



IV Board SOCHICLIM
1 y 2 Septiembre 2017
Santiago

Desde el Síndrome Metabólico hasta la Diabetes en Menopausia



DR. EUGENIO ARTEAGA U
Departamento de Endocrinología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Generalidades sobre Síndrome Metabólico

- El SM o síndrome X fue descrito por Gerald Reaven en 1998.
- Se refiere a un grupo de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares cuya fisiopatología está relacionada a **resistencia insulínica** y **obesidad central** (ej intolerancia a la glucosa o diabetes, dislipidemia, hipertensión y estado pro-trombótico y pro-inflamatorio)
- En el centro de este síndrome está el **tejido adiposo** que funciona como una glándula endocrina que secreta una serie de proteínas (ej. leptina y adiponectina), citoquinas (ej. TNF- α e IL-6) y sustancias metabólicas (ej, ácidos grasos libres) y participa en la regulación de coagulación/fibrinólisis, y por medio de la conversión de esteroides sexuales y corticosteroides pueden modificar la función cardiovascular, inmune y reproductiva.

Definiciones en Síndrome Metabólico

Five definitions of the metabolic syndrome

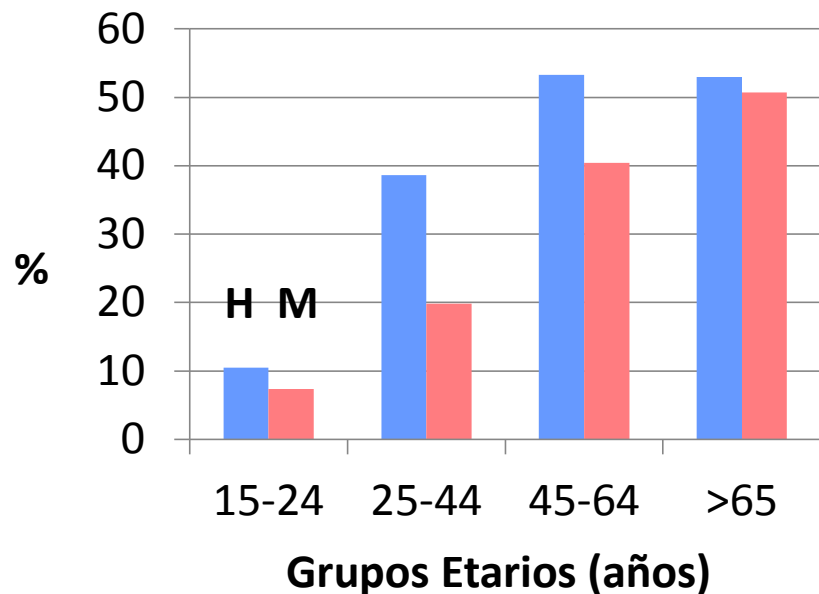
Parameters	NCEP ATP3 2005*	IDF 2006	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
Required		Waist ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women) [¶]	Insulin resistance or fasting hyperinsulinemia in top 25 percent	Insulin resistance in top 25 percent ^Δ ; glucose ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL); 2-hour glucose ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL)	High risk of insulin resistance [◊] or BMI ≥ 25 kg/m ² or waist ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women)
Number of abnormalities	≥ 3 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:
Glucose	≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or drug treatment for elevated blood glucose	≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or diagnosed diabetes	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)		≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL); ≥ 2 -hour glucose 7.8 mmol/L (140 mg/dL)
HDL cholesterol	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (men); < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) (women) or drug treatment for low HDL-C [§]	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (men); < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) (women) or drug treatment for low HDL-C	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL)	< 0.9 mmol/L (35 mg/dL) (men); < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (women)	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (men); < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) (women)
Triglycerides	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or drug treatment for elevated triglycerides [§]	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or drug treatment for high triglycerides	or ≥ 2.0 mmol/L (180 mg/dL) or drug treatment for dyslipidemia	or ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Obesity	Waist ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women) [‡]		Waist ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women)	Waist/hip ratio > 0.9 (men) or > 0.85 (women) or BMI ≥ 30 kg/m ²	
Hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 140/90$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg



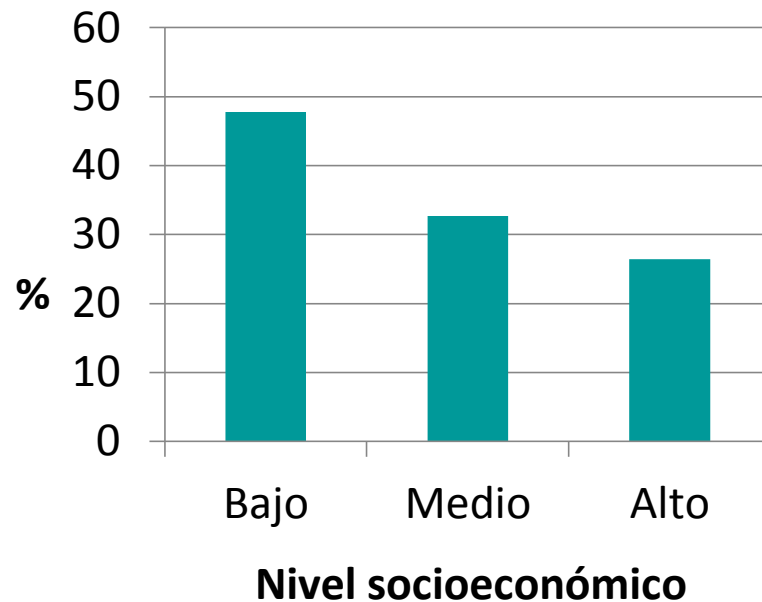
Prevalencia de Síndrome Metabólico en Chile

ATP III, ENS 2010

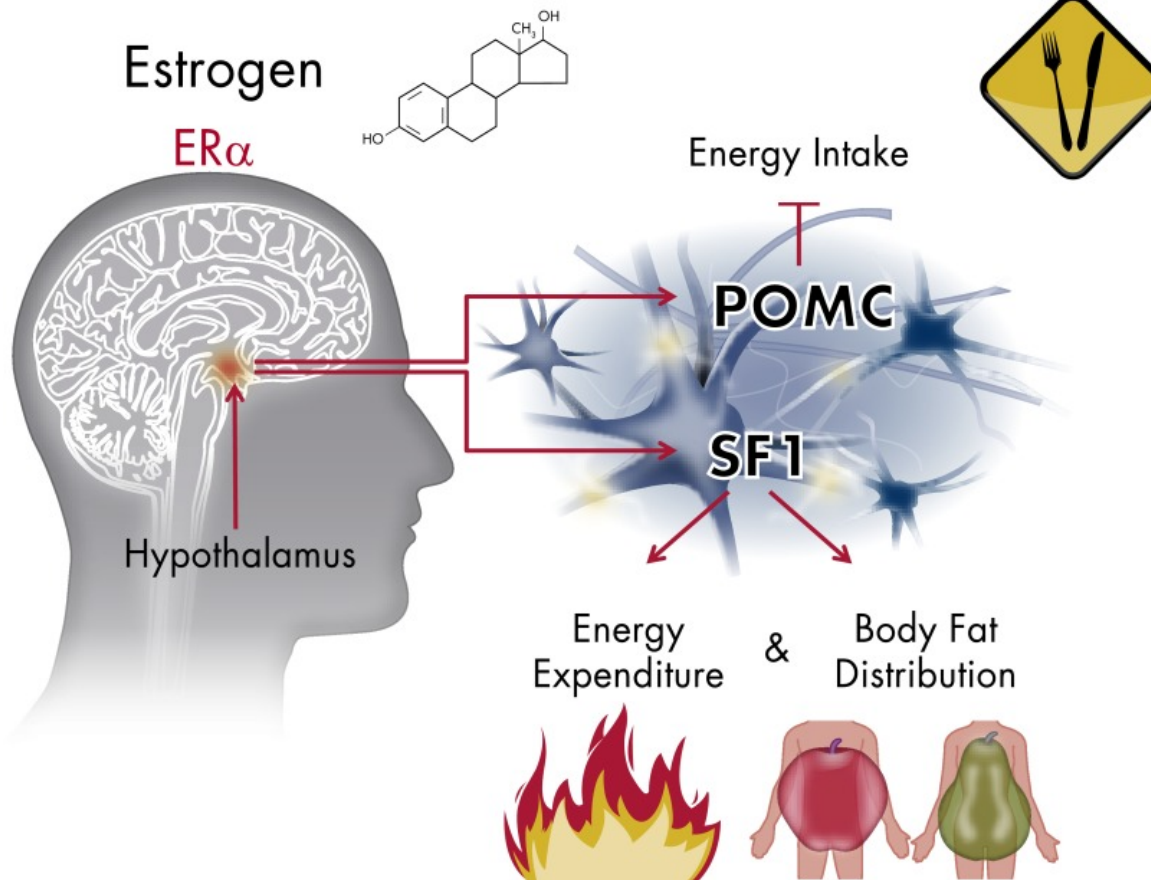
Según sexo y grupo etario



Según nivel socioeconómica en población total



Acción del ER α hipotalámico que regula el balance energético.



En el hipotálamo:

La acción de E₂ a través de ER α en las neuronas ARC POMC **suprime la ingesta de alimentos.**

La acción de estrógenos vía ER α en neuronas VMN SF1 **estimula la actividad física y el gasto energético** y regula la distribución de la grasa corporal

Menopausia y composición corporal

- Transición a la menopausia se asocia a aumento en la circunferencia de cintura (CC) y del radio cintura-cadera (RCC), sugiriendo que la menopausia **aumenta la adiposidad abdominal**, independiente de la edad y de la grasa corporal total
- Menopausia se asocia a **reducción de la masa magra** (fundamental en la sensibilidad insulínica)
- Así, el aumento de grasa visceral y la reducción de masa magra favorecen la insulino resistencia y predisponen a DM 2.

Santen RJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:s1

Svendsen OL, et al. Metabolism 1995; 44:369

Lee CG, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1104

Menopausia y gasto energético

- Aumento de grasa abdominal se debería a disminución del metabolismo basal.
- Actividad física disminuye desde 2 años antes de la menopausia
- Gasto energético (derivado de la oxidación de grasa) disminuye con la edad, siendo ello mayor en las post vs. las premenopáusicas, lo que favorece la acumulación de grasa
- Estudios en monjas castradas han demostrado
 - ✓ Rápida reducción del gasto energético sin alteración de la ingesta
 - ✓ Ello se debería a pérdida de la activación del $ER\alpha$ por parte de E_2 , lo que a nivel de las neuronas del núcleo ventromedial del hipotálamo altera la habilidad del SNS para regular la distribución de la grasa y favorece la acumulación visceral
 - ✓ Además, la menopausia, por el mismo mecanismo, reduce la activación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo mediada por $ER\alpha$.

Rogers NH, et al. Endocrinology 2009; 150:2161-2168

Heine PA, et al. 2000; 97:12729

Xu Y, et al. Cell Metab 2011; 14:453

Menopausia y riesgo de DM

La evidencia actual favorece el rol de la deficiencia estrogénica de la menopausia en el aumento del riesgo de DM II.

- SWAN: menor nivel E_2 en perimenopausia aumenta riesgo DM 47%
- EPIC: menopausia <40 años ↑ riesgo DM 32%
- Estudio observacional Chino en 16.299 mujeres: FOP aumenta riesgo DM 20%
- National and Nutrition Examination Survey 1 Epidemiologic Followup Study: menopausia quirúrgica ↑ DM en 57%
- WHI: mujeres con < 30años de exposición estrogénica tienen ↑ 37% riesgo DM

Hay por tanto evidencia suficiente para sostener que la deficiencia estrogénica se asocia a ↑ riesgo DM

Karvonen-Gutierrez CA, ET AL. Curr Diab Rep 2016;16:20

Brand JS, et al. Diabetes Care 2013;36:1012

Shen L, et al. Diabetes Metab 2017

Appah D, et al. Diabetes Care 2014;37:725

THM y Riesgo de DM2

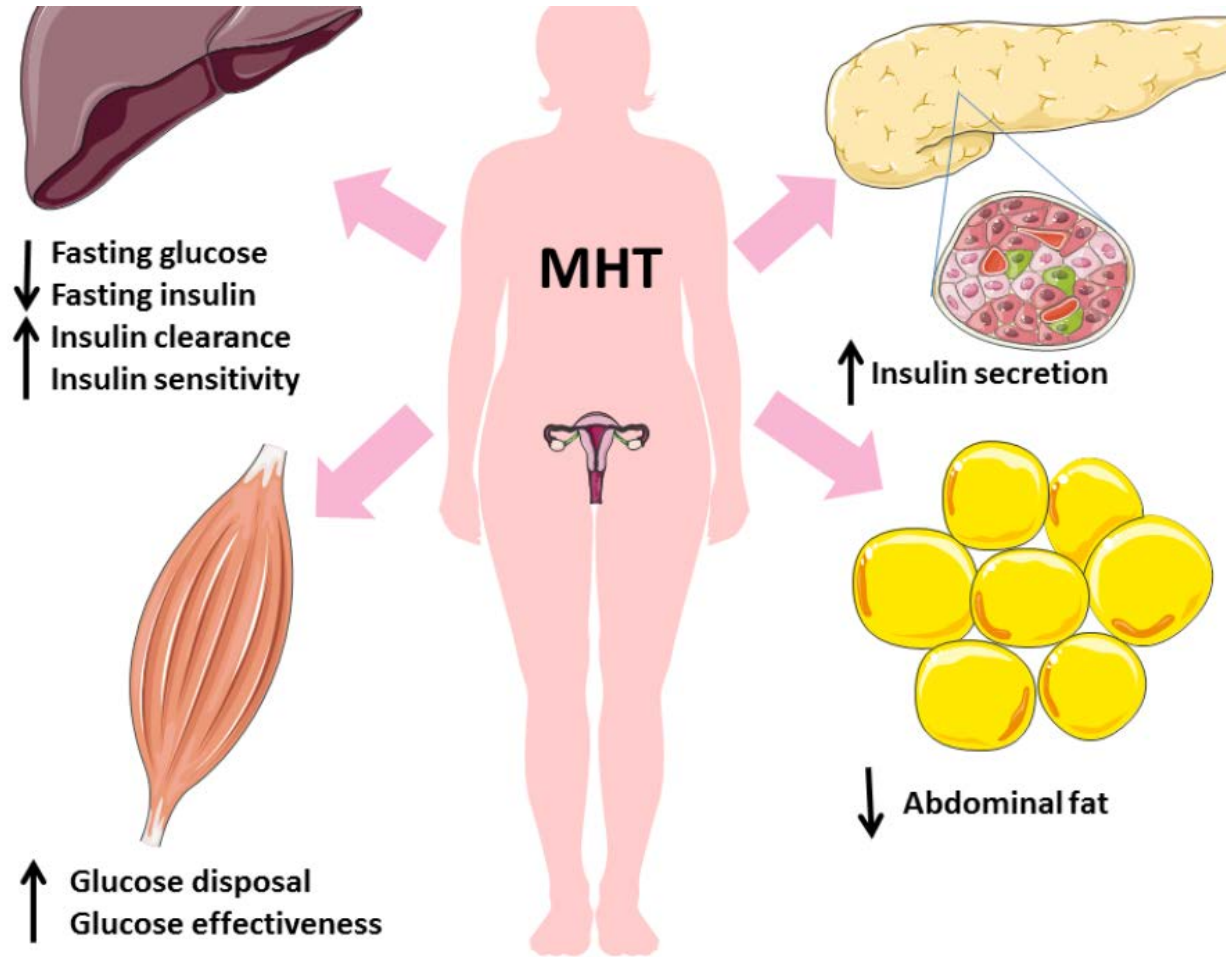
Table 1. Effect of MHT on Type 2 Diabetes Risk

Name	Design	Population	Age (y)	Treatment Length	MHT	Technique	Effect ^a
Women Without Diabetes							
PEPI (2)	RCT	788	45–64	3 y	CE 0.625 mg ± progestin	FG, fasting insulin	IR ↓
HERS (3)	RCT	2029	67 ± 7	4.1 y	CE 0.625 mg/MPA 2.5 mg	Incident diabetes FG	Diabetes ↓ 35%
WHI (4, 5, 87)	RCT	15641	50–79	5.6 y	CE 0.625 mg/MPA 2.5 mg	Self-report	Diabetes ↓ 19%–21%
		10739	50–79	7.1 y	CE 0.625 mg	Self-report	Diabetes ↓ 12%–14%
KEEPS (77)	RCT	727	42–58	4 y	CE 0.45 mg/ o-P4 200 mg	HOMA-IR	IR ↓
					t-E2 50 µg/ o-P4 200 mg	HOMA-IR	IR ↓ (ns)
Lobo (78)	RCT	745	40–65	1 y	CE 0.625 mg/MPA 2.5 mg	FG, OGTT	FG ↓, PG ↑
					CE 0.45 mg/MPA 1.5 mg	FG, OGTT	FG ↓, PG ↑
					CE 0.3 mg/MPA 1.5 mg	FG, OGTT	FG ↔, PG ↔
Hodis (79)	RCT	222	45+	2 y	o-E2 1 mg	HbA1c	HbA1c ↓ 2.4%
Salpeter (6)	Meta-analysis	33315	60 ± 6	0.15–5 y	Variable		IR ↓ 13%
	RCTs					HOMA-IR	Diabetes ↓ 30%
NHS (80)	OS	21028	30–55	12 y	Variable	Self report record	Diabetes ↓ 20%
E3N (81)	OS	63624	40–65	10 y	Variable	Self report record	Diabetes ↓ 25%
RBS (31)	OS	785	50–97	8 y	Variable	FG	FG ↓
Pentti (82)	OS	8483	52–62	5 y	Variable	Record	Diabetes ↓ 69%
Xu (83)	Meta-analysis	16807	49–70	5–12 y	Variable	HbA1c, FG	FG ↓, HbA1c ↓

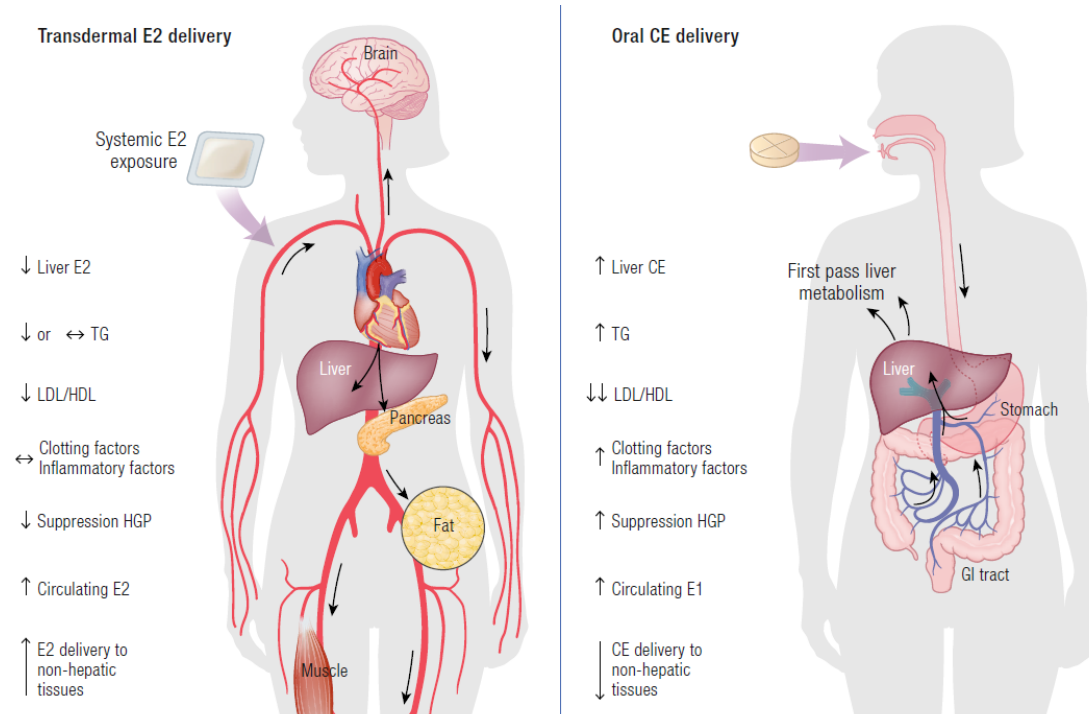
Efecto THM en sujetos con DM2

Women With Type 2 Diabetes							
Friday (84)	RCT	25	50–77	8 wk	CE 0.625 mg	HbA1c	HbA1c ↓
						FG and insulin	IR ↓
Anderson (85)	RCT	27	40–65	3 mo	α -E2 2 mg	HbA1c	HbA1c ↓
						FG and insulin	IR ↓
Brussaard (86)	RCT	40	61 ± 5	6 wk	α -E2 2 mg	HbA1c, euglycemic, hyperinsulinemic clamp	HbA1c ↓ HGP ↓
Salpeter (6)	Meta-analysis RCTs	33,315	60 ± 6	0.15–5 y	Variable	HOMA-IR	IR ↓ 33%

Efectos de THM sobre tejido adiposo y sensibilidad insulínica



Diferencias entre las Vías Transdérmica y Oral de THM



- E2 transdérmico provee E2 no metabolizado, en dosis inferiores, directamente al torrente sanguíneo, con mejor entrega a tejidos no hepáticos y mínimo estímulo de proteínas hepáticas comparado con ECE orales.
- La vía oral implica primera pasada hepática y requiere mayores dosis para alcanzar eficientemente a los tejidos no hepáticos. Vía oral se asocia a mayor síntesis de factores de coagulación e inflamatorios.
- Tanto E2 transdérmico como ECE orales disminuyen la glicemia y mejoran SI, siendo más potente la vía oral

Efectos de Progestinas sobre Metabolismo de Glucosa e Insulina

- Los progestágenos se han sido históricamente relacionados al desarrollo de resistencia insulínica
- La mayoría de las Progestinas atenúan los efectos de los estrógenos sobre la sensibilidad insulínica
- AMP, con su efecto glucocorticoideo intrínseco, es la peor en este aspecto
- Progestinas 19 nor-derivadas como LVN puede aumentar la resistencia insulínica
- Progestinas no androgénicas tienen efecto más neutral
- Didrogesterona no altera la sensibilidad insulínica en mujeres postmenopáusicas sanas
- NETA en dosis de 0.5 mg vo sería neutral pero 1 mg sería deletérea.

Cefalu WT, et al. Am J Obstet Gynecol 1994;171:440

Elkind-Hirsh KE, et al. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:472

Crook D, et al. Obstet Gynecol 1997;104:298

Mecanismo de acción antidiabética de THM

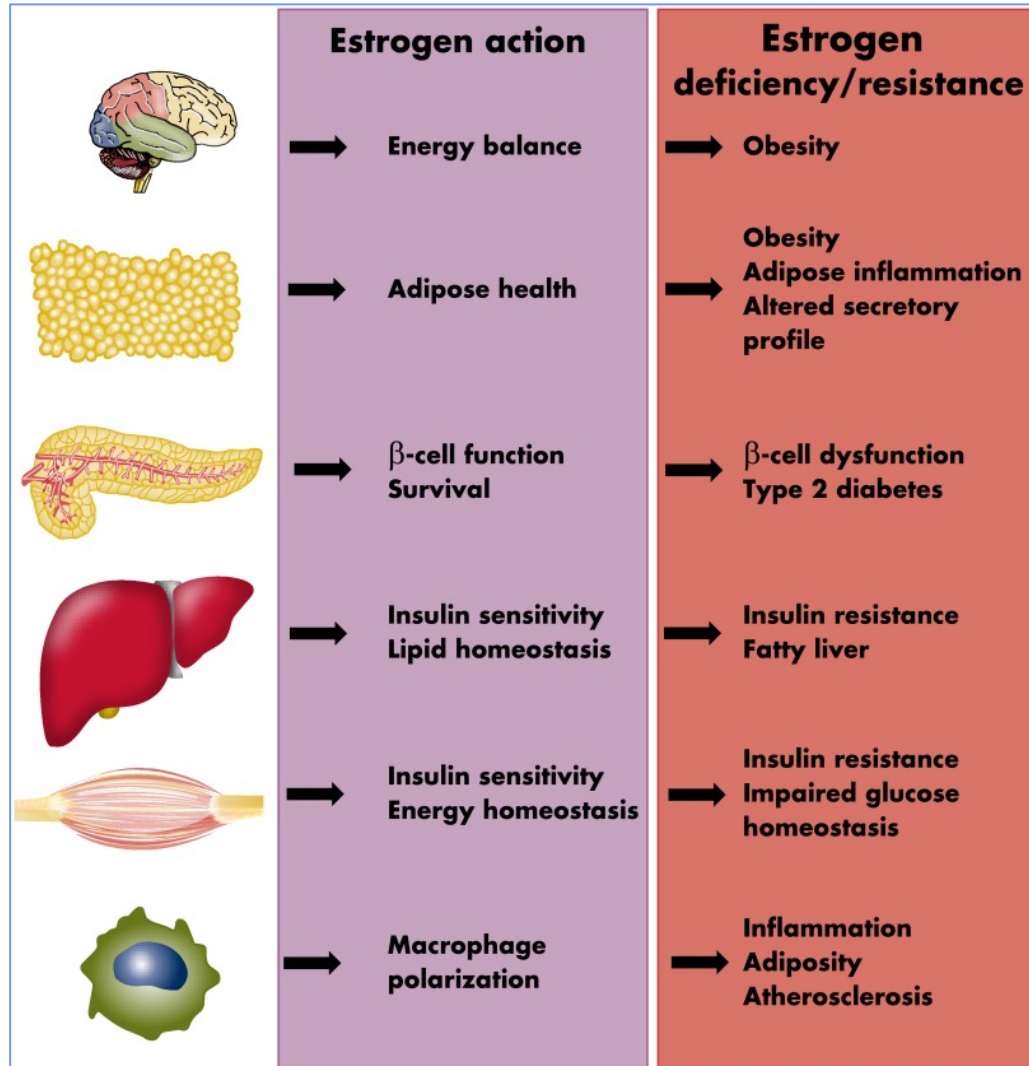
- Podría ser por disminución del depósito de grasa abdominal
- Sin embargo en WHI y HERS la reducción de incidencia de DM2 fue independiente de la reducción de IMC y circunferencia de cintura.
- Evidencia actual, por tanto, sugiere que los estrógenos mejoran la homeostasis de glucosa actuando directamente en el RE de hígado, músculo esquelético y tejido adiposo para mejorar la sensibilidad insulínica y en el RE pancreático para mejorar la secreción de insulina

Santen Rj, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;7 Suppl 1:s1

Margolis KL, et al. Diabetología 2004;47:1175

Tiano JP, et al. Nat Rev Endocrinol 2012;8:342

Resumen de acción de E2 en homeostasis de Glucosa y Metabolismo Energético en pre y post Menopausia

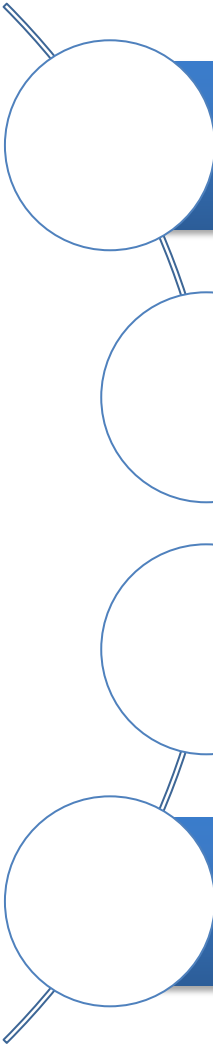


La acción de E2 en cerebro, tejido adiposo, islotes pancreáticos, hígado, músculo esquelético, y macrófagos se **sinergizan para promover la homeostasis de glucosa y lípidos.**

La deficiencia de E2 en estos tejidos contribuyen a la **disfunción metabólica predisponiendo al SM, DM 2, y obesidad.**

CONCLUSION: la Menopausia es factor de riesgo de SM y la THM podría atenuarla

Conclusiones



E2 a nivel del SNC promueve *suprime la ingesta de alimentos, estimula la actividad física y el gasto energético* y regula la distribución de la grasa corporal

Hipoestrogenismo de la Menopausia aumenta la adiposidad abdominal y la grasa corporal total (< metabolismo basal) y reduce la masa magra lo que favorece la mresistencia insulínica

Hay suficiente evidencia para sostener que la deficiencia estrogénica se asocia a ↑ riesgo DM2

Evidencia actual sugiere que los estrógenos actuando directamente en el RE en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo mejoran la sensibilidad insulínica y actuando en el RE pancreático mejora la secreción de insulina, lo que se asocia a menor riesgo de DM2

GRACIAS