

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Síndrome metabólico y sus repercusiones en la ginecología. Metabolic syndrome and its impact in gynecology

Dr. Juan Velázquez Herrera.<sup>1</sup>

Dr. Samuel Karchmer K.<sup>2</sup>

Fecha de recepción: 18 de agosto 2017

Fecha de aceptación: 25 de septiembre 2017

## RESUMEN

Hay varias entidades clínicas en obstetricia y ginecología que registran resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria. Por lo tanto, la presencia de síndrome metabólico es más frecuente en pacientes con: síndrome de ovario poliquístico; Hiperandrogenismo; Post menopausia; Disfunción sexual; Cáncer de mama. Esta alteración tiene una relación directa con el embarazo, ya que tiene un efecto negativo significativo sobre la morbilidad y mortalidad del paciente grávido y desarrolla una relación cruzada para entidades patológicas como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial crónica, en la madre a largo plazo, como en el hijo en su etapa adulta.

La hiperglucemia gestacional debe considerarse como un predictor de un mayor riesgo de síndrome metabólico, así como de hipertensión inducida por el embarazo. La obesidad juega un papel importante tanto en el síndrome metabólico como en el desarrollo de complicaciones. Se debe tener en cuenta que la resistencia a la insulina precede en años al diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y que está asociada a otras afecciones, algunas de ellas de alta prevalencia. Actualmente ha habido un aumento significativo en esta patología, debido a los cambios en los hábitos de vida, higiene y dieta, lo que ha condicionado mayores tasas de obesidad; que es uno de los eventos desencadenantes de todo el síndrome. Los tres elementos más comunes de este síndrome en México son: obesidad abdominal, hipoalbuminemia y elevación de la presión arterial. Se debe tener en cuenta que existen condiciones que generan cambios metabólicos durante el embarazo, como el hiperandrogenismo, el síndrome de ovario poliquístico y la posmenopausia; produciendo manifestaciones del síndrome metabólico, que si

no se detecta a tiempo, desarrollan un mayor riesgo cardiometabólico.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome metabólico. Obesidad. Mellitus Diabetes. Diabetes gestacional

## ABSTRACT

there are several clinical entities In obstetrics and gynecology which register insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia. Therefore, the presence of Metabolic Syndrome is more frequent in patients with: Polycystic ovary syndrome; Hyperandrogenism; Postmenopause; Sexual dysfunction; Breast cancer. This alteration has a direct relationship with pregnancy, since it has a significant negative effect on the morbidity and mortality of the gravid patient and develop crossed relation for pathological entities such as diabetes mellitus type 2 and chronic arterial hypertension, in the mother at long term, as in the son in his adult stage.

Gestational hyperglycemia should be considered as a predictor of increased risk of metabolic syndrome, as well as pregnancy-induced hypertension. Obesity plays an important role both in the metabolic syndrome and in the development of complications. It should be taken into account that insulin resistance precedes in years the diagnosis of Diabetes Mellitus type 2 and that it is associated with other conditions, some of them of high prevalence. Currently there has been a significant increase in this pathology, due to changes in lifestyle, hygienic and dietary habits, which has conditioned higher rates of obesity; which is one of the triggering events of the whole syndrome. The three most common elements of this syndrome in Mexico are: abdominal obesity, hypoalbuminemia and elevation of blood pressure. It should be taken into account that there are conditions that generate metabolic changes during pregnancy, such as

1 Residente de Especialidad de Ginecología y Obstetricia

2 Director Médico y Profesor Titular. Especialidad en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas.

Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad de Mexico. Mexico

hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome and postmenopause; producing manifestations of the metabolic syndrome, which if not detected in time, develop increased cardiometabolic risk.

**KEYWORDS:** Metabolic syndrome. Obesity. Mellitus Diabetes. Gestational diabetes

## INTRODUCCIÓN

Existen trastornos relacionados al Síndrome Metabólico (SM) que incluyen diabetes e intolerancia a carbohidratos, gota, hipertensión arterial, fibrinólisis anormal, enfermedad hepática, dislipidemia, disfunción endotelial, hiperandrogenismo y sensibilidad anormal a la sal, entre otros. (2). En obstetricia y ginecología hay varias entidades clínicas en las que puede existir resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia compensatoria y por consiguiente, es más frecuente la presencia del SM: Síndrome de ovarios poliquísticos; Hiperandrogenismo; Posmenopausia; Disfunción sexual; Cáncer de mama. La hiperglucemia gestacional podría considerarse como predictora de riesgo aumentado de síndrome metabólico a largo plazo, así como a la hipertensión inducida por el embarazo. (1)

En México, la prevalencia del peso y la obesidad en adultos incrementó de 62 al 70% en un periodo de 5 años. En el último siglo se registra un incremento en la densidad energética de la dieta en casi 24% (26 % en carbohidratos y 36% más grasas) y también se ha reducido el tiempo que se destina a la actividad física, dando como resultado un incremento en la acumulación de grasa corporal. (2)

El síndrome metabólico, según los criterios del National Cholesterol Education Program, tiene una prevalencia de 42.3% en los adultos mexicanos mayores de 20 años, con distribución de 7.4, 18.9, 31.4, 27.3, 12.5 y 2.5% para 0, 1, 2, 3, 4 y 5 componentes del síndrome metabólico. (3,4). Aguilar-Salinas informó una prevalencia ajustada del síndrome metabólico por edad de 26.6% con los criterios NCEP-ATPIII según la Encuesta ENSA-2000 en personas de 20 a 69 años de edad; por otro lado, González-Villalpando reporta prevalencias de 39.9% y 59.9% para hombres y mujeres. (2)

Los tres elementos más comunes de este síndrome en México son: obesidad abdominal, hipoalfalipoproteinemia y elevación de la tensión arterial, mientras que en España son: hipertrigliceridemia, obesidad central y alteración de los carbohidratos en ayuno. (4)

Criterios diagnósticos.

Los criterios diagnósticos de acuerdo a la OMS y a la ATP III para mujeres: (5)

- TP III (al menos 3 de los siguientes):

\* Circunferencia abdominal > 88 cm

\* Colesterol HDL < 50 mg/dl

\* Triglicéridos > 150 mg/dl ó que reciban tratamiento para hipertrigliceridemia

\* Tensión arterial > 130 />85 mmHg ó que reciban tratamiento para hipertensión

\* Glucosa en ayuno > 100 mg/Dl ó que reciba tratamiento para hiperglicemia

- OMS

• (un criterio mayor) Diabetes; Resistencia a la insulina; Tolerancia anormal a la glucosa y,

• (Dos criterios menores) IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, tensión arterial elevada, triglicéridos con valores anormales, con o sin alteración del colesterol HDL o la microalbuminuria

## Patogenia.

El principal detonante del conglomerado de factores aterogénicos, protrombóticos, proinflamatorios y metabólicos es la obesidad, que tiene tanto componente genético como ambiental. (4)

La acumulación de grasa visceral se asocia con una alteración de la regulación del sistema canabinoide y cambio en el funcionamiento de los sistemas JNK-IRS1 y NF-kappa B que a su vez se relacionan con un aumento en la producción de citocinas y adipocinas, reducción en la producción de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT4), hiperinsulinemia compensadora, aumento de la lipólisis y en consecuencia, aumento en la concentración de ácidos grasos libres circulantes. Todos estos factores se han asociado a disfunción endotelial, cambios en la capacidad de respuesta presora de los pequeños vasos, en el metabolismo de la apolipoproteína B, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo), aterosclerosis, acumulación de grasa e inflamación en el hígado (esteatohepatitis no alcohólica) y activación de la respuesta inmune inespecífica. (4)

Asociados a la hiperinsulinemia compensadora, se han observado las siguientes consecuencias: (1,5)

– Proliferación de las células espumosas y depósito de lípidos en la pared vascular.

– Aumento de la tensión arterial.

– Aumento de la producción del factor plasminógeno activador inhibidor tipo 1 (PAI-1), fibrinógeno, factor VII y de proteína C reactiva (PCR).

– Aumento de lipólisis en el tejido adiposo, esto debido a que incrementa la actividad de la lipasa,

enzima responsable de la lipólisis en el adipocito, produciendo aumento de los ácidos grasos libres.

– Alteraciones en el metabolismo lipoprotéico, ya que la lipasa hepática (que aumenta con la RI) produce un aumento de los triglicéridos, del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y del colesterol, y una disminución del colesterol unido a lipoproteínas alta densidad (cHDL).

– Aumento de peso por deterioro en la termogénesis. En consecuencia, y por todos estos efectos adversos descritos, la RI produce un aumento del riesgo cardiovascular y del desarrollo de DM2.

La causa del desarrollo de la RI es multifactorial; están implicados factores genéticos, el propio envejecimiento, el sedentarismo, la obesidad, y una dieta hipercalórica rica en grasa y carbohidratos, así como el tabaquismo. Otros factores relacionados con la RI y el SM son: (1): Hiperuricemia; Hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis; Hiperleptinemia o resistencia a la leptina; Otros: homocisteína, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular, PAI-1 elevado, hígado graso no alcohólico, litiasis biliar, acantosis nigricans y osteoporosis.

La obesidad desempeña un papel importante tanto en el síndrome metabólico como en el desarrollo de complicaciones a largo plazo. Se debe tomar en cuenta que la resistencia a la insulina precede en años al diagnóstico de DM2 y que está asociada a otras afecciones, algunas de ellas de alta prevalencia. Para diferenciar los conceptos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, se debe recordar que en el primer caso se trata de una menor resistencia por parte de los órganos periféricos a la acción de la insulina, lo que deriva en una hiperinsulinemia, mientras que el síndrome metabólico se habla de la agrupación de distintos factores de riesgo cardiovascular y de DM2 en una única entidad. (1,5)

#### **Síndrome metabólico en ginecoobstetricia y perinatología.**

##### **Síndrome de ovario poliquístico.**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías con una prevalencia que oscila entre 6 y 18 % dependiendo la población estudiada y los criterios diagnósticos, lo que permite generar modificaciones que disminuyan el riesgo cardiometabólico.

En cuanto a la etiología, se debe mencionar que no se ha establecido por completo, sin embargo, está involucrada la resistencia a la insulina que lleva a una foliculogénesis desordenada y con ello la presentación

de síndrome metabólico. (6)

##### **Efectos metabólicos del SOP:**

Están basados en el efecto estimulante de la insulina sobre la androgénesis ovárica, el rol inhibitorio de la insulina sobre la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y con ello exacerbación de los hallazgos metabólicos y reproductivos. (6)

Se ha encontrado que la resistencia a la insulina incrementa rápidamente en las pacientes con SOP, con lo cual en un seguimiento de 6 años existe progresión de normoglicemia a intolerancia a la glucosa (54%) y de intolerancia a la glucosa a diabetes mellitus tipo 2 (9%). Es sabido que tanto la obesidad como el hiperandrogenismo pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En este punto se debe señalar que la resistencia a la insulina no es un componente universal del SOP, se estima una prevalencia del 50% al 80% dependiendo el peso y la etnia. (1,6)

Los riesgos del SOP son de dislipidemia (OR 1.53, 95% IC 1.39-1.68), con patrones de incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, así como disminución de HDL (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad). El SOP asociado a dislipidemia, se da principalmente por la resistencia a la insulina, ante lo cual el efecto supresor de la lipólisis de la insulina se encuentra disminuido, incrementando la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. También, independientemente del IMC (índice de masa corporal), el SOP se asocia a hipertensión arterial (OR 1.41, 95% IC 1.31-1.51).

Se considera al SOP un importante factor de riesgo para DM2, estadísticamente se le confiere un OR de 2.48 (95%, IC 1.63-3.77) para intolerancia a los carbohidratos y de 4.43 (95% IC 4.06-4.82) para DM2. (6)

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con factores de riesgo cardiovascular “no típicos” tales como el incremento de la proteína C reactiva (PCR), homocisteína, inhibidor 1 del activador del plasminógeno y lipoproteína A, así como disfunción endotelial y reducción de la fibrinólisis. En algunos estudios subclínicos se ha demostrado incremento del grosor de la capa íntima-media de la carótida, calcificación de la arteria coronaria y del ventrículo izquierdo; todos estos factores convergen en infarto del miocardio y muerte por causa cardiovascular. (1)

##### **Asesoramiento metabólico.**

El asesoramiento del riesgo metabólico debería comenzar documentando si existen complicaciones incluyendo la obesidad, dislipidemia, hipertensión,

intolerancia a los carbohidratos, DM2 y síndrome metabólico; así como antecedentes familiares de muerte prematura de causa cardiovascular y valorar hábitos de riesgo como el tabaquismo y el sedentarismo. (6)

La Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) recomienda clasificar a las mujeres en riesgo cardiovascular (CV) cuando tienen obesidad, antecedente de tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, enfermedad vascular subclínica, intolerancia a los carbohidratos o antecedente de familiares de muerte prematura de causa CV; mientras que se consideran como de riesgo alto aquellas que tienen síndrome metabólico, DM2 y enfermedad vascular o renal evidente. Un punto clave para disminuir el riesgo es el tratamiento de la hipertensión arterial; de acuerdo a las Guías de la Sociedad de Endocrinología Española recomiendan medir la TA en cada visita y tener como meta 120/80 mmHg. (1,6)

Los factores que determinan el riesgo de DM2 incluyen la edad, etnia, antecedentes familiares, hiperglicemia previa, requerimiento de manejo antihipertensivo, tabaquismo y sedentarismo y la circunferencia abdominal (CA). La CA y el índice de masa corporal (IMC) deben valorarse en cada consulta. El modo correcto de medir la CA es a la altura de las crestas ilíacas; cuando la medición es de 80-87 cm indica un riesgo metabólico incrementado, mientras que el riesgo metabólico es muy alto cuando es mayor a 88 cm. La Sociedad de Endocrinología recomienda además la inspección cutánea en busca de signos de resistencia a la insulina como acantosis nigricans y proyecciones en la piel. (1,5)

Se debe valorar perfil de lípidos de manera inicial y posteriormente cada 2 años si el peso se mantiene estable. La frecuencia se incrementa a cada año cuando se trata de mujeres con dislipidemia y/o exceso de peso y se debe repetir 6 meses después de iniciar el tratamiento. (1)

### **Manejo.**

Las metas terapéuticas son para LDL <1.88 mmol/L (< 70 mg/dL) si existe DM2 concomitante o enfermedad renal; < 2.6 mmol/L (< 101 mg/dl) cuando existe síndrome metabólico y < 3.4 mmol/L (< 132 mg/dl) en ausencia de comorbilidades. En cuanto a los triglicéridos se deberán mantener <1.7 mmol/L (150 mg/dL) y la HDL > 1 mmol/L ó 0.7 mmol/L por debajo del objetivo de LDL. El colesterol total deberá estar <4mmol/L (<154 mg/dl).

Los consensos internacionales recomiendan un test

de curva de tolerancia a la glucosa de 2h con 75 g de glucosa oral; se debe realizar después de 8 h de ayuno con adecuado consumo de carbohidratos (>150 g/día) en los 3 días previos, ya que el disminuir la ingesta tiende a dar resultados falsos positivos. El modo de definir intolerancia a los carbohidratos es cuando los niveles de glucosa en ayuno son de 6.1 -6.9 mmol/L (110-125 mg/dL), o los niveles plasmáticos a las 2 h son 7.8-11.0 mmol/L (140-216 mg/dl); la DM2 se diagnostica con nivel de glucosa en ayuno > 7.0 mmol/L (>126 mg/dl) o a las 2 h >11.1 mmol/L (> 200 mg/dl). Las guías de SOP recomiendan realizar este estudio en mujeres con SOP con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> o que sean mayores de 40 años de edad, con antecedente personal o familiar de diabetes gestacional. El tamizaje se debe hacer cada 2 años cuando los resultados fueron normales o anualmente si tienen intolerancia a los carbohidratos o tienen otro factor de riesgo.

La Sociedad de Endocrinología recomienda el tamizaje para DM2 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y repetirlo cada 3-5 años o antes si existen factores de riesgo emergentes. En este punto debemos mencionar el papel de la medición de la hemoglobina glucosilada, ya que no se recomienda debido a su pobre sensibilidad del 35%; sólo se debe emplear cuando no haya otro método disponible. (6)

### **Intervenciones en el estilo de vida.**

La primera línea es encaminada a pérdida de peso para disminuir el riesgo cardiometabólico; la recomendación en una meta de pérdida de peso del 5-10% en mujeres con sobrepeso/obesidad y SOP y a largo plazo una pérdida de 10-20% de peso así como mantener una circunferencia abdominal <80-88 cm acorde también a la etnia.

En cuanto a la dieta existe la recomendación de una restricción calórica, lo cual hace referencia a una dieta de 500-1000 kcal/día; de ella <30% debe ser de grasas totales y <10% de grasas saturadas. Se debe incrementar el consumo de fibra, cereales de grano entero, verduras, frutas y de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. (6)

Adicionalmente en pacientes que cursan con dislipidemia y SOP se debe: (6)

- Reducir las grasas saturadas a 7 % de la energía total (8-10%); Agregar 2g de estanoles vegetales diariamente (6-10%); Añadir 5-10g/día de fibra viscosa (3-5%); Reducir la ingesta diaria de colesterol a <200 mg (3-5%); Pérdida de peso de 7-10% (5-8%) Como parte de las intervenciones en el estilo de vida se debe recomendar actividad física 3 veces

a la semana 30 minutos cada episodio, ya que con ello se han demostrado cambios en el IMC, CA y la resistencia a la insulina.

En estudios realizados en mujeres con sobrepeso sin SOP no se han encontrado reducciones significativas en cuanto a la resistencia a la insulina ni al nivel de triglicéridos cuando realizan actividad física, lo cual sugiere que el beneficio del ejercicio podría ser utilizado como un factor motivacional cuando se les da consejería a las mujeres con SOP. (5,6)

#### **Otras alternativas para el manejo metabólico del SOP.**

Una opción farmacológica es la metformina. Un meta-análisis reciente que incluyó 608 mujeres con SOP encontró que las intervenciones en el estilo de vida y la metformina se asociaba con reducción del IMC y del tejido adiposo, así como incremento en los ciclos menstruales comparado con los cambios en el estilo de vida únicamente. Sin embargo, cabe mencionar que no hubo diferencias en otros parámetros tales como resistencia a la insulina, perfil de lípidos y tensión arterial, peso ni IMC. La sociedad de SOP y exceso de andrógenos (AE-PCOS) sugieren el uso de metformina para pacientes con SOP y resistencia a la insulina refractaria a intervenciones en el estilo de vida; mientras que la sociedad de endocrinología la sugiere como terapia de segunda línea después de cambios en el estilo de vida y terapia hormonal en todos los escenarios -reproductivos y metabólicos-. En cuanto a las terapias de fertilización in vitro, se ha recomendado la metformina preconcepcional para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Las tiazolidinedionas también incrementan la sensibilidad a la insulina, sin embargo, no se recomienda en SOP por su perfil desfavorable de riesgo-beneficio.

Aunque no está establecida una dosis óptima para su uso, en la mayoría de los estudios con pacientes que tienen SOP se emplean la metformina entre 1.500 y 2.000 mg diarios. (6)

#### **Suplementos**

Ácidos grasos omega 3. En comparación con grupos controles, las pacientes con SOP tiene disminución de la actividad fibrinolítica, mayores niveles de inhibidor 1 del activador del plasminógeno e incremento de la proteína C reactiva-tal como se ha mencionado anteriormente- (tanto en mujeres obesas y no obesas), los cuales son marcadores de inflamación. Hay varios estudios recientes que apoyan el efecto benéfico de los ácidos grasos omega 3 (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico a dosis de 1200-1500 mg/

día) después de 6 meses de uso, ya que las pacientes presentan mejoría del índice de masa corporal, niveles de andrógenos y resistencia a la insulina. (7)

Familia de inositoles. Su uso mejora la sensibilidad a la insulina, niveles de triglicéridos y testosterona, tensión arterial, ovulación y pérdida de peso. La dosis utilizada en los estudios ha sido de 1200 mg/día de D-quiroinositol (DCI); en un estudio de 44 pacientes se observó mejoría en cuanto a la resistencia a la insulina, 55% de reducción en la concentración de testosterona libre sérica e incremento del 27% al 86% de ovulación cuando se comparó con placebo. La dosis recomendada de DCI es de 600mg/día si el peso es menor a 60 kg, 1200 mg/día si es mayor 60 kg. (7)

Cromo. El cromo se encuentra como suplemento bajo la forma de picolinato de cromo y mejora la tolerancia a la glucosa en mujeres con SOP, en 2015 un estudio en adolescente valoró su uso por 6 meses encontrado mejoría en los ciclos menstruales y menores niveles de testosterona libre; la dosis recomendada es de 600 a 1000 mcg/día y no se recomienda en embarazo o insuficiencia renal. (7)

#### **Hiperandrogenismo.**

El hiperandrogenismo es una característica del SOP y es responsable de muchos de los síntomas y quizá también de las alteraciones metabólicas; existe un círculo vicioso entre la resistencia a la insulina y el exceso de andrógenos. (1) Las alteraciones hiperandrogénicas constituyen la mayor parte de endocrinopatías comunes, afectando al 5-7% de las mujeres y adolescentes. Aunque el hiperandrogenismo transitorio en la pubertad temprana se ha descrito, es importante sospechar un hiperandrogenismo cuando hay síntomas presentes, y más allá de ello valorar las alteraciones metabólicas que pueden condicionar en un futuro mayor morbilidad.

En las pacientes con intolerancia a la glucosa, se puede observar un radio glucosa/insulina anormal, por lo cual se recomienda realizar exámenes de resistencia a la insulina incluso en sujetos que fenotípicamente no cumplen con criterios de síndrome de Stein Leventhal del adulto. (8)

Las altas concentraciones de insulina asociadas con la resistencia a la misma incrementan en los ovarios la cantidad de andrógenos de insulina lo cual causa disminución en la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de proteínas transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF- I y -II); aumento de andrógenos libres y de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). (9) La insulina elevada también actúa en el

sistema nervioso central generando un incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) que a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito.

La resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos: (9) Actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH para estimular la producción de andrógenos ováricos; Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario

La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca. (9) Para su manejo hay 2 pilares terapéuticos: reducción de andrógenos séricos libres e inhibición de la acción androgénica en los tejidos diana; para ello existen dos fármacos que, si bien no son netamente androgénicos, actúan sobre receptores de estrógenos: Acetato de ciproterona, derivado de la 17 alfa hidroxiprogesterona, es un progestágeno potente que actúa como antiandrogénico. Espironolactona, es un antagonista de la aldosterona que compite con los andrógenos por el receptor androgénico en el folículo pilosebáceo e inhibe la interacción de la dehidrotestosterona con su receptor androgénico intracelular.

### **Menopausia.**

La prevalencia global del síndrome metabólico en Estados Unidos es del 22.6% en mujeres, e incrementa con la edad; siendo del 50% en mujeres posmenopáusicas. (10) El periodo de transición pre a pos-menopausia está asociado con la aparición de algunas características del síndrome metabólico, como: (6)

- Incremento de peso, que se traduce en aumento de la circunferencia abdominal, que se correlaciona con el incremento monofásico de FSH (hormona folículoestimulante). La acumulación de grasa con una distribución central (intraabdominal) surge como un factor de riesgo cardiovascular, independientemente de la obesidad total. (6, 10)
- Cambios en el perfil lipídico más aterogénico, con incremento de LDL y de los valores de triglicéridos y una disminución de HDL.
- Incremento de la glucosa y de los valores de insulina.
- Resistencia a la insulina.

Todos estos cambios pueden ser consecuencia directa del fallo ovárico o alternativamente como resultado indirecto de los efectos metabólicos ocasionados por una redistribución central de la grasa corporal asociada a la deficiencia estrogénica. La posmenopausia está asociada con el síndrome

metabólico en un 60%; por ello a fin de prevenir el riesgo de ECV debe evaluarse a la paciente durante el tiempo de transición menopáusica y tratar de forma agresiva a las mujeres posmenopáusicas que desarrollan criterios de síndrome metabólico. (6)

### **Manejo.**

Modificaciones en el estilo de vida en relación a pérdida de peso y realizar actividad física mejoran la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina; específicamente el ejercicio aeróbico origina una pérdida de grasa abdominal. (6)

### **Terapia hormonal.**

La terapia hormonal para los síntomas de la menopausia puede ayudar en varios de los componentes del síndrome metabólico (masa grasa, resistencia a la insulina, marcadores de inflamación y lípidos) y con ello reducir la enfermedad cardiovascular y la mortalidad observadas en mujeres posmenopáusicas jóvenes. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas que ya tenían síndrome metabólico se ha observado que con la administración de estrógenos orales, puede empeorar la resistencia a la insulina, una alteración desfavorable en adipocitocinas (incrementa el radio leptina/adiponectina) e incremento en el radio de MMP-9 (metaloproteasa de matriz 9) /inhibidor tisular (TIMP); este último cambio es relevante en la mujeres para enfermedad cardiovascular en mujeres con aterosclerosis significativa ya que promueve la inestabilidad de placa y la ruptura. Estos hallazgos relacionados con la inflamación no se han observado con la terapia con estrógenos transdérmicos en mujeres con síndrome metabólico, lo cual deriva en la recomendación del uso de estrógenos transdérmicos preferentemente en mujeres de riesgo cardiovascular alto, incluyendo aquellas con síndrome metabólico. (10)

El estudio WHI demostró un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres usuarias de la terapia hormonal de reemplazo (TRH), por lo cual no se debe recomendar como tratamiento preventivo de enfermedad cardiovascular. En pacientes que utilizan TRH pero por otra indicación que no es el síndrome metabólico, se ha visto que tienen valores más bajos de grasa visceral, un mejor perfil lipídico y una disminución significativa del riesgo de síndrome metabólico en comparación con las mujeres que no reciben TRH. (6)

### **Cáncer de mama.**

Mecanismos hormonales, metabólicos e inflamatorios pueden afectar a la progresión del cáncer de mama. En un estudio realizado por Pasani et al, se

encontró que el porcentaje adverso ajustado de recurrencia del cáncer de mama por la presencia del síndrome metabólico fue 3,0 (IC del 95%, 1,2-7,1). Combinando el SM y la testosterona sérica, el índice ajustado adverso de recurrencia entre las mujeres con SM y valores de testosterona elevados ( $> 0,40$  ng/ml) fue de 6,7 (IC del 95%, 2,3-19,8) en comparación con las mujeres sin SM y valores de testosterona  $\leq 0,40$  ng/ml. Estos resultados sugieren que el SM puede ser un importante factor pronóstico para el cáncer de mama. (11)

Por otro lado, se sabe que los estados de hiperinsulinemia con resistencia a la insulina están frecuentemente asociados a anomalías proliferativas titulares. En varios estudios realizados se ha observado que la prevalencia de algunos elementos constituyentes del SM, como la DM2, la hipertensión y la dislipidemia, fue alta en un grupo de mujeres afectadas de cáncer de mama frente a pacientes con patología mamaria benigna y pacientes sin ninguna patología mamaria. Por ello, actualmente se dice que estos hallazgos están de acuerdo con la hipótesis de la interrelación existente entre el hiperinsulinismo/resistencia a la insulina con el desarrollo de anomalías relacionadas con el cáncer de mama. (1)

#### **Disfunción sexual.**

Los datos epidemiológicos de disfunción sexual femenina (DSF) indican que entre el 11 y el 45% de las mujeres con SM presentan alguna disfunción sexual y que los trastornos de la excitación, la anorgasmia y la dispareunia son los comunicados con más frecuencia. El riesgo aumenta con la edad, pero sobre todo tras la menopausia y ante la presencia de depresiones o enfermedades somáticas. (1)

**Inositoles y síndrome metabólico.**

Los inositoles son una familia de carbohidratos simples encontrados de manera natural en varios alimentos; existen 9 estereoisómeros, 2 de ellos predominan en las células eucariotas: mioinositol y D-quirinositol y se ha visto que están involucrados como mediadores de la insulina.

La activación de mioinositol por la insulina activa los transportadores, tales como transportador 4 de glucosa, con lo cual incrementa la permeabilidad celular a la glucosa haciéndola disponible como sustrato. Por otro lado, el D-quirinositol es producto de la conversión de mioinositol, es determinante para la acumulación de glucosa intracelular (gluconeogénesis). (17)

La suplementación con mioinositol ha probado reducir la resistencia a la insulina en pacientes posmenopáusicas con síndrome metabólico y en

mujeres con SOP y alteraciones metabólicas y endocrinas. Al respecto, Ferrari et al (17) realizaron un estudio en ratones embarazadas, se estudiaron a 2 grupos: uno al que se le indujo síndrome metabólico y otro que tenía obesidad; a ambos grupos se les suplementó con una mezcla de mioinositol y D-quirinositol. Se encontró en el primer grupo mejoría en la tensión arterial, tolerancia a la glucosa y niveles de leptina; en el segundo grupo se vio que hubo menor incremento de peso asociado a dieta con alto consumo de grasas, pero no hubo ningún efecto en la tolerancia a la glucosa, tensión arterial y marcadores metabólicos de diabetes. Ante tal hecho se sugiere que esa suplementación resulta beneficiosa solo en gestaciones concomitantes con síndrome metabólico y no en aquellas que cursan únicamente con obesidad. En cuanto a la leptina, mejoran sus niveles tras la administración de los suplementos, esto es consistente con otros estudios que muestran reducción de sus concentraciones circulantes después de 16 semanas de tratamiento con mioinositol en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Los inositoles ya han sido aprobados por la FDA como suplementos para mejorar el perfil del síndrome metabólico; así pues, el potencial efecto de estos suplementos es clínicamente relevante como agentes para la prevención y tratamiento del síndrome metabólico, sin embargo, aún no se recomienda su uso durante el embarazo. (17)

#### **CONCLUSIONES**

El síndrome metabólico es una entidad multinológica que tiene un impacto importante sobretudo en la salud cardiovascular de los pacientes. En la actualidad se ha visto un incremento importante en su prevalencia debido a cambios en el estilo de vida –hábitos higiénicos y dietéticos– lo cual ha condicionado mayores tasas de obesidad; que es uno de los eventos desencadenantes de todo el síndrome. Es importante conocer qué efectos tendrá el síndrome metabólico sobre el embarazo, ya que registra un efecto directo sobre la morbilidad y mortalidad de la paciente grávida y genera predisposición para entidades patológicas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial crónica, a largo plazo tanto en la madre como en el hijo en su etapa adulta.

Por otro lado, se debe tomar en cuenta que existen condiciones que generan cambios metabólicos en las pacientes, tales como el hiperandrogenismo, el síndrome de ovario poliquístico y la posmenopausia; produciendo manifestaciones del síndrome metabólico

durante su vida, que si no se detectan a tiempo condicionan incremento del riesgo cardiometabólico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gallo J, Ladrón N, Díaz M. Síndrome metabólico en ginecología. *Prog Obstet Ginecol*; 2009; 53 (2):166-179
2. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Med Mex*. 2009 (145);5: 384-391
3. Gallo J, Díaz-López M, Gómez-Fernández J, et al. Síndrome metabólico en obstetricia. *Clin Invest Gin Obstet*. 2010; 37 (6):239-245
4. Carranza J, López S. El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex*; 24 (4): 251-61
5. Meigs J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). In: UpToDate, Mulder (Ed). Uptodate, Waltham (MA). 2017
6. De Sousa S, Norman RJ. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Practice & Research Clin Obstet & Gynaecol*. 2016; 37: 140-51
7. Ring M. Polycystic Ovarian Syndrome, Menopause, and osteoporosis. *Prim Care Clin Office Pract*. 2017; 44: 377-198
8. Huppert J, Chiodi M, Hillard PJ. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004; 17:103-108
9. López LP, Hernández I, Pascacio H, et al. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (1): 30-35
10. Lobo R. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008; 60: 10-18
11. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer*. 2006;119:236-8.
12. Bartha J, Gonzalez-Bucatto F, Fernández-Macías R, et al. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Europ J Obs & Gynecol Rep Biol*. 2008; 137:178-184
13. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, McDonald S, et al. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27:1095-101.
14. Forest J, Girourad J, Masse J, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet gynecol*. 2005; 105: 1373-80
15. Chambers J, Fusi L, Malik I, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*. 2001; 285:1607-12
16. Marciniak A, Patro-Malysza J, Kimber-Trojnar Z, et al. Fetal programming of metabolic syndrome. *Taiwanese J Obs & Gyn* 2017; 57: 133-138
17. Ferrari F, Facchinetti M, Ontiveros A, et al. The effect of combined inositol supplementation on maternal metabolic profile in pregnancies complicated by metabolic syndrome and obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:503 e1-8

## Dirección del Autor

**Dr. Samuel Karchmer K**

**email: skarchmerk@gmail.com**

**Ciudad de México. México**