



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL EN
MUJERES PRE Y POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

LARA AYALA EDITH IDALI

ASESOR: M. en C. ANA LAURA VÁZQUEZ MARTÍNEZ

COASESORES:

Dra. MA. de LOURDES BASURTO ACEVEDO

M. en C. NYDIA CÓRDOVA PÉREZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2013



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.

ÍNDICE GENERAL

I. ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS	3
II. ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS	5
III. ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Menopausia	9
1.2 Síndrome Metabólico	16
1.3 Obesidad	27
1.4 Cortisol	37
2.- JUSTIFICACION	56
3.- OBJETIVOS	56
4.- HIPÓTESIS	57
5.- MATERIALES Y MÉTODOS	57
6.- RESULTADOS	70
7.- DISCUSIÓN	80
8.- CONCLUSIONES	83
9.- BIBLIOGRAFIA	84
10.- ANEXOS	100

I. ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura 1. Duración de las etapas en la vida reproductiva.	9
Figura 2. Relación entre los diferentes periodos de tiempo que rodean a la menopausia.	10
Figura 3. Fases de la perimenopausia.	11
Figura 4. Efectos de los estrógenos en la mujer.	13
Figura 5. Etiopatogenia del Síndrome metabólico.	18
Figura 6. Criterios utilizados para el diagnóstico de SM.	18
Figura 7. Componentes del SM y las alteraciones metabólicas.	19
Figura 8. Influencia del SM y la obesidad abdominal en diversos tejidos que tiene como consecuencia la aterosclerosis.	20
Figura 9. Componentes del Síndrome Metabólico.	22
Figura 10. Vías metabólicas del tejido adiposo.	29
Figura 11. Alteraciones metabólicas asociadas con el aumento de la adiposidad y de la insulinoresistencia.	33
Figura 12. Insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa.	33
Figura 13. Influencia de la obesidad sobre la secreción de adiponectina, el descenso en el aclaramiento de AGL y la insulinoresistencia.	35
Figura 14. Estructura química de cortisol.	37
Figura 15. Mecanismo de acción de la ACTH sobre las células secretoras de cortisol	38
Figura 16. Biosíntesis del cortisol.	39
Figura 17. Mecanismos de acción del cortisol.	40
Figura 18. Producción de hormonas por el SNV y el eje hipófisis suprarrenal.	43
Figura 19. Zonas de la Glándula Suprarrenal.	44
Figura 20. Sistema Renina-Angiotensina.	46
Figura 21. Regulación de secreción de cortisol, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.	47
Figura 22. Representación del catabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.	49

Figura 23. Efecto de los glucocorticoides sobre las células inflamatorias y células estructurales.	51
Figura 24. Trastornos del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal.	52
Figura 25. Analizador de composición corporal.	60
Figura 26. Colocación de los pies en los electrodos.	60
Figura 27. Postura correcta.	60
Figura 28. Sujeción correcta de electrodos.	61
Figura 29. IMMULITE/IMMULITE 1000.	68
Figura 30. Desfosforilación del fosfato de adamantil dioxetano por la acción de la fosfatasa alcalina.	69
Gráfica 1. Porcentaje de pacientes pre y posmenopáusicas con y sin SM.	70
Gráfica 2. Porcentaje de pacientes pre y posmenopáusicas clasificadas de acuerdo al IMC.	71
Gráfica 3. Mediciones bioquímicas de pacientes pre y posmenopáusicas.	72
Gráfica 4. Determinaciones bioquímicas cuantitativas en pacientes premenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.	74
Gráfica 5. Determinaciones bioquímicas cuantitativas en pacientes posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.	76
Gráfica 6. Comparación de los niveles de cortisol en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.	76
Gráfica 7. Comparación de las cantidades de M.B.F. en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.	77
Gráfica 8. Comparación de las cantidades de V.F.A. en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.	77
Gráfica 9. Porcentaje de Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas; frecuencia de tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física en mujeres pre y posmenopáusicas.	78

II. ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro 1. Anormalidades asociadas con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.	23
Cuadro 2. Clasificación del IMC.	24
Cuadro 3. Cambios hormonales asociados a la obesidad y su evolución post baja de peso.	36
Tabla 1. Características descriptivas de la población en estudio.	71
Tabla 2. Características descriptivas en mujeres premenopáusicas con y sin SM.	73
Tabla 3. Características descriptivas de mujeres posmenopáusicas con y sin SM.	74
Tabla 4. Correlaciones entre las concentraciones de Cortisol y los componentes del SM.	79

III. ABREVIATURAS

11 β -HSD1:	11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa 1
11- β HSD2:	11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa 2
17 β -HSD:	17 β hidroxisteroide-deshidrogenasa o 17-ceto-reductasa
3 α HSD:	3 α hidroxiesteroide deshidrogenasa
3 β -HSD:	3 β hidroxisteroide-deshidrogenasa
4-AF:	4-aminofenazona
5 α HSD:	5 α hidroxiesteroide deshidrogenasa
A:	absorbancia
ACTH:	hormona adenocorticotropina
ADP:	Adenosina-5- difosfato
AHA/HLBI:	Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Sangre y Pulmón
AMP cíclico	Monofosfato adenilato cíclico
AMP cinasa:	Monofosfato adenilato cinasa
ATP III:	Adult Treatment Panel III
ATP:	adenosintrifosfato

ATPasa:	adenosintrifosfatasa
cAMP:	monofosfato adenilato ciclasa
CBG:	globulina ligadora de corticosteroides o transcortina
CETP:	Proteína transportadora de esteres de colesterol
CHE:	colinesterasa
CHOD:	colesterol oxidasa
CMO-I:	corticosterona-metiloxidasa tipo I o 18-hidroxilasa
CMO-II:	corticosterona-metiloxidasa tipo II o 18 deshidrogenasa
CRH:	hormona liberadora de corticotropina
DHEA:	dehidroepiandrosterona
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ENSANUT:	Encuesta nacional de Salud y Nutrición
EGIR:	European Group for the Study of Insulin Resistance
FA:	ácidos grasos
FATP-1:	proteína transportadora de ácidos grasos
FFA o AGL:	ácidos grasos libres
G3P:	Glicerol-3-fosfato
GER:	gasto energético en reposo
GGA:	Glucemia alterada en ayunas
GH:	Hormona del crecimiento
GHRH:	factor liberador de hormona del crecimiento
GK:	Glicerolcinasa
GOD:	Glucosa oxidasa
GPO:	Glicerol fosfatasa deshidrogenasa
H ₂ O ₂ :	Peróxido de Hidrógeno
Colesterol-HDL:	colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
HSL:	lipasa sensible a las hormonas
HTA:	Hipertensión arterial
ICC:	Índice cadera cintura
IDF:	Federación Internacional de Diabetes
IDL:	Lipoproteína de Densidad Intermedia
IL-1beta:	interleucina 1 beta

IL6:	Interleucina 6
IMC:	índice de masa corporal
IRS-1:	sustrato del receptor de la insulina
LC acil-CoA:	acil-coenzima A de cadena larga.
LDL-colesterol:	lipoproteínas de baja densidad
LPL:	lipoproteína lipasa
MBF:	Grasa corporal total
MR:	receptor de mineralocorticoides
mRNA:	RNA mensajero
NAD:	nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH:	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido
NF-kB:	Factor nuclear kappa B
NHANES III:	Tercera Encuesta de Salud Americana
nm:	nanómetros
OMS:	Organización Mundial de la Salud
P450aro:	aromatasa
P-450c11:	11 β -hidroxilasa
P450c17:	17 α -hidroxilasa/17,20-desmolasa o liasa
P-450c21:	21-hidroxilasa
P450scc:	colesterol-desmolasa
PAI-1:	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PCR:	proteína C reactiva
Pi:	fósforo inorgánico
POD:	Peroxidasa
PPAR- γ :	Receptor activado de proliferación de los peroxisomas
QM:	quilomicrones
RI:	Resistencia a la insulina
RCV:	Riesgo cardiovascular
SDHEA:	sulfato dehidroepiandrosterona
SHBG:	globulina hepática transportadora de esteroides sexuales
SM:	Síndrome Metabólico
SNC:	Sistema Nervioso Central
SNS:	Sistema Nervioso Simpático

SNV:	Sistema Nervioso Vegetativo
StAR:	Steroid Acute Regulatory protein
TA:	Tensión arterial
TAG:	triacil glicéridos
TCD:	Túbulo contorneado distal
TG:	triglicéridos
TGA:	tolerancia a la glucosa alterada
THR:	Terapia de Reemplazo Hormonal
TNF- α :	Factor de Necrosis Tumoral α
tPA:	plasminógeno tisular
VFA:	Grasa visceral abdominal
VLDL:	lipoproteínas de muy baja densidad
WOSCOPS:	West of Scotland Coronary Prevention Prevention Study
λ :	longitud de onda

1. INTRODUCCIÓN

La menopausia está asociada a múltiples alteraciones metabólicas, como lo son las lipoproteínas, la acción de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, distribución de la grasa corporal, factores de la coagulación, aumento en la producción de factores proinflamatorios y función vascular. El riesgo se ve incrementado por el déficit de estrógenos en esta etapa. En México, la obesidad es un problema de salud pública debido a la asociación de ésta, con enfermedades crónicas degenerativas, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, DM2 y dislipidemias. Se ha considerado que éste trabajo puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología y a implementar medidas oportunas en este grupo etario, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, evitando complicaciones y secuelas posteriores.

1.1 MENOPAUSIA

La menopausia corresponde al último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad del ovario, y se identifica una vez que han transcurrido 12 meses de amenorrea (Figura 1).

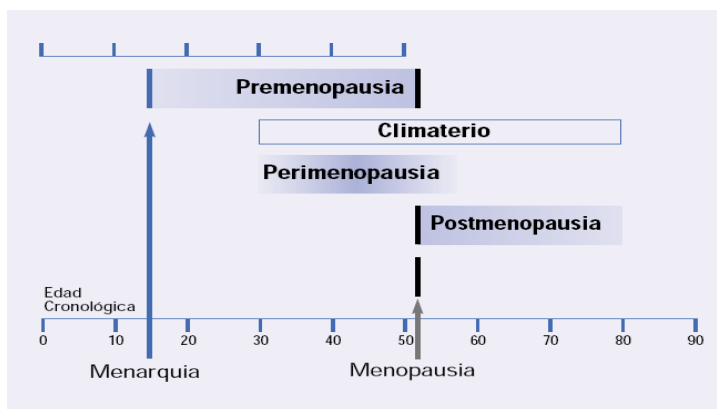


Figura 1. Duración de las etapas en la vida reproductiva (Se utilizan edades medias en la menarquía y la menopausia para su simplificación) (4).

La menopausia aparece cerca de los 50 años aunque puede ser originada por diversos factores (1).

- Menopausia natural: cese definitivo de la menstruación como expresión de la pérdida de la capacidad reproductiva del ovario. Su

diagnóstico es retrospectivo y se hará después de un periodo de amenorrea mayor de 12 meses.

- Menopausia precoz: aquella menopausia natural que ocurre antes de los 40 años de edad.
- Menopausia artificial: daño gonadal irreversible inducido por radio o quimioterapia o exéresis quirúrgica (2).

La etapa de la menopausia se divide en:

- a) La *Premenopausia* que es el período en que la mujer climatérica presenta aún ciclos menstruales, regulares o no (3).

El climaterio es una etapa de transición entre la etapa reproductiva y no reproductiva en la vida de la mujer dado que, producto del cese de la función ovárica, se pierde la fertilidad (4, 5, 6). Se caracteriza por cambios físicos, psicológicos y sociales, los cambios físicos se producen por una deficiencia en los niveles de estrógenos (7).

- b) *Perimenopausia*: desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la menopausia.
- c) *Posmenopausia*: etapa que se extiende desde la menopausia hasta los 64 años y que a su vez se subdivide en etapa temprana, que se refiere a los 5 primeros años de posmenopausia, y etapa tardía que es la etapa que corresponde desde los 5 años después de la menopausia hasta los 64 años (Figura 2).

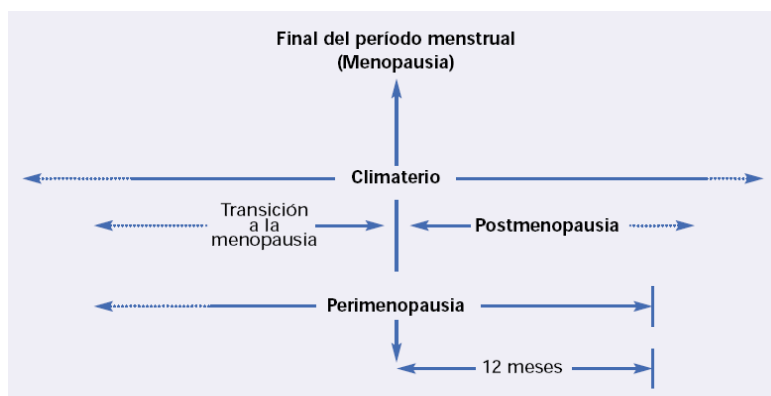


Figura 2. Diferentes periodos de tiempo que rodean a la menopausia, éstas etapas en la vida reproductiva femenina (8).

La transición a la menopausia es conocida como perimenopausia (6, 8, 9), la que comprende unos pocos años antes del cese de la menstruación hasta un año después de ésta (Figura 3).

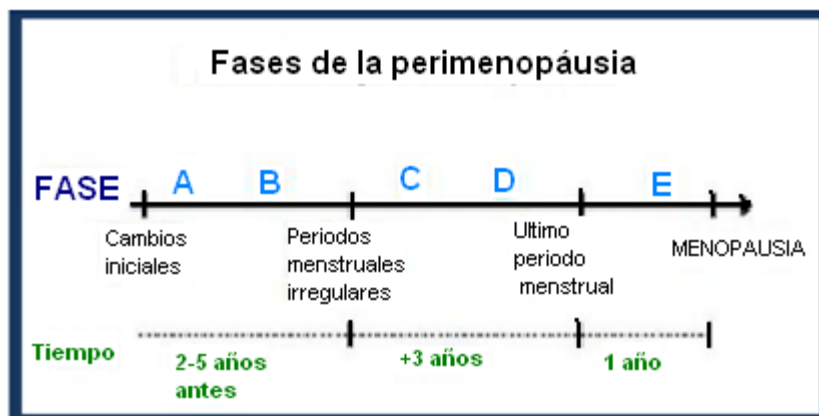


Figura 3. Fases de la perimenopausia (6).

En esta etapa las mujeres experimentan una gama de síntomas producidos por la declinación hormonal (5). Casi la mitad de las mujeres mayores de 50 años tienen síntomas climatéricos moderados o severos. Los síntomas de este grupo etario son: sudoración, bochorno y problemas para dormir. En cambio, en las mujeres menores de 50 años, los síntomas más frecuentes son: depresión, problemas para dormir y disminución del deseo sexual, se encuentra la mayor cantidad de problemas de autoestima y síntomas depresivos, los cuales impactan significativamente en su calidad de vida. Dichos cambios se pueden agrupar en cambios físicos, destacando las alteraciones vasomotoras, psicológicos y en la sexualidad (5, 6, 8, 10, 11, 12).

La edad de la mujer es uno de los factores descrito como determinante en la manifestación de síntomas climatéricos y en cómo vive esta etapa. El nivel educacional y socioeconómico son otros factores que influyen en la vivencia de síntomas climatéricos. Las mujeres con bajo nivel educacional y/o socioeconómico tienen síntomas climatéricos más severos que las mujeres con nivel educacional mayor, debido a que las primeras no expresan fácilmente los síntomas y por lo tanto no acuden con frecuencia al médico (13).

Cambios durante la menopausia

Manifestaciones en el ciclo menstrual

Durante la perimenopausia, uno de los síntomas más comunes es el cambio en las características del ciclo menstrual. Los cambios generalmente empiezan con polimenorrea, lo que significa una cantidad de ciclos más frecuentes, luego aparece una oligomenorrea, lo que indica ciclos de más de días y finalmente se presenta la amenorrea, señalando el cese definitivo de la menstruación (8).

Manifestaciones psicológicas

El nerviosismo y la ansiedad, síntomas depresivos o tristeza, impaciencia, irritabilidad, angustia y la sensación de sentirse sola son las manifestaciones psicológicas más frecuentes (5, 10, 11, 14). La perturbación en el dormir es uno de los mayores problemas de las mujeres perimenopausicas, provocando en la mujer fatiga, incapacidad de concentrarse, cambios de humor y alterando considerablemente su calidad de vida (8).

Manifestaciones vasomotoras

Más del 85% de las mujeres perimenopáusicas presenta bochornos o sudoraciones nocturnas (8, 12).

Manifestaciones en la sexualidad

La sexualidad se deteriora significativamente en las mujeres durante el climaterio (7). Las alteraciones más frecuentes son la disminución del deseo sexual, trastornos de la excitación, dispareunia y la incapacidad de alcanzar el orgasmo (5, 6, 8, 11, 15). La disminución de estrógenos produce una disminución de la lubricación vaginal, cambios en la textura corporal y alteraciones del ánimo, lo cual se puede traducir en una disminución de la autoestima y del deseo sexual (7, 16). Por otro lado, con la disminución de la libido, se observa una declinación de los andrógenos circulantes en la edad reproductiva tardía (8, 15).

Efectos de los estrógenos en la mujer

La disminución de estrógenos, juega un papel relevante sobre distintos aspectos de la salud de la mujer, por ejemplo, el riesgo cardiovascular, pérdida de masa ósea, cánceres mamario y endometrial, síntomas físicos y emocionales, síndrome metabólico (SM) (1) (Figura 4). En estudios realizados se reporta que las mujeres posmenopáusicas obesas tienen exposición significativa a estrógenos. Por ejemplo, ellas tienen menos osteoporosis (17) y mayor frecuencia de cáncer mamario (18).



Figura 4. Efectos de los estrógenos en la mujer (18).

Estrógenos en la posmenopausia

El origen extraglandular de los estrógenos son los que alcanzan la circulación y los que son producidos en el sitio de acción. Ambos son producidos a partir de la conversión de precursores andrógenos, principalmente androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (SDHEA). En este proceso es clave la enzima aromatasa (P450arom), localizada en diversos tejidos como el tejido adiposo, nervioso, óseo y otros (19). La aromatasa del tejido adiposo es una fuente significativa de estrógenos en la mujer posmenopáusica obesa (20).

Andrógenos durante la posmenopausia

Los andrógenos modifican el daño vascular. En las mujeres posmenopáusicas, la disminución de testosterona se asocia con aumento de riesgo cardiovascular (RCV) independiente de otros factores (21). En congruencia, la concentración de testosterona libre se asocia inversamente con el grosor de la íntima-media carotídea (22). La testosterona se convierte a estradiol por acción de la aromatasa sobre la pared vascular.

La secreción de DHEA y SDHEA disminuye desde los 40 años de edad, además de ser precursor de andrógenos y posiblemente estrógenos, estimula la actividad del receptor activado por el proliferador peroxisomal (PPAR- γ), por este mecanismo disminuye la producción de triglicéridos (TG) y la diferenciación de los adipocitos, y con ello la cantidad de grasa (23).

Marcadores de inflamación en la menopausia

En años recientes se han acumulado evidencias de un papel de la inflamación en la aterogénesis y en la resistencia a la insulina (24, 25). Estos procesos patológicos son precedidos por elevación de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), lipoproteína(a), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y otros. En el proceso inflamatorio, el evento primario sería la elevación de IL-6, producida por macrófagos y monocitos, que es un potente inductor de la producción de reactantes de fase aguda en el hígado, tales como la PCR, además de triglicéridos y fibrinógeno con mayor riesgo de infarto coronario. Los marcadores de fase aguda aumentan con la obesidad y disminuyen con la reducción de peso (26).

La prevalencia del SM se incrementa durante la transición a la menopausia y persiste varios años después del cese de la función ovárica. El tratamiento agresivo de los componentes del SM y el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal (THR, Therapy Hormone Replacement), en la posmenopausia temprana, constituye el abordaje adecuado de esta patología (27). La sobrealimentación, principalmente con exceso de grasas saturadas y la vida sedentaria, favorece la obesidad y la inflamación.

En algunas mujeres aumenta el peso corporal alrededor del tiempo de la menopausia con acumulación central de grasa, lo que favorece la aparición del SM (177). Los estrógenos favorecen la acumulación de grasa en cadera y muslos, en cambio los andrógenos favorecen la remoción de grasa del área intraabdominal. En cuanto a los lípidos, en la transición a la menopausia aumenta el colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) (28). La disminución del colesterol-HDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad) no parece ser independiente de la edad, pero sí el aumento de los triglicéridos en la posmenopausia (29).

Los efectos de las hormonas del ovario sobre la acción de la insulina son complejos, actúan en distintas vías metabólicas, pero no es claro su efecto neto sobre el metabolismo de los carbohidratos (30, 31). En la posmenopausia, los efectos de la THR, tienden a ser neutrales, o incluso favorecen la sensibilidad a la insulina, estudios muestran que los estrógenos mejoran la sensibilidad a la insulina (32, 33, 34, 35, 36).

Menopausia y riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en la mujer y se presenta por un posible efecto protector que ejercen los estrógenos sobre el endotelio cardiovascular. En efecto estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres que son suplementadas con estrógenos después de la menopausia disminuyen su tasa de enfermedad cardiovascular en forma significativa. La insuficiencia hormonal, propia de la menopausia se asocia a aumento del riesgo cardiovascular. Los estrógenos tienen efectos cardioprotectores en la vida reproductiva de la mujer (37, 38). Los mecanismos por los cuales ejercen su efecto son la mejoría del perfil lipídico, aumentan HDL, disminuyen LDL, mejoran la tolerancia a la glucosa. Por otro lado modifican el metabolismo de las prostaglandinas, incrementan prostaciclina, disminuyen tromboxano, e inhiben la endotelina I. En la posmenopausia aumenta el grosor de la media-íntima de la carótida. Por lo tanto, la disminución de los niveles estrogénicos inducirán un estado con mayor propensión a la vasoconstricción arterial (39, 40, 41).

1.2 SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se define como una asociación de obesidad central y varios otros factores de riesgo cardiometabólico. Los determinantes de dichos factores están íntimamente relacionados con el estilo de vida y su combinación con factores genéticos, ambientales y socioculturales (tabaquismo, falta de actividad física, sedentarismo, consumo en exceso de bebidas alcohólicas y estrés cotidiano). Un aumento de la circunferencia de cintura, junto con glicemia aumentada, triglicéridos y/o la presión sanguínea, una disminución en el colesterol-HDL aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (42).

Historia y definición

En el año 1947 el médico francés Jean Vague (43) fue el primero en identificar la obesidad androide y ginecoide, siendo la primera (forma de manzana) la obesidad en la cual la grasa se localiza principalmente en la cara, región cervical, tórax y abdomen, y la segunda (forma de pera) en donde la grasa se localiza en las caderas, región glútea y femoral (44). Finalmente Bjöntorp demostró la importancia de la localización abdominal de la grasa como factor de riesgo para el desarrollo de la ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Simultáneamente, Ahmed Kissebah et al. informaron la importancia de la distribución del tejido adiposo. La presencia frecuentemente simultánea de obesidad, hiperlipidemia, diabetes e hipertensión se definió en un principio con el nombre de “síndrome plurimetabólico” descrito por Himsworth los años 60's (45, 46), y se consideró su participación etiopatogénica en diversas enfermedades metabólicas, cuando se describió el alto riesgo de enfermedad arterial coronaria. Una década después, Haller vinculó este conjunto de factores de riesgo con la aterosclerosis. Después, en 1980, Vague sugirió que la masa adiposa por sí misma tiene un efecto sobre el progreso desde la obesidad hacia la diabetes.

Hacia finales de los 80's, fue elaborándose la idea de que muchas de las alteraciones endócrino metabólicas más importantes como factores de riesgo aterogénico (DM2, ciertas dislipemias, la obesidad central, la hipertensión) en su conjunto constituían un síndrome con fuerte incidencia en la enfermedad coronaria con un rasgo común en todas: la resistencia a la insulina. Recibió el nombre de "síndrome X". Reaven sugirió que la insensibilidad a la insulina, con su consecuente aumento de los niveles de insulina en sangre, es la causa subyacente de este conjunto y representa, por sí misma, un importante factor de riesgo cardiovascular. Ferrarini et. al. coincidieron en afirmar que dicha conjunción está causada por la insensibilidad a la insulina y, pocos años después, acuñaron el término "síndrome de resistencia a la insulina" (47).

En el año 1988 Reaven (48) introdujo el concepto de que una acción alterada de la insulina era un componente central de las anomalías metabólicas que incluía la elevada concentración de triglicéridos, bajos niveles de colesterol-HDL, hiperinsulinemia en ayuno y tensión arterial elevada. Sugirió que la resistencia a la insulina con su consecuente hiperinsulinemia era la causa subyacente de esta conjunción de hechos y representaba por sí misma un importante factor de RCV.

En 1991 De Fronzo y Ferrarini (49) hablaron de la insulinoresistencia (IR) y la hiperinsulinemia crónica como factores asociados a la hipertensión, hiperlipidemia y arteriosclerosis. En 1997, Meigs et al. (50) concluyeron que sólo la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia no podían explicar este síndrome, por lo que lo llamaron a este síndrome metabólico.

Furukawa et al. (51) sugieren que la obesidad puede inducir un estrés oxidativo sistémico y que esta situación en la grasa acumulada es la causa de la disminución de las adipocitocinas y del desarrollo del SM.

El SM se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca, la rigidez arterial y la hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia de la función diastólica, la ampliación de la aurícula izquierda y la fibrilación auricular (42) (Figura 5, ver página 18).

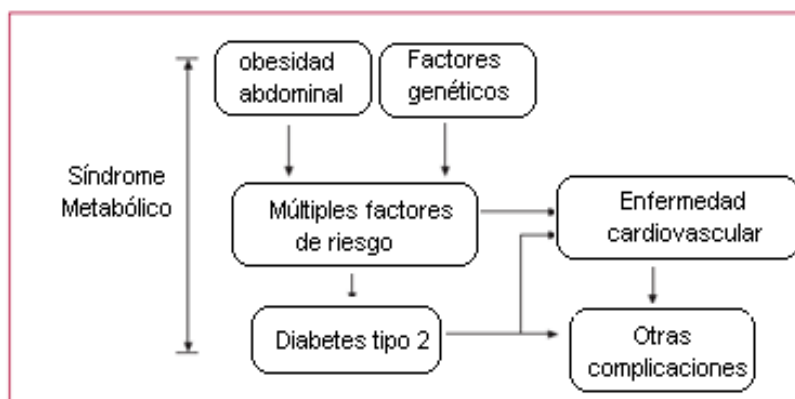


Figura 5. Etiopatogenia del Síndrome metabólico (42).

El exceso de grasa abdominal genera diabetes y aterosclerosis, esta obesidad central afecta a la secreción de insulina y la hormona del estrés, el cortisol (47). La Federación Internacional de Diabetes (IDF, International Diabetes Federation) publicó en 2005 nuevos criterios para la identificación de los sujetos con SM (52) (Figura 6).

Medición clínica	OMS	EGIR	ATPIII 3 de los siguientes	AHA/NHLBI 3 de los siguientes	IDF
Insulino resistencia	GAA, TGA, DM tipo 2 o disminución de la sensibilidad a la insulina más dos de los siguientes	Insulina plasmática > percentilo 75 más dos de los siguientes	no	no	no
Obesidad	IMC > 30 y/o relación cintura cadera > 0,9 en varones o > 0,85 en mujeres	Cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres	Cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres	Cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres	Cintura ≥ del umbral definido para cada grupo étnico más dos de los siguientes
Dislipemia	TG ≥150 mg/dl y/o HDL < 35 mg/dl en varones o < 39 mg/dl en mujeres	TG ≥150 mg/dl y/o HDL < 35 mg/dl en varones o < 39 mg/dl en mujeres	TG ≥150 mg/dl o HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres	TG ≥150 mg/dl* o HDL* < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres	TG ≥150 mg/dl* o HDL* < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg*	≥130/85 mm Hg*
Glucemia		GAA, TGA o DM tipo 2	Glucemia en ayunas > 110 mg/dl	Glucemia* en ayunas > 100 mg/dl	Glucemia* en ayunas > 100 mg/dl
Otros	Micro albuminuria				

* o en tratamiento con fármacos

AHA/NHLBI: Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Sangre y Pulmón; DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2; GAA: glucemia alterada en ayunas; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; TG: triglicéridos.

Figura 6. Criterios utilizados para el diagnóstico de SM de acuerdo a diferentes organizaciones de salud (52).

Los principales procesos fisiológicos subyacentes del SM son la resistencia a la insulina (27, 53), inflamación (54, 55) y lipotoxicidad (56); ya que se asocia con la obesidad abdominal, factores metabólicos, niveles elevados de presión arterial, por lo que hay un aumento de ECV, muerte, y DM2 (57, 58). La definición de la IDF (52) requiere la presencia de obesidad abdominal, definida como la circunferencia de cintura mayor o igual a 94 cm en hombres y mayor o igual a 80 cm en las mujeres y al menos dos de los siguientes criterios (Figura 7):



Figura 7. Componentes del SM y las alteraciones metabólicas subyacentes (52).

- ❖ Triglicéridos (TG) \geq 150 mg/dL o tratamiento específico para anomalías lipídicas
- ❖ Colesterol-HDL $<$ 40 mg/dL en hombres y menos de 50 mg/dl en las mujeres o tratamiento específico para anormalidades en los lípidos
- ❖ Presión Arterial (PA) sistólica \geq 130 mmHg o diastólica \geq 85 mmHg o tratamiento con antihipertensivos
- ❖ Glucosa en ayunas $>$ 100 mg/dL o diabetes

El perímetro de cintura es el factor más importante ya que se tienen una mayor cantidad de tejido adiposo abdominal (59) (Figura 8, ver página 20).

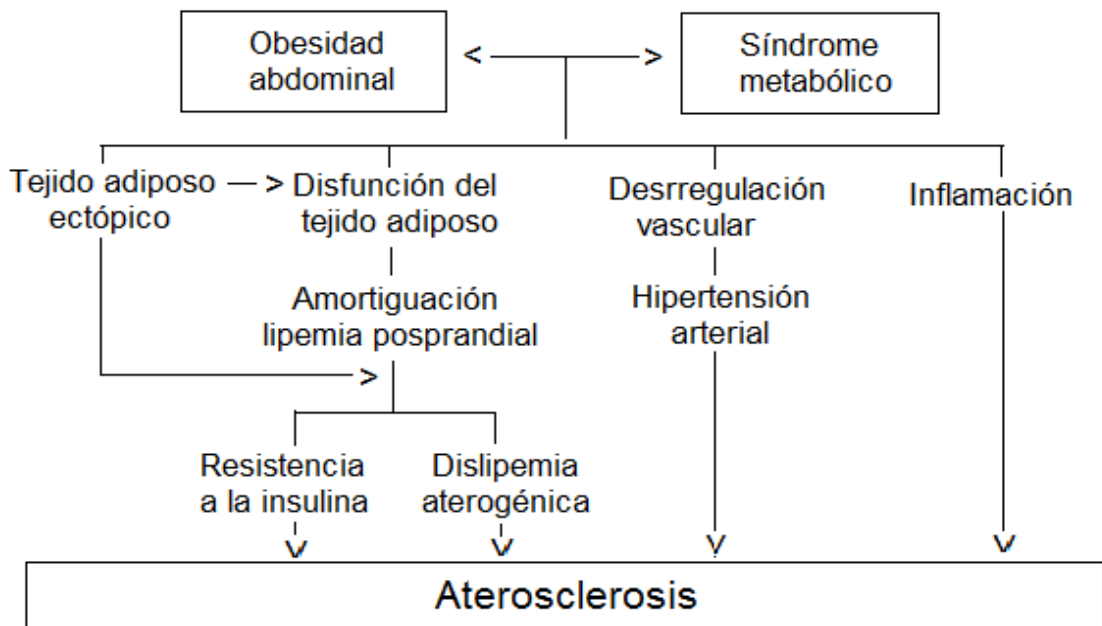


Figura 8. Influencia del SM y la obesidad abdominal en diversos tejidos que tiene como consecuencia la aterosclerosis (59).

Prevalencia y distribución

El SM es una asociación de factores de riesgo con alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La Tercera Encuesta de Salud Americana (NHANES III, National Health American Survey) (60), obtuvo que la prevalencia global de SM fue de 24%, observándose que las mismas se modificaban según la edad, sexo y grupo étnico. Para el año 2004 se estableció la prevalencia en países tales como Filipinas, 33 %, India 25 %, Corea 29 %, Marruecos 16 %, Grecia 24%, Turquía 33% y la población Maori de Nueva Zelanda con un elevado 53%.

El Instituto de Enfermedades Cardiovasculares y el de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia (61), encontraron entre los años 2000 y 2002 que la prevalencia del SM, siguiendo los criterios de la Adult Treatment Panel III (ATP III), era del 35%.

De forma consecutiva, estudios de Framingham (The Framingham Offspring Study), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Prevention Study) y Women`s Health Study o San Antonia Heart Study han evaluado la prevalencia del SM, corroborando la importante asociación de SM y la cardiopatía isquémica. (61, 62)

En Australia, Corea y Japón, se obtuvo una prevalencia que va desde el 16 al 42% en Australia, del 3 al 11% en Japón y del 7 al 29% en Corea. La mayor prevalencia se obtuvo con la definición de la IDF (63). México se encuentra en los primeros lugares de mortalidad cardiovascular, siendo superada sólo por Trinidad y Tobago (64).

La Sociedad Argentina de Cardiología realizó un estudio en Viedma para obtener datos sobre la prevalencia del SM: los datos informan un 12.6% de prevalencia (65).

En otro estudio realizado a pacientes coronarios agudos, se obtuvo una prevalencia del 53.3%, siendo más frecuente la presencia del síndrome en las mujeres (66). Según datos del año 2006 de la Organización Nacional de Salud (OMS) (67), la prevalencia de sobrepeso en la población argentina en las edades comprendidas entre 20-74 años es del 60.9%. En los estudios de Dean Funes, se encontró que la prevalencia global para SM es del 21.4 %, utilizando el criterio de ATP III (64).

Fisiopatología

La aparición del SM es determinada por la interacción de factores genéticos, ambientales y nerviosos centrales (disfunción de los centros hipotalámicos de hambre y saciedad) (68, 46). En muchos de los casos el síndrome metabólico responde a mutaciones genéticas del gen que codifica la proteína constituyente del receptor de la insulina localizado en el cromosoma 19. La disminución de la sensibilidad a la insulina conduce a un menor ingreso de glucosa al músculo y tejido graso y, secundariamente, a la hiperglucemia que estimula a las células β -pancreáticas a producir más insulina y finalmente, el agotamiento de éstas con la aparición de hiperglucemia con hiperinsulinemia (69).

Componentes del Síndrome Metabólico

El componente básico del SM es la insulinoresistencia con hiperinsulinemia, La hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio en la nefrona y disminuye el aclaramiento de uratos, y en el ovario estimula la producción de

andrógenos. Así mismo, activa el sistema adrenérgico provocando vasoconstricción e incremento del volumen (hipertensión), acompañándose de estrés oxidativo vascular, disfunción endotelial y elevación de factores proinflamatorios (PCR, IL6, TNF α , etc.), y factores protrombogénicos (fibrinógeno, PAI-1) aumentando así el riesgo cardiovascular (Figura 9).

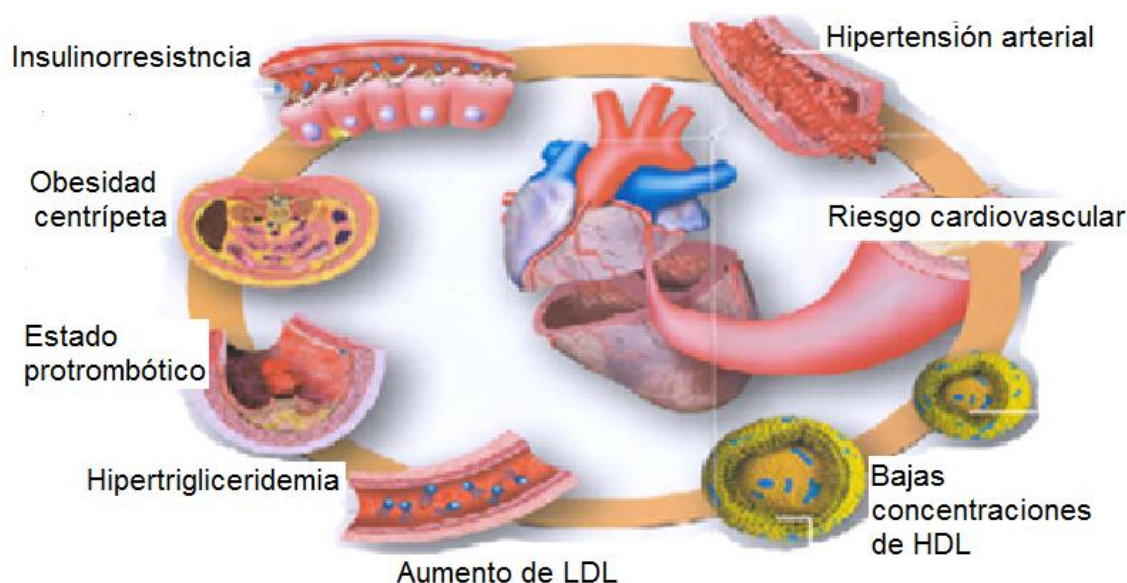


Figura 9. Componentes del Síndrome metabólico (69).

Resistencia a la insulina: Se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal (70, 71). Depende de tres factores:

- 1) De la capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida.
- 2) De la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y mejorar el aprovechamiento periférico de la glucosa.
- 3) De la capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de insulina (46).

El principal contribuyente es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes que derivan de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos por la lipoproteinlipasa. Al desarrollarse la insulinorresistencia, aumenta la liberación

de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina.

En la obesidad las células adiposas secretan en exceso varias proteínas, péptidos y citocinas que afectan las vías de señalización intracelular de insulina. Los adipocitos producen citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) que disminuye la captación de glucosa por las células musculares, la leptina y la adiponectina (72, 73).

La resistencia a la insulina depende de alteraciones de su receptor y defectos intracelulares. Se divide en tres grupos (46):

1) Las relacionadas con la actividad del receptor (tirocinasa y proteincinasa)

2) Las involucradas en la cascada de la fosforilación y desfosforilación intracelular de la serina, conocidas como monofosfato adenilato cinasa (AMPcinasa)

3) Las responsables del efecto biológico final de la insulina (74) (Cuadro1).

-
- Alteración en el metabolismo de la glucosa
 - Alteración en la glucosa en ayuno
 - Alteración en la tolerancia a la glucosa
 - Dislipidemia
 - Aumento de triglicéridos
 - Disminución de HDL-C
 - Aumento de LDL-C
 - Aumento de triglicéridos posprandiales
 - Disfunción endotelial
 - Incremento de la adhesión de células mononucleares
 - Aumento de la concentración plasmática de CAM
 - Aumento plasmático de la concentración de dimetilarginina
 - Alteración en factores procoagulantes
 - Aumento de PAI-1
 - Aumento de fibrinógeno
 - Cambios hemodinámicas
 - Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
 - Aumento en la retención renal de sodio
 - Aumento en los marcadores de la inflamación
 - Aumento de C reactiva
 - Aumento de leucocitos
 - Metabolismo anormal del ácido úrico
 - Trastornos de la respiración durante el sueño
 - Aumento en la secreción ovárica de testosterona
-

Cuadro 1. Anormalidades asociadas con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (74).

Intolerancia a la glucosa. Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el

hígado y riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

Obesidad centroabdominal. La obesidad es el aumento del tejido adiposo en el organismo, por lo que se da un cúmulo de tejido adiposo visceral abdominal (72). El tejido adiposo es el principal sitio de depósito de ácidos grasos en forma de triglicéridos; después de ser liberados por los adipocitos, los ácidos grasos son transportados con la albúmina y removidos rápidamente de la circulación. Hay menor estabilidad a la supresión de la lipólisis por la insulina. La lipólisis es inhibida por la insulina y estimulada por las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento. (46)

Según la OMS, la masa corporal se clasifica en (Cuadro 2):

Índice de Masa	Corporal (Kg/m ²)
Bajo Peso	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-30
Obesidad	> 30

Cuadro 2. Clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) de acuerdo a la OMS (46).

La tendencia fisiológica es el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos pequeños periféricos (75). El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias son aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas.

Dislipemia aterogénica. Consiste en una disminución de colesterol-HDL y una alta proporción de colesterol-LDL. (46).

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado una parte es oxidada y la mayoría es reesterificada a triglicéridos. En presencia de insulinoresistencia el flujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas

en triglicéridos y apo B. En condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), por lo que no se aclaran los triglicéridos de las VLDL y favorece la acumulación de IDL (Lipoproteína de Densidad Intermedia) y LDL.

Los triglicéridos de las VLDL se intercambian con esteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP (Proteína transportadora de esteres de colesterol). Las HDL son aclaradas de la circulación (76, 77).

Hipertensión arterial. La activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, efecto estimulador del Sistema Nervioso Simpático (SNS) aumento del gasto cardíaco, incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, y disminución de la acción vasodilatadora de la insulina son factores relacionados a un estado de resistencia a la insulina/hiperinsulinismo (72).

La hiperinsulinemia activa varios mecanismos: (46)

- Aumento de reabsorción renal de sodio: la insulina potencia el papel del sodio (Na^+/Na) de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.
- Incremento de la actividad nerviosa simpática: tiene efectos presores a través de una estimulación del SNS y la facilitación de la absorción renal de sodio, provocando un incremento de la reabsorción en el túbulo contorneado proximal renal. También lo activa por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal, con aumento del intercambio Na^+/H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ .
- Modificaciones del transporte iónico de membrana celular: provoca una alteración de los cationes intracelulares, estimula la bomba Na^+/K^+ - ATPasa (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y regula la bomba calcio (Ca^{++}) adenosintrifosfatasa (ATPasa) (que mantiene el Ca^{++} intracelular).
- Hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular: aumento del Ca^{++} intracelular por lo que se desencadena hiperreactividad vascular e Hipertensión Arterial (HTA). Provocando un efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada a

los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa

La insulina provoca una alteración de los cationes intracelulares: estimula la bomba $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$ (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y también regula la bomba $\text{Ca}^{++} \text{ATPasa}$ (que mantiene el Ca^{++} intracelular). Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca^{++} intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA. (78).

Estados protrombogénicos. Este factor de riesgo se caracteriza por elevaciones del fibrinógeno, PAI-1 y otros factores de la coagulación. El plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis, por lo tanto, un incremento en la concentración del PAI-1 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen trombótico (72).

Estados proinflamatorios. Incremento del crecimiento y proliferación celular vascular, provocado por la insulina. La obesidad está relacionada a un estado inflamatorio de bajo grado, consecuencia de la secreción de citocinas proinflamatorias por los adipocitos. Las principales son:

- PCR: reactante de fase aguda de la inflamación. Favorecer la apoptosis de las células endoteliales, disminuye la supervivencia y diferenciación de células endoteliales progenitoras e incrementa la expresión endotelial de moléculas de adhesión.
- $\text{TNF-}\alpha$: sintetizado y liberado por músculo esquelético y cardíaco, además del tejido adiposo. En el adipocito es capaz de inhibir la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa, y la activación de la insulina, a través de la fosforilación de la serina del receptor de insulina.
- IL6: marcador de infección y estados inflamatorios.

1.3 OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica originada por un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de energía en forma de grasa corporal con relación al valor esperado según el sexo, talla y edad (79). La obesidad cumple los criterios para ser considerada una enfermedad ya que tiene una etiología, el desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto energético, y tiene también una patogenia en la que están implicados tanto neurotransmisores como el sistema hormonal. Así mismo, se observa una alteración anatomopatológica, como es la presencia de células adiposas de mayor tamaño, y su fisiopatología reside en la alteración de la secreción de diferentes productos de las células adiposas, implicadas en el SM como son citocinas, péptidos inflamatorios, entre otras (80).

Etiopatología

Los múltiples factores implicados son: los factores genéticos, ambientales, neuroendocrinos, metabólicos, conductuales y estilo de vida.

Factores genéticos

El desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético que facilita el acúmulo de grasa está influido por la predisposición genética de cada individuo y sus interacciones con el estilo de vida (81). Existe una base genética que puede actuar a través de diferentes mecanismos como son la preferencia por determinados tipos de comidas, la modulación del gasto energético, el patrón de distribución de la grasa, el efecto termogénico de los alimentos y el grado de actividad física (82).

Factores ambientales

Entre los factores externos que están involucrados en la patogénesis de la obesidad destacan: el exceso de alimentación, la malnutrición, el tipo de estructura familiar, el nivel socioeconómico (clase social baja en los países desarrollados y clase social alta en países en vías de desarrollo), factores

relacionados con el clima, la falta de ejercicio físico y el fácil acceso a la comida (79).

Factores neuroquímicos

En relación con la etiología de la obesidad se puede considerar que tiene rasgos similares a los de la depresión, en la que intervienen diversos neurotransmisores y mediadores neuroquímicos. Como la leptina y la grelina que es una hormona orexigénica secretada principalmente por el estómago y duodeno que estimula la secreción de hormona de crecimiento y que está implicada en la regulación de la ingesta y del peso corporal (83, 84).

Factores relacionados con el gasto energético

La energía ingerida a través de los alimentos no es aprovechada en su totalidad, un 5% se pierde con las heces, orina y sudor, siendo el resto la energía metabolizable. Esta energía es utilizada por el organismo para el metabolismo basal o gasto energético en reposo (GER, factores determinantes del almacenamiento de la energía en forma de masa grasa (85, 86); también se utiliza para la actividad física, efecto térmico de los alimentos y termogénesis facultativa o adaptativa (79).

Tejido adiposo blanco

El tejido adiposo es el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo, equivalente del 10 a 60% del peso total de un individuo según su composición corporal e IMC. Diferentes células del tejido graso secretan numerosos factores o adipocinas que participan en el metabolismo sistémico, la regulación del ciclo menstrual, la coagulación y resistencia vascular. Algunos de estos factores tienen efecto principalmente paracrino y otros tienen importantes efectos sistémicos describiéndose recientemente el eje hipotálamo-hipófisis-tejido adiposo (87, 88).

El tejido adiposo blanco, que representa el principal almacén de energía en el organismo, está formado por triglicéridos, procedentes, en parte, de la síntesis *de novo* a partir de glucosa y, en parte, de los ácidos grasos derivados

de los quilomicrones y VLDL circulantes, que se liberan por la acción de la LPL, una enzima estimulada por la insulina. Asimismo, el tejido adiposo es capaz de liberar ácidos grasos libres; durante la lipólisis, los triacilgliceroles son hidrolizados en una reacción catalizada por la lipasa sensible a las hormonas, que a su vez está regulada por multitud de factores y hormonas. Las catecolaminas, al unirse a receptores β -adrenérgicos estimulan la lipólisis, mientras que la insulina se comporta como una hormona inhibidora de este proceso (89) (Figura 10).

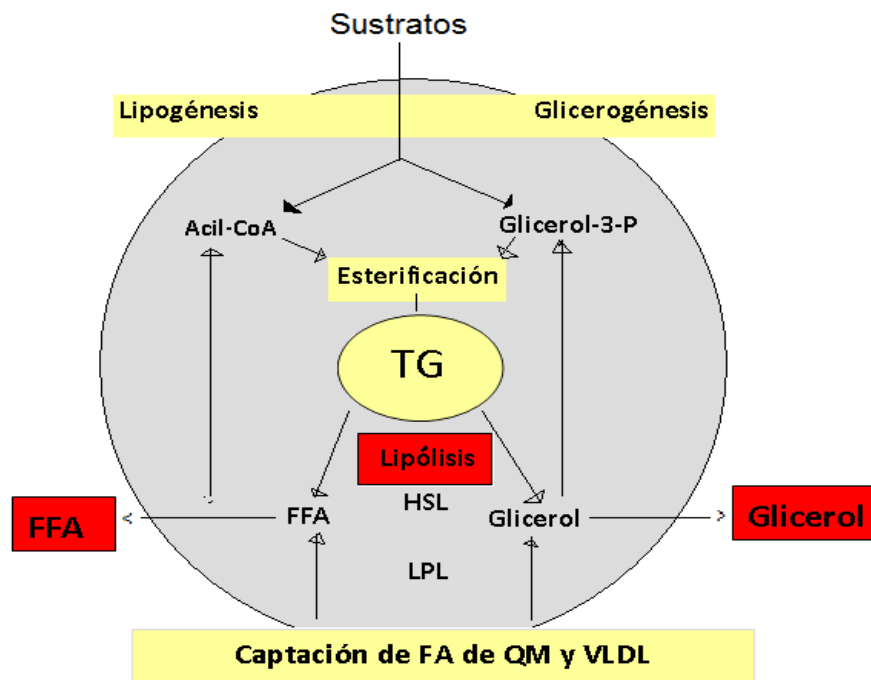


Figura 10. Vías metabólicas del tejido adiposo. FA: ácidos grasos; FFA: ácidos grasos libres; HSL: lipasa sensible a las hormonas; LPL: lipoproteína lipasa; QM: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad (89).

La acumulación de triglicéridos resulta favorecida cuando existe una canalización preferente de los nutrientes hacia el tejido adiposo, en detrimento del músculo y otros tejidos en los que el destino más inmediato es la oxidación (90, 91). Así mismo, la propia oxidación de los ácidos grasos depende de la disponibilidad de sustratos y de mecanismos coadyuvantes de su transporte a la mitocondria.

La obesidad está asociada al SM (92), hipertrigliceridemia, disminución de HDL-colesterol y otras alteraciones asociadas a riesgo de ECV como la HTA (93, 94, 95). La lipasa hepática elimina lípidos de las LDL haciendo que sean

más pequeñas y más densas, y, por tanto, fácilmente oxidables y aterogénicas. Las HDL, a su vez, presentan un descenso en el contenido de colesterol, mientras que existe un aumento de éste en las VLDL y en las LDL (96).

Grasa visceral

La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones. Los depósitos subcutáneos de grasa abdominal están ubicados inmediatamente por debajo de la piel regional; los dos principales sitios de acumulación son las regiones femorales y glúteas. Los depósitos de grasa visceral representan cerca del 20% del total de grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer (97).

La capacidad deletérea de la grasa visceral depende de su capacidad metabólica, aumentada y su capacidad de liberar, de manera tónica, AGL hacia la circulación portal, favoreciendo las alteraciones hormonales y metabólicas posteriores observadas en la obesidad (92), causando incremento de la producción hepática de glucosa y disminuyendo la depuración hepática de insulina (98).

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño de los adipocitos y la formación de nuevos a partir de células precursoras o preadipocitos (99). El tejido adiposo visceral presenta: más células por unidad de masa; flujo sanguíneo más elevado; más receptores glucocorticoides (cortisol); más receptores andrógenos (testosterona); mayor lipólisis inducida por las catecolaminas. Además, presenta menor sensibilidad a la insulina y contribución a la lipólisis por revelar una disociación insulina - receptor más rápida (100, 101).

Propiedades funcionales de la grasa visceral

El tejido adiposo visceral difiere considerablemente en relación a la grasa subcutánea. Una de estas diferencias es su gran sensibilidad a la lipólisis y su relativa insensibilidad a señales antilipolíticas, que determinan secreciones

tónicas de AGL hacia la circulación portal, estableciendo así, el primer paso en una serie de eventos que terminan con la generación de resistencia a la insulina (102, 103). A partir del reconocimiento de las capacidades bioquímico-endocrinas del tejido adiposo, se han reconocido diferencias de funcionamiento y capacidad secretora entre el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco y a su vez, diferencias sustanciales entre los depósitos de tejido blanco que integran los depósitos subcutáneos con el localizado en el área perivisceral, siendo, al parecer, estas diferencias las que establecen la correlación con las comorbilidades obesidad dependientes.

Los adipocitos viscerales expresan un gran número de receptores para glucocorticoides y muestran el incremento esperado en la actividad de la lipoproteína lipasa, condicionado por los esteroides (104). La actividad de la enzima 11 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa (11 β -OHSD), oxo-reductasa es muy elevada en la grasa visceral y poco detectable en grasa subcutánea, esto contribuye a la producción de altas concentraciones locales de cortisol (105).

Alteraciones lipídicas plasmáticas y sus implicaciones en el Síndrome metabólico

En la obesidad existe una mayor secreción de VLDL por el hígado y un mayor aporte de ácidos grasos al músculo y a otros tejidos periféricos donde provocan resistencia insulínica (106). En el hígado, los acil-coenzima A (acil-CoA) de cadena larga estimulan la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos y en los tejidos periféricos disminuyen el aclaramiento de las lipoproteínas a través de una inhibición de la LPL.

En la obesidad central tiene lugar una liberación aumentada de ácidos grasos libres por los adipocitos respecto a la obesidad corporal inferior, sin aumento concomitante de la oxidación por los tejidos periféricos (107, 108). Los adipocitos del tejido intraabdominal son mucho más resistentes a la insulina, lo que sugiere que el suministro de ácidos grasos libres al hígado a través de la vena porta aumenta cuando los depósitos de triglicéridos viscerales están aumentados (109).

Los niveles elevados de ácidos grasos libres contribuyen a aumentar la gluconeogénesis hepática y disminuir la captación periférica tisular de glucosa al reducirse la extracción hepática de insulina (110). Los ácidos grasos libres interfieren con la utilización de la glucosa en el músculo ya que el aumento de producción de acetil-coenzima A (acetil-CoA) en las mitocondrias inhibe la piruvato deshidrogenasa, enzima limitante de la oxidación de la glucosa (111).

Además, los ácidos grasos libres también inhiben a la LPL y, como consecuencia, disminuye el aclaramiento de triglicéridos y de las VLDL en plasma (108, 112). Los AGL circulantes pueden afectar la expresión de genes implicados en su incorporación y utilización metabólica tisular, efectos mediados usualmente por la expresión del receptor activado de proliferación de los peroxisomas (PPAR- γ) (113). En las células endoteliales, el acúmulo de radicales libres derivados de la oxidación mitocondrial de acil-CoA de cadena larga conduciría a una disfunción endotelial y a la estimulación de la oxidación subendotelial de las LDL, un proceso clave en el desarrollo de la aterosclerosis (114).

Los AGL estimulan varias isoformas de la proteína cinasa C, las cuales interrumpen los mecanismos celulares de señalización de la insulina e inhiben el transporte de glucosa (115). La regulación de las células β está determinada por procesos centrales y por señales como los ácidos grasos libres. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres son tóxicas para las células β pancreáticas (109, 116). La Figura 11 muestra las principales alteraciones metabólicas asociadas con el aumento de la adiposidad y de la resistencia a la insulina (ver página 33).

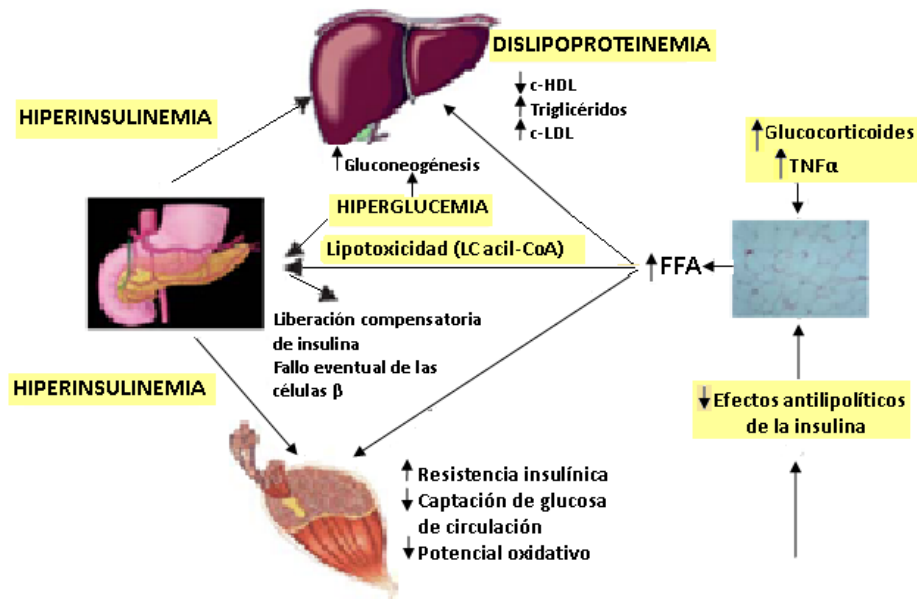


Figura 11. Alteraciones metabólicas asociadas con el aumento de la adiposidad y de la insulinoresistencia. FFA: ácidos grasos libres; HDL-col: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LC acil-CoA: acetil-coenzima A de cadena larga (119).

El aclaramiento de AGL del plasma aumenta con la insulina, debido a la inducción de la síntesis de triglicéridos. Una concentración elevada de AGL puede ser resultado de un aumento de la lipólisis o una reducción en la lipogénesis (117) (Figura 12).

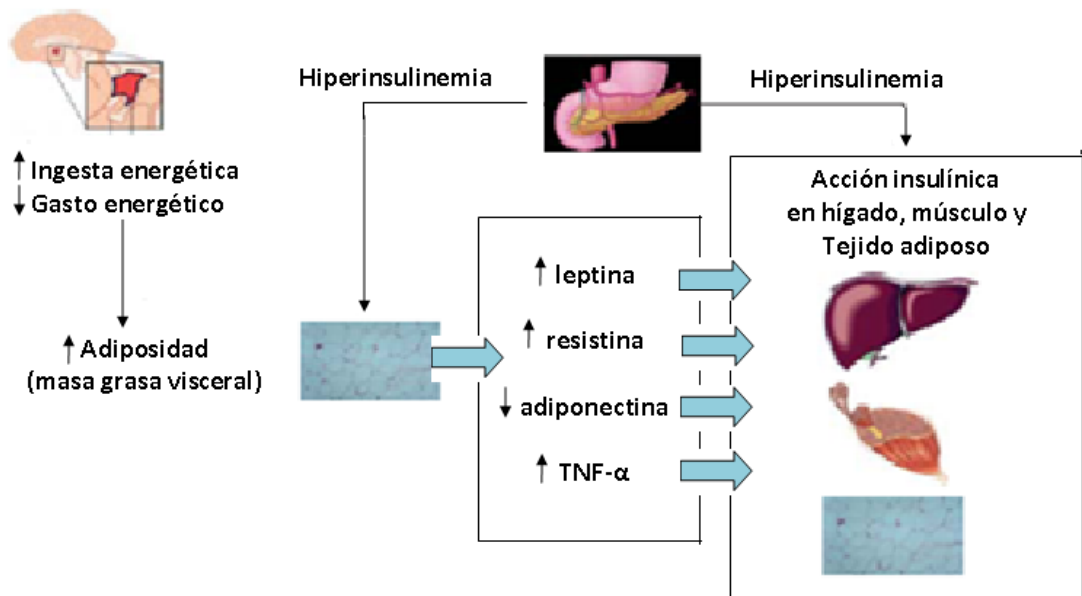


Figura 12. Insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa. Vía de señalización relacionada con la insulina (119).

Alteraciones del metabolismo lipídico en tejidos periféricos

La insulina mantiene la homeostasis energética coordinando la utilización de los depósitos del músculo, hígado y tejido adiposo. Tras la ingesta, la insulina aumenta y promueve la entrada de glucosa a las células y su conversión a glucógeno o triglicéridos. En el tejido hepático inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis a la vez que estimula la síntesis de glucógeno. Por otra parte, aumenta la actividad de la LPL en el tejido adiposo para activar el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y reduce la liberación de los AGL, en parte al inhibir a la lipasa sensible a las hormonas (118).

Durante el ayuno, la concentración plasmática de insulina disminuye, se moviliza el glucógeno, se liberan AGL y se restringe el uso de la glucosa a determinados tejidos, mientras que otros comienzan a oxidar ácidos grasos liberados desde el tejido adiposo. Intervienen hormonas que contrarrestan la acción insulínica como el glucagón, la hormona del crecimiento (GH) y los glucocorticoides, además de la acción del SNS, que antagoniza su acción. Así, se liberan ácidos grasos, que a su vez también inhiben las señales insulínicas (117).

El tejido adiposo secreta hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI:

- La adiponectina: Hormona peptídica secretada por el adipocito, tiene acción antiesteatósica en tejidos extra-adipocitarios junto a importantes propiedades insulinosensibilizantes, antiaterogénicas y antiinflamatorias. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena (72, 73). La adiponectina incrementa la sensibilidad insulínica al aumentar la oxidación de ácidos grasos, lo que provoca una disminución de los niveles de ácidos grasos circulantes y del contenido de triglicéridos en músculo e hígado (119, 120, 121) (Figura 13, ver página 35).

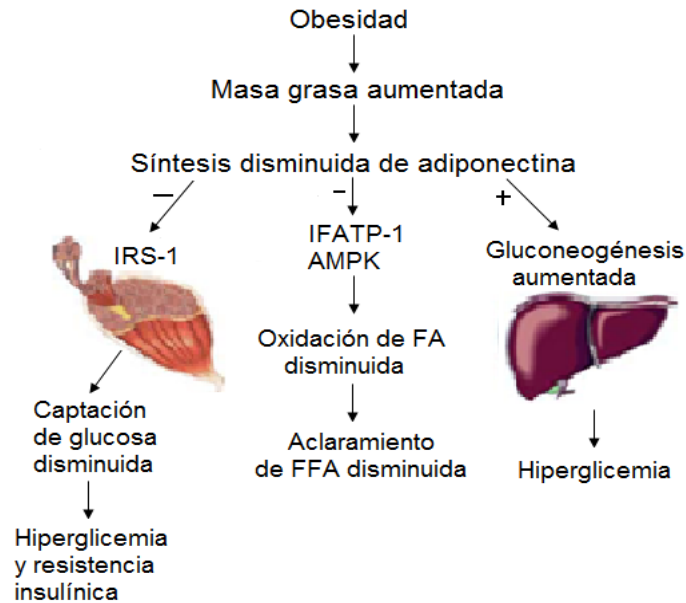


Figura 13. Influencia de la obesidad sobre la secreción de adiponectina, el descenso en el aclaramiento de AGL y la insulinoresistencia. FA: ácidos grasos; FATP-1: proteína transportadora de ácidos grasos; FFA: ácidos grasos libres; IRS-1: sustrato del receptor de la insulina; AMPK: AMP-cinasa (121).

- La leptina: hormona liberada por el tejido adiposo, actúa en el SNC a través del receptor de leptina, interviene en el control de la saciedad (122). Disminuye el apetito y aumenta la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía, que lleva a la acumulación intracelular de TG y a la disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo y en el hígado (72, 73). Se considera la principal hormona liporreguladora (123) al mantener una homeostasis lipídica intracelular normal (124, 125).
- El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF- α ; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial (126).

Obesidad y cortisol

El cortisol es un esteroide que controla el metabolismo lipídico, proteico y glucídico. Además, es importante en el manejo hidroelectrolítico y por ende de la presión arterial (127). Una de las acciones del cortisol es estimular el

almacenamiento de lípidos, en oposición al efecto de las hormonas sexuales, que facilitan la movilización de los lípidos. La hormona de crecimiento inhibe los efectos del cortisol, en el depósito de lípidos y amplifica la movilización ocasionada por los esteroides. Estos sucesos probablemente favorecen el depósito de triglicéridos alrededor de las vísceras (128).

El aumento del cortisol o glucocorticoides en la sangre es conocido como hipercortisolismo, el cual tiene semejanzas con el SM debido a que se caracteriza por obesidad central, diabetes o resistencia insulínica e hipertensión arterial, la dislipidemia y la resistencia a insulina (129, 130, 131).

El control local de la producción de glucocorticoides está a cargo de la enzima 11β -HSD1 (132), esta enzima está ampliamente expresada en hígado y tejido adiposo visceral y subcutáneo, pero también en glándulas suprarrenales, ovario, placenta y células dendríticas (133). Los obesos expresan más 11β -HSD1 en tejido graso, por lo que promueve la acumulación de más tejido adiposo (134). Observándose que el cortisol generado localmente repercute en el grado de diferenciación de los adipocitos (135). Una importante proporción del cortisol que se dirige a la circulación esplácnica, es generado por la actividad de la 11β -HSD1 en hígado y tejido graso visceral, lo que genera un hipercortisolismo a nivel pancreático y portal que explica las similitudes metabólicas entre la obesidad y el hipercortisolismo.

Cuadro 3. Cambios hormonales asociados a la obesidad y su evolución post baja de peso (134).

Hormona	Obesidad	Baja de peso
cortisol plasmático basal	Normal	Normal
cortisol en circulación esplácnica	Aumenta	Disminuye
hormona de crecimiento	Disminuye	Aumenta

1.4 CORTISOL

El cortisol es una hormona esteroide producida por la corteza superior de la glándula suprarrenal. Tras la detección del estrés, el cerebro responde mediante la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, que a su vez provoca que la glándula hipófisis libere la hormona corticotropina (ACTH). La ACTH viaja en la sangre, luego llega y estimula las glándulas suprarrenales, que en última instancia, provoca la producción de cortisol.

La estructura química de cortisol consta de un anillo de fenantreno y un anillo de ciclopentano. Juntos, forman un ciclopentanoperhidrofenantreno. Los grupos esenciales de la molécula de oxígeno incluyen una cetona en C-3 y C-20, un doble enlace entre C-4 y C-5, un grupo beta-hidroxilo en C-11, una cadena de 2-carbonos, un grupo hidroxilo en una en C-17, y un grupo β -metilo en C-18 y C-19 (136) (Figura 14).

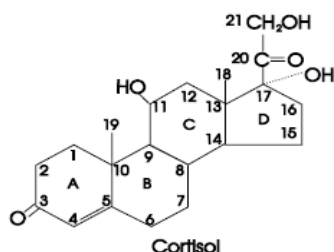


Figura 14. Estructura química de cortisol (136).

Biosíntesis

El precursor de todos los esteroides es el colesterol. Una parte del colesterol se sintetiza a partir de acetato, pero la mayor parte se capta a partir de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la circulación. Los receptores de LDL son muy abundantes en la glándula suprarrenal. EL colesterol se esterifica y almacena en gránulos de lípidos. La hidrolasa de éster de colesterol cataliza la formación del colesterol libre en los gránulos de lípidos. Después el colesterol se transporta a las mitocondrias mediante una proteína portadora de esterol.

En la mitocondria se convierte en pregnenolona en una reacción catalizada por la enzima desmolasa de colesterol o enzima separadora de cadena lateral. Al igual que la mayoría de las enzimas participantes en la biosíntesis de esteroides ésta forma parte de la familia P450 y también se conoce como P450scc o CYP11A1 (Figura 15).

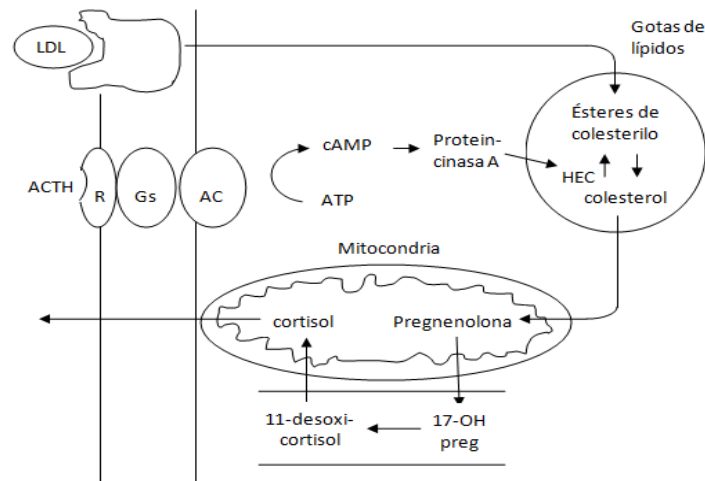


Figura 15. Mecanismo de acción de la ACTH sobre las células secretoras de cortisol en las 2 zonas internas de la corteza suprarrenal. Cuando la ACTH se une con su receptor (R) se une con la adenilciclasa (AC) mediante (Gs). El aumento resultante en el cAMP activa la proteincinasa A y la cinasa fosforila la hidrolasa de éster de colesterol (CEH), lo cual aumenta su actividad. Por consiguiente, se forma más colesterol libre y se convierte en pregnenolona (137).

La pregnenolona se desplaza al retículo endoplásmico liso, donde parte de ella es deshidrogenada para formar progesterona, en una reacción catalizada por la enzima 3β -hidroxiesteroideshidrogenasa. La desmolasa de colesterol también cataliza la conversión 17α -hidroxipregnenolona a 17α -hidroxiprogesterona, que se forman a partir de pregnenolona y progesterona, respectivamente, por acción de la 17α -hidroxilasa en el retículo endoplásmico liso. Se da la hidroxilación de la 17α -hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol que ocurre en el retículo endoplásmico liso, catalizadas por la 21β -hidroxilasa. El 11-desoxicortisol regresa a la mitocondria donde se 11-hidroxilan para formar cortisol, catalizada por la 11β -hidroxilasa (143) (Figura 16, ver página 39).

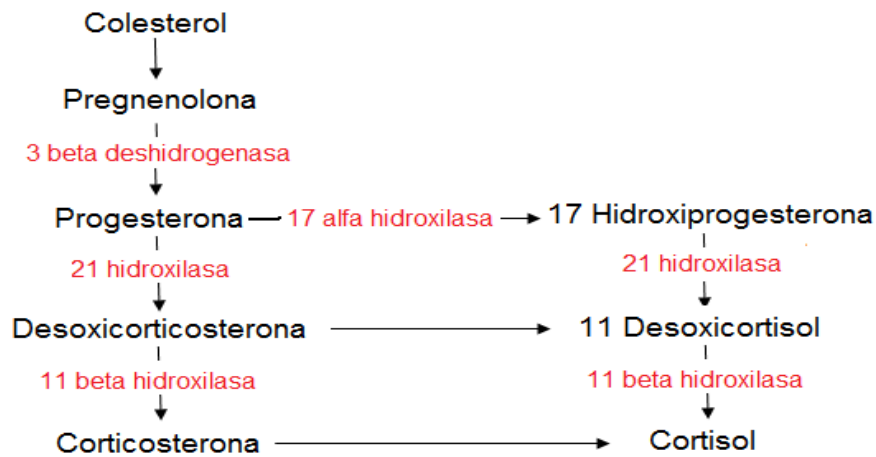


Figura 16. Biosíntesis de cortisol (137).

Mecanismos de acción del cortisol

Una vez sintetizado el cortisol, difunde fuera de las células suprarrenales hacia el plasma, donde en su mayor parte es transportada por la globulina ligadora de corticosteroides (CBG o transcortina). La hormona no ligada está libre para difundir hacia las células diana; todas las células nucleadas del cuerpo tienen receptores citoplasmáticos de glucocorticoides.

Las hormonas esteroides son relativamente pequeñas, solubles en lípidos. Por eso entran libremente a las células y se combinan con un receptor intracelular en el citoplasma de sus células blanco. La combinación hormona-receptor es llevada al citoplasma por endocitosis, o puede provocar la liberación de un "segundo mensajero". El AMP cíclico ha sido identificado como el segundo mensajero en muchas de estas interacciones.

El cortisol, soluble en lípidos atraviesa la membrana celular hacia el citoplasma. En su célula blanco, encuentra un receptor específico al cual se une. El complejo hormona receptor actúan como factores de transcripción, entra al núcleo donde se une al DNA, e inicia la copia de varios segmentos de DNA. A su vez, esto induce a las moléculas apropiadas de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para sintetizar las enzimas que modifican la función celular (137, 138) (Figura 17, ver página 40).

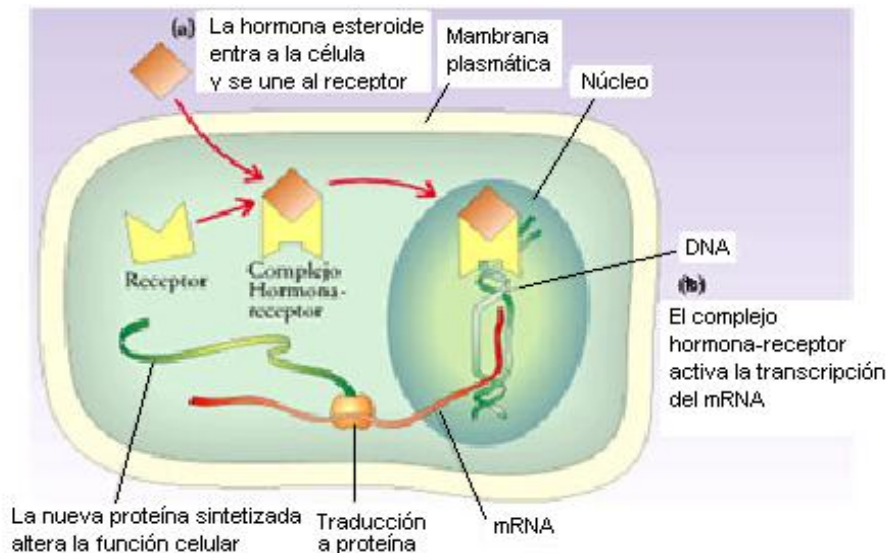


Figura 17. Mecanismos de acción del cortisol (138).

Funciones de cortisol

El cortisol actúa como una proteína de regulación de genes por difusión directamente a través de la membrana plasmática de la célula diana y la unión a la proteína inactivada receptor intracelular, que se encuentra en el citosol de la célula diana. Posteriormente se activa la proteína del receptor intracelular mediante la alteración de su conformación, y los movimientos complejos hormona-receptor en el núcleo a través de los poros nucleares. La proteína del receptor activado se une a secuencias reguladoras específicas en el ADN y activa o reprime, la transcripción de genes (136).

Metabolismo y excreción

El principal sitio de metabolismo del cortisol es el hígado, por la interconversión de cortisol a cortisona por la 11- β HSD, expresada en tejido periférico. La isoenzima denominada tipo 1, oxoreductasa dependiente de NADPH (Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido) expresada principalmente en el hígado, confiere bioactividad sobre la cortisona, transformándola en cortisol, y la tipo 2, que es la deshidrogenasa dependiente de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), 11- β HSD es la encargada de convertir el cortisol a cortisona impidiendo que éste se una al receptor de mineralocorticoides, y es

coexpresada en riñón, colon y glándulas salivales, inactivando el cortisol a cortisona.

Si este mecanismo de protección enzimático está alterado, el cortisol podrá actuar como mineralocorticoide. Mediante el catabolismo, fundamentalmente a nivel hepático, los esteroides experimentan transformaciones químicas que los inactivan e incrementan su solubilidad en agua facilitando su excreción renal. En este proceso participan diferentes enzimas que conducen a la reducción, oxidación, hidroxilación y/o conjugación de los esteroides.

- Reducción: la inactivación de los esteroides ocurre por reducción del doble enlace y del grupo cetona. Estas reacciones están catalizadas por las 5-reductasa hepática y por la 3-βHSD.
- Oxidación: ocurren 3 tipos de oxidaciones en los carbonos 17, 11 y 21. Cuando los metabolitos derivan del cortisol dan lugar a los ácidos cortólicos. Si provienen de la cortisona, originan ácidos cortolónicos.
- Hidroxilación: ocurre en el carbono 6, pero en mínima proporción. Cuando los niveles de cortisol se elevan significativamente la excreción urinaria del metabolito hidroxilado (6-hidroxicortisol) aumenta significativamente.
- Conjugación: la conjugación de los metabolitos del cortisol se realiza con el ácido glucurónico o por sulfatación, por medio de glucuroniltransferasas o sulfotransferasas, respectivamente.

El metabolismo del cortisol es alterado por diferentes factores: cambios hormonales, edad, obesidad, enfermedad hepática o renal y tratamientos con drogas que modifiquen la función hepática. Las terapias con glucocorticoides exógenos o su producción endógena aumentada como en el Hiper cortisolismo también alteran el metabolismo y la tasa de excreción urinaria (139)

Factores que afectan la liberación del cortisol

Ritmo circadiano de secreción tónica y el estrés. El cortisol toma las proteínas del músculo para reconvertir, por gluconeogénesis, glucosa en el hígado (incrementa el glucógeno hepático). Para lo cual incrementa la degradación de proteínas ya formada, disminuye la síntesis de nuevas proteínas e inhibe el transporte de glucosa hacia las células, y para limitar la entrada de glucosa al músculo, disminuye la sensibilidad a la insulina. Es decir: conduce a una pérdida progresiva de proteínas, debilidad muscular y atrofia, y pérdida de masa ósea, por un incremento en la excreción de calcio y una menor absorción del mismo.

Elevados niveles de cortisol promueven el depósito de grasa en las regiones subcutáneas y viscerales del abdomen. Esto contrasta con los bajos niveles de cortisol que, en combinación con una elevada proporción de estradiol /testosterona, promueven el depósito de grasa cerca de las regiones de glúteos y muslos. Las células grasas localizadas en la región abdominal son más sensibles a la lipólisis que las encontradas en la región glúteo-femoral. Los AGL plasmáticos llevan a una disminución en el consumo de insulina por el hígado y por lo tanto aumenta la resistencia a la insulina.

Fluctuaciones espontáneas. Las cifras de cortisol alcanzan niveles mayores en las primeras horas de la mañana, y cifras más bajas en las horas avanzadas de la tarde, que corresponden a un ritmo normal día-noche. El cortisol no es secretado continuamente por la glándula, sino en forma intermitente, por medio de descargas cortas de unos cuantos minutos. En el intermedio de éstas descargas, la glándula puede permanecer en reposo por espacio de minutos. Una mayor cantidad de episodios secretorios durante la noche, en relación a lo observado durante el día determina el ritmo circadiano (140).

Respuesta fisiológica al estrés. Es la reacción que se produce en el organismo ante los estímulos estresores. Ante una situación de estrés, el organismo tiene una serie de reacciones fisiológicas que suponen la activación del eje hipófisis suprarrenal y del sistema nervioso vegetativo (SNV). El eje hipófisis

suprarrenal está compuesto por el hipotálamo, que es una estructura nerviosa situada en la base del cerebro que actúa de enlace entre el sistema endocrino y el sistema nervioso, la hipófisis, una glándula situada en la base del cerebro, y las glándulas suprarrenales, que se encuentran sobre el polo superior de cada uno de los riñones y que están compuestas por la corteza y la médula.

El SNV es el conjunto de estructuras nerviosas que se encarga de regular el funcionamiento de los órganos internos y controla algunas de sus funciones de manera involuntaria e inconsciente. Ambos sistemas producen la liberación de hormonas, sustancias elaboradas en las glándulas que, transportadas a través de la sangre, excitan, inhiben o regulan la actividad de los órganos (141) (Figura 18).

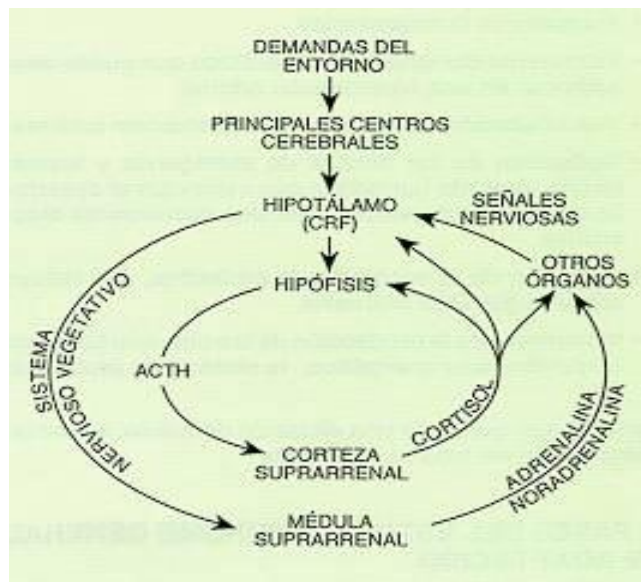


Figura 18. Producción de hormonas por el SNV y el eje hipofisario-suprarrenal (189).

Mecanismos de Retroalimentación del cortisol. La retroalimentación controla la secreción y regula la cantidad de cortisol en el torrente sanguíneo. La glándula pituitaria, en la base del cerebro, produce y secreta la hormona ACTH. Su secreción indica a las glándulas adrenales que incrementen la producción y secreción de cortisol. La pituitaria, a su vez, recibe señales desde el hipotálamo en la forma de hormona CRH, que le señala a la pituitaria la liberación de ACTH. Cuando el cortisol está en cantidades adecuadas o en exceso, opera un sistema de retroalimentación negativa, que alerta a reducir la

producción de ACTH y CRH, con el propósito de reducir la secreción de cortisol.

Síntesis del Cortisol

El cortisol se sintetiza en las glándulas suprarrenales. Las glándulas suprarrenales (también llamadas adrenales) son 2 estructuras piramidales localizadas en el polo superior de ambos riñones, su peso promedio individual es aproximadamente 3 gramos con dimensiones de 2.5 y 5 cm² y aumenta significativamente en estados de estrés (139, 140). Incluidas en tejido adiposo y recubiertas por una cápsula de tejido conjuntivo denso que envía tabiques que se introducen en el parénquima (142), se reconocen dos tejidos endocrinos bien delimitados con funciones y orígenes embriológicos diferentes, una corteza suprarrenal (externa) y una médula suprarrenal (interna) (139). En las glándulas suprarrenales se sintetizan y segregan a la sangre una serie de hormonas necesarias para la regulación del metabolismo, de los electrolitos y de la respuesta al estrés (143) (Figura 19).

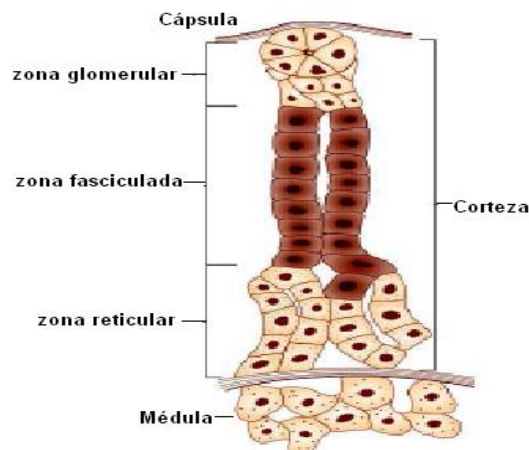


Figura 19. Zonas de la glándula suprarrenal (139).

La inervación de la corteza en parte se origina en la médula, el flujo sanguíneo de ambos está altamente regulado por mediadores humorales y locales, es decir, que existen 2 regulaciones:

- a) Nerviosa: Dada por la inervación proveniente de los nervios esplénicos abdominales que alcanzan a la glándula y también en parte por la misma médula suprarrenal, cuyo origen es nervioso.

- b) Humoral: Dada por el flujo sanguíneo entre corteza y médula, altamente regulado por numerosos mediadores humorales y locales (139).

Corteza suprarrenal

Es la zona más superficial, ocupa del 80-90%, es una verdadera glándula endocrina de origen epidérmico (142). Deriva del mesodermo, y su función primordial es la síntesis y secreción de hormonas esteroideas derivadas del colesterol, que desempeñan un papel fundamental en mantener la homeostasis del organismo (139). Está irrigada por 3 vasos arteriales con numerosas ramas espirales que entran en la glándula de una manera radiada sobre toda la superficie. La arteria superior derivada de la arteria frénica inferior, la media está derivada de la aorta abdominal y la inferior está derivada de la arteria renal (140). Histológicamente se dividen en 3 zonas que producen 3 tipos de esteroides:

Zona Glomerular: es la zona externa, se localiza por debajo de la cápsula y ocupa el 15% del total de la corteza suprarrenal, consta de células cilíndricas o piramidales que se agrupan en cordones curvos o cúmulos ovoides, poseen retículo endoplásmico liso abundante para la síntesis de las hormonas esteroideas, mitocondrias con crestas transversales y múltiples complejos de Golgi (142). Sintetiza mineralocorticoides como la aldosterona principalmente que estimula la absorción de Na^+ y secreción de K^+ , modulada por diversos factores como la secreción de renina (Figura 20, ver página 46).

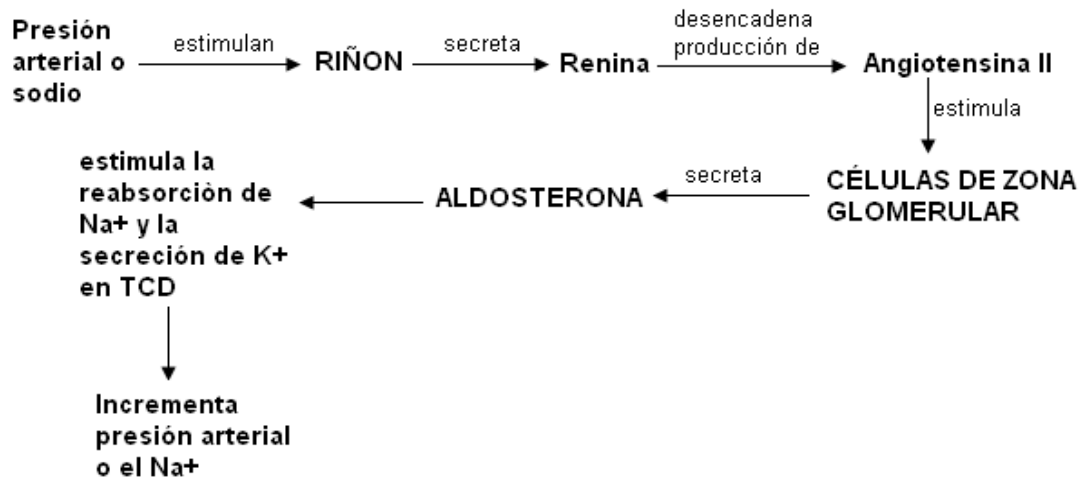


Figura 20. Sistema Renina-Angiotensina. TCD (Túbulo Contorneado Distal) (142).

Zona Fasciculada: es la zona media que ocupa el 80% del total de la corteza suprarrenal. Sintetiza glucocorticoides como el cortisol y la corticosterona; el cortisol regula el metabolismo de los carbohidratos favoreciendo la hiperglucemia y contribuye a la elevación de la tensión arterial, así como, en el metabolismo de las proteínas. Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que controladas por la ACTH en la hipófisis anterior.

Zona Reticular: es la zona interna que ocupa del 5-7% de la corteza suprarrenal. Secreta hormonas sexuales como andrógenos (hormonas con efectos masculinizantes que estimulan la anabolía proteica y el crecimiento), estrógenos y progesterona (143).

Médula suprarrenal

Es la zona más profunda, constituida por tejido nervioso. Deriva del ectodermo y en ella se sintetizan y secretan catecolaminas como la Adrenalina, Noradrenalina (se forma por la hidroxilación y descarboxilación de la tirosina) y la Dopamina (produce vasodilatación en el mesenterio) en respuesta al estímulo del SNS (139). Las catecolaminas poseen un papel básico en la respuesta del organismo a las situaciones de estrés, favoreciendo la hiperglucemia, la aceleración de la frecuencia cardíaca y la elevación de la

tensión arterial, modifican la glucosa porque actúan en el metabolismo con efectos que incluyen glucogenólisis en hígado y músculo estriado (143).

Control de secreción Suprarrenal

Regulación de secreción de cortisol por el eje CRH-ACTH

La vía de control de secreción de cortisol se conoce como vía hipotálamo-hipofisis-suprarrenal. Esta vía comienza con la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH), que es secretada en el sistema porta hipotálamo-hipofisiario y transportada hacia la Adenohipofisis. La CRH estimula la liberación de la Hormona adenocorticotrópica (ACTH o corticotropina) desde la Adenohipofisis. La ACTH actúa sobre la Corteza Suprarrenal promoviendo la síntesis y liberación de cortisol, el cual actúa como una señal de retroalimentación negativa (-) inhibiendo la secreción de ACTH y CRH (137) (figura 21).

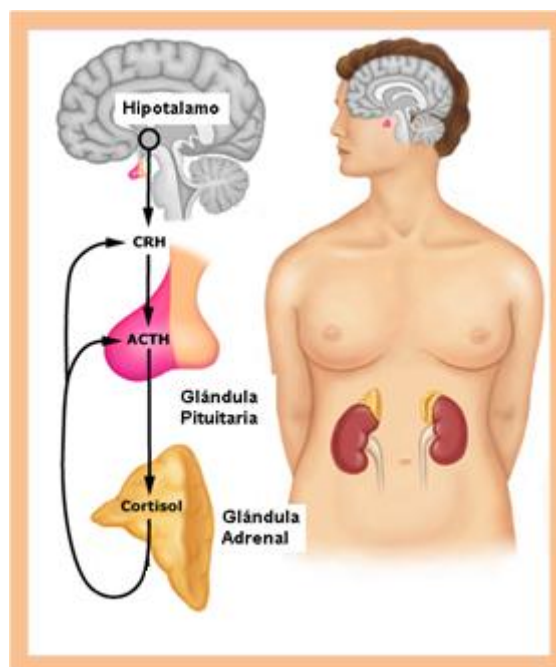


Figura 21. Regulación de secreción de cortisol, eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal (186).

El ACTH, consiste en 39 aminoácidos, tiene una vida media de 7-12 minutos (min); actúa a través de receptores específicos de membrana que

requieren la presencia de Ca^{++} para su interacción. También estimula la síntesis de otras proteínas necesarias para la esteroidogénesis y a los receptores para la LDL(144).

Circulación, transporte y metabolismo de los glucocorticoides suprarrenales

El principal glucocorticoide que circula en sangre periférica es el cortisol. Éste circula unido a una proteína específica (alta afinidad y especificidad), α 2-globulina glucosilada llamada transcortina o CBG (Corticosteroid Binding Globulin) (145, 146). 95% de cortisol circula unido a proteínas, el 70% a la transcortina y el resto, con menor afinidad, a la albúmina y eritrocitos. Sólo la fracción libre es considerada activa, por lo que, en condiciones normales, entre 5 y el 8% del cortisol circulante está libre para sus acciones biológicas (147).

En condiciones normales, la vida media del cortisol es de 60-80 min. El metabolismo del cortisol tiene lugar principalmente en el hígado, en donde es catabolizado a tetrahydrocortisol y tetrahydrocortisona, siendo conjugados con el ácido glucurónico y en menor proporción son sulfatados, para formar productos hidrosolubles que vuelven a la circulación por la vena hepática o son excretados a la luz intestinal con la bilis. El 90% del cortisol, sus metabolitos y conjugados, son excretados por el riñón en la orina, y el resto es eliminado por vía intestinal. Además en el riñón el cortisol se metaboliza a cortisona (148).

Efectos de los glucocorticoides

Los glucocorticoides, denominados así por su acción hiperglucemiante, tienen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

❖ Metabolismo de hidratos de carbonos, proteínas y lípidos

Los glucocorticoides incrementan la glucosa sanguínea a través de su acción sobre el glucógeno, las proteínas y el metabolismo lipídico. En el hígado, el cortisol estimula el depósito de glucógeno al incrementar a la glucógeno sintetasa e inhibir a la glucógeno fosforilasa. La glucosa hepática se

incrementa a través de la activación de las enzimas de la gluconeogénesis, principalmente la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvatocarboxinasa.

En los tejidos periféricos, como el muscular y el adiposo, el cortisol inhibe la captación y la utilización de la glucosa. En el tejido adiposo activa la lipólisis y como resultado se incrementan los AGL en la circulación. Se observa un incremento en el colesterol total y en los TAG (triacilglicéridos), mientras que los niveles de colesterol-HDL disminuyen. También tienen un efecto permisivo sobre otras hormonas como catecolaminas y glucagón. Todo esto lleva a la insulinoresistencia y por lo tanto a un aumento de la glucosa sanguínea a expensas del catabolismo proteico y lipídico (Figura 22).

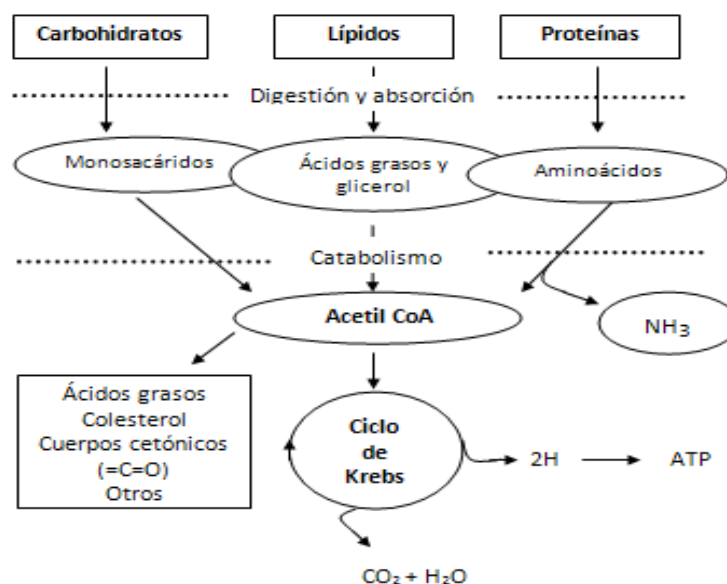


Figura 22. Representación del catabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (187).

Estimulan la diferenciación del adipocito, promueven la adipogénesis a través de la activación transcripcional de genes incluyendo la lipoprotein-lipasa 1, glicerol-3-fosfato deshidrogenas y la leptina. El efecto crónico sobre el tejido adiposo es que estimula el depósito de grasa en el tejido adiposo visceral o central (139).

❖ Piel, músculo y tejido conectivo

En el tejido muscular, los glucocorticoides causan cambios catabólicos en músculo, piel y el tejido conectivo. En la piel y el tejido conectivo inhiben la división celular y la síntesis de ADN en la epidermis y reducen la síntesis de

colágeno. En el músculo causan atrofia (Figura 23). La síntesis proteica muscular está reducida.

➤ Hueso y metabolismo de calcio

Los glucocorticoides inhiben la función osteoblástica, lo cual favorece la osteopenia y la osteoporosis que caracterizan el exceso de glucocorticoides. Los glucocorticoides inducen un balance negativo de Ca^{++} ; inhibiendo la absorción intestinal e incrementando la excreción renal, debido a esto la secreción de PTH (paratohormona) está aumentada, lo cual da lugar a un aumento de la resorción ósea y una disminución de la formación de hueso.

❖ Sodio, agua y control de la presión arterial

Los glucocorticoides aumentan la tensión arterial a través de mecanismos variados que incluyen acciones sobre los riñones y el sistema vascular. En el músculo liso vascular aumenta la sensibilidad a los agentes vasopresores como las catecolaminas y la angiotensina II, mientras que reducen la dilatación vascular mediada por el óxido nítrico. La síntesis de angiotensinógeno está aumentada por los glucocorticoides. En el riñón dependiendo de la activación de la 11- β HSD2, el cortisol puede actuar en la nefrona distal para causar retención de sodio y pérdida de potasio (mediado por el receptor de mineralocorticoides).

En cualquier otro lugar de la nefrona los glucocorticoides incrementan la tasa de filtración glomerular, el transporte de sodio en el epitelio tubular proximal y la depuración de agua libre (cantidad de agua libre de solutos). Éste efecto colateral incluye el antagonismo de la acción de la vasopresina.

❖ Efectos antiinflamatorios y sobre el sistema inmune

Los glucocorticoides suprimen la respuesta inmunológica. Los efectos inhibitorios son mediados a muchos niveles, en sangre periférica, reducen el número de linfocitos en forma aguda (más T que B), al redistribuir a los linfocitos desde el compartimento intravascular hacia el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Controversialmente el número de neutrófilos aumenta y la cantidad de eosinófilos cae rápidamente.

Las acciones inmunológicas de los glucocorticoides incluyen acciones directas sobre los linfocitos B y T, inhibiendo la síntesis de inmunoglobulinas y estimulando la apoptosis linfocitaria. El NF- κ B (Factor nuclear kappa B) induce la transcripción de genes de citocinas. Los glucocorticoides se unen directamente al NF- κ B para evitar la translocación nuclear y, además, inducen la producción del inhibidor del NF- κ B, el cual retiene al NF- κ B en el citoplasma inactivando su efecto. Los glucocorticoides reducen la respuesta inflamatoria local al evitar la acción de la histamina y de los activadores del plasminógeno (Figura 23).

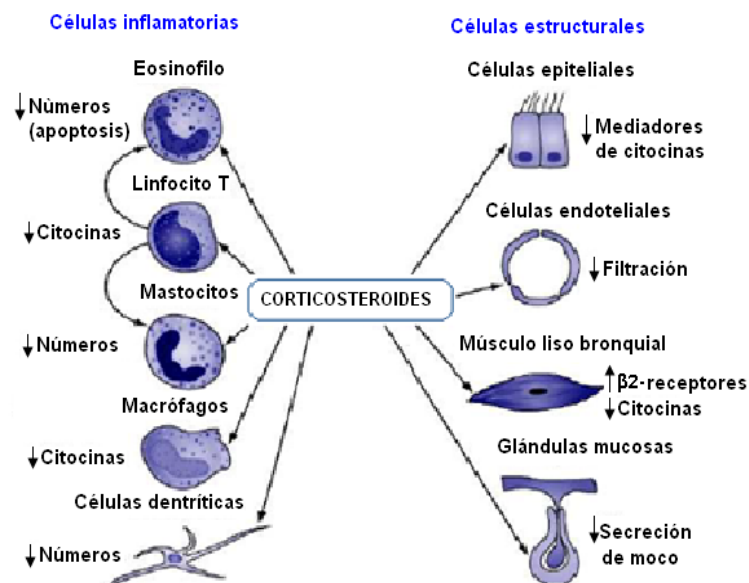


Figura 23. Efecto de los glucocorticoides sobre las células inflamatorias y células estructurales (187).

❖ SNC y humor

El cerebro es un tejido blanco importante para los glucocorticoides, teniendo como manifestaciones importantes la depresión, la euforia, la psicosis, la apatía y la letargia. Los glucocorticoides causan muerte neuronal, lo cual podría estar relacionado con la memoria y las enfermedades neurodegenerativas (139).

Trastornos de cortisol

Los trastornos más frecuentes del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal son el resultado de la deficiencia o exceso de hormona.

Hipercortisolismo

Se caracteriza por la secreción excesiva y/o inadecuada de cortisol. Este exceso de cortisol puede estar provocado por diversas causas, la más común ocurre cuando la hipófisis produce demasiada hormona ACTH, la cual estimula las glándulas suprarrenales para producir cortisol. El hipercortisolismo o también conocido como síndrome de Cushing consiste en cambios físicos y mentales que resultan de una cantidad excesiva y prolongada de cortisol en la sangre (149). Cuando el cortisol se produce en cantidades normales, ayuda al cuerpo a reaccionar ante el estrés, mantener la presión sanguínea y la función cardiovascular, mantener el sistema inmunitario bajo control y convertir en energía la grasa, los carbohidratos y las proteínas.

Puede ser ocasionado por lo siguiente:

- Tumor hipofisario o de la glándula suprarrenal.
- Tumor en otra parte del cuerpo (síndrome de Cushing ectópico).
- Uso prolongado de medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides (Figura 24).

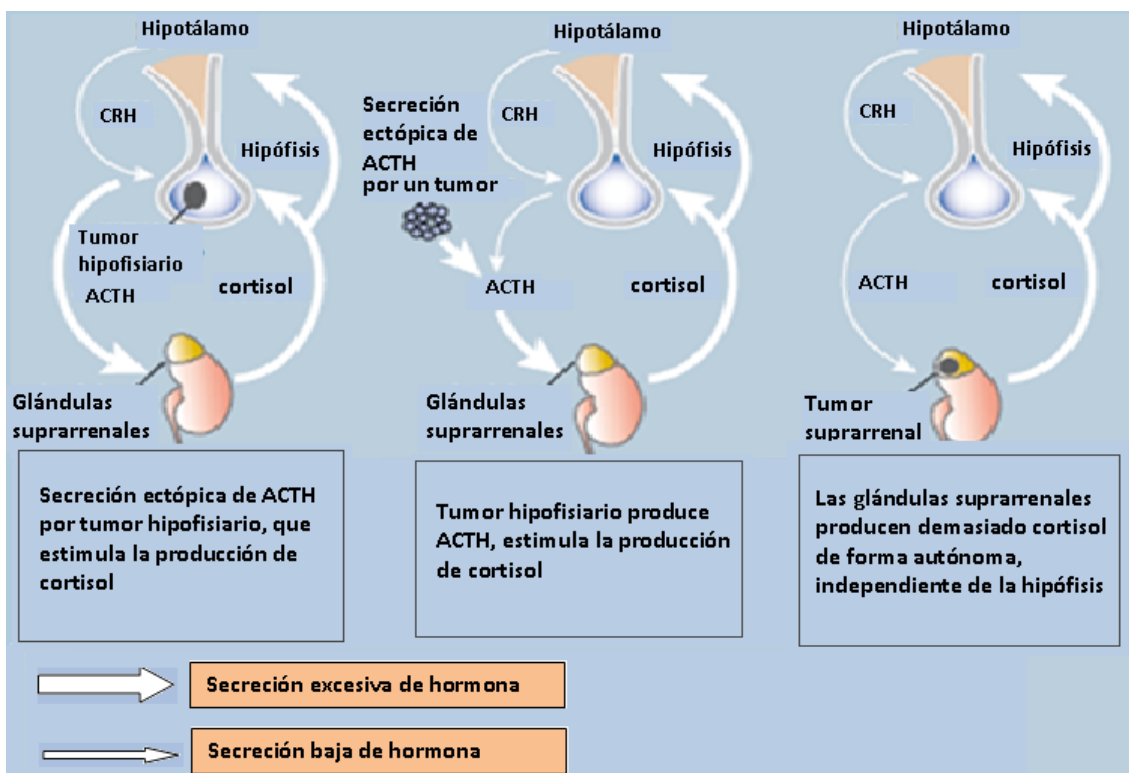


Figura 24. Trastornos del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (188).

Síndrome de Cushing endógeno

Es una afección en la cual un tumor por fuera de la hipófisis o de las glándulas suprarrenales produce ACTH. Los tumores que pueden liberar corticotropina son, tumores de células de los islotes pancreáticos, carcinoma medular de la tiroides, tumores de células pequeñas del pulmón y tumores del timo (150).

Pueden clasificarse fisiopatológicamente en 2 grupos:

1) Síndrome de Cushing ACTH independiente: las suprarrenales producen de forma autónoma y excesiva cortisol. El cortisol elevado frena la secreción de CRH y ACTH (151).

- Adenoma corticosuprarrenal productor de cortisol.
- Hiperplasias primarias bilaterales suprarrenales.
- Carcinoma corticosuprarrenal.
- Asociada al síndrome de McCune-Albright.
- Liberación excesiva de corticotropina.
- Uso prolongado de medicamentos corticosteroides.
- Tumor de la glándula suprarrenal (150).

2) Síndrome de Cushing ACTH dependiente: Se debe a un aumento patológico de la secreción de ACTH, valores aumentados de ACTH estimulan la producción de cortisol por la corteza suprarrenal con pérdida de ritmo normal de su secreción e incremento de la amplitud. Los valores de cortisol citoplasmático aumentados inhiben la producción de CRH por el hipotálamo y la de ACTH por las células hipofisarias normales.

Dentro de las causas ACTH-dependientes se distinguen dos etiologías:

- Por un adenoma hipofisario secretor de ACTH: enfermedad de Cushing hipofisaria.
- Por una secreción ectópica de hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH o de ACTH: (carcinomas bronquiales, digestivos, de próstata, medular de tiroides, tumor carcinoide, de islotes pancreáticos, etc.), conocida como síndrome de ACTH ectópica (151, 152).

Cortisol sobre la regulación de la grasa visceral

El cortisol es una hormona involucrada en la diferenciación, función y distribución del tejido adiposo. La secreción de cortisol tiene efectos diferentes sobre la resistencia a la insulina. Uno de los efectos provocados por el cortisol es la inhibición de la secreción de testosterona. El cortisol promueve la síntesis de glucosa hepática y de lípidos, mientras que inhibe la síntesis del glucógeno y la secreción de insulina. Además interfiere a distintos niveles con la acción de la insulina, por lo que su exceso puede inhibir la efectividad de las acciones periféricas de la insulina (130, 153, 154, 155).

En la obesidad abdominal, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal se hipersensibiliza, lo cual provoca aumento frecuente de la secreción de cortisol, mientras que la secreción de esteroides sexuales y GH (hormona de crecimiento) disminuye (128, 156, 157). Se ha demostrado, que un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés provoca un incremento de la secreción de cortisol, lo cual podría dar lugar a la aparición de la resistencia a la insulina y al SM (158, 159, 160).

El metabolismo del cortisol se regula además a nivel de los tejidos periféricos. Las adipocinas: TNF α y IL-1 β , en sinergismo con otros factores humorales, pueden provocar un aumento de la actividad de la enzima 11 β -HSD1, que propicia la conversión de cortisona a cortisol en el hígado, con el consiguiente aumento de la concentración hepática de cortisol, y con ello un aumento de la producción de glucosa hepática (161). De acuerdo con lo anterior, se plantea que uno de los mecanismos patogénicos de la resistencia a la insulina es el flujo aumentado de AGL que llega al hígado a partir del metabolismo de la grasa visceral y que el proceso de acumulación de esta grasa está regulado por la relación del cortisol y de la testosterona, entre otras hormonas, al nivel del tejido adiposo (162).

En estudios previos se ha observado, que en adultos con obesidad abdominal, se presentan niveles elevados de triglicéridos, disminución de colesterol HDL, hipertensión e hiperglucemia, SM y estrés crónico, esto puede ser debido a una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

produciendo un hipercortisolismo (161). En otros estudios in vitro se han demostrado que la ACTH interacciona con los adipocitos, promoviendo la resistencia a la insulina y el proceso proinflamatorio (163).

Prodan F et al. (2013) realizaron un estudio en niños y adolescentes obesos en los que se determinaron las concentraciones de ACTH y cortisol, encontrando asociaciones entre la ACTH con niveles altos de glucosa y triglicéridos, mientras que el cortisol se asoció con hipertensión, niveles altos de colesterol LDL. Así mismo se incrementó el riesgo de presentar alteraciones metabólicas en esta población (164).

2. JUSTIFICACIÓN

La menopausia está asociada a múltiples alteraciones metabólicas, como lo son las lipoproteínas, la acción de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, distribución de la grasa corporal, factores de la coagulación, aumento en la producción de factores proinflamatorios y función vascular. El riesgo se ve incrementado por el déficit de estrógenos en esta etapa. Debido al incremento de peso y la distribución de grasa corporal durante la menopausia, el riesgo para presentar síndrome metabólico aumenta considerablemente. El componente más común del SM es la obesidad, y en forma específica la grasa visceral, la cual se relaciona con la resistencia a la insulina. En México, la obesidad es un problema de salud pública debido a la asociación de ésta, con enfermedades crónicas degenerativas, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, DM2 y dislipidemias.

En la menopausia predomina la obesidad central, entre los hallazgos característicos de ésta asociación se encuentra la elevación del cortisol, hormona producida en las glándulas suprarrenales, la cual se ha correlacionado con la presencia de SM y algunos de sus componentes. Por todo lo antes mencionado, y debido a la asociación que existe entre el cortisol, tejido adiposo visceral y SM en población mexicana en estado menopáusico, se ha considerado que éste trabajo puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología y a implementar medidas oportunas en este grupo etario, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, evitando complicaciones y secuelas posteriores. Por otro lado, impulsa a investigar más sobre dicha relación, ya que son pocos los estudios que se han especificado en cortisol y éste grupo etario.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones séricas de cortisol en mujeres pre y posmenopáusicas con y sin el diagnóstico de SM, así como su asociación con el riesgo cardiometabólico.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Analizar la evaluación clínica y antropométrica en el grupo de estudio.
- ✓ Analizar concentraciones séricas de HDL, LDL, colesterol, glucosa, triglicéridos y cortisol, en mujeres pre y posmenopáusicas mediante mediciones bioquímicas.
- ✓ Asociar a las mujeres en estudio de acuerdo a los criterios de la IDF para diagnóstico de SM.
- ✓ Analizar cantidades de grasa total (M.B.F.) y grasa abdominal (V.F.A.) en mujeres pre y posmenopáusicas mediante análisis de impedancia bioeléctrica (BIA).
- ✓ Asociar las concentraciones séricas de cortisol con las cantidades de grasa total y grasa abdominal en pacientes en estudio.

4. HIPÓTESIS

Si las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con síndrome metabólico muestran alteraciones en los niveles séricos de cortisol, entonces presentarán mayor riesgo cardiometabólico, en comparación con las que no tienen el diagnóstico de síndrome metabólico.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Lugar donde se realizó el estudio.

Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño de investigación

Transversal comparativo

Universo de trabajo

68 mujeres con un rango de edad de 45-65 años que acudieron a la Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades, CMN S. XXI. Se conformaron 2 grupos de estudio: con

diagnóstico de SM y sin SM. Se clasificaron mediante los criterios de **acuerdo a las definiciones para la práctica clínica de la Federación Internacional de Diabetes del Consenso del 2006**. Dichos criterios fueron elegidos ya que presentan mayor sensibilidad y precisión para realizar la clasificación.

Obesidad central (definida por una circunferencia de la cintura ≥ 80 cm. en mujeres).

Además de dos de los siguientes componentes:

1. Incremento en las concentraciones de glucosa (>100 mg/dl)
2. Incremento en las concentraciones de triglicéridos (≥ 150 mg/dl)
3. Disminución del colesterol HDL (<50 mg/dl)
4. Incremento de presión arterial (presión sistólica ≥ 130 mmHg o presión diastólica ≥ 85 mmHg), tratamiento o diagnóstico previo de hipertensión.

Criterios de inclusión

- Edad de 45-65 años
- Pacientes de la Unidad de Investigación de enfermedades endocrinas del hospital de especialidades de CMN s. XXI

Criterios de exclusión

- Alteraciones metabólicas, insuficiencia renal y hepática, trombosis, osteoporosis, infecciones crónicas, endocrinopatías, enfermedades hematológicas, historia previa de enfermedad cardiovascular.
- Tratamiento con corticosteroides y anticoagulantes

Criterios de eliminación

- Expediente incompleto
- Pacientes que decidieron salir del estudio o no participar
- Pacientes que no acudan a control

Variables

- Independiente: Presencia y ausencia de SM

- Dependientes: Cortisol, grasa visceral abdominal, grasa total, colesterol, triglicéridos, IMC y glucosa

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal comparativo en pacientes de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El grupo de pacientes se integra por 98 mujeres con rango de edad de 45 a 65 años, sin y con síndrome metabólico de acuerdo a las definiciones para la práctica clínica de la Federación Internacional de Diabetes del Consenso del 2006. Las pacientes con alteraciones metabólicas fueron excluidas del estudio. Además de participantes que se encuentren en tratamiento con corticoesteroides, anticoagulantes, hipoglucemiantes. Por lo tanto, sólo 68 cumplieron con los criterios establecidos para su selección. Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las voluntarias fueron completamente informadas y firmaron la carta de consentimiento correspondiente (Anexo 1).

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ANTROPOMÉTRICA

Se realizó una historia clínica completa (Anexo 2) y se tomaron sus medidas antropométricas. A todas las pacientes se les pesó y midió sin zapatos y con ropa ligera en una báscula y estadímetro (Bame). La medición de cintura se realiza con una cinta métrica tomando en consideración los huesos iliacos como punto de referencia pasando por la cicatriz umbilical para realizar la medición. Se determinó la tensión arterial sistólica y diastólica con Baumanómetro Elite de Aneroides Modelo BA200ER.

ANÁLISIS CORPORAL

Se realizó el análisis corporal mediante un Analizador de Composición Corporal ioi 353 JAWON. El análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) se llevó a cabo por la mañana con ayuno de 12 h y una adecuada hidratación. La impedancia bioeléctrica se midió con ropa ligera, de pie y descalzos. El analizador midió la talla (con una aproximación de 1,0 cm) y el peso (con una

precisión de 0,1 kg), así como de la impedancia corporal (en ohmios). El IMC (en kg/m^2), se calculó automáticamente. Se obtuvo el valor de la grasa visceral abdominal (VFA) y la masa grasa corporal (MBF) con una precisión de 0,1 kg y el porcentaje de grasa corporal total (% GC).

Evaluaciones de análisis de composición corporal:

Se evalúa y recaudan datos de: información personal, análisis de composición corporal (peso, masa corporal grasa, masa libre de grasa o magra, tejido suave magro, minerales, agua corporal total), evaluación de obesidad (clasificándolo en: 1.- porcentaje de masa corporal: grasa baja, normal, sobrepeso, obesidad y obesidad severa y 2.- índice de masa corporal: delgado, normal, sobrepeso, obesidad), análisis abdominal (índice de cintura cadera, nivel de grasa visceral, área de grasa visceral, circunferencia abdominal), gasto de energía (tasa metabólica basal, y gasto de energía total), edad corporal, impedancia, tipo de cuerpo, determinación segmental, guía de control, cambio de composición corporal, el resultado de esta prueba fue de entrega inmediata.



Figura 25. Analizador de composición corporal



Figura 26. Colocación de los 2 pies en los electrodos



Figura 27. Postura correcta



Figura 28. Sujeción correcta de Eléctrodos

- El análisis dura aproximadamente diez segundos, que es el tiempo en que el paciente debe permanecer en postura correcta
- El analizador corporal imprime automáticamente los resultados del paciente

Materiales

- Material biológico: Suero obtenido por sistema de vacío en tubo de tapón rojo
- Equipo
 - Microcentrífuga (MIKRO 22. Hettich, ZENTRIFUGEN)
 - Espectrofotómetro (KONTROL Lab. EKem. Semi auto chemistry analyzer)
 - Vortex (MAXI MIX, PLUS. Thermoline)
 - IMMULITE (IMMULITE G2268)
 - ANALIZADOR DE COMPOSICION CORPORAL (analizador de composición corporal modelo ioi 353, marca JAWON)

Recursos Humanos

Médico endocrinólogo, químicos e investigadores de la UIM de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS.

Aspectos éticos

Con relación a los aspectos éticos, a todos los participantes se les explicó y entregó la “Hoja de Consentimiento informado” antes de ser incluidos en el estudio. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación

del Hospital de Especialidades del CMN S. XXI, conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, sobre los principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), modificada en Tokio Japón (1975). Dicha declaración establece los siguientes lineamientos:

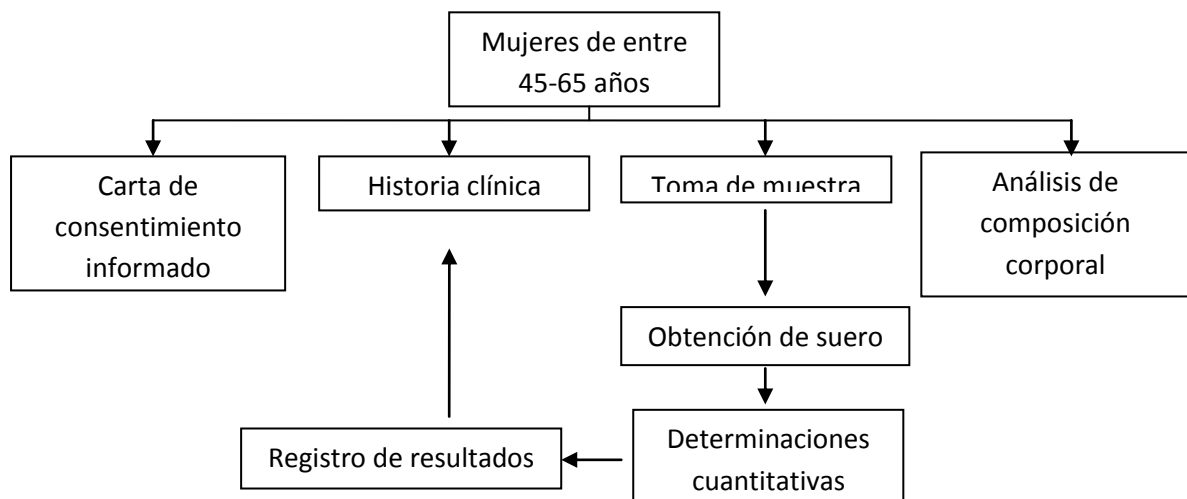
1. El objetivo principal de la investigación médica en humanos consiste en mejorar los procedimientos de diagnóstico, terapéuticos y profilácticos: así como la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad. Aun los métodos profilácticos de diagnóstico y terapéuticos más probados deben ponerse a prueba de modo continuo, a través de la investigación, para su efectividad, eficacia, accesibilidad y calidad.
2. Constituye el deber del médico, en una investigación médica, proteger la vida, la salud y la dignidad del ser humano.
3. En cualquier investigación con seres humanos, cada paciente potencial debe estar debidamente informado respecto a los objetivos, métodos, fuente de los fondos, cualquier conflicto de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, del mismo modo de los beneficios anticipados y peligros potenciales del estudio; también de la incomodidad que el estudio pueda implicar. Se le debe informar que tiene plena libertad de rehusarse a participar en el estudio en cualquier momento, sin ningún tipo de represalias. Luego de asegurarse que el paciente ha entendido la información, el médico deberá obtener voluntariamente por el paciente, de preferencia por escrito. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el consentimiento no escrito se debe documentar de manera formal y se debe dar testimonio del mismo.
4. El médico deberá informar al paciente acerca de los aspectos de atención profesional que se relaciona con la investigación. La negativa del paciente a participar en un estudio nunca ha de inferir con la relación médico-paciente.

Análisis estadístico

Los datos se presentaron con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó una t de student para analizar los grupos independientes que presenten una distribución normal y una U de Man-Whitney para los grupos independientes cuando presentan una distribución no paramétrica.

Considerado con significancia estadística un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete SPSS versión 13.0.

Métodos



TOMA DE MUESTRA

Indicaciones para toma de muestra del paciente:

-Presentarse de 7-8 h de la mañana tomando en cuenta las siguientes indicaciones:

- Ayuno no mayor de 8-10 h
- No ingerir café y/o bebidas alcohólicas la noche anterior

Toma de muestra

-Técnica de venopunción por vacío

a) Preparar el material. (Romper el sello de seguridad de la aguja y colocarlo en el adaptador)

- b) Localizar la vena
- c) Limpiar la zona con alcohol y dejar secar
- d) Solo si es necesario aplicar un torniquete
- e) Jalar ligeramente la piel sobre la vena
- f) Punción en un ángulo de 45° insertando primero la aguja con el bisel hacia arriba colocándola paralela al trayecto de la vena y posteriormente insertar el tubo (tubo con tapón rojo)
- h) Dejar llenar el tubo hasta el volumen preestablecido
- i) Insertar el siguiente tubo en caso de toma múltiple
- j) Cuando se finaliza la toma, primero se debe retirar el tubo y posteriormente la aguja
- k) Presione el sitio de la venopunción con una torunda con alcohol
- l) Desechar aguja en recipiente para punzocortantes y algodón en recipiente con bolsa roja

Obtención de suero

- a) Calibrar otro tubo de tapón rojo de la misma capacidad con agua corriente
- b) Separar el coágulo con un aplicador de madera y desecharlo en la bolsa roja
- c) Centrifugar a 2500 rpm/10 min
- d) Separar el suero con una pipeta Pasteur con bulbo, el suero se separa en tubos de capacidad de 0.6 ml. Todos los tubos deben estar rotulados de color rojo con el número de expediente de la paciente
- e) Colocar los tubos en el congelador para pasarlos posteriormente al REVCO DE -64°C
- f) Los residuos de sangre colocarlos en el recipiente con bolsa roja

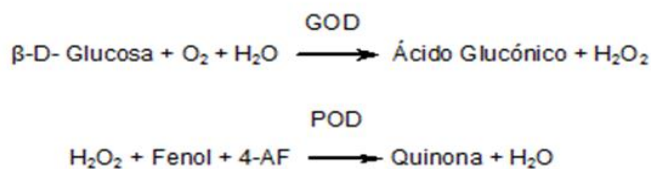
DETERMINACIONES CUANTITATIVAS

En todos los pacientes, incluyendo controles se determinaron las pruebas bioquímicas (glucosa, colesterol, colesterol-HDL, y triglicéridos).

Determinación cuantitativa de GLUCOSA (SPINREACT)

Principio del método

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrogeno (H_2O_2) producido se detecta mediante un receptor cromogénico de oxígeno, fenol, 4-aminofenazona (4-AF), en presencia de peroxidasa (POD):



La intensidad de color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra analizada.

Procedimiento

- 1.- Ajuste a cero frente a agua destilada.
- 2.- Se rotularon 3 tubos de ensayo y se adicionaron los volúmenes indicados en la tabla.

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1.0	1.0	1.0
Patrón (µL)	---	1.0	---
Muestra (µL)	---	---	10

Mezclar e incubar 30 min a temperatura ambiente (15-25°C)

λ : 505 nm (490-550 nm)

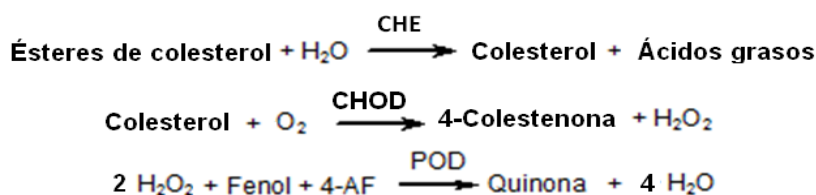
Estabilidad: 30 min

Determinación de COLESTEROL TOTAL (SPINREACT CHOD-POD.

Líquido)

Principio del método

El colesterol presente en la muestra origina un compuesto coloreado según la reacción siguiente:



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración del colesterol presente en la muestra ensayada.

Procedimiento

1. Ajuste el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
2. Se rotularon 3 tubos de ensayo y se adicionaron los volúmenes indicados en la tabla

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1.0	1.0	1.0
Patrón (µL)	---	1.0	---
Muestra (µL)	---	---	10

Mezclar e incubar 10 min a 15-25°C

λ: 505 nm (490-550 nm)

Estabilidad: 60 min

Determinación cuantitativa de COLESTEROL HDL (SPINREACT Reactivo precipitante)

Principio del método

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) del suero o de plasma, se precipitan con fosfotungstato en presencia de iones magnesio. Tras su centrifugación, el sobrenadante claro conteniendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se emplea para determinar el colesterol HDL.

Procedimiento

1. Dosificar en tubos de microcentrifuga: 10 µL del reactivo del precipitante, 100 µL de la muestra.
2. Mezclar y dejar reposar 10 min a temperatura ambiente.
3. Centrifugar a 12000 rpm durante 2 min.

4. Recoger el sobrenadante y proceder según lo indicado en la metodología de la determinación de colesterol.
5. Ajuste el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
6. Se rotularon 3 tubos de ensayo y se adicionaron los volúmenes indicados en la tabla.

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1.0	1.0	1.0
Patrón (µL)	---	1.0	---
Muestra (µL)	---	---	10

Mezclar e incubar 10 min a 15-25°C

Longitud de onda: 505 nm (490-550 nm)

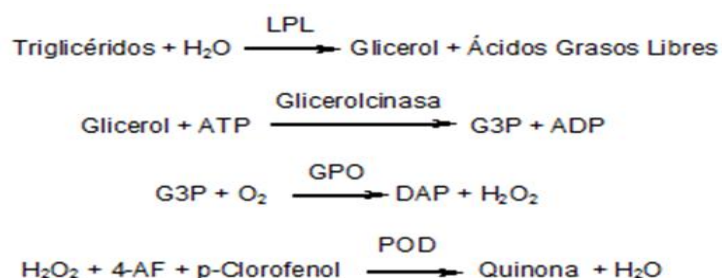
Estabilidad: 60 min

Determinación de TRIGLICÉRIDOS (SPINREACT GPO-POD.

Líquido)

Principio del método

Los triglicéridos incubados con lipoproteínlipasa (LPL) liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por glicerolfosfato deshidrogenasa (GPO) y ATP en presencia de glicerolcínasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina-5-difosfato (ADP) y peróxido de hidrógeno por GPO. Al final el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) y p-clorofenol, reacción catalizada por la peroxidasa (POD) dando una coloración roja.



Procedimiento

1. Ajuste el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

2. Se rotularon 3 tubos de ensayo y se adicionaron los volúmenes indicados en la tabla.

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1.0	1.0	1.0
Patrón (µL)	---	1.0	---
Muestra (µL)	---	---	10

Mezclar e incubar 10 min a 15-25°C

λ 505 nm (490-550 nm)

Estabilidad: 30 min

Determinación de cortisol

Principio del Método

El IMMULITE/IMMULITE 1000 (Figura 29) cortisol es un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (165).



Figura 29. IMMULITE/IMMULITE 1000

QUIMIOLUMINISCENCIA

Fundamento: La Quimioluminiscencia se define como la emisión de radiación electromagnética (normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano) producida por una reacción química (166).

Reacción química: el conjugado de fosfatasa alcalina (reactivo) se une a la perla (en la Unidad de Ensayo) durante la reacción inmunológica. La cantidad de fosfatasa alcalina capturada es directamente proporcional (en el ensayo de tipo sándwich), o inversamente proporcional (en un ensayo competitivo) a la concentración del analito en la muestra del paciente.

Una vez que se ha lavado la unidad de ensayo, se añade el sustrato a la unidad y se mueve a la cadena del luminómetro. La unidad de ensayo llega frente al Tubo fotomultiplicador (TFM), donde se mide la luz generada por la reacción luminogénica.

En la reacción luminogénica, el sustrato (un fosfato de adamantil dioxetano) se desfosforila por la acción de la fosfatasa alcalina capturada en la perlita (Figura 30), dando un anión intermedio inestable. El intermedio inestable emite un fotón en la descomposición. La cantidad de luz emitida es inversamente proporcional a la cantidad de fosfatasa alcalina unida.

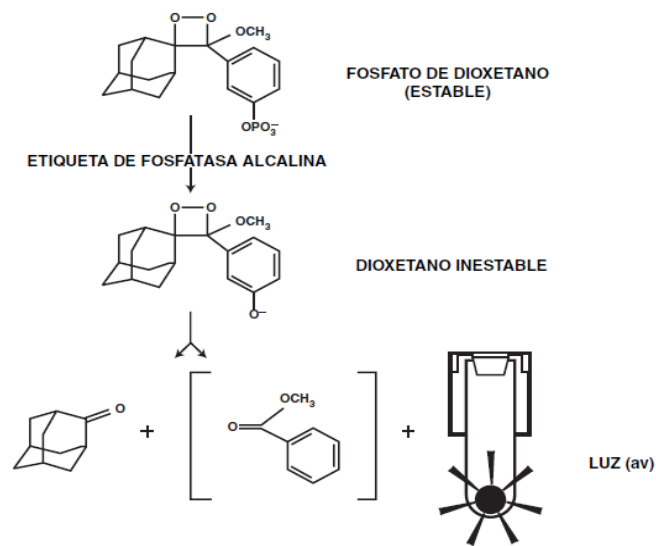
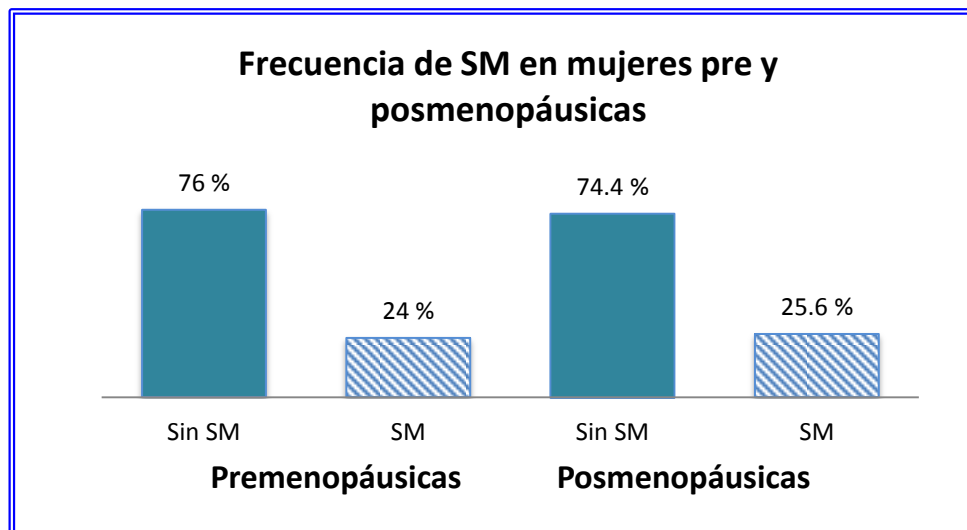


Figura 30. Desfosforilación del fosfato de adamantil dioxetano por la acción de la fosfatasa alcalina

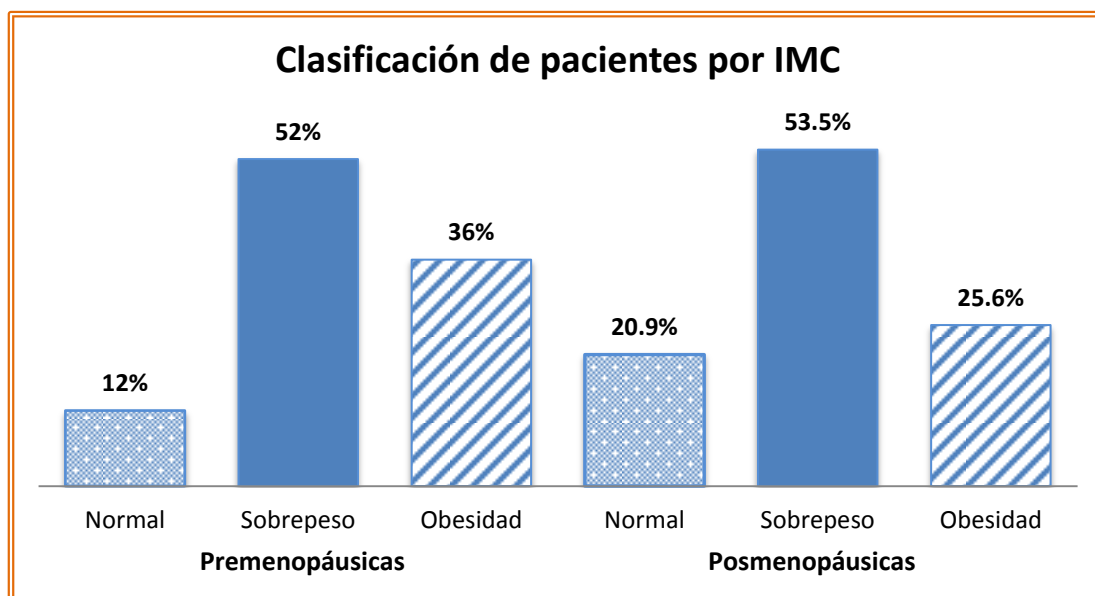
6. RESULTADOS

Se realizó el estudio a 98 mujeres, de las cuales se excluyeron 14 pacientes con diagnóstico de DM2, 12 que se encontraban bajo tratamiento con corticoesteroides y 4 con expediente incompleto. Por lo tanto, sólo 68 cumplieron con los criterios establecidos para su selección. Se conformaron dos grupos de estudio, el primer grupo integrado por mujeres premenopáusicas con un intervalo de edad de 47.45 ± 2.32 años, y el segundo grupo por mujeres posmenopáusicas 55.30 ± 4.92 años. Posteriormente se realizó una subdivisión diferenciando a las pacientes con diagnóstico de SM y sin diagnóstico de SM. Al comparar los grupos, se observó una prevalencia mayor de SM en el caso de las mujeres posmenopáusicas (Gráfica 1).



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes pre y posmenopáusicas con y sin SM.

Los grupos de estudio se compararon de acuerdo a su estado nutricional, por medio de su IMC. En ambos grupos el sobrepeso fue más frecuente con un 52% en mujeres premenopáusicas y 53.5% en posmenopáusicas (Gráfica 2, ver página 71).



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes pre y posmenopáusicas clasificadas de acuerdo al IMC. En ambos grupos predomina la población con sobrepeso.

Las variables cuantitativas antropométricas se expresaron como media \pm desviación estándar (tabla 1). El análisis estadístico mostró que existe diferencia significativa con la edad.

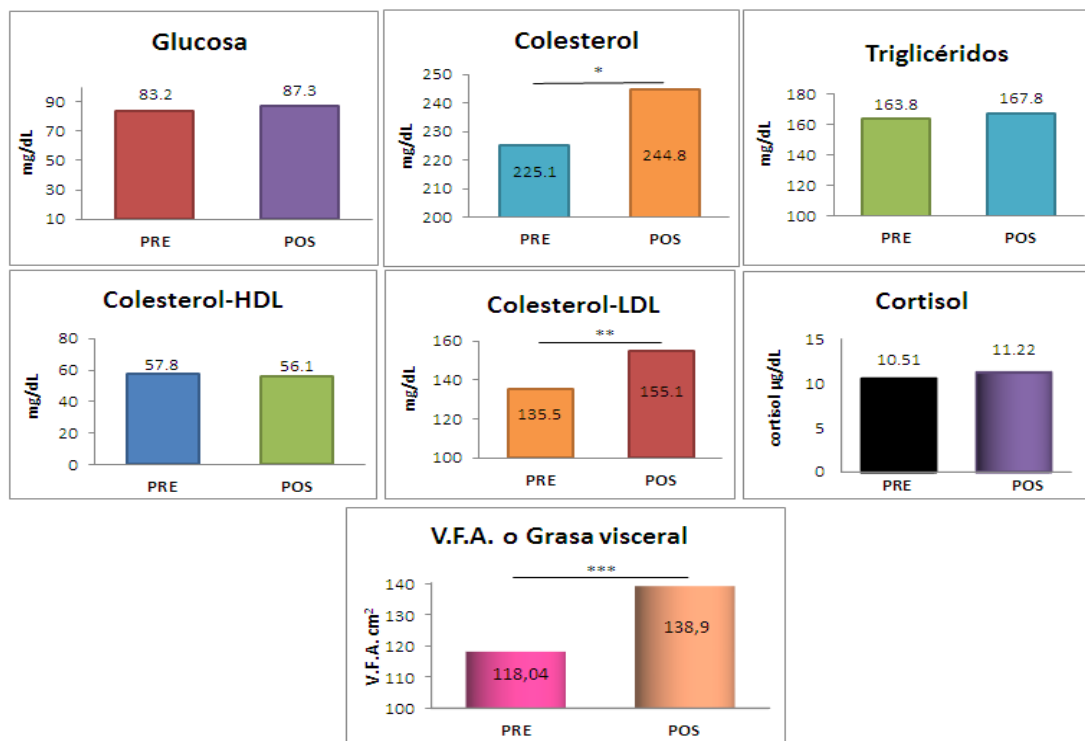
Tabla 5. Características descriptivas de la población en estudio

PARÁMETROS	PREMENOPÁUSICAS (n=25)	POSMENOPÁUSICAS (n=43)	VALOR <i>p</i>
Edad (años)	47.45 \pm 2.32	55.30 \pm 4.92	< 0.001
Peso (Kg)	69.6 \pm 9.35	65.6 \pm 10.29	NS
Talla (cm)	1.6 \pm 0.06	1.5 \pm 0.05	NS
IMC (Kg/m ²)	29.0 \pm 4.15	27.9 \pm 4.57	NS
Cadera (cm)	105.2 \pm 8.14	104.1 \pm 9.28	NS
Cintura (cm)	90.5 \pm 9.64	90.79 \pm 10.59	NS
ICC	0.8 \pm 0.06	0.87 \pm 0.05	
TA Sistólica (mm Hg)	108.7 \pm 12.33	109.4 \pm 11.51	NS
TA Diastólica (mm Hg)	74.3 \pm 7.98	73.8 \pm 8.92	NS
Glucosa (mg/dL)	83.2 \pm 11.98	87.3 \pm 30.12	NS
Colesterol (mg/dL)	225.1 \pm 43.44	244.8 \pm 52.49	0.005
Triglicéridos (mg/dL)	163.8 \pm 89.27	167.8 \pm 75.50	NS
Colesterol-HDL (mg/dL)	57.8 \pm 14.11	56.1 \pm 13.60	NS
Colesterol-LDL	135.5 \pm 47.95	155.1 \pm 44.25	0.034

(mg/dL)			
cortisol (µg/dL)	10.51 ± 3.86	11.22 ± 4.71	NS
MBF (Kg)	26.03 ± 6.12	25.3 ± 6.65	NS
VFA (cm ²)	118.04 ± 50.41	138.9 ± 53.81	0.04

*NS: No significativo

Los resultados indican que en ambos grupos hay diferencia significativa con colesterol total ($p= 0.005$) y colesterol-LDL ($p= 0.004$). Se observó, que en ambos grupos de estudio los triglicéridos se presentan en altas concentraciones (163.8 ± 89.27 vs 167.8 ± 75.50 mg/dL). En cuanto a los niveles de cortisol, los resultados se muestran mayores en mujeres posmenopáusicas (11.22 ± 4.7 µg/dl), respecto a las mujeres premenopáusicas (10.51 ± 3.86 µg/dL), sin embargo no se encontraron diferencias significativas. No hubo diferencias en las cantidades de grasa corporal total (M.B.F.) entre mujeres pre y posmenopáusicas (26.03 ± 6.12 ; 25.3 ± 6.65 Kg). Las mujeres posmenopáusicas presentan un incremento significativo en la V.F.A. (138.9 ± 53.8 cm² vs 118.04 ± 50.41 cm², $p= 0.04$), con respecto a las premenopáusicas (Gráfica 3).



Gráfica 3. Mediciones bioquímicas de pacientes pre y posmenopáusicas. El análisis mostró diferencias significativas entre ambas poblaciones respecto a colesterol total, colesterol-LDL y grasa visceral abdominal. * $p = 0.005$, ** $p= 0.034$, *** $p= 0.04$

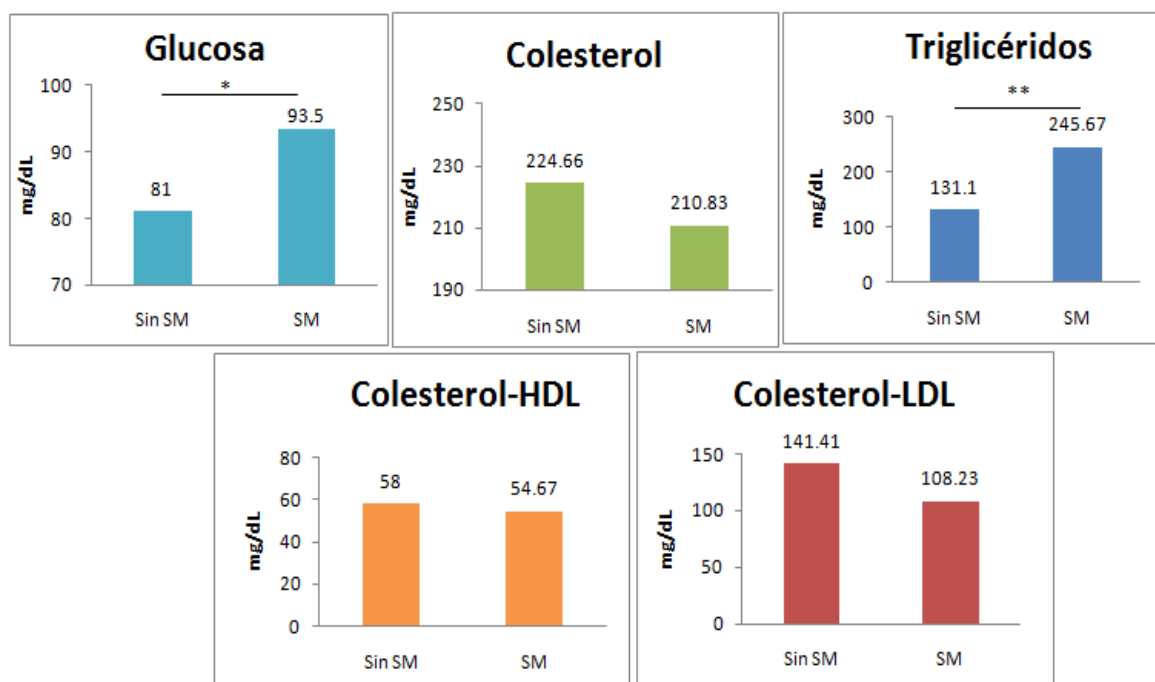
Del grupo de mujeres premenopáusicas, se estableció una subclasificación de acuerdo a si presentaron, o no, SM, cuyas variables cuantitativas antropométricas se expresaron como media \pm desviación estándar (tabla 2). Sin embargo, al compararlas entre sí por grupo no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 6. Características descriptivas en mujeres premenopáusicas con y sin SM

PARÁMETROS	SM (n= 6)	Sin SM (n= 19)	VALOR <i>p</i>
Edad (edad)	48.50 \pm 1.87	47.26 \pm 2.42	NS
Peso (Kg)	71.65 \pm 8.89	69.35 \pm 9.56	NS
Talla (cm)	1.55 \pm 0.05	1.56 \pm 0.06	NS
IMC (Kg/m ²)	29.97 \pm 2.81	28.70 \pm 4.41	NS
Cadera (cm)	105.17 \pm 7.70	105.21 \pm 8.26	NS
Cintura (cm)	94.17 \pm 8.95	89.38 \pm 9.53	NS
ICC	0.89 \pm 0.04	0.85 \pm 0.67	NS
Perímetro de cuello (cm)	37.50 \pm 1.05	35.94 \pm 2.66	NS
TA Sistólica (mm Hg)	110.00 \pm 15.49	108.05 \pm 11.29	NS
TA Diastólica (mm Hg)	74.17 \pm 9.17	74.21 \pm 7.68	NS
Glucosa (mg/dL)	93.50 \pm 9.42	81.00 \pm 10.99	0.022
Colesterol (mg/dL)	210.83 \pm 38.66	224.66 \pm 49.41	NS
Triglicéridos (mg/dL)	254.67 \pm 87.88	131.10 \pm 66.91	0.016
Colesterol-HDL (mg/dL)	51.67 \pm 20.17	58.00 \pm 13.59	NS
Colesterol-LDL (mg/dL)	108.23 \pm 35.08	141.41 \pm 49.51	NS
cortisol (μ g/dL)	12.04 \pm 3.06	9.72 \pm 4.12	NS
MBF (Kg)	27.95 \pm 5.10	25.43 \pm 6.41	NS
VFA (cm ²)	117.33 \pm 53.62	118.26 \pm 50.89	NS

*NS: No significativa

Los resultados mostraron que en el grupo de mujeres premenopáusicas hay diferencias significativas con glucosa ($p=0.022$) y triglicéridos ($p=0.016$). Se observó, que en el caso de las que tienen diagnóstico de SM, principalmente los triglicéridos se presentan en altas concentraciones 254.67 ± 87.88 mg/dL. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Determinaciones bioquímicas cuantitativas en pacientes premenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico. El análisis mostró diferencias significativas respecto a glucosa y triglicéridos. $*p=0.022$, $**p=0.016$

Del grupo de mujeres posmenopáusicas, se estableció una subclasificación de acuerdo a si presentaron, o no, SM, cuyas variables cuantitativas antropométricas se expresaron como media \pm desviación estándar (tabla 3). Se encontraron diferencias significativas con la talla, ICC.

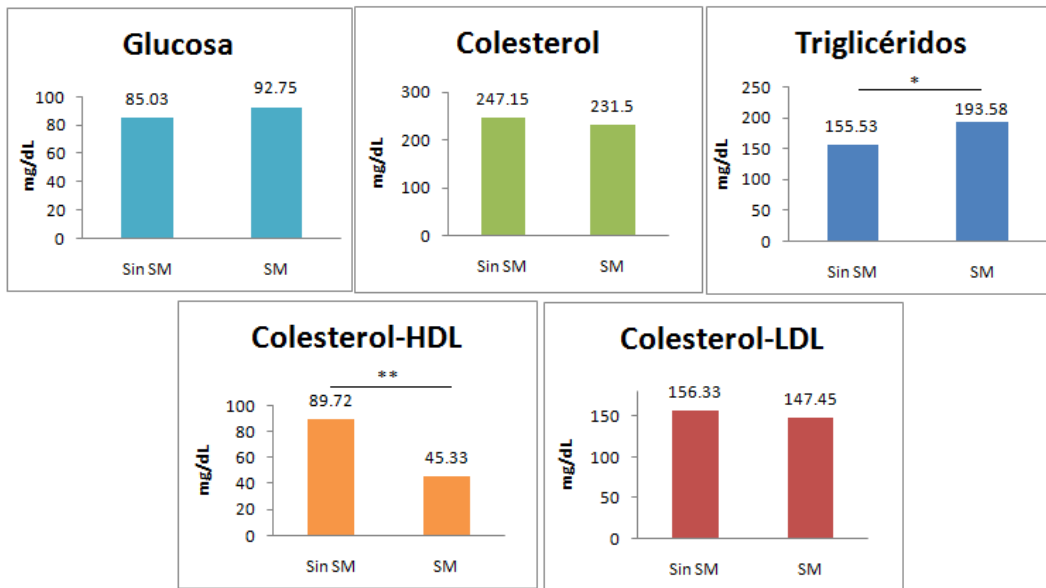
Tabla 7. Características descriptivas de mujeres posmenopáusicas con y sin SM

PARÁMETROS	SM (n= 11)	Sin SM (n=32)	VALOR p
Edad (años)	55.67 \pm 5.17	55.09 \pm 4.83	NS
Peso (Kg)	70.81 \pm 12.47	63.96 \pm 8.79	NS

Talla (cm)	1.57 ± 0.04	1.52 ± 0.04	0.002
IMC (Kg/m²)	28.83 ± 4.85	27.77 ± 4.51	NS
Cadera (cm)	107.58 ± 11.58	103.42 ± 8.76	NS
Cintura (cm)	97.25 ± 11.49	88.84 ± 9.62	NS
ICC	0.90 ± 0.05	0.86 ± 0.05	0.016
Perímetro de cuello (cm)	36.46 ± 3.14	35.97 ± 3.89	NS
TA Sistólica (mm Hg)	110.83 ± 12.40	109.22 ± 11.29	NS
TA Diastólica (mm Hg)	72.08 ± 9.87	74.37 ± 8.49	NS
Glucosa (mg/dL)	92.75 ± 15.73	85.03 ± 33.57	NS
Colesterol (mg/dL)	231.50 ± 49.33	247.15 ± 56.46	NS
Triglicéridos (mg/dL)	193.58 ± 55.93	155.53 ± 80.10	0.023
Colesterol-HDL (mg/dL)	45.33 ± 9.08	59.72 ± 13.06	0.001
Colesterol-LDL (mg/dL)	147.45 ± 39.69	156.33 ± 46.53	NS
cortisol (µg/dL)	13.81 ± 5.29	10.14 ± 4.09	0.026
MBF (Kg)	27.59 ± 7.99	24.18 ± 5.96	NS
VFA (cm²)	150.18 ± 57.41	131.56 ± 52.68	NS

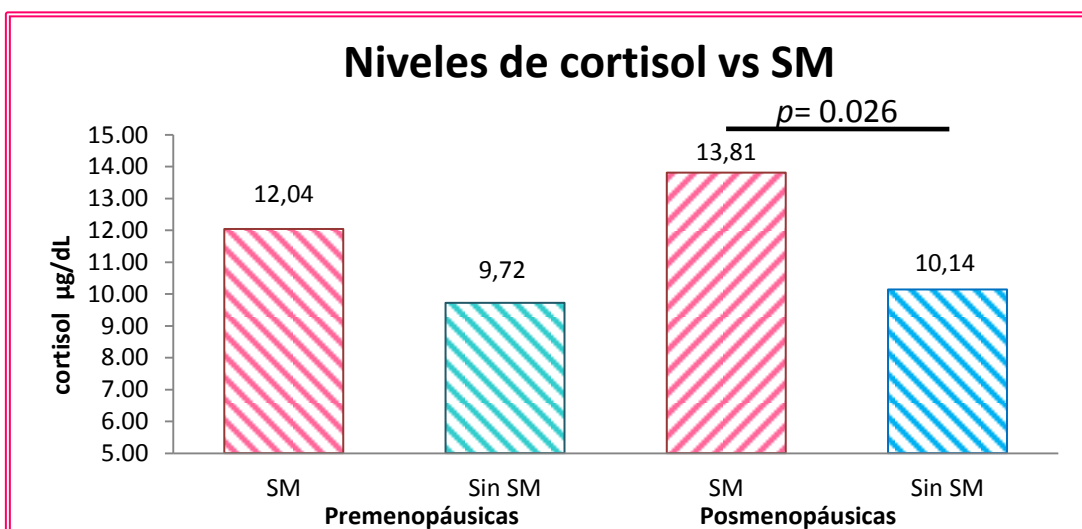
*NS: No significativo

Los resultados mostraron en el grupo de mujeres posmenopáusicas que hay diferencias significativas con triglicéridos ($p=0.023$) y colesterol-HDL ($p=0.001$). Se observó que en el caso de las que tienen diagnóstico de SM, principalmente los triglicéridos se presentan en altas concentraciones 254.67 ± 87.88 mg/dL (Gráfica 5, ver página 76).



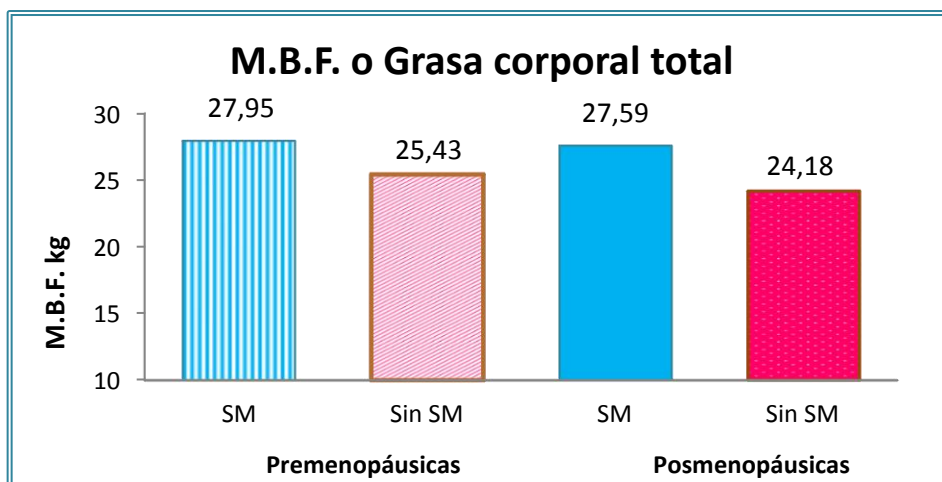
Gráfica 5. Determinaciones bioquímicas cuantitativas en pacientes posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico. El análisis mostró diferencias significativas respecto a triglicéridos y colesterol-HDL. * $p=0.023$, ** $p=0.001$

Las pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de SM presentaron un incremento de cortisol sérico ($13.81 \pm 5.29 \mu\text{g/dL}$; $10.14 \pm 4.09 \mu\text{g/dL}$ $p=0.026$) en comparación con las pacientes que no tenían este diagnóstico, sin embargo, en las mujeres premenopáusicas con diagnóstico de SM y sin SM, $12.04 \mu\text{g/dL}$ vs $9.72 \mu\text{g/dL}$, respectivamente; no se encontraron diferencias significativas (Gráfica 6).



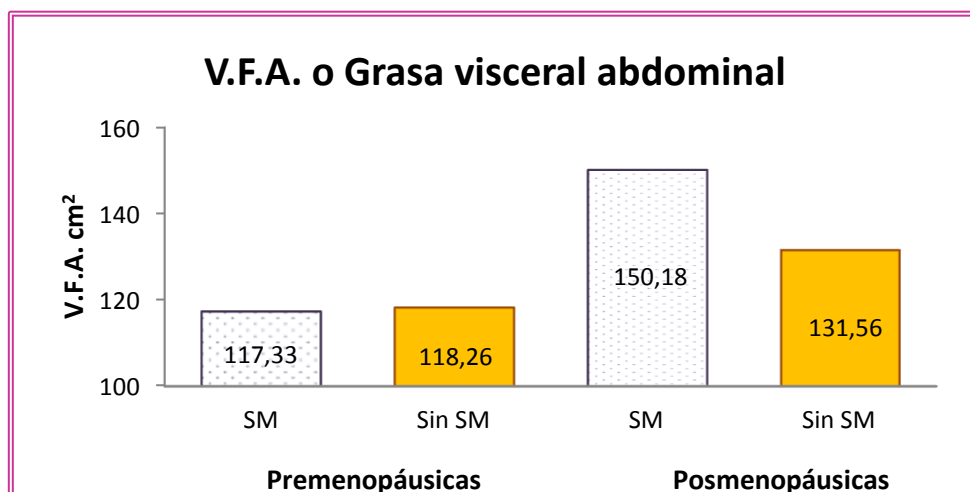
Gráfica 6. Comparación de los niveles de cortisol en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.

Al comparar resultados de ambos grupos con respecto a la grasa corporal total no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se observa un incremento en las cantidades de grasa corporal total en las pacientes con SM, analizando a los dos grupos (Gráfica 7).



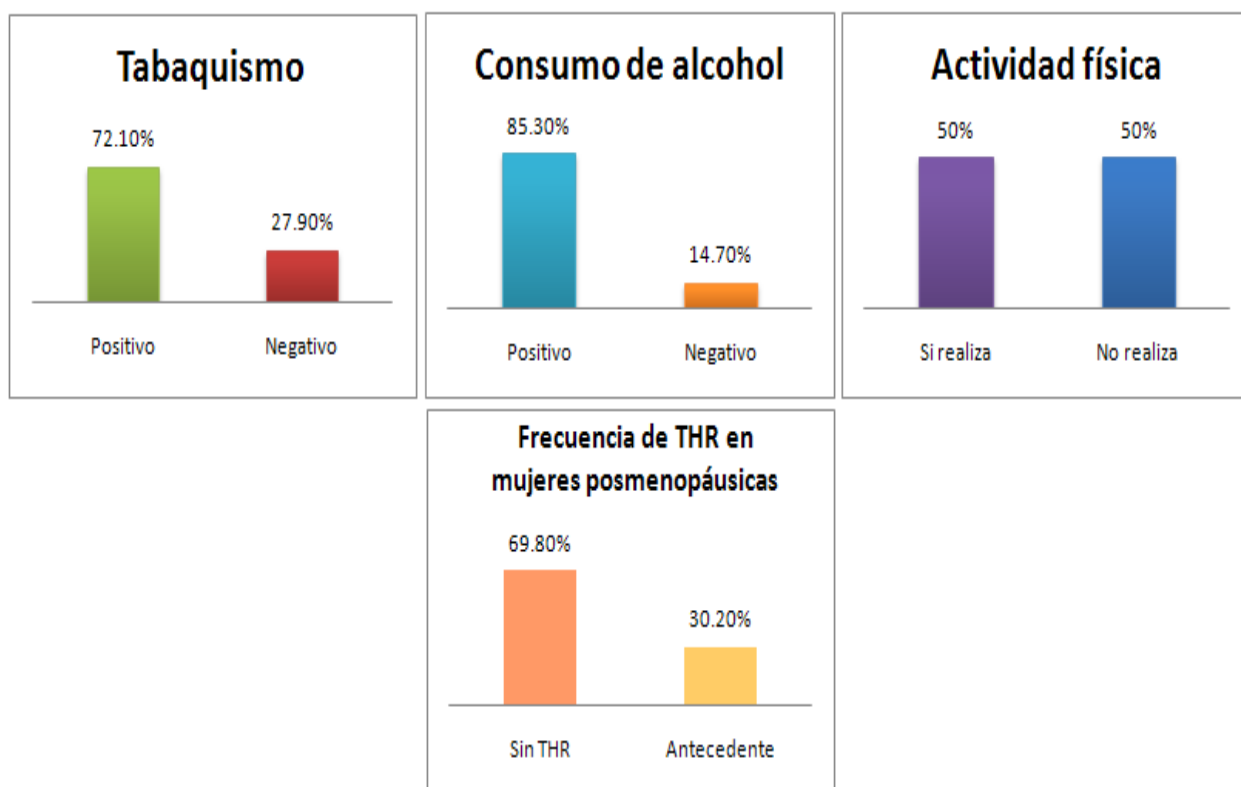
Gráfica 7. Comparación de las cantidades de M.B.F. en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.

Al comparar los grupos de acuerdo a su estado metabólico, en relación a la grasa visceral abdominal, los resultados muestran que las mujeres posmenopáusicas con SM presentan en promedio mas cantidad de grasa visceral $150.18 \pm 57.41 \text{ cm}^2$; sin embargo, no hubo diferencias significativas (Gráfica 8).



Gráfica 8. Comparación de las cantidades de V.F.A. en mujeres pre y posmenopáusicas de acuerdo a su estado metabólico.

La prevalencia de mujeres posmenopáusicas que estaban bajo tratamiento con terapia de reemplazo hormonal fue de 68.9% y el 30.2 % no tenían tratamiento. Para el total de la población se determinó la frecuencia de actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo; el grupo de mujeres sanas tuvo una prevalencia de 50%, 85% y 72%, respectivamente (Gráfica 9).



Gráfica 9. Porcentaje de Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas; frecuencia de tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física en mujeres pre y posmenopáusicas.

No se encontró asociación en las mujeres premenopáusicas cuando se analizó la relación entre cortisol y el estado hormonal. Sin embargo, en posmenopáusicas solo se asoció con la glucosa ($r= 0.441$, $p=0.003$). Al eliminar a todas las pacientes que tienen THR se encuentra relación positiva con glucosa ($r= 0.387$, $p=0.035$) y triglicéridos ($r= 0.415$, $p=0.023$). Cabe mencionar que cuando se realiza el análisis con todas las pacientes con obesidad y sobrepeso, se encuentra relación con algunos de los componentes del SM, como se muestra en la tabla 4 (ver página 79).

Tabla 8. Correlaciones entre las concentraciones de Cortisol y los componentes del Síndrome metabólico.

COMPONENTE	r	p
Circunferencia de cintura	0.463	0.015
Presión arterial (sistólica/diastólica)	0.201	NS
Glucosa	0.422	0.025
HDL-colesterol	-0.133	NS
Triglicéridos	0.231	NS

*NS: No significativo

Es importante mencionar que se observó una asociación entre las concentraciones de cortisol con IMC ($r=0.336$; $p=0.05$), grasa corporal total ($r=0.367$; $p=0.05$) y grasa visceral abdominal ($r=0.365$; $p=0.05$) en las participantes con sobrepeso y obesidad.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que las concentraciones de cortisol son más elevadas en mujeres con SM, esto es más notorio aun en posmenopáusicas. También se encontró en este estudio la relación del cortisol con parámetros de obesidad como IMC, grasa corporal total, grasa visceral abdominal y circunferencia de cintura. En este mismo sentido se ha señalado que el exceso de cortisol puede contribuir a la fisiopatología del SM, ya que un incremento considerable de esta hormona se ha asociado con la obesidad abdominal con aumento en el tamaño y número de adipocitos (67, 168). Los mecanismos que pueden explicar esta asociación son que: el cortisol promueve la diferenciación y proliferación de los adipocitos humanos, y además por la presencia de una mayor cantidad de receptores de cortisol en el tejido adiposo visceral en comparación con el tejido subcutáneo (169).

Otro hallazgo de éste trabajo fue la correlación directa entre las concentraciones de glucosa y cortisol en las mujeres posmenopáusicas. Estos resultados concuerdan con estudios previos donde se ha visto la misma asociación (170, 171, 172). Los efectos del cortisol son opuestos a los de la insulina, ya que provoca resistencia a ésta hormona, aumentando la producción hepática de glucosa y reduciendo su captación periférica, lo que conduce a un incremento de la glucemia, que puede desencadenar una intolerancia a la glucosa o DM2 (173, 174, 175). Otro mecanismo señalado es que el cortisol puede reducir el aporte de glucosa a algunos tejidos al alterar el flujo sanguíneo local (176).

Se observó también que en las mujeres posmenopáusicas se presenta un incremento significativo en la grasa abdominal, y esto es aún más evidente en las que tienen diagnóstico de SM, quienes además muestran mayor concentración de cortisol.

Se ha descrito que en la mujer menopáusica aumenta el peso corporal y la acumulación central de la grasa, lo que favorece la aparición de SM (177). Los

glucocorticoides exhiben sus acciones contrarreguladoras de insulina a nivel de músculo esquelético y tejido adiposo promoviendo el desarrollo de SM (178). Esto principalmente, reduciendo la captación y utilización de glucosa muscular, y activando la lipólisis del adipocito, teniendo como resultado el incremento de los ácidos grasos libres en circulación. También se ha observado un aumento en el colesterol total y triglicéridos, mientras que los niveles de colesterol-HDL disminuyen (179).

En éste trabajo solo se encontró asociación entre el cortisol con la glucosa ($r=0.387$, $p=0.035$) y los triglicéridos ($r=0.415$, $p=0.023$), en pacientes sin THR. La THR modifica las concentraciones de cortisol, como se ha observado en un trabajo previo en población mexicana que demostró que las mujeres con THR tienen aumento del cortisol (180), así aunque en nuestro trabajo el número de mujeres con THR fue limitado, esto pudo interferir con las asociaciones.

Por otra parte, llamó la atención en éste estudio que la prevalencia de SM es similar en mujeres pre (24%) y posmenopáusicas (25.6%). En otros estudios latinoamericanos y en el de ENSANUT, se ha informado que la prevalencia de SM es superior y hay un incremento adicional en mujer posmenopáusica. El presente trabajo no tuvo un enfoque ni el tamaño de muestra suficiente para identificar la prevalencia de SM, más bien fue dirigido a evaluar los niveles de cortisol en mujeres menopáusicas y esto puede explicar las diferencias en la frecuencia. Si bien, el componente principal del SM es la obesidad, en éste estudio se encontró que el sobrepeso predomina en las dos poblaciones estudiadas, caso contrario al que reportó la ENSANUT en el 2012, en donde la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en población femenina (20 años y más) prevalece con un 35.5% y 37.5%, respectivamente (181, 182, 183, 184).

En el presente trabajo también se analizaron los componentes del SM junto con otras variables antropométricas, en la población en general se encontró diferencia significativa en colesterol total y colesterol-LDL, en mujeres premenopáusicas la diferencia se encontró en glucosa y triglicéridos, y en posmenopáusicas se encontró diferencia en talla, ICC, triglicéridos y colesterol-HDL. En conjunto estos factores pueden conducir a la DM2 y ECV, cuando en

un individuo confluyen factores de riesgo clásicos de ECV y el SM se amplifica el riesgo no solo de presentar ECV, sino también de DM2, entre otras patologías. Dicha sinergia crea alteraciones de índole cardiovascular y metabólico, lo que se conoce como riesgo cardiometabólico la cual debe enfocarse al control de los hallazgos patológicos dependientes de la sinergia particular ejercida por las condiciones genéticas, medio ambientales y de estilo de vida expresadas en cada individuo. Las anteriores patologías se asocian a uno de los signos más comunes del SM, “el exceso de adiposidad”, específicamente la localizada a nivel central, la cual se postula como responsable de una cascada metabólica que incluye resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hipercoagulabilidad, reducción de las lipoproteínas de alta densidad; incremento de los triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y colesterol, entre otros (185).

Si bien, existen algunos estudios en la etapa posmenopáusica que han analizado la relación del cortisol y el estado metabólico, en el presente trabajo se analizan además de las concentraciones de cortisol y el estado metabólico, la adiposidad abdominal. Sin embargo la limitación que se tiene en este estudio fue el tamaño de la muestra, que si bien era adecuado para analizar las diferencias entre el grupo con y sin factores metabólicos, hubiera sido adecuado evaluar un mayor número de pacientes para realizar un subanálisis con base en el estado hormonal.

8. CONCLUSIONES

En éste trabajo se identificó una asociación directa entre el cortisol y el SM principalmente en mujeres posmenopáusicas, lo cual hace evidente el mayor riesgo que presenta éste grupo de pacientes. Se confirmó además que las mujeres posmenopáusicas presentaron un aumento en la obesidad visceral abdominal en comparación al grupo de mujeres premenopáusicas, este factor puede adicionalmente participar e influir en la presentación del SM.

La obesidad abdominal y los niveles de cortisol elevado pueden ser factores de riesgo cardiometabólico en las mujeres pre y posmenopáusicas, independiente de los factores de riesgo tradicionales.

Teniendo en cuenta parámetros antropométricos y bioquímicos se encontró mayor prevalencia de SM y sobrepeso en las pacientes lo que contribuye a la presencia de riesgo cardiometabólico.

Tras la revisión efectuada se puede constatar la importancia que tiene estudiar a las mujeres en etapa de menopausia, ya que dicha población corre riesgos importantes de salud, por lo tanto se puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología y así mismo implementar medidas oportunas, evitando complicaciones y secuelas posteriores.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Malacara J. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. 2003; 11(2):61-72.
2. Sarduy Miguel et. al. Consenso Cubano sobre climaterio y menopausia. Sección de Climaterio y Menopausia Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2006: 1-35
3. Fernandes C, Baracat E, Lima G. Climatério manual de orientação. São Paulo: Ponto; 2004.
4. Utian W. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. Climateric 1999; 2:284-286.
5. Li S, Holm K, Gulanick M, Lanuza D. Perimenopause and the quality of life. Clin. Nurs. Res 2000; 9(1): 6-23.
6. Bastías E, Sanhueza O. Conductas de autocuidado y manifestaciones perimenopáusicas en mujeres de la comuna de Concepción Chile. Cienc. Enferm 2004; 10 (1):41-56.
7. Blümel J, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, et al. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas 2000; 34(1):17-23.
8. Sánchez R. Perimenopausia. El climaterio desde su inicio. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Barcelona, España. 2000; 1-253.
9. La Valleur J. Counseling the perimenopausal woman. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am 2002; 29(3):541-553.
10. Schapira M, Gilligan M, McAuliffe T, Nattinger A. Menopausal hormone therapy decisions: insights from a multi-attribute model. Patient. Educ. Couns 2004; 52(1):89-95.
11. Lyndaker C, Hulton L. The influence of age on symptoms of perimenopause. JOGNN 2004; 33(3):340-347.
12. Jokinen K, Rautava P, Makinen J, Ojanlatva A, Sundell J, Helenius H. Experience of climacteric symptoms among 42-46 and 52-56- year-old women. Maturitas 2003; 46(3):199-205.
13. Ekström H, Hovelius B. Quality of life and hormone therapy in women before and after menopause. Scand J. Prim Health Care 2000; 18(2):115-121.

14. Brzyski R, Medrano M, Hyatt-Santos J, Ross J. Quality of life in low-income menopausal women attending primary care clinics. *Fertil Steril* 2001; 76(1):44-50.
15. Illanes E, Bustos L, Lagos X, Navarro N, Muñoz S. Factores asociados a síntomas depresivos y síntomas somáticos en mujeres climatéricas de la ciudad de Temuco. *Rev. Med. Chil* 2002; 130(8):885-891.
16. Blümel J, Castelo-Branco C, Riquelme R, Araya H, Jaramillo P, Tacla X. et al. Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. *Menopause* 2002; 9(5):377-380.
17. Gracia C, Sammel M, Freeman E, Liu L, Hollander L, Nelson D. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. *Menopause* 2004; 11(2):144-150.
18. Castelo-Branco C, Blümel J, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J, et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J. Obstet Gynaecol* 2003; 23(4):426-430.
19. Ridker P, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma concentrations of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-72.
20. Daniell H. Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med* 1976; 136: 298.
21. de Waard F, Cornelis J, Aoki K, Yoshida M. Breast cancer incidence according to weight and height in two cities of the Netherlands and in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer* 1977; 40:1269-75.
22. Simpson E, Clyne C, Rubin G, Boon W, Robertson K, Britt K, Speed C, Jones M. Aromatase-A brief overview. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:93-127.
23. Bulun S. Aromatase in ageing women. *Sem Reprod Endocrinol* 1999; 17:349-58.
24. Kaczmarek A, Reczuch K, Majda J, Banasiak W, Ponikowski P. The association of lower testosterone level with coronary artery disease in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2003; 87(1):53-7.
25. Fuki M, Kitawaga Y, Nakamura N, Kadono M, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yosikawa T. Association between serum testosterone

- concentrations and carotid concentrations in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1869-73.
26. Kajita K, Ishizuka T, Mune T, Miura A, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Yasuda Y. Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated Receptor γ in adipocytes. *Endocrinology* 2003; 144:253-59.
27. Davison S, Davis S. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2470-78.
28. Bloomgarden Z. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619
29. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
30. Matthews K, Kuller L, Sutton-Tyrrell K, Chang Y. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001; 32:1104-11.
31. Haffner S. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med.* 2007; 120 (9 Suppl 1):S10-6.
32. Yki-Järvinen H. Sex and insulin sensitivity. *Metabolism* 1984; 33:1011-15.
33. Nuutila P, Knuuti M, Mäki M et al. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 1995; 44:31-6.
34. Lindheim S, Duffy D, Kojima T, Vijod M, Stanczyk F, Lobo R. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62:1176-80.
35. Cagnacci A, Soldano R, Carriero P, Paoletti A, Fioretti P, Melis G. Effects of low doses of transdermal 17- β -estradiol on cardometabolic metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1396-1400.
36. Colacurci N, Zarcone R, Mollo A et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose metabolism. *Panminerva Med* 1998; 40:18-21.
37. Raudaskoski T, Tomas C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:540-45.

38. Lindheim S, Presser S, Ditkoff E, Vijod M, Stanczyk F, Lobo R. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60:664-67.
39. Mendelshon M, Karas R. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340 (23):1801-11.
40. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(1):177-83.
41. Sutton-Tyrrell K, Lassila H, Meilahn E, Bunker C, Matthews K, Kuller L. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998; 29:1116-21
42. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
43. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001; 37:651-7.
44. Guize L, Panniera B, Thomasa F, Beana K, Jégoa B, Benetosa A. Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Syndrome métabolique et maladies cardiovasculaires. Actualités. Elsevier Masson SAS* 2008; 101:577-583.
45. Crepaldi G, Maggi. El Síndrome Metabólico. Contexto histórico. *Diabetes Voice*. 2006; 51.
46. Salas-Salvadó J, et.al. *Nutrición y dietética clínica*. -2ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 16:156-169.
47. Cordero A, Alegria E, Montserrat L. Prevalencia del Síndrome Metabólico. *Revista Española de Cardiología* 2006; 5:11-15.
48. Carrillo R, Sánchez M, Elizondo S. Síndrome metabólico. *Rev Fac Med UNAM* 2006; 49(3):98-104
49. Rhys Williams, RU. El síndrome metabólico. *Federación Internacional de Diabetes* 2006; 51:1-44

50. Ryder, Elena. Una epidemia global: El Síndrome Metabólico. *An Venez Nutr* 2005; 18(1):105-109.
51. Furukawa et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 15:114(12):1752-1761. <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
52. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: the metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059–62.
53. Després J, Brewer H. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance. *Eur Heart J* 2008; 10(B):B1-3.
54. Forouhi N, Sattar N, McKeigue P. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1327-31.
55. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006; 29:1363-9.
56. Dominguez J, Wu P, Packer C, et al. Lipotoxic and inflammatory phenotypes in rats with uncontrolled metabolic syndrome and nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F670-9.
57. Ford E. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-78.
58. Gami A, Witt B, Howard D, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-14.
59. Bessesen D, Wyatt H. El síndrome metabólico. The Hormone Foundation. 2006. www.hormone.org.
60. Third National Health and Nutrition Examination Survey. 2005; 73(6). <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2005/73-6-5.pdf>.
61. Negrette A. Instituto de Investigaciones clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Maracaibo, Caracas, Venezuela. *An Venez Nutr*. 2005; 18(1).

62. Boyko and Associates. Features of metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes care* 2000; 23(9): 1242-1248
63. Ying Lee C. Comparison of Metabolic Definitions in Four Populations of the Asia Pacific Region. *Metabolic Syndrome and related disorders* 2008; 6:37-46.
64. Luquez R. Prevalencia de hipertensión arterial y factores de riesgo asociados. *Rev. Fed Arg Cardiol* 1999; 28:93-104.
65. Coniglio R, Pino M, Cailotto M, Colombo O, Selles J, Framarini S, Malaspina M, Salgueiro M, Otero J, Alvarez C, Polini N, Vásquez E, Camardon H, Menendez M, Benozzi L, Kelly V. Índice de insulinoresistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. *Revista Argentina de Cardiología* 68(5): 671-81, 2000.
66. Piombo A. Prevalencia, características y valor pronóstico del síndrome metabólico en los síndromes coronarios agudos. *Revista Argentina de Cardiología* 2005; 73: 424-428.
67. OMS. Prevalencia de sobrepeso en población adulta. <http://www.who.int/countries/arg/es/>
68. González, Alexanderson, Alvarado. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. *Med Int Mex* 2002; 18:12-41.
69. Reaven G. Role of insulin resistance in human diseases (Syndrome X) an expanding definition *Ann. Rev. Med* 1993; 44:121.
70. Farreras-Rozman (1995). *Medicina Interna*. 13 ed. Ed. Mosby-Doyma. Barcelona, España. Pág. 669, 1919, 1941.
71. Berkow, Robert. (1994). *El Manual Merck. Diagnóstico y terapéutica*. 9ª ed. Barcelona, España: OCEANO/CENTRUM. 3122 p.
72. American Association of Clinical Endocrinologist. Codefordis metabolic Syndrome X. 2002. <http://www.aace.com>
73. Hanson R. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190-198.
74. Devavaj S, Rosenson R, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. 2004; 33: 2.

75. Miranda J, De Fronzo R, Califf R. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149:33-45.
76. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D. Both fenofibrato and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. *Cardiovasc Res* 2001; 52:290-298.
77. Ginsberg H. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000; 106:453-8.
78. Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 1:538-540.
79. Azcona C, Romero A, Bastero P, Santamaría E. Obesidad infantil. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. *Rev Esp Obes* 2005; 3(1):26-39.
80. Bray G. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes* 2004; 28:34-8.
81. Moran R. Evaluation and treatment of childhood obesity. *Am Fam Physician* 1999; 59:861-8.
82. Bodhurta J, Mosteller M, Hewitt J, Nance W, Eaves L, Moskowitz W. Genetic analysis of anthropometric measures in 11 year old twins. *Pediatr Res* 1990; 28:1-4.
83. Bray G, Greenway F. Current and potential drugs for treatment for obesity. *Endocr Rev* 1999; 20:805-75.
84. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal M, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-4.
85. Dietz W, Bandini L, Schoeller D. Estimates of metabolic rate in obese and non obese adolescents. *J Pediatr* 1991; 118:1733-6.
86. Goran M. Energy metabolism and obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84:347-62.
87. Rocha V, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid* 2008; 18:175-83.
88. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of 'adipotropins' and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:374-83.

89. Gil A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica* 2002; 10:40-45.
90. Astrup A, Buemann B, Christensen N, Toubro S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in formerly obese women. *Am J Physiol* 1994; 266:E592-599.
91. Sampath H, Ntambi J. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1, sterol regulatory element binding protein-1c and peroxisome proliferator-activated receptor- α : independent and interactive roles in the regulation of lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:84-8.
92. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75:473-486.
93. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:391-406.
94. Alberti K, Zimmet P & Consultation W. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15:539-553.
95. Weiss R, Dufour S, Taksali S, Tamborlane W, Petersen K, Bonadonna R, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman G, Caprio S. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362:951-957.
96. Brunzell J, Hokanson J. Low-density and high-density lipoprotein subspecies and risk for premature coronary artery disease. *Am J Med* 1999; 107:16S-18S.
97. Ross R, Shaw K, Rissanen J, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:470-475.
98. Goran M, Bergman R, Gower B. Influence of total vs visceral fat on insulin action and secretion in African-American and white children. *Obes Res* 2001; 9:423-431.
99. Roncari D. Pre-adipose cell replication and differentiation. *TIBS* 1984; 9:486-489.

100. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14(3):137-45.
101. Kelley D, Thaete F, Troost F, Huwe T, Goodpaster B. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278(5):941-8.
102. Faloia E, Camilloni M, Giacchetti G, Mantero F. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of some recent data. *Eating Weight Disord* 2000; 5:116-123.
103. Lefebvre A, Laville M, Vega N, Riou J, Van Gaal L, Auwerx J, Vidal H. Depot-Specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47:98-103.
104. Fried S, Russell C, Grauso N, Brodin R. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest* 1993; 92:2191-2198.
105. Bujalska I, Kumar S, Stewart P. Does central obesity reflect "Cushing disease of the omentum"? *Lancet* 1997; 349:1210-1213.
106. Zammit V, Waterman I, Topping D, McKay G. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 2001; 131:2074-77.
107. Jensen M. Health consequences of fat distribution. *Horm Res* 1997; 48:88-92.
108. Sprangers F, Romijn J, Endert E, Ackermans M, Sauerwein H. The role of free fatty acids (FFA) in the regulation of intrahepatic fluxes of glucose and glycogen metabolism during shortterm starvation in healthy volunteers. *Clin Nutr* 2001; 20:177-179.
109. Bergman R, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:351-6.
110. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21:697-738.
111. Goldstein B. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:3G-10G

112. Chen X, Iqbal N, Boden G: The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 1999; 103:365-72.
113. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4):1-11.
114. Bakker S, Gans R, Maaten J, Teerlink T, Westerhoff H, Heine R. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis* 2001; 155:283-290.
115. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem* 2003; 36:413-20.
116. Shimabukuro M, Zhou Y, Levi M, Unger R. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:2498-502.
117. Ruan H, Lodish H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003; 14:447-55.
118. Aguilera C, Gil M, Cañete R, Gil Á. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, Campus de Cartuja. *Rev Esp Obes* 2006; 4(5):261-274.
119. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23:963-74.
120. Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9:RA55-61.
121. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34:469-74.
122. O'Rahilly S. Leptin: Defining its role in humans by the clinical study of genetics disorders. *Nutr Rev* 2002; 60:30-4.
123. Unger R, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15:312-21.
124. Baile C, Della-Fera M, Martín R. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:105-27.
125. Friedman J: Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56:38-46.

126. Yudkin J, Stehouwer C, Emeis J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:972-8.
127. Frey F, Odermatt A, Frey B. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:451-8.
128. Bjorntorp P. Visceral obesity: acivilitation syndrome. *Obes Res* 1993; 1:206-22.
129. Basu R, Singh R, Basu A, Chittilapilly E, Johnson C, Toffolo G, et al. Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-HSD) type 1 pathway. *Diabetes* 2004; 53:2051-9.
130. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, Tsugita M, Taguchi T, Asai M, et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 285(1-2):10-8.
131. Tomlinson J, Sherlock M, Hughes B, Hughes S, Kilvington F, Bartlett W, et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity *in vivo* limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:857-64.
132. Draper N, Stewart P. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186:251-71.
133. Freeman L, Hewison M, Hughes S, Evans K, Hardie D, Means T, et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 permits regulation of glucocorticoid bioavailability by human dendritic cells. *Blood* 2005; 106:2042-9.
134. Wolf G. Glucocorticoids in adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev* 2002; 60(5 Pt 1):148-51.
135. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:435-41.

136. Devlin M . El papel de cortisol en el metabolismo. Última actualización 10 de noviembre 2008. <http://translate.googleusercontent.com/translate>
137. Silverthorn. (2008). Fisiología Humana: Un enfoque integrado. 4ª ed. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pág. 751-756
138. Curtis & Barnes. (2000). Biología. Mecanismos de acción de las hormonas. Editorial Médica Panamericana. Biología 6ª ed. <http://iescarin.educa.aragon.es/estatica/depart/biogeo/varios/BiologíaCurtis/Seccion%207%20-%20Capítulo%2046.htm>
139. Branda N, et. al. (2008). Hormonas Esteroides Adrenales. Cátedra de Bioquímica – Facultad de Medicina – Universidad Nacional del Nordeste. 12 pág.
140. Malacara J, (1997). “Fundamentos de Endocrinología”. 4ª ed. editorial. Salvat. Mex. Mex. p.p. 485-512.
141. Nogareda S. Medicina laboral, fisiología del estrés. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Estructplan Consultora. Argentina 2001-2002. <http://www.estrucplan.com.ar>
142. Fortul, T. (2010). Histología y Biología celular. McGraw Hill.
143. Barret, MK. (2010). GANONG: Fisiología Médica. 23ª Edición. Mc Graw Hill. 714 pág.
144. Audi L. (1998). Corteza Suprarrenal: Biosíntesis Hormonal. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. España. <http://www.uptodate.com>
145. Buckingham J, Smith T, Loxley H. The control of ACTH secretion. En James VHT. The Adrenal Gland. New York 1992; 2:131-158.
146. Vamvakopoulos N, Chrousos G. Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. Endocr. Rev 1994; 409-420.
147. Orth D, Kovacs W, DeBold C. The adrenal cortex. Williams-Text book of Endocrinology. WB Saunders Co, Philadelphia, USA 1992; 8:489-605.
148. Brownie A. The metabolism of adrenal cortical steroids. James VHT. The Adrenal Gland 1992; 2:209-224.
149. Proactivo Red profesional 1, última actualización 2012-03-10
150. Stewart P, Krone N. The adrenal cortex. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Pa. Saunders Elsevier 2011: 12:15.

151. Rodríguez F, Ibañez L. (2000). Hiperfunción e hipofunción suprarrenal. Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. 2ª ed. Editorial Doyma. Barcelona, España. 1063-1088.
152. Miralles J. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca. Medicine. 2008; 10(15):967-75.
153. Álvarez A, González R, Marrero M. Revista Cubana de Endocrinología. 2010; 21(1)80-90.
154. Smith G, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease. Prospective evidence from the Caerphilly Study. Circulation 2005; 112:332-40.
155. Amatruda J, Livingston J, Lockwood D. Cellular mechanisms in skeletal states of insulin resistance> human obesity, glucocorticoid excess, and chronic renal failure. Diabetes Metab Rev 1985; 1:293-317.
156. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20:291-302.
157. Nieuwenhuizen A, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. Physiol Behav 2008; 94(2):169-77.
158. McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med 1998; 338:171-9.
159. Chrousos G. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci 1998; 851:311-35.
160. Vogelzangs N, Penninx B. Cortisol and insulin in depression and metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology 2007; 32(7):856.
161. Anagnostis P, Athyros V, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis D. The Pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (8):2692-701.
162. Bjorntorp P, Rosemond R. Origin of the Metabolic Syndrome X. Ann NY Acad Sci. 1993; 892:297-307.
163. Iwen KA, Senyaman O, Schwartz A, Drenckhan M, Meier B, Hadaschik D, Klein J: Melanocortin crosstalk with adipose functions: ACTH directly induces insulin resistance, promotes a pro-inflammatory adipokine profile and stimulates UCP-1 in adipocytes. J Endocrinol 2008, 196:465-472.

164. Prodam F, Ricotti R, Agarla V, Parlamento S, Genoni G, Balossini C, Walker G, Aimaretti G, Bona G, Bellone S. High end of normal ACTH and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study. *BMC Med* 2013; 11(1):44.
165. Manual del Operador del IMMULITE® 1000. (2006) Sección 13: Reducción de datos y Reacción quimioluminiscente. Pág. 13-18-13-19
166. García-Campaña, Baeyens, Zhang. Alés, Gámiz. Quimioluminiscencia: una interesante alternativa para la detección analítica en sistemas de flujo. *Ars Pharmaceutica*, 2001; 42(1):81-107.
167. Jang Y, Lee E, Kim D, Kim S, Song K. The Association between Midnight Salivary Cortisol and Metabolic Syndrome in Korean Adults. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea. *Diabetes Metab J* 2012; 36:245-250.
168. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Bjorntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1122-8.
169. Rebuffe-Scrive M, Walsh U, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav* 1992; 52:583-90.
170. Misra M, Bredella M, Tsai P, Mendes N, Miller K, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E385-92.
171. Duclos M, Marquez P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res* 2005; 13:1157-66.
172. Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:141-5.
173. Rizza R, Mandarino L, Gerich J. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:131-8.

174. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 1993; 92:2283-90.
175. Hollingdal M, Juhl C, Dall R, Sturis J, Veldhuis J, Schmitz O, Porksen N. Glucocorticoid induced insulin resistance impairs basal but not glucose entrained high-frequency insulin pulsatility in humans. *Diabetologia* 2002; 45:49-55.
176. Mangos G, Walker B, Kelly J, Lawson J, Webb D, Whitworth J. Cortisol inhibits cholinergic vasodilation in the human forearm. *Am J Hypertens* 2000; 3:1155-60.
177. Poehlman E, Toth M, Ades P, Rosen C. Menopause associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 322-26.
178. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): S50-5.
179. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 427-41.
180. Fonseca E, Basurto L, Velázquez S, Zárata A. Hormone replacement therapy increases ACTH/ dehydroepiandrosterone sulfate in menopause. *ELSEVIER, Maturitas* 2001; 39:57-62.
181. ENSANUT 2006
182. ENSANUT 2012
183. Ding Q, Hayashi T, Zhang X, Funami J, Ge L, Li J, et al. Risks of CHD identified by different criteria of metabolic syndrome and related changes of adipocytokines in elderly postmenopausal women. *J Diabetes Complications*. 2007; 21(5): 315-9.
184. Albuquerque J, Durans E, Bonifácio J, de Flores F, Cardoso G, da Silva V, de Abreu R. Síndrome Metabólico y Menopausia: Estudio Transversal en Ambulatorio de Ginecología. Universidade Federal do Maranhão, Hospital Tarquínio Lopes Filho, São Luiz, MA – Brasil *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3): 339-345.

185. Múnera GN. Riesgo cardiometabólico y alimentación saludable. MSc Ciencias de la Alimentación y Nutrición Humana.
<http://www.colantafunciona.com/pdf/RiesgoCardiometabolico.pdf>
186. <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/5239>
187. <http://www.efdeportes.com/> Revista Digital - Buenos Aires - Año 12 - N° 113 - Octubre de 2007
188. <http://www.seen.es/pdf/pacientes/3824628Bd01.pdf>
189. estrucplan.com.ar

10. ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D. F. a ___ de _____ del 20__.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “**DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN MUJERES PRE Y POSMENOPAUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO**” El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones séricas de cortisol. Se me ha explicado que mi participación consistirá en extraerme 10 mL de sangre venosa en 1 sola ocasión.

Mi participación puede ser malestar ligero en el sitio de punción venosa y ocasionalmente una zona de equimosis (moretón).

El investigador principal Dra. Nydia Córdova Pérez junto con la alumna de la carrera de Q.F.B. Edith Idali Lara Ayala se ha comprometido a darme información de los hallazgos, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Beneficios. Se le realizará determinaciones de colesterol, glucosa, triglicéridos, cortisol con el cual se realizará una valoración para determinar el riesgo cardiovascular. Obteniendo de esta manera la posibilidad de modificar factores de riesgo que presente el paciente para evitar posibles eventos vasculares (Infartos, trombosis, embolias). Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma del investigador principal

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: "DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL EN MUJERES PRE Y POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO"

Fecha: _____

Nombre: _____

Estado civil _____ Ocupación _____ No. Afiliación: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono: _____
e-mail: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
Circunf. De Cintura: _____ Circunf. De cadera _____ Índice de
Cintura-cadera Perímetro de cuello: _____
TA _____ Sedentarismo: Si _____ No _____
Ejercicio _____ Tabaquismo: Si _____ No _____
Alcoholismo: Si _____ No: _____
Ocasional _____

AHF _____

APP _____

Medicamentos antihipertensivos:

Medicamentos hipoglucemiantes:

Otro tipo de medicamentos:

Tiempo de Menopausia _____

Terapia de Reemplazo Hormonal: Si _____ No _____ Cuanto tiempo:

Determinaciones séricas:

Glucosa: _____ Colesterol: _____ HDL: _____
LDL: _____ Triglicéridos: _____ HbGlicada: _____
Cortisol: _____

ANEXO 3

➤ **Determinación cuantitativa de GLUCOSA (SPINREACT)**

Significado clínico

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo; la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. La diabetes mellitus es una enfermedad que se manifiesta por una hiperglucemia, causada por el déficit de insulina. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

Reactivos

Tabla de reactivos		
R	TRIS pH 7.4	92 mmol/L
	Fenol	0.3 mmol/L
	Glucosa oxidasa	15000 U/L
	Peroxidasa	1000 U/L
	4 – Aminofenazona (4-AF)	2.6 mmol/L
GLUCOSA CAL	Patrón primario acuoso de glucosa 100 mg/dL	

Cálculos

$$\frac{(A) \text{ Muestra}}{(A) \text{ Patrón}} \times [\text{Conc. Patrón}] \text{ mg/dL} = \text{mg/dL de Glucosa}$$

Valores de referencia: Suero o plasma 60-110 mg/dL

➤ **Determinación de COLESTEROL TOTAL (SPINREACT CHOD-POD. Líquido)**

Significado clínico

El colesterol es una sustancia grasa presente en todas las células del organismo. El hígado produce naturalmente todo el colesterol que necesita para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. La determinación del colesterol es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico y clasificación de las

lipemias. El aumento del nivel de colesterol es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Reactivos

Tabla de reactivos		
R	PIPES pH 6.9	90 mmol/L
	Fenol	26 mmol/L
	Colesterol esterasa	1000 U/L
	Colesterol oxidasa	300 U/L
	Peroxidasa (POD)	650 U/L
	4-Aminofenazona (4-AF)	0.4 mmol/L
Colesterol CAL	Patrón primario acuoso de colesterol	

Cálculos

$$\frac{(A) \text{ Muestra}}{(A) \text{ Patrón}} \times [\text{Conc. Patrón}] \text{ mg/dL} = \text{mg/dL de colesterol}$$

Valores de referencia

Evaluación del riesgo

Menos de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Moderado
240 o más	Alto

➤ **Determinación cuantitativa de COLESTEROL HDL (SPINREACT Reactivo precipitante)**

Significado clínico

El colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad se denomina colesterol bueno ya que niveles elevados están relacionados con un menor riesgo cardiovascular. Un nivel bajo de colesterol HDL es considerado uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

Reactivos

Reactivo precipitante: Ácido fosfotúngstico 14 mmol/L

Cloruro de magnesio 2 mmol/L

Calculo de LDL

Se calcula mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + (\text{Triglicéridos}/5))$$

Valores de referencia

- HDL-colesterol

	Hombres	Mujeres
Riesgo menor	> 55 mg/dL	>65 mg/dL
Riesgo normal	35-55 mg/dL	45-65 mg/dL
Riesgo elevado	<35 mg/dL	<45 mg/dL

- LDL-colesterol

Valores sospechosos a partir de: 150 mg/dL

Valores elevados a partir de: 190 mg/dL

➤ **Determinación de TRIGLICÉRIDOS (SPINREACT GPO-POD. Líquido)**

Significado clínico

Los triglicéridos son grasas que suministran energía a la célula.

Al igual que el colesterol son transportadas a las células del organismo por las lipoproteínas de la sangre. Una dieta alta en grasas saturadas o carbohidratos puede elevar los niveles de triglicéridos. Su aumento es relativamente inespecífico. Diversas dolencias como ciertas disfunciones hepáticas (cirrosis, hepatitis, obstrucción biliar) o diabetes mellitus, pueden estar asociadas a su elevación. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

Reactivos

Tabla de reactivos		
R	GOOD pH 6.3	50 mmol/L
	p-Clorofenol	2 mmol/L
	Lipoprotínlipasa	150000 U/L
	Glicerolcinasas	500 U/L

	Glicerol -3-oxidasa	3500 U/L
	Peroxidasa (POD)	440 U/L
	4-Aminofenazona (4-AF)	0.1 mmol/L
	ATP	0.1 mmol/L
Triglicéridos CAL	Calibrador primario de Triglicéridos	

Cálculos

$$\frac{(A) \text{ Muestra}}{(A) \text{ Patrón}} \times [\text{Conc. Patrón}] \text{ mg/dL} = \text{mg/dL Triglicéridos}$$

Valores de referencia

Hombres 40-160 mg/dL

Mujeres 35-135 mg/dL

➤ **Determinación de cortisol**

Utilidad del Análisis

Para su uso en el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE/IMMULITE 1000- para la medición cuantitativa del Cortisol (hidrocortisona, Compuesto F) en suero.

Referencia: LKCO1 (100 tests)

LKCO5 (500 tests)

Código del Test: COR

Código de Color: Rosa Oscuro

Muestra requerida

Volumen requerido: 10 µL de suero. (El recipiente de muestra debe contener como mínimo, 100 µL más que el volumen total requerido).

Conservación: 7 días a 2-8 °C, o 3 meses a -20 °C

Materiales suministrados

-Reactivos: Mantener a 2-8 °C

-Sustrato quimioluminiscente: evite la contaminación y exposiciones a la luz directa del sol.

- Agua: uso de agua tridestilada o desionizada
- Unidades de análisis de Cortisol (LCO1): cada unidad etiquetada con código de barras contiene una bola recubiertas con anticuerpos policlonales de conejo anti-cortisol. Estable a 2-8 °C hasta la fecha de caducidad. Se debe esperar a que las bolsas de las unidades de análisis alcancen la temperatura ambiente antes de abrirlas y protegerlas de la humedad.
- Vial de reactivo de cortisol: Von códigos de barras. 7.5 mL de fosfatasa alcalina (de intestina de ternera) conjugada con cortisol en solución tampón, con conservador.
- Ajustadores de Cortisol (LCOL, LCOH): Dos viales (bajo y alto) 3 mL cada uno de cortisol en suero humano procesado, con conservante.
- Diluyente de muestra de cortisol (LCOZ): Para la dilución manual de las muestras. Un vial conteniendo 25 ml de suero humano tratado libre de Cortisol, con conservador.
- LSUBX: sustrato quimioluminiscente
- CON6: control multiconstituyente de tres niveles