

Perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella

Lipid profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes

Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Melina Saban, Gabriel Faraj

*Servicio de Endocrinología, Hospital Churruca Visca, CABA, Argentina
E-mail: jimesoutelo@arnet.com.ar*

Resumen

Introducción: la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en mujeres posmenopáusicas y es aún mayor en pacientes diabéticas.

Objetivo: estimar los parámetros antropométricos y bioquímicos entre mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella.

Materiales y métodos: ingresaron 253 mujeres posmenopáusicas: Grupo 1: 131 pacientes sin diagnóstico de diabetes y Grupo 2: 122 pacientes con diagnóstico de diabéticas tratadas solo con metformina. Se excluyó toda patología y medicación que pudiera afectar el metabolismo glucémico, lipídico y la presión arterial. Recabamos datos sobre antecedentes personales, hábitos, medidas antropométricas, presión arterial y circunferencia de la cintura (CC). Se realizó extracción de sangre para glucemia, lípidos y HbA1c (hemoglobina glicosilada). Se realizó test t de Student y test de la χ^2 ; p significativa <0,05.

Resultados: el Grupo 2 mostró más sedentarismo y menos tabaquismo. Además presentaron mayor índice de masa corporal, CC e índice cintura/talla. No hubo diferencia significativa en la presión arterial. Las pacientes del Grupo 2 presentaron mayores niveles de triglicéridos, VLDL e índice TG/HDL, mientras que el Grupo 1 presentó mayores niveles de colesterol total, LDL, no HDL-c pero HDL-c mayor.

Conclusiones: si bien la menopausia no es un factor de riesgo para ECV, existe en dicho período un incremento del riesgo de hipertensión, dislipidemia y diabetes. La diabetes es un factor de riesgo mayor de ECV. Las posmenopáusicas sin diabetes presentaron un perfil lipídico alterado, lo que les confiere riesgo cardiovascular; las mujeres diabéticas, aunque medicadas con metformina, mostraron un patrón típico de insulinoresistencia, lo que favorece el riesgo de ECV.

Palabras clave: dislipidemia, diabetes tipo 2, posmenopausia, perfil lipídico.

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in postmenopausal women, being even higher in diabetic patients.

Objective: To estimate anthropometric and biochemical parameters between postmenopausal women with and without type 2 diabetes.

Materials and Methods: 253 postmenopausal women were admitted: Group 1: 131 patients without diabetes and Group 2: 122 diabetic. All pathology and medication that might affect glycemic, lipid metabolism and blood pressure were excluded. Diabetic patients were taking metformin alone. We collect data on personal history, habits, anthropometric measurements, blood pressure and waist circumference (WC). Extraction for blood glucose, lipids and HbA1c was performed. Was conducted Student t test and Chi square; significant $p < 0.05$.

Results: The G2 was more sedentary and less smoking. They also had a higher body mass index, WC and waist eight index. There was no significant difference in blood pressure. G2 had higher levels of triglycerides, VLDL and index TG/DL while G1 had higher levels of total cholesterol, LDL, non-HDL-c but higher HDL-c.

Conclusions: Menopause is not a risk factor for CVD, but increases the risk of hypertension, dyslipidemia and diabetes. Diabetes is a major risk factor for CVD. Postmenopausal without diabetes had an altered lipid profile, which confers cardiovascular risk; diabetic women, although medicated with metformin showed a typical pattern of insulin resistance, favoring CVD risk.

Key words: dyslipidemia, diabetes type 2, postmenopause, lipid profile.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mujer, con un marcado incremento luego de la menopausia y está asociada a los factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad, que suelen presentarse en este grupo etario (1-4).

Asimismo, las pacientes con falla ovárica temprana tienen mayor riesgo cardiovascular que las que presentan la menopausia en etapas más tardías (5).

La asociación entre menopausia y riesgo cardiovascular se ve modificada por la edad cronológica, la edad de la menopausia y otros factores como el estilo de vida, peso, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol y sedentarismo (1).

Un factor para tener en cuenta es la etiología de la menopausia, ya que las de origen quirúrgico se asocian con cambios metabólicos y lipídicos más severos y más rápidos (dentro del primer año posquirúrgico) que en las pacientes con menopausia natural (6) y además las pacientes premenopáusicas ooforectomizadas presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes y otras enfermedades crónicas que aumentan el riesgo cardiovascular (6-8).

El mayor riesgo de hiperlipidemias (aumento de triglicéridos y descenso de HDL) se observó en las pacientes posmenopáusicas tempranas y con mayor IMC (7).

El aumento del colesterol en las pacientes menopáusicas es considerado secundario a la hipoestrogenemia y a la disminución del número de receptores hepáticos de LDL. El aumento de la actividad de la lipasa hepática, que es inhibida por los estrógenos y estimulada por los andrógenos, se postula como uno de los factores que producen aumento de LDL en las pacientes menopáusicas (8).

Las pacientes posmenopáusicas con síndrome metabólico presentan valores más elevados de triglicéridos y descenso de HDL-c, y existe una correlación positiva entre los valores de triglicéridos y la glucemia (9). Dentro de las variables se observó que el IMC es un factor independiente para el aumento de la presión arterial, la diabetes y el colesterol. La obesidad abdominal es un factor fundamental que explica muchas de las alteraciones metabólicas y lipídicas que llevan al aumento del riesgo cardiovascular.

Las pacientes posmenopáusicas son un grupo etario con mayor riesgo cardiovascular, especialmente por los factores de riesgo que presentan, y la dislipidemia es uno de ellos (10).

El objetivo de este trabajo es establecer la comparación de los parámetros antropométricos y bioquí-

cos entre mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y sin ella.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo, comparativo y transversal, donde se evaluaron 253 pacientes de sexo femenino que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Churruca, desde el 3 de enero al 29 de diciembre de 2010. Las pacientes fueron divididas en dos grupos. Grupo 1 (G1): pacientes sin diagnóstico de diabetes (n=131) y Grupo 2 (G2): pacientes con diagnóstico de diabetes (n=122) y fueron interrogadas sobre antecedentes familiares, personales y hábitos.

Para evitar factores de confusión, se excluyó a las pacientes con hipotiroidismo (TSH >5), hipertiroidismo (TSH <0,01), hiperandrogenismo al momento del estudio y aquellas tratadas con glucocorticoides, hipolipemiantes y terapia hormonal.

El diagnóstico de diabetes se realizó por dos glucemias mayores a 126 mg/dl o glucemia mayor de 200 mg/dl a los 120 minutos, posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 g glucosa en 375 cm³ de agua) o por una glucemia al azar mayor de 200 mg/dl, acompañada de síntomas de hiperglucemia.

Todas las pacientes con diagnóstico de diabetes estaban medicadas con metformina, con una dosis de 2000 mg/día.

Se midió presión arterial, circunferencia de cintura (CC), talla y peso. Se calculó el IMC (kg/m²) y el índice cintura/talla de cada paciente. La presión arterial se midió luego de 10 minutos de reposo con un esfigmomanómetro de mercurio estándar.

A todas las pacientes se les extrajo sangre para análisis bioquímicos de laboratorio entre las 8 y las 9 de la mañana, con un ayuno previo de 12 horas. Se midió glucemia, colesterol total, HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), triglicéridos (TG), creatinina plasmática, hepatograma, ácido úrico y TSH. La TSH se midió con quimioluminiscencia Access de 3° generación. El resto de los estudios se realizaron con métodos enzimáticos colorimétricos. Se realizó extracción para medir hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el grupo 2 por HPLC.

Análisis estadístico: los resultados se expresan como media ± desvío estándar (SD). Se realizó χ^2 para evaluar variables no paramétricas. Se realizó un ANOVA, seguido de la prueba de Bonferroni para variables paramétricas.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución y todas las pacientes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de $61 \pm 8,73$ años.

Dentro de los antecedentes familiares y personales, no se encontraron diferencias significativas en los grupos estudiados. En cuanto a los hábitos, el Grupo 2 mostró más sedentarismo ($p < 0,001$) y menos tabaquismo ($p < 0,001$) (FIGURA 1). Las mujeres con diagnósti-

co de diabetes tipo 2 tenían una duración de la enfermedad de $5,80 \pm 7,88$ años.

Entre los parámetros antropométricos, encontramos que las mujeres del Grupo 2 presentaron mayor peso, IMC, CC e índice cintura/talla ($p < 0,001$) (TABLA 1). No hubo diferencia significativa en los valores de presión arterial.

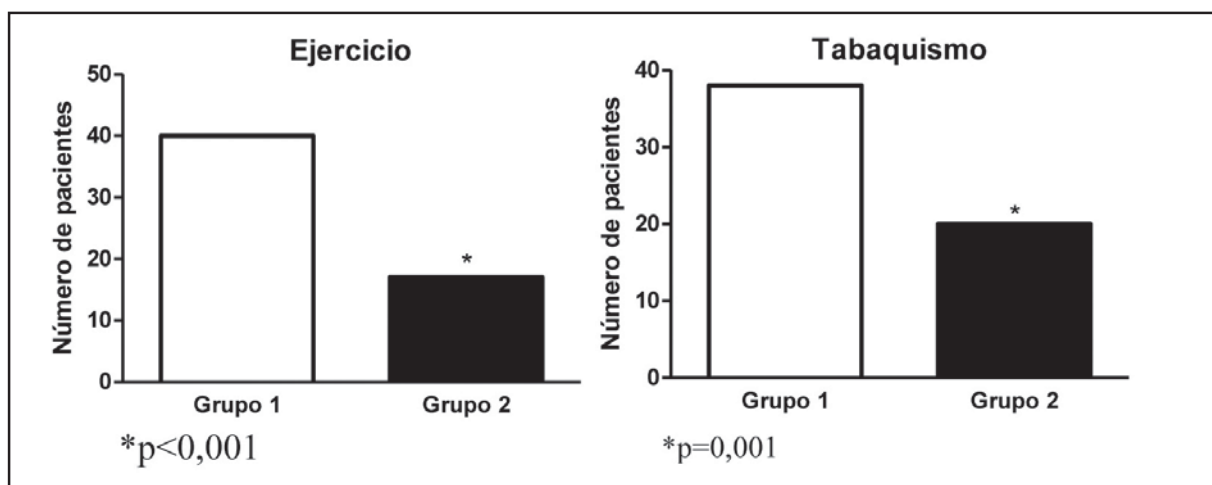


FIGURA 1.

	Grupo 1	Grupo 2
N	131	122
Años de DBT	0	$5,80 \pm 7,88$
Peso	$70,96 \pm 14,53$	$79,51 \pm 16,53^*$
IMC	$28,84 \pm 5,89$	$32,69 \pm 6,30^*$
Cintura	$94,45 \pm 13,17$	$104,74 \pm 13,23^*$
Cintura/talla	$0,60 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,11^*$
TAS	$128,08 \pm 17,41$	$138,92 \pm 94,71$
TAD	$76,42 \pm 11,04$	$78,82 \pm 9,19$

DBT: diabetes; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. * $p = 0,001$.

TABLA 1. Datos antropométricos.

Al analizar los parámetros bioquímicos, hallamos que las pacientes con diabetes presentaron glucemia plasmática en ayunas de 135,59±41,05 mg/dl y HbA1c: 7,07±1,55 (TABLA 2).

Asimismo, se observó un aumento significativo en las transaminasas y la fosfatasa alcalina en el G2 (p=0,001). Con respecto al perfil lipídico, las mujeres del G2 presentaron mayores niveles de triglicéridos (G2: 153,38±63,6 vs. G1: 112,92±65,59 mg/dl), VLDL (G2: 30,68±12,72 vs. G1: 22,58±13,12 mg/dl) e índice TG/HDL (G2: 3,45±1,88 vs. G1: 2,32±1,83) (p<0,001), mientras que las mujeres del G1 presentaron mayores niveles de colesterol total (G1: 219,76±45,86 y G2: 195,97±44,27 mg/dl), LDL (G1: 144,45±39,85 y G2: 124,12±31 mg/dl), no HDL-c (G1: 165,11±46,24 vs. G2: 147,46±45,44 mg/dl) y HDL-c (G1: 54,65±12,88 vs. G2: 48,51±12) (p<0,001).

Al analizar los niveles de ácido úrico, hallamos que las pacientes del grupo con diagnóstico de diabetes presentaron mayores niveles que las pacientes del grupo sin diabetes (p=0,001) (TABLA 2).

Cuando dividimos a nuestras pacientes con diabetes en buen, regular y mal control metabólico, no hallamos diferencias significativas en ninguna de las va-

riables previamente analizadas.

Discusión

La enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta su riesgo 2 a 4 veces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y su epidemiología, sintomatología y progresión es diferente entre sexos (1-4). La ECV es la primera causa de muerte en mujeres y tras la menopausia, esta diferencia desaparece con respecto a los hombres (2,4, 11-13).

Varios autores han planteado a la menopausia como un factor de riesgo independiente de ECV (14-17). El descenso de estrógenos podría explicar los cambios desfavorables en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono (11,12, 16). Asimismo, el hipoestrogenismo establece un nuevo patrón de distribución de la grasa corporal, caracterizado por un aumento de la masa grasa total con predominio de la abdominal, que sería la responsable de la secreción de las adipocinas implicadas en la insulinoresistencia (IR) y la ECV (18-21). Los adipocitos viscerales son más sensibles al estímulo lipolítico y el flujo excesivo de ácidos grasos libres (AGL) llevaría a la lipotoxicidad con implicancias directas en la IR y la disminución de la función de las

	Grupo 1	Grupo 2
TGO	23,16±8,09	25,80±10,38*
TGP	21,74±10,18	29,23±19,13*
FAL	90,74±46,91	125,51±80,63*
LDL	144,45±39,85	124,12±31,02*
HDL-c	54,65±12,88	48,51±12,00*
COLT	219,76±45,86	195,97±44,27*
TG	112,92±65,59	153,38±63,60*
TG/HDL	2,32±1,83	3,45±1,88*
No HDL-c	165,11±46,24	147,46±45,74*
VLDL	22,58±13,12	30,68±12,72*
Ácido úrico	4,46±1,30	5,33±1,27*
Glucemia	102,50±14,89	135,59±41,05*
HbA1C	NE	7,07±1,55

TG: triglicéridos; NE: no evaluable; * p=0,001.

TABLA 2. Datos bioquímicos.

células β -pancreáticas (15,9). Esto podría ser el motivo por el cual el aumento de la CC se asocia con mayor riesgo de DBT2 y de otros componentes del síndrome metabólico como hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (DLP) (21-24).

Con respecto a los cambios lipídicos en la menopausia, existen datos que sugieren un origen multifactorial: la edad, la IR, el hipoestrogenismo y la obesidad (12-14, 20). El déficit de hormonas sexuales aumenta la actividad de enzimas que facilitan el depósito de ácidos grasos en el tejido adiposo (los estrógenos inhiben la transcripción de la lipoproteína lipasa y la disminución de la actividad de la lipasa hepática y de los receptores de LDL) (9,12,13). El exceso de AGL provee el sustrato para la producción hepática de TG y su *clearance* aumentado contribuye al descenso del HDL (por transferencia de colesterol esterificado de las lipoproteínas ricas en TG al HDL) (23,25). Además la lipólisis de las VLDL ricas en TG lleva a un aumento de las LDL pequeñas y densas (25-27). Las pacientes con DBT2 tienen un perfil lipídico más aterogénico, ya que la IR se asocia con HDL y LDL pequeñas y VLDL grandes (más ricas en TG) (25).

Existe una fuerte asociación entre DBT2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), ya que esta última se ve en más del 70% de los pacientes con DBT2. Además una gran proporción de pacientes con EHGNA desarrollan tolerancia alterada a la glucosa o DBT2, DLP o HTA durante su seguimiento. La presencia de DBT2 se asocia con un curso más progresivo de la enfermedad y mayor riesgo de cirrosis. La disfunción del tejido adiposo se caracteriza por inflamación y disregulación de las adipoquinas con el subsiguiente depósito de grasa ectópica a nivel abdominal y hepática, además de IR. Esto contribuye significativamente con el desarrollo de condiciones relacionadas con la obesidad: DBT2 y EHGNA. Las adipoquinas son importantes mediadores de la homeostasis lipídica y glucémica (28).

Está descrita también la asociación de la HbA1c con la DLP aterogénica y con el riesgo de ECV (26,27). Existe correlación directa entre la HbA1c y la severidad de las lesiones coronarias (27). La HbA1c se correlaciona con el aumento del grosor de la íntima media, rigidez arterial y disfunción del músculo liso arterial (29).

Nuestro trabajo presenta fortalezas y limitaciones. Dentro de estas últimas, las pacientes con diabetes estaban bajo tratamiento con metformina, por lo cual puede verse ligeramente alterado el perfil lipídico.

El objetivo del estudio fue establecer las diferencias antropométricas y bioquímicas entre las mujeres con diabetes tipo 2 y sin ella. Las mujeres con diabetes tipo 2 presentaron mayor peso, IMC y CC con mayores

niveles de enzimas hepáticas y perfil lipídico característico de IR, como se encontró en la literatura. Como fortalezas, el número de pacientes menopáusicas tanto diabéticas como sin diabetes es significativo, por lo cual la observación es válida para nuestra población.

Referencias

1. Zivkovic TB, Vuksanovic M, Jelic MA, Stojanovic J, Buric B, Jojic B, et al. Obesity and metabolic syndrome during the menopause transition in Serbian women. *Climacteric*. 2011;14(6):643-648.
2. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause*. 2011;18(8):857-868.
3. Szmulowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(10):553-558.
4. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(3):402-9.
5. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in post menopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):339-345.
6. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):251-260.
7. Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric*. 2011;14(4):445-452.
8. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-733.
9. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(2):161-169.
10. Chedraui P, San Miguel G, Vintimilla-Sigüenza I, Villacreses D, Romero-Huete L, Domínguez A, et al. The metabolic syndrome and its components in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):563-568.
11. Pandey S, Srinivas M, Agashe S, Joshi J, Galvankar

- P, Prakasam CP, et al. Menopause and metabolic syndrome: A study of 498 urban women from western India. *J Midlife Health*. 2010;1(2):63-69.
12. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5):431-438.
 13. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric*. 2007;10(6):508-526.
 14. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60(1):10-18.
 15. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262-266.
 16. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):409-415.
 17. Middelberg RP, Spector TD, Swaminathan R, Snieder H. Genetic and environmental influences on lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Effects of Menopause. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1142-1147.
 18. Mora S, Otvos JD, Rosenson RS, Pradhan A, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2010;59(5):1153-1160.
 19. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, Vespoli H de L, et al. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(1):16-22.
 20. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):885-893.
 21. Martins RA, Jones JG, Cumming SP, Coelho e Silva MJ, Teixeira AM, Veríssimo MT. Glycated hemoglobin and associated risk factors in older adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:13.
 22. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho Á, Pinto R, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:61.
 23. Santosa S, Jensen MD. Adipocyte fatty acid storage factors enhance subcutaneous fat storage in postmenopausal women. *Diabetes*. 2013;62(3):775-782.
 24. Ahmad Khan H. Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2007;44(4):193-200.
 25. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007;7(1):24-29.
 26. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-871.
 27. Mete M, Wilson C, Lee ET, Silverman A, Russell M, Stylianou M, et al. Relationship of glycemia control to lipid and blood pressure lowering and atherosclerosis: the SANDS Experience. *J Diabetes Complications*. 2011;25(6):362-367.
 28. Hui E, Xu A, Bo Yang H, Lam KS. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Investig*. 2013;4(5):413-425.
 29. Karim MN, Ahmed KR, Bukht MS, Akter J, Chowdhury HA, Hossain S, et al. Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):95-100.