

Síndrome Metabólico y Menopausia

Wellington Aguirre S.

Universidad Central del Ecuador
Hospital Axxis Quito-Ecuador

Bernardo Aguirre F.

Universidad de las Américas (UDLA)
Quito-Ecuador

Introducción

A partir de la menopausia, al culminar la función ovárica y la producción de esteroides sexuales especialmente de estrógenos, se inician una serie de cambios somáticos, metabólicos y hemodinámicos que conducen al establecimiento de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia y síndrome metabólico (SM), los que se asocian a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV).

El Síndrome Metabólico es un conjunto de trastornos relacionados con la resistencia a la insulina (IR), que se asocia a un mayor riesgo de ECV, las que de acuerdo a la OMS¹ son la principal causa de muerte en el planeta y se incrementan exponencialmente con la edad, especialmente en mujeres. La IR luego de la menopausia, se expresa tanto en mujeres con sobrepeso como en las de peso normal, es más frecuente en las primeras y probablemente obedece al incremento del peso corporal, aumento de la grasa visceral y disminución de los estrógenos circulantes.

El SM es más frecuente en la post que en la pre menopausia² y en varios estudios se ha determinado que su prevalencia varía del 16 – 69% de las mujeres estudiadas,^{3,4} cifras que dependen de factores sociodemográficos y los criterios empleados para el diagnóstico de SM, también se sabe que el SM es más frecuente en la mujer post menopáusica que en el varón.⁵ Esta diferencia es factible que sea inducida por los cambios hormonales propios de la menopausia, teniendo también algún efecto varios eventos propios de la vida reproductiva de la mujer como el embarazo, lactancia, diabetes gestacional, pre eclampsia, Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ), anticoncepción hormonal.⁶

Síndrome Metabólico

El SM es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. También llamado Síndrome plurimetabólico, Síndrome X, Síndrome de insulino-resistencia o de resistencia a la insulina, actualmente se lo considera como la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular.⁷ El síndrome se constituye de una gama de factores de riesgo que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo y de los que todavía su patogénesis no está claramente definida, teniendo a la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina como los más importantes junto a condiciones asociadas como la edad, inactividad física y trastornos hormonales como el SOPQ.⁸

De esta manera, se considera al SM como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de IR cuyo origen parece ser genético o adquirido in-útero.

Diagnóstico.- Los elementos o factores a considerarse para su diagnóstico son todavía discutidos, hay distintos enfoques que incluyen diversos criterios para su acercamiento diagnóstico.

La OMS en 1978 fue la primera en plantear que para el diagnóstico de SM la presencia de resistencia a la insulina y/o alteraciones en la tolerancia a la glucosa son indispensables. Debiendo considerarse adicionalmente al menos dos de las siguientes alteraciones: -hipertensión arterial, -dislipemia, -obesidad, -microalbuminuria; cabe destacar que la micro albuminuria es para la OMS un importante predictor de riesgo

cardiovascular.⁹ La obesidad para la OMS es definida por el Índice de masa Corporal (IMC $>30 \text{ kg/m}^2$) y por el índice cintura cadera (> 0.9 - 0.85 en varón y mujer respectivamente). Dado que este planteamiento para el diagnóstico de SM implica exámenes con técnicas de laboratorio elaboradas y costosas, al momento y al no ser práctico, su empleo es limitado.⁹

El Tercer Reporte del Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Sérico elevado en Adultos (NCEP/ATP III) en 2001 estableció que para el diagnóstico de SM es necesaria la presencia de 3 o más de los siguientes elementos:- obesidad abdominal (circunferencia abdominal $\geq 88 \text{ cm}$ en la mujer) -triglicéridos séricos $\geq 150 \text{ mg/dl}$, -HDL-c $< 50 \text{ mg/dL}$ -presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica $\geq 85 \text{ mm Hg}$ -glucemia basal $\geq 105 \text{ mg/dl}$.¹⁰

El NCEP/ATP III no recomienda la determinación rutinaria de insulinemia por no considerarla esencial para el diagnóstico de SM y tampoco la micro albuminuria, si considera parámetros clínicos mucho más accesibles y costo efectivos que permiten llegar al diagnóstico al ser evaluados con una cinta métrica y un tensiómetro. Entre los criterios adoptados por la NCEP/ATP III para el diagnóstico de SM, se destaca que la obesidad abdominal (medida por la circunferencia abdominal) se relaciona mejor con SM.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) En el año 2002 amplió aún más el concepto, sumándole algunas situaciones clínicas como el SOPQ, Acantosis Nigricans, Hígado Graso no alcohólico, entre otros y categorizó a los criterios como mayores y menores.¹¹

Criterios Mayores: -resistencia a la Insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa) -Acantosis Nigricans -Obesidad abdominal (circunferencia abdominal $>102 \text{ cm}$ en hombres y $>$ de 88 cm en mujeres) -dislipidemia (HDL-col < 45

mg/dl en mujeres y < 35 mg/dl en hombres o TG > 150 mg/dl) -hipertensión arterial - Intolerancia a la glucosa o DM2 -hiperuricemia.

Criterios Menores: -hipercoagulabilidad, -SOPQ -disfunción endotelial, microalbuminuria, - enfermedad cardíaca coronaria.

Es necesario considerar que la definición de obesidad según la OMS no se correlaciona equitativamente entre los diferentes grupos poblacionales, lo que torna necesario realizar ajustes, por ejemplo en Asia se comprobó que un Índice de Masa Corporal de 23-24 kg/m² tiene un riesgo equivalente de hipertensión arterial, dislipidemia y DM2 que un índice de masa corporal de 25-29 kg/m² en personas blancas de otros continentes. Estos hallazgos llevaron a concluir que los valores indicativos de obesidad deben ser descendidos un 15-20% en personas asiáticas. (Tabla 1)

La Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹² coincide con los criterios del NCEP/ATP III, pero ha consensuado y considera que el perímetro abdominal en la mujer debe ser ≤ 80 cm y la glucemia basal ≤ 100 mg/dl. Último criterio con el que coincide también la Asociación American del Corazón (AHA)¹³ y es aceptado a partir del 2004 por la NCEP/ATP III.

La AHA conjuntamente con el National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI) en el 2005 presentaron sus criterios para el diagnóstico del SM,¹³ estos son similares a los del NCEP/ATPIII y también son muy prácticos para su empleo en la clínica. Se deben cumplir con tres de cinco criterios:-obesidad central evaluada por el perímetro abdominal, TG elevados o con tratamiento farmacológico, HDL-c bajo o en tratamiento, presión arterial $> 130/85$ mg Hg o en tratamiento, glucemia elevada o en tratamiento. Consideran que la población con perímetro abdominal límite(varones 90-101 cm, mujeres 80-87 cm) pueden

presentar ya manifestaciones de IR como: DM2 en familiares de primer grado (comienzo <60 años), SOPQ, hígado graso, PCR > 3mg/dl, micro albuminuria, glucemia post carga elevada, Apo B elevada.

Fisiopatología

Insulinorresistencia.- Es considerada la base fisiopatológica del SM,¹⁴ es la hiperinsulinemia compensatoria la que inicia una cascada de alteraciones principalmente de tipo metabólico que incrementan el RCV.

La IR además de contribuir para la intolerancia a la glucosa y el establecimiento de DM2, se asocia a la hipertensión arterial, aumento de triglicéridos, disminución de las HDL-c, elevación del Ac.Úrico en sangre, disminución del volumen de partículas del LDL-c, aumento de la lipemia post prandial, retención de sodio, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), disfunción endotelial e inclusive al SOPQ en mujeres jóvenes.^{15,16}

El diagnóstico de la IR no es sencillo, se requieren elaborados métodos directos o indirectos, que los torna poco prácticos, sin embargo algunos signos clínicos permiten sospechar su existencia, quizá el más notable es la acumulación de grasa visceral, la que inclusive puede existir sin que el incremento de peso corporal llegue a la obesidad. Otros signos a considerarse para su diagnóstico incluye el incremento del IMC y/o la circunferencia abdominal, mismos que son aceptados como criterios por la OMS y el NCEP/ATP III para el diagnóstico del SM.^{9,10}

Se sabe que en hombres y mujeres la prevalencia de DM2 se incrementa sobre los 50 años, siendo mayor en las mujeres, alcanzando en ellas su mayor prevalencia entre los 60-69 años¹⁷ para lo que posiblemente contribuyan la edad y la menopausia al inducir cambios endocrinos desfavorables a la sensibilidad periférica a la insulina.^{8,14}

Obesidad.- El exceso y la re-distribución del tejido graso posterior a la menopausia acentúan la IR y contribuyen a la mayor producción de Leptina y Resistina mientras la Adiponectina y Ghrelina disminuyen, cambios que favorecen la IR.¹⁸ La Vistafina es otra adipocitoquina que se eleva en la mujer post menopáusica con SM, especulándose que mientras más altos son sus niveles, mayor es el número de elementos propios del SM que están presentes, por lo que esta tendría un importante papel en su fisiopatología.¹⁹ Adicionalmente, la grasa corporal produce algunas citoquinas inflamatorias como: Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), Interleucina 6 (IL-6), Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1), que mantienen elevados niveles en mujeres con sobrepeso, SM y participan en la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina.²⁰

Antes de la menopausia la actividad de la Lipoprotein lipasa es menor en la región femoral (manteniendo o favoreciendo sus depósitos de grasa) que en la mamaria o abdominal, actividad que se modifica en la post menopausia propiciando el cambio en la distribución de la grasa corporal, que se acumula preferentemente en el tronco y región abdominal.^{21,22} El hiperandrogenismo relativo que se establece luego de la menopausia, favorecería la acumulación de grasa abdominal independientemente de la edad, debiendo considerarse como un predictor del incremento en la masa grasa visceral y como un marcador de RCV.²³

Los criterios de la NCEP/ATP III ¹⁰ y la IDF ¹² establecen a la circunferencia abdominal como índice de obesidad central en hombres y mujeres, siendo la IDF la que fija valores más bajos y considera la etnia y países de origen para su evaluación (europeos, sur asiáticos, japoneses, centro y sur americanos, africanos sub saharianos y árabes). La OMS ⁹ considera como obesidad el IMC >30 kg/m² o la relación cintura cadera mayor de 0.90 en hombres y 0.85 en mujeres.

Se conoce que la circunferencia abdominal predice directamente la existencia de SM en hombres y mujeres, inclusive es más específica y sensible que el IMC como factor predictivo de RCV,¹⁶ sin embargo y sorpresivamente se ha encontrado que el riesgo de presentar SM es mayor en mujeres que en varones pese a que la circunferencia abdominal alcanza valores más elevados en estos, inclusive se ha determinado que el OR llega a 2.8 en varones si la circunferencia es >102 cm que cuando es <94 cm y el OR llega a 5,9 si la circunferencia es > 88cm que cuando es <80 cm en mujeres.²⁴

Al investigar por densitometría la composición corporal de mujeres pre y post menopáusicas se determina que luego de la menopausia la grasa se incrementa en el 20% y que su depósito abdominal es mayor en la post (42.1%) que en la pre menopausia (38.3%) y aunque este incremento y su peculiar re distribución suelen ser evidentes, no existe consenso de que la carencia crónica de estrógenos por si sola sea la causa.²⁵ El envejecimiento biológico lleva a la disminución del metabolismo basal, este se acentúa a partir de la menopausia, coincide con la disminución de la masa muscular, el acumulo de grasa abdominal y en conjunto probablemente contribuyan al incremento del RCV.²⁶

Dislipidemia.- Luego de la menopausia la mujer presenta mayores niveles de colesterol total, LDL-c y su partículas pequeñas y densas, Triglicéridos (TG) y Lp(a), mientras

disminuyen los niveles de HDL-c, estableciéndose un perfil aterogénico compatible con el SM.^{27,28} El LDL-c se incrementa en 10-20% y su mayor cambio se produce en la transición de la pre a la post menopausia, cuando se producen algunas modificaciones como el incremento de Apo B el principal componente de la LDL-c y la disminución en el catabolismo de esta lipoproteína, lo que obedece a la reducción de los receptores hepáticos de LDL-c que es secundaria a la disminución de estrógenos.²⁹

Los TG también se incrementan precozmente en la post menopausia, lo hacen aproximadamente en 16%, aumento que está relacionado con el incremento de la grasa abdominal la IR y la edad.³⁰ El incremento de TG es por si solo un importante factor de riesgo para ECV, y lo es independientemente de los niveles de LDL-c, en combinación con la circunferencia abdominal se constituyen en un muy útil marcador de riesgo. Los TG elevados también están relacionados con la disminución de las HDL-c, otro marcador independiente de riesgo, constituyéndose estas dos anomalías lipídicas en componentes del SM.³¹

La disminución del HDL-c se produce básicamente por la reducción de la sub fracción HDL-2, la más antiaterogénica, disminución que es independiente del IMC, la edad^{28,32} y también guarda relación con la deficiencia de estrógenos.³³

Hipertension Arterial.- A partir de la menopausia es frecuente el apareamiento de hipertensión arterial.³⁴ Su base fisiopatológica no está completamente definida, sus mecanismos son complejos y multifacéticos pero la evidencia apunta a que los estrógenos participan en la vasodilatación arterial en la pre menopausia, consecuentemente en la regulación de la PA, al sobrevenir la menopausia se pierde su

efecto regulador del tono vascular y conjuntamente con otros factores, se alteraría la presión arterial.

Los estrógenos participan en la síntesis y biodisponibilidad del Óxido Nítrico, regulación de Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y el sistema de endotelinas, adicionalmente disminuyen la actividad del sistema autónomo simpático³⁵ e inhiben la proliferación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. En el riñón disminuyen la reabsorción de sodio al inhibir el SRAA intrarrenal y aumentan el efecto biológico del Óxido Nítrico. Los marcadores de stress oxidativo se incrementan en la mujer post menopausica³⁶ y se sabe que el estrés oxidativo incrementa la presión arterial al disminuir la bio actividad del óxido nítrico,³⁷ adicionalmente en la post menopausia se incrementa la síntesis de eicosanoides vasodilatadores.³⁶

El sobrepeso y la obesidad son factores importantes en la hipertensión arterial, son causa de activación simpática que conlleva incremento en los niveles de norepinefrina, conocido vasoconstrictor.³⁸

Algunos investigadores consideran que la post menopausia es un período de hiperandrogenismo relativo que es consecuencia de la disminución casi total en la producción de estrógenos por el ovario, que si mantiene la de andrógenos. Este nuevo ambiente hormonal contribuye al proceso de aterosclerosis, participa en la dislipidemia de la post menopausia y altera la función endotelial que es crucial en el mantenimiento y regulación de la PA.²³

Glucemia.- La tolerancia a los hidratos de carbono y las alteraciones de la glucemia de ayuno guardan relación con el incremento del RCV ³⁹ mientras la presencia de DM2 incrementa el riesgo en forma sustancial.

La glucemia de ayuno tiene un importante valor predictivo de IR, niveles sobre 110 -125 mg/dl son altamente sugestivos de IR e hiperinsulinemia, pero no son absolutos, puesto que algunas mujeres con glucemia <110 mg/dl ya tiene IR.⁴⁰ Fue la American Diabetes Association (ADA) la que disminuyó el valor de la glucosa de ayuno considerando como normal a 100 mg/dl, valor que posteriormente fue adoptado como criterio para SM por algunas organizaciones, también la DM2 es considerada como un criterio por otras organizaciones.

Se considera que existen algunos factores de riesgo que se manifiestan exclusivamente en la mujer y pueden contribuir al establecimiento de SM, algunos de ellos son:

Embarazo.- Es una causa frecuente de ganancia de peso en la mujer. Al respecto en un se encuentra que el 42% de mujeres embarazadas superó los límites considerados como normales en la ganancia de peso durante su gestación.⁴¹ Un seguimiento posterior de estas mujeres determina que un considerable número de ellas mantuvo un sobrepeso por más de 10 años ⁴² y otras lo incrementaron aún más, aumentando su riesgo para desarrollar obesidad. El estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) establece que el SM es más frecuente mientras mayor es la paridad en la mujer, inclusive determina que el OR para SM se incrementa en 13% por cada embarazo a término.⁴³

Lactancia.- Esta función fisiológica posterior al embarazo disminuye el riesgo de SM. En los estudios Nurses Health Study (NHS) I y II se concluye que la lactancia prolongada se relaciona con menor riesgo de DM2,⁴⁴ e inclusive en el NHS II se determina que en mujeres que tuvieron hijos hace 15 años, por cada año de lactancia el riesgo de SM disminuyó en 14%.

Diabetes Mellitus Gestacional.- En las mujeres que presentan un embarazo complicado con DMG, el incremento de riesgo para desarrollar posteriormente SM obedece al establecimiento progresivo de obesidad de tipo abdominal y disminución del HDL-c que es frecuente en las afectadas.⁴⁵ En un estudio comparativo en mujeres jóvenes obesas y post menopáusicas, se observa como en las que desarrollaron DMG el riesgo para desarrollar SM es significativamente mayor.⁴⁶ El embarazo complicado con DMG también presenta mayor riesgo para presentar posteriormente intolerancia a la glucosa y DM2, este riesgo alcanza el 70%.⁴⁷

Pre eclampsia.- El incremento de peso corporal antes y durante el embarazo es un factor de riesgo para pre eclampsia.⁴⁸ Al respecto en una revisión sistemática se concluye, que el riesgo para esta grave complicación del embarazo se duplica por cada 5-7 kg/m² adicionales en el IMC.⁴⁹ Los niveles elevados de glucosa, insulina, TG, en la mujer embarazada incrementan sensiblemente el riesgo de pre eclampsia, más aún las mujeres que presentaron pre eclampsia en gestaciones previas tienen un apreciable incremento en la IR, desarrollando con mayor frecuencia hipertensión arterial y SM,⁵⁰ consecuentemente tienen mayor RCV.

Anticoncepción hormonal.- La anticoncepción hormonal oral puede disminuir la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa,⁵¹ alterar el metabolismo lipídico⁵² e

inducir hipertensión arterial,⁵³ especialmente cuando se emplean progestinas derivadas de la testosterona, sin embargo estos cambios son mínimos, generalmente no superan los valores considerados como normales, aunque estos pueden alcanzar mayor magnitud en mujeres con factores como la edad, sobrepeso, inactividad física, fumadoras.

Cuando en las usuarias de anticoncepción hormonal oral se incrementa su peso corporal usualmente se atribuye este cambio a un efecto secundario de las hormonas, aunque la evidencia disponible no soporta esta causalidad.⁵⁴⁻⁵⁶

Síndrome de Ovarios Poliquísticos.- La prevalencia de SM en mujeres con SOPQ es variable y depende de los criterios empleados en su diagnóstico, alcanzando aproximadamente el 43-47%, el doble de la encontrada en la población general.⁵⁷ Las afectadas con SOPQ tiene características similares a las del SM como obesidad abdominal, disminución de HDL-c, y también suelen presentar hipertensión arterial, alteraciones en el metabolismo de la glucosa⁵⁸ e IR, la que tiene una indudable importancia en su etiología, como la tiene en el SM.

La obesidad es frecuente en el SOPQ, un elevado número de mujeres con el síndrome presentan esta condición, la que usualmente tiene una distribución o patrón abdominal y es la que guarda mayor relación con la IR,⁵⁹ inclusive se considera a este tipo de obesidad como un predictor de mortalidad cardiovascular superior a la obesidad por si sola.⁶⁰

Prevalencia

Es variable, depende de factores socio-demográficos como, etnia, edad, localización geográfica y de los criterios empleados para el diagnóstico de SM. Es evidente su mayor frecuencia luego de la menopausia y a mayor edad de la mujer, y es sensiblemente superior a la encontrada en varones. La evidencia sitúa su prevalencia entre el 16-69%.⁶¹⁻⁷⁴ (Tabla 2) y factores como la escolaridad tiene relevancia ya que un nivel más elevado permite identificar tempranamente riesgos asociados como obesidad, hipertensión arterial, alteraciones lipídicas, de los hidratos de carbono y adoptar medidas preventivas o terapéuticas oportunas.⁷⁵

Comentario

El SM que implica la existencia de anomalías morfológicas, hemodinámicas y metabólicas es más frecuente en la mujer luego de la menopausia. No está definido si la menopausia es un factor de riesgo cardiovascular en todas las mujeres o únicamente en aquellas que desarrollan obesidad abdominal.

La IR es el punto de partida de una serie de cambios y anomalías hemodinámicas y metabólicas que realmente son factores de riesgo cardiovascular y se constituyen en elementos que conducen al diagnóstico de SM. Este síndrome es un importante marcador de la progresión de aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, e inclusive cáncer, por lo que su temprana y oportuna identificación en la mujer post menopáusica obliga a su manejo terapéutico, que debe iniciarse con el control del peso corporal y la práctica de ejercicio físico en forma regular. Los cambios en el estilo de vida deben ser una parte integral de la terapia de reducción de riesgo para el SM y la DM2. Los considerados como criterios diagnósticos del SM ameritan su atención individualizada

con fármacos específicos para hipertensión arterial, dislipidemia, alteraciones en la tolerancia a los hidratos de carbono y DM2.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Global Burden of Disease Report of the World Health Organization 2004 update. Geneve: World Health Organization 2008: http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- 2.-Deibert P, Koning D, Vitolins MZ, Landman U, et al. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre-versus postmenopausal women. *Nutr J* 2007;6:31-6
- 3.-Meirelles RM. Menopause e Síndrome Metabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58(2):91-6
- 4.-Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:351-75
- 5.-Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause-specific mortality-cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;5:4258-67
- 6.-Bentley-Lewis R, Koruda K, Seeley EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(10):696-704
- 7.-Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006; 24:621–26
- 8.-Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404–11
- 9.-Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:593-53
- 10.-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2003;285:2486–97
- 11.-Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endoc Pract* 2003;9:237-52
- 12.- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62
- 13.-Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322–27
- 14.-Gaspard U. Hyperinsulinemia, a key factor of the metabolic syndrome in post menopausal women. *Maturitas* 2009;62:362-5

- 15.-Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: Mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013;110(4):669-80
- 16.-Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implication for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8
- 17.-Oliveira JE, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio De Janeiro. *Diabetes Care* 1996;19:663-6
- 18.-Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-28
- 19.- Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:100-4
- 20.-Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-28
- 21.-Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstrom LO, Bjorntorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism* 1986;35:792-7
- 22.-Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:1127-35
- 23.- Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:604-10
- 24.-Han TS, et al. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002;10:923-931
- 25.- Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;55:950-4
- 26.-Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis* 1998;9:799-803
- 27.- Gaspard UJ, Gottal JM, Vandenbrule FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas* 1995;21:171-8
- 28.- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83-90
- 29.- Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12(4):321-31
- 30.-Carr M. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2404–11
- 31.- Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl M):M8–M14
- 32.- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15
- 33.- Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, et al. Effects of gender and menopause status on plasma lipoprotein sub species and particles sizes. *J Lipid Res* 1996;37:1986-96

- 34.- Beaufils M. [Hypertension in women after menopause]. *Presse Med* 2006;35:1055-60
- 35.-Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004;43:918-23.
- 36.-Yanes LL, Reckelhoff JF . Postmenopausal Hypertension. *Am J Hypertens*. 2011 July ; 24(7): doi:10.1038/ajh.2011.71.
- 37.-Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R893–R912
- 38.-Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. *J Biol Chem* 2010;85:17271–6
- 39.-Pomerleau J, McKeigue PM, Chaturvedi N. Relationships of fasting and postload glucose levels to sex and alcohol consumption. Are American Diabetes Association criteria biased against detection of diabetes in women? *Diabetes Care* 1999; 22:430–33
- 40.-Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003; 26:868–874
- 41.-Cogswell ME, Scanlon KS, Fein SB, Schieve LA. Medically advised, mother's personal target, and actual weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:616–22
- 42.-Rooney BL, Schauburger CW. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. *Obstet Gynecol* 2002;100:245–52
- 43.-Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:763–73
- 44.- Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294:2601–10
- 45.- Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:135–40
- 46.-Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2078–83
- 47.-Kim C, Newton KM, Knopp RH, et al. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25:1862–68
- 48.-Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2004;191:928–32
- 49.-O'Brien TE, Ray JG, Chan WS, et al. Maternal body mass index and the risk of pre-eclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368–74
- 50.-Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:157–71
- 51.-Vrbikova J, et al. Weight change and androgen levels during contraceptive treatment of women affected by polycystic ovary. *Endocr Regul* 2006; 40:119–23
- 52.-Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1628–35
- 53.-Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483–48

- 54.-Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (issue 2) Art. No.: CD003987. DOI:10.1002/14651858.CD003987.pub2.
- 55.-Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74:220–23
- 56.-Coney P, Washenik K, Langley RG, et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63:297–302
- 57.-Essah PA, Nestler JE. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86:S18–S19
- 58.- Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29:270–80
- 59.-Aguirre W, Chávez A. Consideraciones metabólicas. En: Aguirre W. ed, *Síndrome de Ovarios Poliquísticos, consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales.* V&M Graficas. Quito-Ecuador 2012:67-90
- 60.-Despre's JP, Couillard C, Gagnon J, et al. Race, visceral adipose tissue , plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) family study. *Atheroscler Tromb Vasc Biol* 2000;20:1932-38
- 61.-Figueredo Neto JA, Figueredo ED, Barbosa JB, et al. Metabolic syndrome and menopause: cross-sectional study in gynecology clinic. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:339-45
- 62.-Henneman P, Janssens AC, Zillikens MC, et al. Menopause impacts the relation of plasma adiponectin levels with the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2010;267:402-9
- 63.-Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-75
- 64.-Lejskova M, Alusik S, Suchanek M, et al. Menopause: clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance. *Climateric* 2011;14:83-91
- 65.-Romaguera J, Ortiz AP, Roca FJ, et al. Factors associated with metabolic syndrome in a sample of women in Puerto Rico. *Menopause* 2010;17:388-92
- 66.-Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M, et al. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in iranian women. *Maturitas* 2010;65:262-6
- 67.-Coniglio RI, Nelles J, Gentili R, Sibechi N, Agusti E, Torres M. Metabolic syndrome in employees in Argentina. *Medicina (B. Aires)* 2009; 69:246-52
- 68.-Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Wongvananurak T, et al. Predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal Thai women. *Climateric* 2011;14:58-65
- 69.-Cho GJ, Park HT, Shin JH, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey. *Menopause* 2009;16:998-2003
- 70.-Hormaza Angel MP, Lopera Valle JS, Massaro Ceballos MM, et al. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas de una institución de primer nivel de Envigado (Colombia). *Clin Invest Gynecol Obstet* 2014;41(4):151-57
- 71.-Ainy E, Mirmiran P, Zahedi Asl S, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome during menopausal transition Tehranian women: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Maturitas* 2007;58:150-5

72.-Royer M, Castelo-Branco C, Blumel E, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American Women. *Climateric* 2006;10:164-70

73.-Aguirre W, Mendoza J. Climaterio y Síndrome Metabólico, prevalencia y factores de riesgo asociados en mujeres de Quito-Ecuador. *Educ Med Continua* 2010;8:26-9

74.-Chedraui P, Pérez-López FR, Hidalgo L, Villacreses D, Domínguez A, Escobar GS, Genazzani AR, Simoncini T. Research Group for the Omega Women's Health Project. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014; 27:1-7

75.-Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck- Gustafsson K, Orth-Gomer K. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 1999;22:1999-2003

Grupo étnico/región	Género	Perímetro abdominal (cm)
Europeos	Hombres	≥ 94
	Mujeres	≥ 80
EUA	Hombres	≥ 102
	Mujeres	≥ 88
Sud este Asia/chinos	Hombres	≥ 90
	Mujeres	≥ 80
Latinoamericanos	Hombres	≥ 90
	Mujeres	≥ 80

International Diabetes Federation .(IDF)¹²

Tabla 1. Cifras de perímetro abdominal

<i>Referencia</i>	<i>Diseño</i>	<i>Participantes</i>	<i>País</i>	<i>Prevalencia</i>
Figurado Neto, et al. ⁶¹	Transversal	323 M, 40-65 a	Brazil	Pre Meno - NCEP: 24% IDF: 37% Post Meno -NCEP : 44.4% IDF: 61.5%
Henneman, et al. ⁶²	Cohorte	695 Pre Meno 581 Post Meno media edad 60.2 a	Holanda	Pre Meno-IDF : 17% Post Meno-IDF : 43.2%
Janssen, et al. ⁶³	Cohorte	949 Mujeres Peri y Post Meno	USA	Peri Meno NCEP: OR 1.45(1.35-1.56) Post Meno NCEP: OR 1.24 (1.18-1.30)
Lejskova, et al. ⁶⁴	Transversal	909 M,40-45 a	Rep.Checa	Pre Meno- NCEP:22.9% Post meno-NCEP: 38.3%
Romagera, et al. ⁶⁵	Cohorte	214 M,36-82a	Puerto Rico	Pre Meno-NCEP: 21.5% IDF: 30.4% Post Meno-NCEP:29% IDF:45.2%
Eshtiaghi, et al. ⁶⁶	Transversal	940 M,20-75 a	Irán	Pre Meno-NCEP:18% Post Meno-NCEP:54%
Coniglio, et al. ⁶⁷	Transversal	1.203 M,40-65a	Argentina	Post Meno NCEP: OR 1.61 (1.18-2.19)
Indhavivadhana, et al. ⁶⁸	Transversal	971 M Media edad 50,8a	Tailandia	Peri Meno-NCEP:12.4% IDF: 16% Post Meno-NCEP:16.4% IDF:15.9%
Cho, et al. ⁶⁹	Transversal	618 M Pre Meno 384 M Post Meno	Corea del Sur	Pre Meno-NCEP:6.6% Post Meno-NCEP:35.9%
Hormaza Angel,et al. ⁷⁰	Transversal	224 MPM, ≥45 a	Colombia (Envigado)	Post Meno NCEP: 37.5% IDF: 57.1%
Ainy, et al. ⁷¹	Transversal	2.182 mujeres 1.334 M Post Meno media edad 61 a	Irán	Pre meno NCEP: 53% Post meno NCEP: 69%
Royer, et al. ⁷²	Transversal		Sur America	Post Meno NCEP: 31.5%
Aguirre,et al. ⁷³	Transversal	169 MPM Media edad 51a	Ecuador (Quito)	Pre meno NCEP: 30% Post meno NCEP: 36.4%
Chedrahui,et al. ⁷⁴	Transversal	204 MPM 40-65 a	Ecuador (Guayaquil)	Post Meno AHA: 52.9%

NCEP: *National Cholesterol Education Program*, IDF: *International Diabetes Federation*, AHA: *American Heart Association*

Tabla 2. Prevalencia de SM en mujeres post menopáusicas