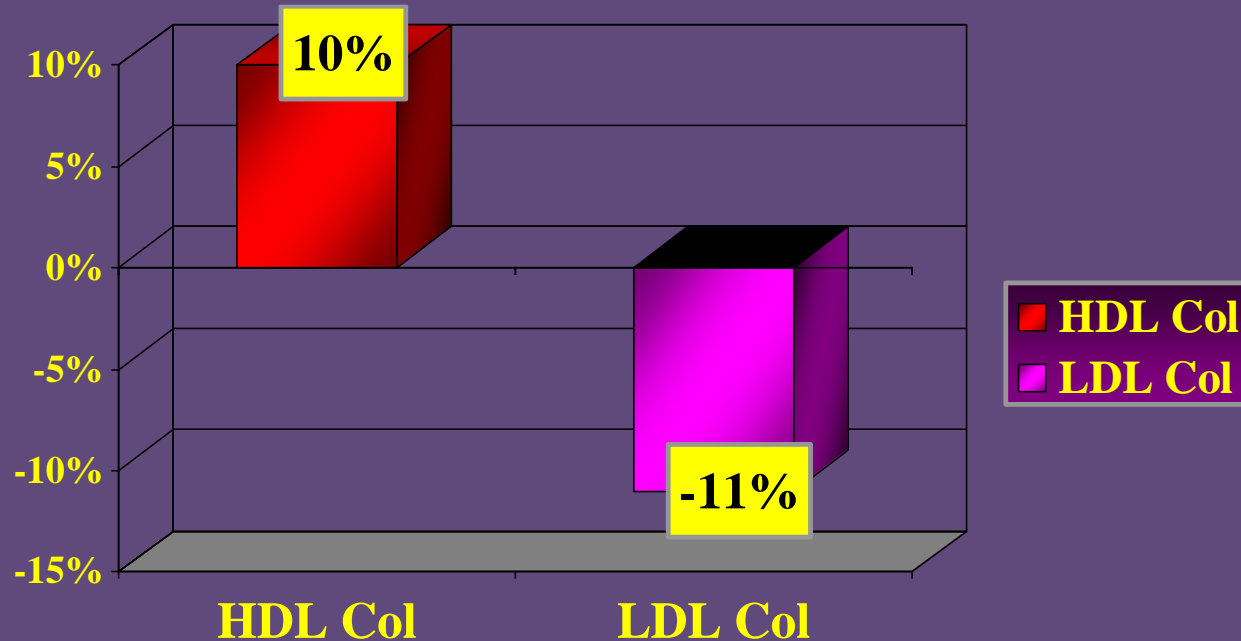
The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

JAMA 2002; 288(1): 49-57

CONCLUSIONES

Las tasas más bajas de eventos CV entre las mujeres en el grupo hormonal en los últimos años de HERS no persistieron durante años adicionales de seguimiento. Después de 6.8 años (**HERS II**) la terapia hormonal no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres con ECV. La terapia hormonal posmenopáusica no debe usarse para reducir el riesgo de eventos de CV en mujeres con ECV.

Estudio HERS Modificaciones del perfil lipídico con THR



No se observaron modificaciones significativas en fracturas, cáncer y mortalidad total

Estudio prospectivo
randomizado, doble ciego y
controlado

WHI

350.000 mujeres de 60
centros en USA

Determinar THR en prevención primaria
de enfermedad cardiovascular.

1° RAMA (2001):

Grupo 1: 18.000 mujeres con útero bajo estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona.

RR para Ca mama 1.26

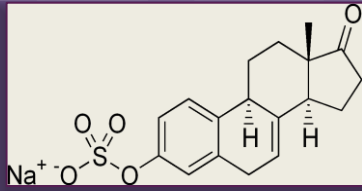
Grupo 2: 18.000 mujeres sin útero bajo estrógenos conjugados equinos.

Conclusiones de la 1° RAMA: no hay prevención I en ECV y hay riesgo de Ca mama para uso previo de THR

2° RAMA (2004):

RR para Ca mama 0.77

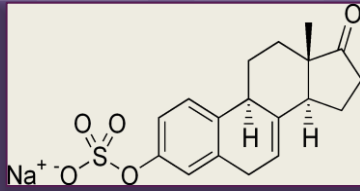
RR para ECV 0.91



Estrógenos conjugados equinos en combinación con medroxiprogesterona oral

El informe *The Women's Health Initiative (WHI)* indicó la existencia de riesgos incrementados de infarto de miocardio, derrame cerebral, cáncer de mama invasivo, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres postmenopaúsicas que hubiesen seguido un tratamiento durante 5 años con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) combinado con acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg) respecto de las que tomaron placebo.

Otras dosis de estrógenos equinos conjugados y de acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones de estrógenos y progestinas no fueron estudiadas en el informe WHI ...



Estrógenos conjugados equinos en combinación con medroxiprogesterona oral

El informe *The Women's Health Initiative (WHI)* indicó la

El 4 de febrero de 2004, la American Heart Association dictó unas orientaciones que establecían que esta terapia oral ya no debería ser considerada como un agente para mejorar la salud cardíaca o para disminuir las posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Otras dosis de estrógenos equinos conjugados y de acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones de estrógenos y progestinas no fueron estudiadas en el informe WHI ...

WHI análisis posteriores

BENEFICIOS: En ambas RAMAS

- THR previene las fracturas. Nivel de evidencia I
- THR previene Ca colon.

CONCLUSIONES respecto a CA mama:

- La THR combinada aumenta el Ca mama, pero es de impacto leve.
- El aumento de riesgo se produce a partir del 5° año de uso y es progresivo.
- El aumento de riesgo se neutraliza a partir de los 4 años de discontinuar su uso.
- El estrógeno sólo, **no** aumenta el Ca de mama.

Mortalidad y THR en el WHI

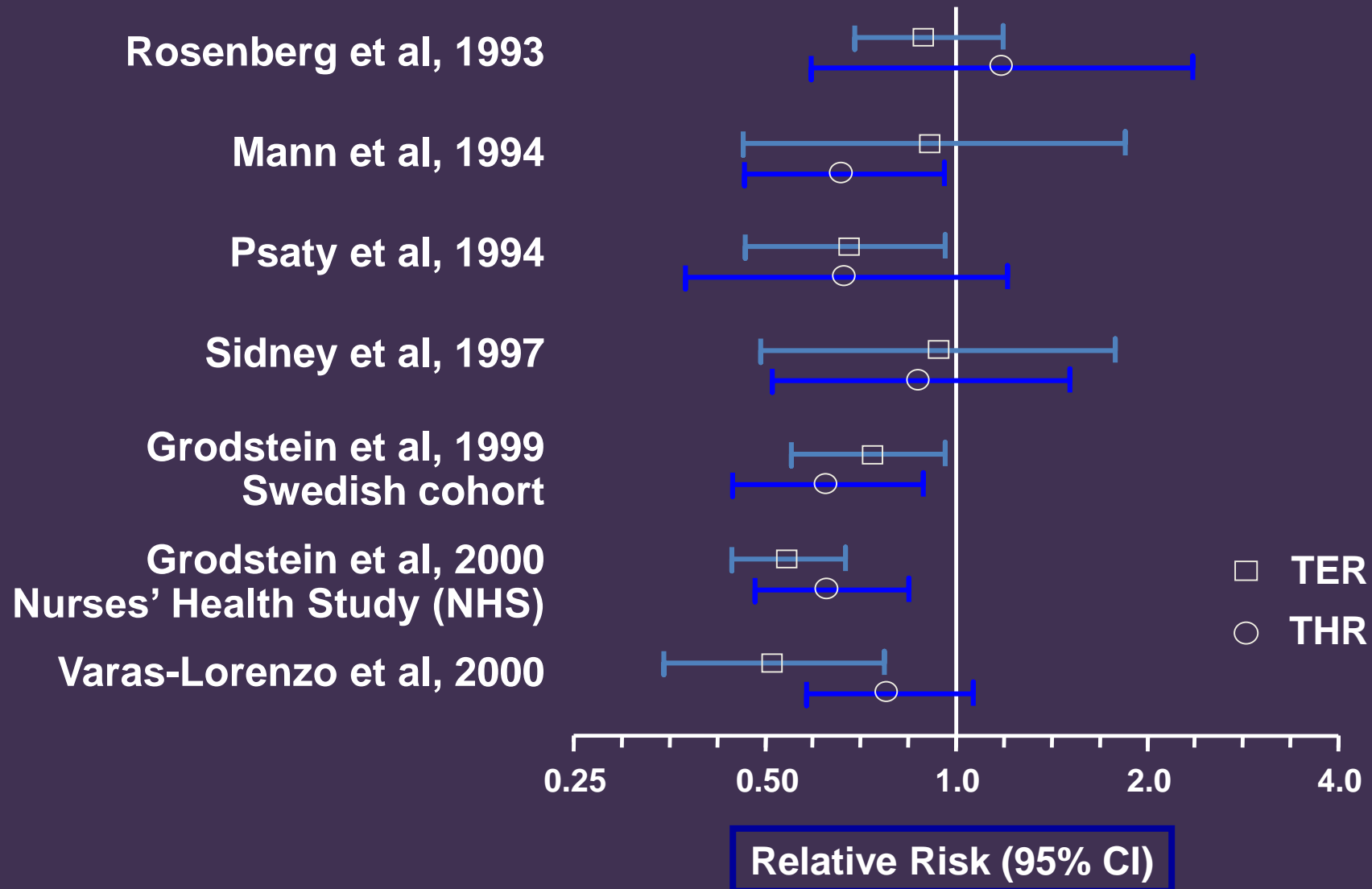
- ✓ THR disminuye la mortalidad en un 30% cuando se inicia en forma temprana de la menopausia.
- ✓ Sin embargo cuando la THR es iniciada en mayores de 60 años o varios años después de la menopausia aumenta la mortalidad.

✓ Por lo tanto...considerar THR para mujeres perimenopáusicas ó con menopausia de menos de 10 años de evolución pero no después de los 60 años de edad.

➤ Estudios más recientes han sugerido que la **THR no causa un aumento en el riesgo de ECV** y puede tener un papel cardioprotector en mujeres más jóvenes en los primeros años posmenopáusicos.

Rossouw 2007

Estudios Observacionales sobre riesgo de ECV: TER comparado con THR





Preguntas a responder....

- ✓ ¿Qué es el síndrome metabólico?
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo?
- ✓ ¿Cuál es la relación entre SM y estado posmenopáusico?
- ✓ ¿Cuáles son las directrices para su tratamiento?
- ✓ ¿Qué dicen las evidencias a cerca del tratamiento hormonal de la mujer posmenopáusica con riesgo cardiovascular y en prevención primaria?
- ✓ **¿Cuáles son las recomendaciones en terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con SM?**

17 beta Estradiol y Metabolismo

Sobre Lípidos y SRA

VIA ORAL

- ↓↓ col t
- ↑↑ HDLc
- ↓↓ LDLc
- ↑ TG (dosis dependiente)
- ↑ VLDL
- ⊕ SRA-A (dosis dependiente)

VIA NO ORAL

- ↓ col t
- ↑ HDLc
- ↓ LDLc
- No varía o ↓ TG
- No varía o ↓ VLDL
- No ⊕ SRA-A

La tibolona oral tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos

Progestágenos y metabolismo

Sobre Lípidos

- 19 Nor derivados (levonorgestrel, acetato de norestisterona (NETA):
Efectos adversos: ↑lipasa hepática, ↓HDL y ↑LDL
Efectos beneficiosos ↓TGR y ↓LPa.
- 21 Esteroides (acetato de medroxiprogesterona, progesterona natural micronizada, acetato de ciproterona, dihidrogestona): no ejercen efectos antiestrogénicos y no modifican los efectos antioxidantes del estradiol.
- Los progestágenos no androgénicos tienen efecto neutro

- ↓HDLc
- ↑LDLc

Estos efectos deletéreos son mayores cuanto mayor actividad androgénica y se evitan con progesterona natural micronizada
Todos los progestágenos tienen la ventaja de ↓TG y ↓VLDL
(más cuanto mayor androgenicidad)

Dosis: comp. 200 mg/día oral de progesterona natural micronizada en forma intermitente según esquema de administración elegido y sólo en mujeres con útero.

CLIMACTERIC 2016;19:109–50

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton y el grupo colaborativo IMS.

La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica.

- La terapia hormonal no debe ser indicada para la prevención de enfermedades crónicas (Nivel I).

Consenso de Climaterio SOGIBA 2018

Se preferirá la **vía de administración oral** (no habiendo contraindicación) si es elección de la mujer, en ciertas enfermedades dermatológicas, hiperandrogenismo, mujeres hipercolesterolémicas y/o con HDL disminuido.....

Basados en los datos que actualmente están incluidos en las guías, hay cierta evidencia, (Evidencia: Grado2C), de que el **estradiol transdérmico y la PNM**, podrían reducir o incluso negativizar el exceso de Riesgo para TEV, Stroke, colecistitis, colelitiasis y quizá para cáncer mamario, que se asocian al uso de TH: oral.

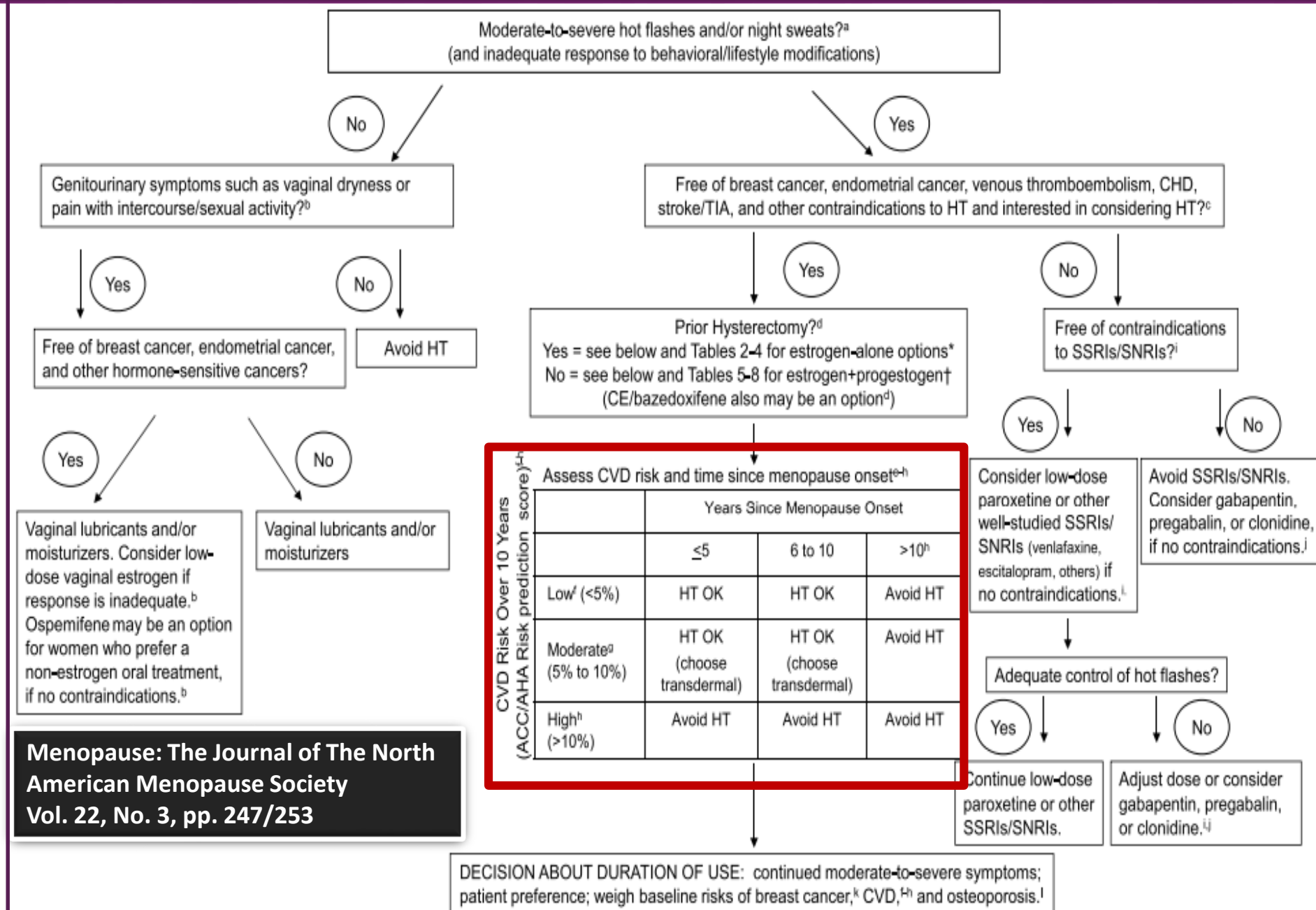
También esta vía sería aconsejable para pacientes hipertensas controladas, **hipertrigliceridémicas, obesas, diabéticas y fumadoras.**

El uso de **Progesterona natural micronizada** (PNM) sería más seguro que el de progestágenos sintéticos. Por lo que sería la primera línea de tratamiento. Es metabólicamente neutral, efectiva para la protección de la hiperplasia endometrial, y no pareciera aumentar el riesgo de cáncer de mama o enfermedad coronaria, aunque los datos son limitados (Evidencia Grado 2C).

THM y tromboembolismo

- ✓ Todos los estudios mostraron un aumento del Riesgo de TEV con el uso de TH.
- ✓ Incrementado por la obesidad y la edad.
- ✓ El R es mayor en los primeros tiempos de administrada la TH y luego de discontinuada.
- ✓ No hubo riesgo de TEV con THM transdérmica, progesterona natural micronizada, ni con los derivados pregnanos.

Indicación de THR en tuforadas. Algoritmo AMS 2015



Indicación de THR en tuforadas. Algoritmo AMS 2015

Moderate-to-severe hot flashes and/or night sweats?^a
(and inadequate response to behavioral/lifestyle modifications)

No

Yes

Riesgo cardiovascular a 10 años (ACC/AHA Score de prevención de riesgo)	Años del inicio de la menopausia		
	< 5 años	6 a 10 años	> 10 años
	Bajo (< 5 %)	THR -OK	THR -OK
Moderado (5 a 10 %)	THR -OK	THR -OK	Evitar THR
Severo (> 10 %)	Evitar THR	Evitar THR	Evitar THR

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 22, No. 3, pp. 247/253

Continue low-dose paroxetine or other SSRIs/SNRIs.

Adjust dose or consider gabapentin, pregabalin, or clonidine.^{ij}

DECISION ABOUT DURATION OF USE: continued moderate-to-severe symptoms; patient preference; weigh baseline risks of breast cancer,^k CVD,^h and osteoporosis.^l

En síntesis...



La iniciación de terapia de estrógeno reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres de menos de 60 años de edad y o dentro de los 10 años de menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]

THR y SM:

- ✓ Comienzo precoz en mujeres sintomáticas.
- ✓ Dosis más baja.
- ✓ Durante el menor tiempo posible.

La HT no aumenta el R de ECV en mujeres sanas postmenopáusicas recientes

Dada la incertidumbre, sería prudente asegurar que los factores de riesgo cardiovasculares: tabaquismo, obesidad visceral, dislipemia e hipertensión se encuentran bajo control.

Muchas gracias

Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo

