



8
11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**" IMPACTO DEL SÍNDROME METABOLICO
EN HUESOS EN PACIENTES CLIMATERICAS "**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
**ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**

P R E S E N T A :
DR. JACOBO DABBAH MUSSALY

PROFESOR TITULAR:
DR. VICTORIANO LLACA RODRÍGUEZ
SUBDIRECTOR DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

ASESOR:
DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA
JEFE DEL DEPTO. CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

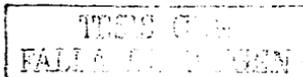
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS:
DR. HECTOR BAPTISTA GONZÁLEZ



INPer

MÉXICO, D.F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

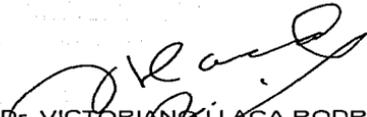


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

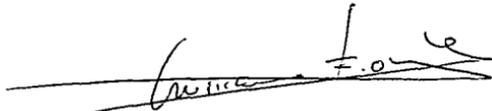

Dr. VICTORIANO LLACA RODRIGUEZ.
SUBDIRECTOR DE BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION. PROFESOR TITULAR.
INSTITUTO NACIONAL PERINATOLOGIA.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA


Dr. RUBEN BOLAÑOS ANCONA.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
INSTITUTO NACIONAL PERINATOLOGIA.



DIRECCION DE ENSEÑANZA


Dr. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ-LUNA.
JEFE DPTO. CLIMATERIO-MENOPAUSIA.
INSTITUTO NACIONAL PERINATOLOGIA.

Dr. HECTOR BAPTISTA GONZÁLES.
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS.
INSTITUTO NACIONAL PERINATOLOGIA.



TESIS CON
FALLA DE CARGEN

DEDICATORIA

A D-O-S POR DARME LA OPORTUNIDAD DE VIVIR, CUMPLIR TODOS MIS SUEÑOS.

A MI QUERIDA ESPOSA BETTY, POR SU AMOR, CARIÑO, APOYO INCONDICIONAL. GRACIAS POR COMPARTIR LA VIDA JUNTO A MI. TE AMO.

A MI PEQUEÑA HIJA NANY, CON TODO MI CARIÑO.

A MI PEQUEÑO BEBE QUE VIENE EN CAMINO.

A MIS PADRES MOISÉS Y PERLA POR QUE SU CARIÑO ES INCONDICIONAL, GRACIAS POR HABER GUIADO POR EL CAMINO DEL BIEN. LOS QUIERO.

A MIS HERMANOS JOHNY, ALEGRA, DAVID Y FORTUNA, POR SUS CONSEJOS.

A TODOS MIS PACIENTES QUE CONTRIBUYERON EN MIS ENSEÑANZAS E HICIERON POSIBLES LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A TODOS MIS MAESTROS POR SU PACIENCIA Y DEDICACIÓN. ESPECIALMENTE AL DR. ORTIZ LUNA GRACIAS.

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

INDICE

INTRODUCCION

SINTESIS 01

ANTECEDENTES

OSTEOPOROSIS 03

Sx METABOLICO 14

JUSTIFICACION-OBJETIVO 22

METODOLOGIA 23

RESULTADOS 25

DISCUSION 35

CONCLUSIONES 38

REFERENCIAS 39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El síndrome metabólico se caracteriza por criterios clínicos y bioquímicas cuya fisiopatología se relaciona con modificaciones en la interacción hormona receptor, las cuales no interfieren con el metabolismo óseo, ni la respuesta a la terapia de reemplazo hormonal.

OBJETIVO

Describir los cambios en la Densidad Mineral Ósea y en los marcadores de remodelado óseo en las pacientes con Síndrome Metabólico posterior a la terapia hormonal de reemplazo.

MATERIAL-METODO

De la cohorte dinámica de pacientes con climaterio temprano (45-60 años), del Instituto Nacional de Perinatología. Se diseñó un estudio de casos y controles (relación 1:2), seleccionando a mujeres con síndrome metabólico (casos) y mujeres sin esta condición (controles). Evaluando el efecto de la intervención con terapia hormonal de reemplazo y suplementos de calcio sobre los resultados de densitometría ósea, marcadores de remodelado y somatometría, durante un periodo de 2 años.

El análisis se efectuó comparando los resultados de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de remodelado óseo (MRO) entre ambos grupos al inicio y al final del estudio. Para estos análisis se utiliza la prueba de t y comparación de medias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Para la densidad mineral ósea para cuello de fémur fue respectivamente para cada subgrupo de 0.93 vs. 0.89 ($p=0.03$) representando una respuesta mayor al tratamiento para las pacientes con Síndrome Metabólico. En la densidad de columna lumbar fue de 1.06 vs.1.01 gr/cm² ($p = 0.05$) con una diferencia limitiforme a favor del Síndrome Metabólico. En el Síndrome Metabólico encontramos un cambio significativo en el "puntaje de T" de columna lumbar (L2-L4) que después de dos años de tratamiento mejoro de -1.43 a -1.17 ($p= 0.038$)

En cuanto al Índice de masa corporal entre ambos grupos fue de 30.7 vs. 26.7kg/m² ($p=0.01$) Entre ambos grupos encontramos los promedios de FAO y DEOXI en valores más elevados que el grupo control está diferencia solo es significativa para la FAO de 29.7 vs. 25.4 u/l ($p = 0.02$) Para la Deoxipiridolina el resultado fue 7.4 vs. 5.9 nmol/mmol ($p= ns$) y para la Osteocalcina los promedios fueron similares de 5.2 vs. 5.3 ng/ml.

CONCLUSIONES

Las pacientes con Síndrome Metabólico logran conservar su densidad mineral ósea con la terapia del climaterio. Existe diferencia en la densidad mineral ósea entre las pacientes con Síndrome Metabólico y las pacientes normales. Los criterios para el diagnostico de Síndrome Metabólico no requiere medidas terapéuticas diferentes de pacientes climatéricas con respecto a la densidad mineral ósea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OSTEOPOROSIS

Definición

La Osteoporosis es una enfermedad esquelética generalizada, caracterizada por masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un aumento subsiguiente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad de fractura (1)

Está perdida ocurre primordialmente en el hueso trabecular, es más notoria en la columna vertebral y en el radio. La pérdida de densidad ósea se presenta en todos los humanos con la edad, sin embargo está perdida se acelera en la mujer cuando cesa la función ovárica; con una tasa de pérdida 1-2% por año (2)

Epidemiología

De acuerdo con la " Fundación Americana para la Osteoporosis " , muestra que la osteoporosis es responsable de 1.66 millones de fracturas por año, más de 20 millones de personas están afectadas, 40% de las mujeres tendrán una o más fracturas de columna a la edad de 80 años, ocurren más de 275 mil fracturas de cadera al año en los Estados Unidos, con un costo superior a los 10 billones de dólares (3)



1985 OCT 10
FALLA DE MEMORIA

Fisiopatología

El proceso de remodelado óseo incluye una serie de pasos secuenciales estrechamente relacionados entre sí. La fase "activación" del remodelado depende de los factores locales y sistémicos en las células del mesenquima del osteoblasto.

Con la adherencia de los monolitos a los receptores de colágena en hueso, se libera Interleucina 1 (IL-1), la cual es una potente estimulador de la actividad osteoclastica. Estas células interactúan con los precusores hematopoyeticos para formar osteoclastos en la fase de "resorción". Fig.1 (4)



Existen numerosas sustancias relacionadas con el proceso del remodelado óseo. A demás de la IL-1, la Paratohormona (PTH) participa en la génesis de la osteoporosis; estimulando la resorción ósea (5).

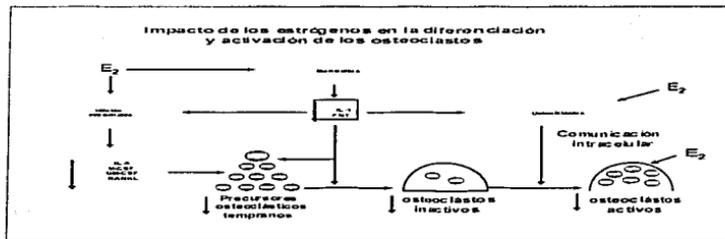
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Se han de mostrado receptores para la PTH en los osteoblastos, estimulando la liberación del factor de crecimiento similar a la Insulina (IGF-1), está última presenta diversas acciones a nivel de hueso; estimula la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros, es producida por osteoblastos, estimula su proliferación, incrementa de forma local la densidad de hueso trabecular (5)

La producción de estrógenos ováricos y la terapia de reemplazo hormonal posterior a la menopausia son agentes protectores para la osteoporosis. Se sabe que los estrógenos tienen efecto directo sobre el hueso, existen receptores para estrógeno en los osteoblastos, osteoclastos, macrófagos y células T(6).

La actividad de la IL-1 se incrementa de manera inmediata después de la menopausia, manteniéndose elevada en pacientes que desarrollan osteoporosis. Los estrógenos inhiben la liberación de IL-1 por medio de los monocitos, además pudiera tener un efecto directo en los osteoclastos. fig .2 (4)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Morbilidad

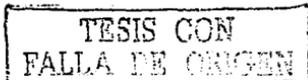
Las fracturas de cadera son causa de una elevada morbimortalidad durante la senectud. Alrededor del 20% mueren en el primer año posterior a la fractura, la mitad pierde su independencia para actividades cotidianas y se vuelven discapacitantes el 30% (7).

Las fracturas de columna vertebral también son causa importante de discapacidad, afectando la calidad de vida, ya que pueden provocar dolor crónico e incapacidad física.

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa, que avanza y no se manifiesta clínicamente hasta que aparecen las fracturas, se ha perdido el 30% o más de la masa ósea. La incidencia de fracturas por osteoporosis aumenta en proporción directa a la disminución de la densidad ósea que se observa con la edad. A mayor edad, menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas por osteoporosis (8).

En 1994 la OMS reconoció a la Densitometría ósea como un método diagnóstico útil para medir la densidad ósea y evaluar el riesgo de fractura. El riesgo de fractura aumenta de 1.5-2.5 veces por cada desviación estándar (DE) por debajo de la densidad ósea promedio de la población joven (20-40 años) en que se alcanza la máxima densidad ósea sana del mismo sexo (9).

La densidad mineral ósea en la mujer alcanza su pico máximo cuando se encuentra próxima a los 20 años de edad, y en condiciones normales, se mantiene relativamente constante aproximadamente hasta los 50 años, edad en la que, por lo general se presenta la menopausia (10).



Criterios Diagnósticos

La OMS recomienda la valoración e interpretación de los cambios en el metabolismo óseo comparando la DMO de una mujer en particular con la distribución de poblaciones de referencia (mujeres jóvenes) a esta evaluación se le conoce como "puntaje de T" (15).

De esta manera, se considera *normal* cuando los valores se ubican entre la media+1 y -0.99 desviación estándar (DE) *osteopenia* entre la media y -1 y -2.49 DE y *osteoporosis* en los casos menores a la media -2.5 DE. Estos criterios representan una valoración estática de cómo se encuentra la DMO y que define la normalidad en términos estadísticos (15,16).

En la práctica diaria es aceptable un error de precisión de hasta 2% en la densitometría, por lo que para comparar dos estudios en una misma paciente, se requiere encontrar variaciones de 2-4% para establecer que se han producido cambios en la masa ósea (17).

Marcadores Bioquímicos

El remodelamiento óseo es un proceso que se lleva a cabo a lo largo de toda la vida, se considera el método dominante por el cual, el hueso es reemplazado en el esqueleto adulto. Este proceso se da en la superficie ósea y es más frecuente en el hueso trabecular, en donde se lleva a cabo el 80% del metabolismo óseo (18).

El metabolismo óseo se caracteriza por dos actividades celulares opuestas, pero acopladas en tiempo y espacio, es una secuencia de eventos dentro de la unidad de remodelamiento que son la formación dada por los *osteoblastos* y la degradación o resorción por los *osteoclastos* (19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En la osteoporosis existe un desbalance entre la resorción y la formación y un aumento en la frecuencia de la activación celular, la cual es responsable del incremento en el remodelamiento óseo que sucede después de la menopausia.

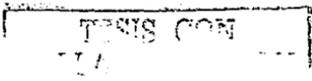
Los marcadores bioquímicos pueden considerarse como imágenes globales del remodelamiento óseo, son más representativos de los procesos de formación y resorción en el hueso trabecular (20).

Los marcadores bioquímicos se pueden clasificar en dos maneras; en primer lugar pueden ser enzimas indispensables en los procesos de formación u resorción de hueso o productos derivados de los procesos de formación y resorción ósea que aparecen en suero u orina.

La valoración dinámica del metabolismo óseo incluye la medición de la formación y pérdida de hueso. Para evaluar la formación se utilizan tanto la fosfatasa alcalina ósea (FAO), y la osteocalcina (OC). Para determinar la destrucción ósea se determina la relación de deoxipiridolina (OXI) con creatinina urinaria (21,22).

Estos tres marcadores de remodelado óseo determinan el estado síntesis/ destrucción de las moléculas de colágena en todo el cuerpo, las cuales se consideran que tienen una relativa especificidad para medir el remodelado óseo(22).

De esta forma, se dice que existe mayor actividad ósea si más de uno de estos marcadores se encuentran elevados. La prueba se considera positiva cuando los valores se encuentran una desviación estándar arriba de la media (23).



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Cuando los marcadores se encuentran alterados, se establece que las pacientes son perdedoras rápidas de masa ósea, es decir, que presentan una pérdida de DMO superior al 3.5% por año y, por lo tanto, presentan un riesgo de padecer osteoporosis en el futuro (21,24).

Diversos autores han informado que no necesariamente existe relación entre los MRO y el grado de descalcificación. Por esta razón, se considera que para establecer el pronóstico y manejo de las mujeres -en lo que a salud ósea se refiere se deben considerar en forma independiente los indicadores de MRO y los resultados de la densitometría (21,22,25).

Los MRO tienen un coeficiente de variación del 5-13%, cambios esperados por el ciclo circadiano del cortisol y otras hormonas que intervienen en el metabolismo óseo. Se espera como respuesta a la terapéutica una disminución del 30% con respecto a su basal entre los 3-6 meses (23).

La combinación de los MRO con la DMO (DEXA) puede identificar de una manera más precisa el riesgo de una fractura a futuro que por DEXA solamente. La correlación de los marcadores óseos se encuentra con la edad de la mujer y al corregirse con la edad existe una alta afinidad con la DMO.

Deficiencia de Estrógenos impacto en hueso

Después de la menopausia, cuando los ovarios cesan la producción de estrógenos, el estradiol no es más un factor endocrino, se produce en sitios extragonadales en donde actúa como un factor parácrino o autocrino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Estos sitios incluyen el tejido adiposo del mesenquima, osteoblastos y condrocitos óseos, el endotelio vascular y las células del músculo liso aórtico, y numerosos sitios en el cerebro.

Estos niveles circulantes de estrógenos en mujeres posmenopáusicas no conducen la acción estrogénica, pero reflejan la disminución en la circulación para los tejidos periféricos en los cuales el estradiol es producido. Por ejemplo, en la mujer posmenopáusica la disminución del estradiol circulante se asocia con un gran riesgo de fractura (26).

La interpretación refleja que los estrógenos son producidos en un sitio (grasa periférica) son llevados a otro sitio (especialmente los huesos y esto conduce al concepto que una dosis de reemplazo baja de estrógenos se requiere para prevenir la pérdida ósea (27,28).

Dentro de las acciones directa de los estrógenos sobre el osteoclasto se ha podido demostrar una inhibición de la resorción ósea, actuando a diversos niveles del proceso, entre las cuales se encuentran la inhibición de algunas de las enzimas necesarias para la resorción ósea, tales como la catepsina B, catepsina D.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

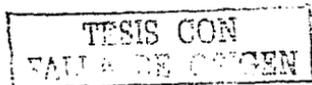
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Se ha demostrado también un mecanismo autócrino en la regulación de la resorción ósea por estrógenos, aparentemente a través de un aumento en la síntesis osteoclásticas de factor de necrosis tumoral β (β -TNF) que disminuye la resorción, además remodelar el balance entre las diferentes formas de este factor, confirmando que los estrógenos disminuyen la vida del osteoclasto. fig 1 (4,6).

Posterior a la menopausia la velocidad del remodelamiento óseo cambia. Este hecho puede ser explicado por que las hormonas sexuales intervienen en la formación de osteoblastos y osteoclastos en la médula a través de regular la producción de citosina, como la Interleucina-6 (IL-6) la cual aumenta en la deficiencia hormonal, así como el número de receptores celulares y cuyo efecto es estimular la osteoclastogénesis, promoviendo así la resorción ósea. fig. 2 (4).

Paralelamente a esto se incrementa la osteoblastogénesis en respuesta al aumento de IL-6 pero esta función se ve superada por la pérdida ósea, que es más rápida que la formación (4).

Los estrógenos también suprimen el factor de necrosis tumoral (FNT) y el factor estimulante de la formación de macrófagos (M-CSF). Su disminución favorece la osteoclastogénesis y aumenta la sensibilidad de los osteoclastos a la IL-1. fig 1 (6).



Los estrógenos actúan sobre los osteoclastos maduros y promueven su apoptosis (muerte programada) por lo que el hipoestrogenismo lleva a prolongar su vida media y por lo tanto, una mayor duración de su función de reabsorción. Este efecto parece estar mediado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (5).

En contraste con esto, los estrógenos al igual que los andrógenos tienen efectos anti-apoptóticos sobre los osteoblastos, en consecuencia, su deficiencia acorta su vida media y el número osteocitos. En la mujer posmenopáusica la disminución de la Testosterona libre está asociada con el incremento en el riesgo de fractura de cadera y columna vertebral, indicando que el estradiol circulante es un reflejo de los precursores disponibles y la gran capacidad de los tejidos periféricos así como del tejido óseo para aromatizar éstos a estrógenos (5).

La implicación clínica es más bien que la exposición de todos los tejidos a niveles altos innecesarios de estrógenos, la terapia hormonal puede incluir sustratos para síntesis de estrógenos como es la DHEA y la T en orden para prevenir o tratar la osteoporosis (5, 29).

Consistente con esta hipótesis el tratamiento con DHEA incrementa la densidad mineral ósea, y el uso parenteral de la T incrementa también la densidad mineral ósea de múltiples sitios comparada a la terapia estrogénica sola (5,30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SÍNDROME METABÓLICO

El elevado riesgo de patología cardiovascular en mujeres en etapa de Climaterio con Síndrome Metabólico es debido en gran parte a la disminución de los estrógenos endógenos y a la resistencia a la Insulina, que ocasionan alteraciones en el metabolismo de los Carbohidratos y Lípidos (31).

El mejor beneficio en el manejo de estas mujeres es el reconocimiento y prevención del riesgo cardiovascular, teniendo presente que las alteraciones bioquímicas del Síndrome Metabólico se presentan desde años antes de la menopausia (32).

El manejo de la paciente en etapa climaterica con Síndrome metabólico debe iniciarse con la búsqueda de factores de riesgo: tales como desnutrición in útero, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, presencia de obesidad central, dislipidemias, hipertensión (33).

El Síndrome Metabólico comprende un amplio espectro de pacientes, que van desde la etapa reproductiva, hasta la no reproductiva. Tiene especial importancia en la identificación de factores de riesgo para enfermedad coronaria (31).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El síndrome metabólico tiene sus orígenes desde la vida fetal, en donde se ha encontrado una relación estrecha con la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que esta resistencia pudiera estar determinada genéticamente, teniendo su máxima expresión durante la vida adulta (34).

Existe la hipótesis de que el factor desencadenante del síndrome metabólico se encuentra en la desnutrición in útero durante el periodo de desarrollo los periodos sensibles causan una respuesta por el feto resultando en un metabolismo alterado programado; el bajo peso al nacimiento presume indicar subnutrición in útero y pone en riesgo a la persona de desarrollar aberraciones metabólicas que desencadenarían síndrome metabólico (34).

Etiología

Aunque la etiología no se conoce del todo, diversos autores piensan que la fisiopatología está relacionada con un incremento en la obesidad visceral y resistencia a la insulina (32,35).

Criterios Diagnósticos

Los factores característicos del síndrome metabólico son: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia a la insulina (con o sin intolerancia a la glucosa), y estados protrombóticos e inflamatorios (35).

Se estima que afecta aproximadamente del 20 al 30% de la población adulta y la prevalencia parece incrementarse con el incremento de la población obesa y sedentaria asociados al estilo de vida (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En la posmenopausia el riesgo de desarrollar síndrome metabólico incrementa en el 60% ajustados a variables como la edad, índice de masa corporal (IMC) y la inactividad física. fig. 3 (33, 35, 37)

<u>PATOLOGIA CLINICA DEL CLIMATERIO</u>			
			
IMC >30 Gluc >110 TA 130-85 Triglic >150 Cintura + 8 HDL <50	IMC <25 Sedentaria FC < 80 Constipacion Cin/cad <9 Dieta sin Calcio	IMC 20-25 Normoglucemia Normotenso Lipidos ok Ejercicio Dieta	IMC < 20 Sedentaria No Sol Gastritis Dieta hipocalorica
20% S. Metabolico	50% Osteopenia	30% Sanas	10% Osteoporosis Desnutrición

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Los criterios diagnósticos fueron definidos por la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) en el año 2001, propuso los criterios diagnósticos actuales en donde se requiere la presencia de 3 ó más de los 5 parámetros propuestos (36).

CINTURA	
	>102 cm
Hombres	
Mujeres	> 88 cm.
Triglicéridos	>= 150 mg/dL
HDL	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
Presión arterial	>= 130/85 mm-Hg
Glucosa en ayuno	>= 110 mg/dL

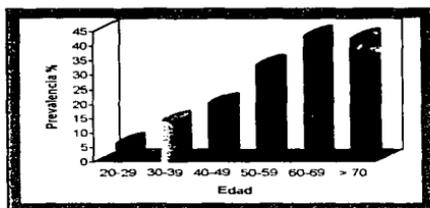
Prevalencia

Esté síndrome es la endocrinopatía más frecuente con una prevalencia en la edad adulta del 20% 30 %, sin embargo, se incrementa posterior a la menopausia debido a la disminución de la producción de estrógenos endógenos considerados como cardioprotectores, de ésta manera se explica el incremento de enfermedades cardiovasculares después de la menopausia (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

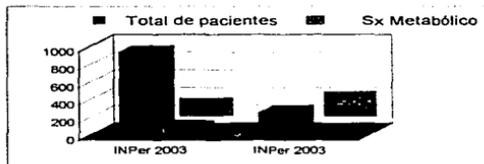
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Wamala y cols. en un estudio realizado para determinar el efecto del nivel educacional de las mujeres con síndrome metabólico aplicando los criterios de la organización mundial de la salud (OMS), encontró una prevalencia del 12% del total de la población estudiada y de esta el 30% de las mujeres menopáusicas 70% posmenopáusicas. fig 4 (38).



Prevalencia para la edad del síndrome metabólico en 45-49 mujeres adultas mayores de 20 años.

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) aplicando los criterios ATP III en 2 estudios diferentes se encontró una prevalencia del 26.4% y del 25.9% respectivamente en la población de mujeres en transición menopausica, documentada con niveles de FSH > 40 mu/ml, estradiol < de 40 pg/ml. fig.5 (39,40).



Prevalencia del síndrome metabólico en el Departamento de Climatario del INPer, en dos estudios del 2003 *

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La resistencia a la insulina clásica (síndrome X) incluye cantidades elevadas de tejido adiposo visceral, ácidos grasos plasmáticos y triglicéridos elevados, con reducción en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)(33,41).

Fisiopatología

El aumento en la cantidad de tejido adiposo visceral, que es más susceptible a la lipólisis, aumenta la concentración de ácidos grasos en la circulación; éste exceso disminuye la utilización de glucosa en el músculo e incrementa la producción hepática de glucosa. El exceso de ácidos grasos en la circulación porta inhibe la extracción y el aclaración de la insulina por el hígado; por ende hiperinsulinemia (41,42).

La relación entre la anomalía de la función de los adipositos y el síndrome metabólico esta pobremente definida. Se desconoce que anomalías del metabolismo de los adipositos este causalmente implicada en la patogénesis del síndrome metabólico o que anomalía del metabolismo de los adipositos ocurre como consecuencia del desarrollo de este síndrome (33).

El aumento del depósito graso específico y la variación regional en el metabolismo de los adipositos puede por consiguiente contribuir a las complicaciones metabólicas de la obesidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

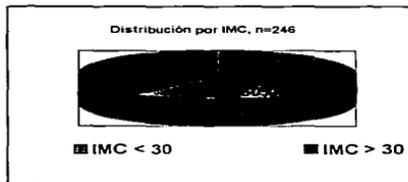
Morbilidad

Un número de estudios poblacionales de tipo observacional y prospectivo sugiere que la obesidad central (abdominal) más que la obesidad periférica tiene una fuerte asociación con complicaciones de índole metabólico.

Se estima que el 25% de las personas obesas tienen resistencia a la insulina.

Asociación con otros cambios metabólicos

En un estudio en el INPER (Dr. Espino), observó en 246 pacientes con síndrome metabólico que el 40% de ellas presentaba un índice de masa corporal hasta 29.9kg/m², mientras que el 60% de la población estudiada presentaba un IMC mayor a 30 kg/m², concluyendo que la obesidad se presenta en un porcentaje mayor que en la población climatérica general. fig.6 (39).



Porcentaje de pacientes de acuerdo al índice de masa corporal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El aumento de la grasa abdominal está asociado al incremento de la resistencia a la insulina, niveles de ácidos grasos libres y disminución de la adiponectina. Estos factores contribuyen al incremento de la secreción de la apolipoproteína B (apo B) que produce hipertrigliceridemia e incrementa la actividad de la lipasa pancreática resultando en el predominio de las partículas LDL de muy baja densidad y en la reducción de partículas HDL (31, 43).

Un patrón similar de anomalías lipídicas que surgen con la menopausia. A partir del climaterio se observa una redistribución de la masa corporal con un incremento de la grasa abdominal. Los individuos que acumulen este exceso de grasa abdominal tienen un aumento marcado en la incidencia del síndrome metabólico (43).

Durante los primeros 3 años de la menopausia, la pérdida de masa magra es alrededor del 4%; estos cambios en la composición corporal incrementan el riesgo de desarrollar serios problemas de salud a largo plazo, especialmente osteoporosis y enfermedad cardiovascular (44,45).

La masa magra corporal se encuentra íntimamente relacionada con la densidad mineral ósea y los cambios en densidad están correlacionados con los cambios en el tejido graso de la mujer sana (46).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de Síndrome metabólico en el climaterio del 23 % amerita definir si tiene un impacto diferente en el metabolismo óseo y si requiere medidas terapéuticas independientes del climaterio.

HIPÓTESIS

El Síndrome Metabólico no interfiere con la respuesta en la densidad mineral ósea secundaria a la terapia de reemplazo hormonal.

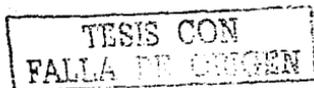
OBJETIVO

Objetivo primario:

Describir los cambios en la Densidad Mineral Ósea y en los marcadores de remodelado óseo en las pacientes con Síndrome Metabólico posterior a la terapia hormonal de reemplazo.

Objetivo secundario:

Describir los cambios en la composición corporal, en el Índice de masa corporal, Colesterol total y Lipoproteínas de baja densidad, en el puntaje de T en respuesta a la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con Síndrome Metabólico.



METODOLOGIA

MATERIAL-METODO

De la cohorte dinámica de pacientes con climaterio temprano (45-60 años), del Instituto Nacional de Perinatología. Se diseñó un estudio de casos y controles (relación 1:2), seleccionando a mujeres con síndrome metabólico (casos) y mujeres sin esta condición (controles). Evaluando el efecto de la intervención con terapia hormonal de reemplazo y suplementos de calcio sobre los resultados de densitometría ósea, marcadores de remodelado y somatometría, durante un período de 2 años.

Se utilizaron dos equipos de Densitometría, uno de ellos para el estudio basal y el segundo para el estudio final. El primer equipo fue un Norland XR26 de primera generación y el segundo un equipo Lunar Prodigy de segunda generación. La diferencia que se presenta entre estos dos equipos radica en su sensibilidad para la cuantificación de la densidad ósea, es por ello que existe en la literatura formula de conversión de un equipo a otro, la cual utilizamos para homogenizar los resultados. Basado en este cambio que fue del 2-12% se reanalaron los puntajes de T del estudio basal y los gr/cm² para realizar el análisis.

Se dividieron a las pacientes en dos grupos según los criterios del ATPIII, el primer grupo o casos, se refiere a las mujeres que cumplieron con tres o más de estos criterios, para definirse como Síndrome Metabólico. El segundo grupo de mujeres (control), se definió a las que cumplan con dos o menos criterios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

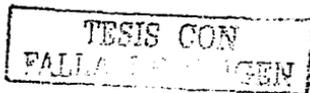
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

La intervención con la terapia hormonal de reemplazo se basó en los criterios de la OMS de Densidad Ósea: aquellas pacientes con un puntaje de T hasta -2.49 recibieron terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), y quienes tuvieron el puntaje de T -2.5 se agregó a la TRH un bisfosfonato. Todas ellas tuvieron suplemento de Calcio y Vitamina D. La adherencia al tratamiento se controló exclusivamente por referencia de la paciente.

El análisis descriptivo de las variables independientes compara a las dos poblaciones en donde la única diferencia es el Índice de Masa Corporal (29.8 vs. 26.4 kg/m²)

El análisis se efectuó comparando los resultados de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de remodelado óseo (MRO) entre ambos grupos al inicio y al final del estudio. Comparar en forma longitudinal (antes-después), los valores en la DMO y MRO en cada grupo. Analizar los cambios longitudinales (antes y después) en las pruebas bioquímicas (colesterol y lipoproteínas) y somatometría, al final del estudio. Para estos tres análisis se utiliza la prueba de t y comparación de medias.

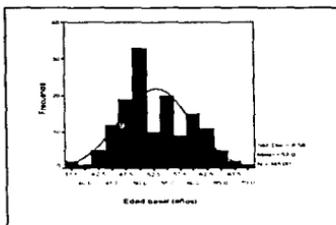
Este análisis se realizó con el programa estadístico del SPSS 10.0



RESULTADOS

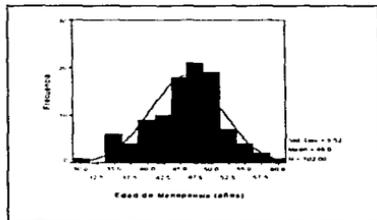
Las 145 pacientes fueron divididas en dos grupos; El grupo de casos o con Síndrome Metabólico (n= 47) y el grupo control (n= 98) Las edades de las pacientes fue para cada grupo 52 +/- 6.4años y de 53.4 +/- 6.6 años (p= ns) Grafica 1 Tabla 1.

GRAFICA 1. Edad de las pacientes grupo global.
n = 145



La edad de presentación de la menopausia fue 45.3+/-4.9 y 46.3 +/-4.8 años (p=ns) para cada grupo respectivamente. De está forma para la mayoría de las pacientes habla transcurrido un periodo de 7 años de hipoestrogenismo. Grafica 2 Tabla 1.

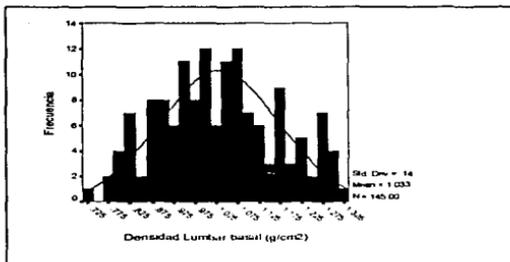
Grafica 2. Menopausia de las pacientes del grupo global. n = 145



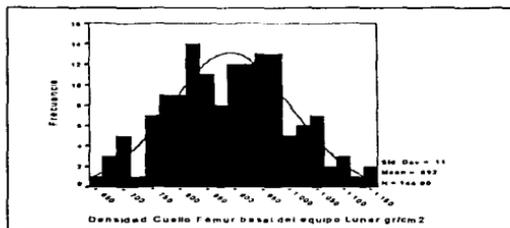
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

La densidad mineral ósea expresada en gr/cm2 es de 1.1 en columna lumbar para ambos grupos ($p= ns$), Grafica 3. Para la densidad ósea en cuello de fémur fue de 0.920 vs. 0.87 ($p= 0.02$), teniendo el grupo control menor densidad mineral ósea en cuello de fémur. Grafica 4

Grafica.3. Densidad ósea en la población global.
n= 145



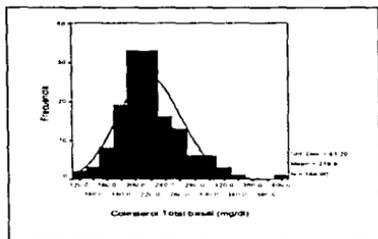
Grafica.4 . Densidad ósea en la población global
n= 145



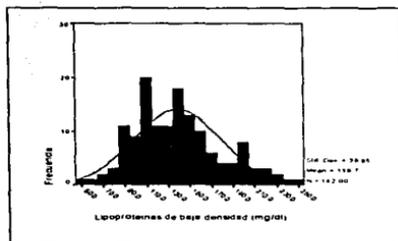
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En las dos variables bioquímicas que no son criterio de diagnóstico para el Síndrome Metabólico como son el Colesterol total y las Lipoproteínas de baja densidad, los valores básales fueron de 211 vs. 222 mg/dl para el colesterol total ($p = ns$) Grafica 5 y la LDL de 143 vs. 141 mg/dl ($p = ns$) Grafica 6 Tabla 1.

Grafica 5. Colesterol total en la población global n = 145

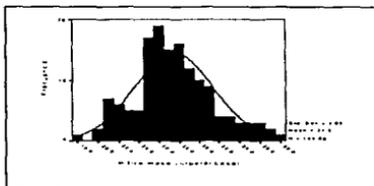


Grafica 6. Lipoproteínas de baja densidad en la población n = 145



La somatometría se analiza para ambos grupos en el periodo inicial y describimos el Índice de masa corporal (P/T2) siendo de 29.8 vs. 26.4 kg/m² ($p = 0.001$). Dado que la cintura mayor a 0.88 cm es uno de los criterios del ATPIII es evidente la diferencia entre ambos grupos en que existe mayor sobrepeso en pacientes con Síndrome Metabólico. Grafica 7.

Grafica 7. Índice de Masa Corporal en la población general. n = 145



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Tabla 1. Comparación de las variables básicas en ambos grupos con Síndrome metabólico y grupo control. n = 145

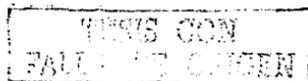
VARIABLE	Sx.METABOLICO	CONTROL	VALOR p
EDAD (años)	52 +/- 6,4	53,4 +/-6,6	0,229
EDAD(Menopausia)	45,3 +/- 4,9	46,3 +/- 5,8	0,421
DMO FEMUR (gr./cm2)	0,92 +/- 0,11	0,87 +/-0,11	0,026
DMO LUMBAR (gr./cm22)	1,1 +/- 0,14	1,1 +/- 0,13	0,064
IMC kg/m2	29,8 +/- 3,3	26,4 +/- 3,8	0,001
COLESTEROL (mg/dl)	211,1 +/- 48,5	222,4 +/- 40	0,140

Prueba de t Student $p < 0,05$.
Promedio +/- desviación Estándar.

Se realiza un segundo análisis comparando los dos grupos al final del tratamiento, en el cual la edad fue de 55,1 vs. 55,7 ($p = ns$) destacando solo la diferencia de 2 años que duro el estudio.

Para la densidad mineral ósea para cuello de fémur fue respectivamente para cada subgrupo de 0,93 vs. 0,89 gr./cm² ($p=0,03$) representando una respuesta mayor al tratamiento para las pacientes con Síndrome Metabólico. En la densidad de columna lumbar fue de 1,06 vs.1,01 gr/cm² ($p = 0,05$) con una diferencia limitiforme a favor del Síndrome Metabólico, si comparamos los resultados de la columna lumbar en la Tabla 1-2 la tendencia fue hacia tener una perdida entre la densitometria basal y final en ambos grupos. En cuanto al Índice de masa corporal entre ambos grupos fue de 30,7 vs. 26,7($p=0,01$)Tabla 2.

Encontrándose una diferencia significativa con un mayor incremento en las pacientes con Síndrome Metabólico de aquellas del grupo control que no presentaron incremento en el índice de masa corporal en los 2 años de estudio. Está diferencia queda clara entre la Tabla 1-2 en que el IMC subió de 29,8 hasta 30,7



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Tabla 2. Comparación de los grupos después de dos años de tratamiento del climaterio. n= 145

VARIABLE	Sx.METABOLICO	CONTROL	VALOR p
EDAD (años)	55.19 +/- 6.47	55.79 +/- 6.66	0.612
EDAD(Menopausia)	45.38 +/- 4.95	46.33 +/- 5.78	0.421
DMO FEMUR (gr./cm2)	0.93 +/- 0.11	0.89 +/- 0.1	0.036
DMO LUMBAR (gr./cm22)	1.06 +/- 0.15	1.01 +/- 0.14	0.054
IMC kg/m2	30.75 +/- 3.28	26.76 +/- 4.08	0.001

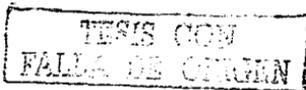
Prueba de t Student $p < 0.05$.
Promedio +/- desviación Estándar.

El tercer análisis de los marcadores de remodelado óseo al inicio del estudio comparando ambos grupos encontramos a la FAO, Osteocalcina y Deoxipiridolina con valores dentro del rango normal, por debajo de la percentila 75, lo que la describe como perdedoras lentas de la densidad mineral ósea; sin embargo entre ambos grupos encontramos los promedios de FAO y Deoxipiridolina en valores más elevados que el grupo control está diferencia solo es significativa para la FAO de 29.7 vs. 25.4 u/l ($p = 0.02$) Para la Deoxipiridolina el resultado fue 7.4 vs. 5.9 nmol/mmol ($p = ns$) y para la Osteocalcina los promedios fueron similares de 5.2 vs. 5.3 ng/ml. Tabla 3

Tabla 3. Valores basales de los marcadores de remodelado óseo en los dos grupos. n = 145

VARIABLE	Sx METABOLICO	CONTROL	VALOR p
FAO (u/L)	29.76 +/-11.9	25.41 +/-9.35	0.021
OSTEOCALCINA (ng/ml)	5.22 +/-2.23	5.33 +/- 2.0	0.789
DEOXYPIRIDOLINA (nmol/mmol)	7.44 +/- 4.38	5.92 +/-2.67	0.13

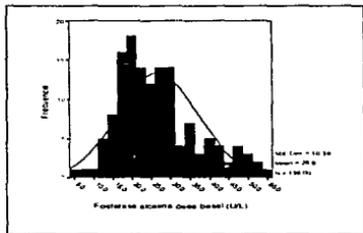
Prueba de t Student $p < 0.05$.
Promedio +/- desviación Estándar.



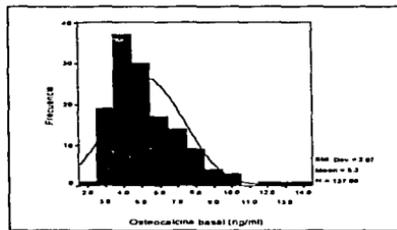
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En el grupo global incluyendo a las pacientes con Síndrome Metabólico y grupo control los marcadores de remodelado óseo con los que se define la condición del estado metabólico óseo de rápidas o lentas para definir el pronóstico de perder 2% o hasta 5% de hueso respectivamente; también tiene una segunda utilidad para valorar el tratamiento escogido al estabilizar el metabolismo del hueso, lo que se interpreta por una disminución del 30% con respecto al valor basal confirmándose de esta forma que tanto la formación y destrucción del hueso se ha estabilizado.

En las graficas 8,9,10, se presenta la distribución de los marcadores de remodelado óseo en la población global; con un promedio de 26.8 ± 10.38 u/l para la FAO, la Osteocalcina con un promedio de 5.3 ± 2.07 ng/ml y la Deoxipiridolina con un promedio de 6.4 ± 6.38 nmol/mmol.



Grafica 8. Valores de la Fosfatasa Alcalina ósea en la población global.
n = 145

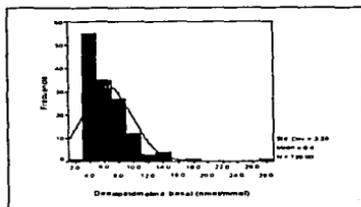


Grafica 9. Valores de la Osteocalcina Básales en la población global.
n = 145

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Gráfica 10. Valores de Deoxipiridolina básicas población global. n = 145



En el cuarto análisis se describe los valores de los marcadores de remodelado óseo hacia el final del tratamiento con un incremento en la FAO de 32.2 vs. 25.4u/l ($p = 0.001$) un incremento de la Deoxipiridolina de 7.1 vs. 5.6 nmol/mmol con una $p = ns$. La Osteocalcina se encontró con valores similares en ambas grupos.

Al comparar los resultados de la Tabla 4 con la Tabla 3, encontramos un incremento en la FAO y en la Osteocalcina inverso a la respuesta esperada, la cual era disminuir en al menos 30% de su valor basal.

Tabla 4. Comparación de los grupos en los marcadores de remodelado óseo después de dos años de tratamiento. n = 145

VARIABLE	Sx METABÓLICO	CONTROL	VALOR p
FAO (u/L)	32.23 +/- 9.2	25.41 +/- 8.8	0.001
OSTEOCALCINA (ng/ml)	5.37 +/- 2.58	5.65 +/- 3.24	0.660
DEOXYPIRIDOLINA (nmol/mmol)	7.10 +/- 5.63	5.63 +/- 2.54	0.061

Prueba de t Student $p < 0.05$.
Promedio +/- desviación Estándar.

1995 CON
 FALLA DE CALCIUM

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

El quinto análisis que realizamos fue para determinar los cambios en cada subgrupo individualmente. En el Síndrome Metabólico encontramos un cambio significativo en el "puntaje de T" de columna lumbar (L2-L4) que después de dos años de tratamiento mejoro de -1.43 a -1.17 ($p= 0.038$) con una ganancia significativa de 3%. En cuanto al puntaje de T a nivel de cuello de fémur posterior a los dos años de tratamiento esté presento una ligera mejoría de -1.21 a -1.17 con un valor de p no significativo ($p= 0.767$)

En el cuello de fémur en la densidad mineral ósea encontramos una ganancia significativa de 0.85 grms/cm² vs. 0.93 grms/cm² ($p= 0.001$) lo que corresponde a una ganancia de 8%. La densidad lumbar no mostró variaciones quedando 1.06 gr./cm² ($p=ns$).

Con respecto a los marcadores de remodelado óseo la FAO de 30.8 vs. 32.3 u/l con una $p= 0.02$. La Osteocalcina se mantuvo en 5.5 vs. 5.5 ng/dl ($p= ns$). La Deoxipiridolina 7.2 vs. 7.1 nmol/mmol ($p= ns$)

**No se encontró el 30% de disminución en los marcadores de remodelado óseo, lo que puede interpretarse como una mala adherencia terapéutica o que el impacto de la terapia en el climaterio durante estos dos años no tuvo el efecto que se esperaba por ser pacientes con Síndrome Metabólico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Tabla 5. Comparación basal y final al tratamiento del subgrupo del Síndrome Metabólico. n = 47

ESTUDIO	BASAL		FINAL		VALOR p
	Promedio	DE	Promedio	DE	
Lumbar gr./cm2	1.06	0.14	1.06	1.4	0.574
Fémur gr./cm2	0.85	0.11	0.93	0.12	0.001
FAO u/l	30.8	11.6	32.3	9.3	0.271
Osteocalcina ng/ml	5.53	2.5	5.5	2.6	0.917
Deoxipiridolina nmol/mmol	7.28	4.9	7.1	2.4	0.83

Prueba de t Student $p < 0.05$.
Promedio +/- desviación Estándar (DE).

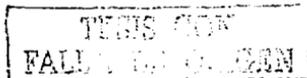
En el subgrupo de pacientes control encontramos una ganancia significativa del "Puntaje de T" lumbar entre el estudio basal y final después de dos años de tratamiento entre -1.67 vs. -1.49 del puntaje de T, con una ganancia del 2% ($p=0.07$) Para el cuello de fémur encontramos una ganancia en la densidad mineral ósea de $0.81\text{gr}/\text{cm}^2$ vs. $0.89\text{gr}/\text{cm}^2$ con una ganancia del 8% ($p = 0.01$)

En los marcadores de remodelado óseo no se presentó ningún cambios significativo, los valores se mantuvieron similares al principio y posterior a 2 años de tratamiento. Para la FAO los promedios fueron de 25.39 vs. 25.3 u/l ($p = \text{ns}$), la Osteocalcina mantuvo sus promedios de 5.39 vs. 5.62 ng/ml ($p = \text{ns}$) La Deoxipiridolina los promedios fueron de 5.71 vs. 5.6 nmol/mmol ($p = \text{ns}$).Tabla 6.

Tabla 6. Comparación basal y final al tratamiento del subgrupo control. n=98

ESTUDIO	BASAL		FINAL		VALOR p	
	Puntaje T	Promedio	DE	Promedio		DE
Lumbar		-1.67	0.87	-1.49	1.16	0.007
Fémur		-1.52	1.1	-1.49	1.2	0.683
FAO		25.39	9.32	25.3	8.8	0.931
Osteocalcina		5.39	2.1	5.62	3.3	0.612
Deoxipiridolina		5.71	2.33	5.6	2.6	0.748

Prueba de t Student $p < 0.05$.
Promedio +/- desviación Estándar (DE).



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

Como sexto análisis utilizando los criterios de la OMS basados en el "Puntaje de T" para diagnosticar el estado de salud ósea, se realiza un análisis considerando el número de pacientes y porcentaje del total que tienen hueso normal, osteopenia y osteoporosis; estos criterios se aplicaron individualmente en columna lumbar y de cuello de fémur en su diagnóstico inicial al estudio y final después del tratamiento, para encontrar la distribución de las pacientes en cada uno de los grupos y apreciar si hubo diferencias entre ambos, en aquellas pacientes que ganaron para columna lumbar 3% y para cuello de fémur 8%; si está ganancia implicaba un cambio en el diagnóstico de osteoporosis a osteopenia, para esto se utilizó la prueba de χ^2 , que no mostró significancia.

Tabla 7. Criterios de clasificación para Osteoporosis en pacientes climatericas con Sx Metabólico. (n= 145)
OMS-1994.

VARIABLE	Sx. METABOLICO	CONTROL	VALOR p
T LUMBAR basal			
H. Normal	18 (12.4%)	32 (22.1%)	0.294
Osteopenia	22 (18.2%)	40 (27.6%)	
Osteoporosis	7 (4.8%)	26 (17.9%)	
TLUMBAR final			
H. Normal	19 (13.2%)	30 (20.8%)	0.648
Osteopenia	22 (15.3%)	48 (33.3%)	
Osteoporosis	6 (4.2%)	19 (13.2%)	
T CUELLO basal			
H. Normal	31 (21.5%)	54 (37.5%)	0.354
Osteopenia	13 (9%)	39 (27.1%)	
Osteoporosis	3 (1.4%)	5 (3.5%)	
T CUELLO final			
H. Normal	31 (21.5%)	54 (37.5%)	0.648
Osteopenia	13 (9%)	39 (27.1%)	
Osteoporosis	3 (1.4%)	5 (3.5%)	

Prueba de χ^2 , $p < 0.05$

TESIS CON
FALLA DE REVISIÓN

DISCUSIÓN

El estudio longitudinal de las 145 pacientes en la etapa de climaterio con un promedio de 53 años de edad y de haber presentado su menopausia con un promedio de 47 años, en los que habían transcurrido 7 años de hipoestrogenismo, a quines se les prescribió la terapia del climaterio que incluyó terapia de reemplazo hormonal, con estrógenos y asociada con progestina en quines tenían útero, y a todas ellas con suplemento de calcio y vitamina D, de acuerdo a los criterios de la OMS se les asocio bibosfonato al 17% de ellas quienes tuvieron el diagnóstico de Osteoporosis.

El estudio tuvo una duración de dos años promedio y realizamos 5 tipos de análisis de sus variables de acuerdo a dos grupos; el primero de ellos con Síndrome Metabólico en el que se incluyeron 47 pacientes y en un segundo subgrupo de 98 pacientes.

El análisis comparativo de los dos grupos mostró una diferencia en el índice de masa corporal siendo significativa de 29 vs. 26 kg/m² para el grupo de Síndrome Metabólico quien caracteriza a pacientes con mayor sobrepeso, este grupo de pacientes fue seleccionado por tres de los cinco criterios propuestos por la ATP III publicados en el 2001.

Las diferencias que encontramos en el análisis comparativo de ambos grupos fueron en la densidad mineral ósea de cuello de fémur, desde el estudio basal en que las pacientes con Síndrome Metabólico tuvieron un promedio de 0.929 gr/cm² vs. 0.870 gr/cm².

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En cuanto a su condición metabólica ósea de acuerdo a los marcadores de remodelado óseo existió una diferencia significativa para la Fosfatasa Alcalina Ósea de 29.7 vs. 25.4 u/l.

En el segundo análisis transversal al final del tratamiento entre ambos grupos persistió la diferencia significativa en el cuello de fémur de 0.930 vs. 0.890 gr/cm². En los marcadores de remodelado óseo la misma diferencia a final del tratamiento de 32.2 vs. 35.4 u/l. No existió diferencia en el análisis transversal tanto al inicio como al final de los dos años de tratamiento para la columna lumbar ni para Osteocalcina, ni Deoxipiridolina.

En el tercer análisis que realizamos longitudinal comparando a las pacientes antes y al final de los dos años de tratamiento en cada uno de los grupos de forma individual encontramos una ganancia tan solo del 2% en la columna lumbar y cuello de fémur para las pacientes con Síndrome Metabólico. Estas diferencias fueron respectivamente para columna lumbar de -1.43 a -1.17 en el " puntaje de T" y en el cuello de fémur de +0.87 a +0.93. En los marcadores de remodelado óseo no encontramos ninguna diferencia.

En el cuarto análisis longitudinal para el subgrupo de pacientes control n=98 comparando sus variables basales y después de dos años de tratamiento se apreció una ganancia en el "Puntaje de T" de columna de -1.67 vs. -1.49. Para el cuello de fémur en la densidad mineral ósea con una ganancia mayor de 0.81 a 0.89 grms/cm², sin encontrar cambios en los marcadores de remodelado óseo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

En el quinto análisis consideramos la distribución de las pacientes considerando el diagnóstico de la OMS para clasificación de Osteoporosis, en el cual existen tres categorías; hueso normal, osteopenia, osteoporosis. En este análisis no encontramos ningún cambio significativo entre las categorías resultado de la poca ganancia que se encontró en la columna lumbar como en el cuello de fémur de ambos grupos; Síndrome Metabólico vs. Grupo control.

En las pacientes climatéricas con terapia encontramos una ganancia en la densidad mineral ósea que no fue diferente para las pacientes que tienen factores de riesgo cardiovascular seleccionadas a través de los criterios del ATP III. Es de destacar que aunque tuvieron los marcadores de remodelado óseo más elevados (síndrome metabólico) no representó un efecto negativo ya que a pesar de ello tuvieron ganancia en la densidad mineral ósea durante estos dos años.

No se encontró una disminución en los marcadores de remodelado óseo en el período de tiempo de tratamiento como se ha publicado, y que esto hubiera representado el efecto terapéutico de la terapia de reemplazo hormonal y de los bifosfonatos.

En el presente estudio la adherencia terapéutica no llevó un control específico y solo se basó en lo reportado verbalmente por las pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1.- Las pacientes con Síndrome Metabólico logran estabilizar la densidad mineral ósea, con la terapia del climaterio.
- 2.- Las pacientes con Síndrome Metabólico logran conservar su densidad mineral ósea con la terapia del climaterio.
- 3.- Existe diferencia en la densidad mineral ósea entre las pacientes con Síndrome Metabólico y las pacientes normales.
- 4.- La densidad mineral ósea en cuello de fémur es mayor en las pacientes con Síndrome Metabólico que en las pacientes climatéricas y en ambos grupos incrementa la densidad
- 5.- Los criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico no requiere medidas terapéuticas diferentes de pacientes climatéricas con respecto a la densidad mineral ósea.
- 6.- Los marcadores de remodelado óseo se encuentran elevados dentro del rango normal en las pacientes con Síndrome Metabólico comparadas con las pacientes climatéricas.
- 7.- No se encontró una disminución de los marcadores de remodelado óseo después de dos años de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

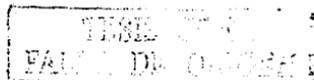
- 1.- American College of physicians. Guidelines for conseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. Ann Inter Med. 1992;117:1038-1041
- 2.- American College of Obstetricians and Gynecologists.Osteoporosis Educational Bulletin. Obstet Gynecol. 1998; 91(4): 1-9
- 3.-National Osteoporosis Foundation: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation.1998
- 4.-Pacifiri R. Estrogen, Cytokines and Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res.1996;11:1043-1051
- 5.-DeCherney A H, Lauren J. Current Ostetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. McGrawHill. 9 ed.2003:1018-1039
- 6.-Rosen CJ. The Pathophysiology and Treatment of postmenopausal Osteoporosis.And evidence-based approach to estrogen replacement therapy. Endocrinol Metab Clin North Am.1997; 26: 295-302
- 7.-American College of Obstetricians and Gynecologists. Carcinoma of the Endometrium. Thecnical Bulletin. Obstet Gynecol.1991; 72: 1-5
- 8.-American College of Obstetricians and Gynecologists.Hormone Replacement Therapy. Educational Bulletin. Obstet Gynecol.1998; 91(5): 1-9
- 9.-Black LJ, Sato M, Rowleys S, Magee DE, Williams B. Raloxifeno prevents Bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rat. J Clin Invest. 1994;93:63-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS
DE LA

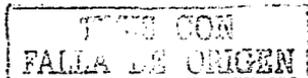
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

- 10.-Clifford J et al. Osteoporosis and Metabolic bone disease. *Clin Lab Med*; (9):489-502.
- 11.-Consejo Nacional de Población: Envejecimiento demográfico de México: Retos y perspectivas. 1ed, Talleres gráficos de México. México D.F. 1999; 17-22.
- 12.-Stomati M et al. Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1998; 29: 271-272.
- 13.-Kiebsak MG et al. Measurement precision of Body Composition Variables Using the Lunar DPX-L Densitometer. *J Clin Encrinol Metab*. 2000;3:35-41.
- 14.-The North American Menopause Society: Menopause Guide Book. Cleveland. 1998.
- 15.-Eastell R, Pharlay D, Pancer G, Dupin-RI, Simi C, Buffet A. Bone Markers. Biochemical and Clinical perspectives. UK. Martin Dunitz LTD, 1 ed. 2001: 49-65.
- 16.-Rivera-Espinosa G, Cordero Y, Ramos J, Marcano L. High Remodeling Turnover in Venezuelan Osteoporotic patients. *Osteoporos Int*. 2002; 13(suppl1):58.
- 17.-Hurd WW: Menopausia en: Ginecología de Novak. Berek SJ, Hillard AP, Addashi EY (Eds) 12 ed. Panamericana. México D.F. 1998:981-1014.
- 18.-García VA, Nava L, Malacara JM. La edad de la menopausia en la población urbana en la ciudad de León Gto. *Rev Invest Clin*. 1987; 39: 329-332.
- 19.-La rrea F, Villalpando I, Cravioto MC, Perez-Palacios G: Las funciones reproductoras de la mujer. En: Fisiología. Células, órganos y sistemas.Unidad IX. Reproducción. Ediciones científicas universitarias. 1 ed, UNAM, México DF. 1997:251-262.



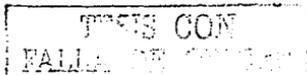
IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

- 20.-Liberman EH, Gerhard MD, Vehata A. Estrogen improves endothelium dependent flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Inter Med. 1994; 121: 936-941.
- 21.-Yoshimura N, Nakatsuka K, Nishizawa Y, Sacaka K, Hashimoto T. Biochemical Markers and Bone turn over and bone loss among men and women in a rural community in Japan; 1993-2000. The Taijii study. Osteoporos Int. 2002; 13(suppl 1):60.
- 22.-Balogh A, Bhattoa H, Bettembuk P. Osteoporosis Risk Profile and Bone Mineral Density among Postmenopausal Women in Hugarian region. JBMR. 1999;14 (suppl1): 508-509.
- 23.- Garnero p, Eastelle R, Delmas PD. High and Low Bone Turnover Classification of Postmenopausal Women by Biochemical Makers: Influence of the Day-to day variability. The impact study. Osteoporos Int. 2002; (supple1):13-52.
- 24.-Toth CI, Dumond JC., DiRomana S, KHeddoumi N, Cheval H, Body JJ. Comparative study of the Sensibility of Biochemical Markers of Bone Formation in patients with Osteopenia or Osteoporosis. Osteoporos Int. 2002; 13 (suppl 1):57.
- 25.- Panyakhmalerd K, Guthrie JR, Erbas B, Poon C, Ennerstein L, Eveling PR. Biochemical Hormonal and Genetics Determination of Transmenopausal Bone Loss differ according two Skeletal Site. Osteoporos Int. 2002; 13:98:322.
- 26.-Altkorn D, Vokes T. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. JAMA. 2001; 285 (11):1415-1417.
- 27.-Villareal T, Binder E, Schectman K, Yarasheski K, Korh W. Bone Mineral Density Response to estrogen Replacement in Frail elderly women. A Randomized controlled trial. JAMA. 2001; 286(7): 815-820.
- 28.-Greenspan S, Resnik N, Parker R. Combination Therapy with Hormone Replacement and Alendronate for prevention of bone loss in elderly women. A Rondonized controlled trial. JAMA. 2003; 289(19): 2525-2533.



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

- 29.- Levinson W, Altkorn D. Primary Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. JAMA.1998; 280(21): 1821-1822.
- 30.- Grady D, Cummings S. Postmenopausal Hormone Therapy for Prevention of Fractures: How Good is the Evidence ? JAMA.2001;285(22): 2909-2910.
- 31.-Carr, C. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003;8:2404-2411.
- 32.-Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for the Management of Cardiovascular disease. Circulation 2002;106:286-288.
- 33.-Stears AJ, Byrne CD. Adipocyte metabolism and the Metabolic Syndrome.Diabetes Obesity and Metabolism.2001; 3:129-142.
- 34.-Hattersley AT. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with Diabetes and Vascular disease. Lancet 1999 ;353. 1782-1792.
- 35.-Blomgarden Z. Obesity, Hypertension, and Insulin Resistance. Diabetes Care.2002; 25(11): 2088-2097.
- 36.-Ford E, Giles W,Dietz W. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults Findings from the third national health and nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287(3):356359.
- 37.-Bacha F, Saad R,Gungor N, Janosky J, Arslanian S. Obesity, Regional Fat Distribution and Syndrome X in Obese black versus White Adolescents Race Differential in Diabetogenic and Atherogenic Risk Factor. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(6):2534-2540.
- 38 - Wamala S, Lynch S, Hortein M. Education and the Metabolic Syndrome in women.Diabetes Care.1999;22: 1999-2003.



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HUESO

39.-Espino y Sosa S, Ortiz Luna G, Silvestri JR, Transición menopausica y síndrome metabólico, las modificaciones en el metabolismo de los lípidos posterior a la terapia de reemplazo hormonal. Tesis INPER 2002;1-53.

40.-Dabbah MJ, Aguilera PR, Silvestri JR, Gutiérrez A. Estudio transversal de las variables del síndrome metabólico. INPER-Depto climaterio.2003 Trabajo libre Congreso Ginecología-Obstetricia Mazatlán 2003.

41.-Brown M,Korvtkowski M, Zamuda J, McCole S, Moore G, Hagberg J. Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. Independent and Combined associations with hormone replacement, cardiovascular fitness, and body composition. Diabetes Care.2000;23: 1731-1736.

42.-Reubinoff B, Wurtman J, Rojanski N, Adler S, Schenker J,Brzezinski A. Effects of Hormone Replacement Therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. Fertil Steril. 1995;64:963-968.

43.- Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Síndrome. Endocrine Reviews.2000;21:697-738.

44.-Sies CK, Calles-Escandon, Brochu M, Butterfield M,Ashikaga T, Poehlman E.Relation fat distribution to Insulin sensitivity in postmenopausal women. Ferti Steril.2002;73:61-65.

45.-Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites C, Poehlman E. Menopause, central body fatness and Insulin Resistance:effects of hormone replacement therapy. Coronary artery disease.1998;9:503-511.

46.-Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Ackin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? J Bone Miner Res. 1997;2:144-151.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN