

Revisión

Obesidad y menopausia

I. Pavón de Paz, C. Alameda Hernando y J. Olivar Roldán

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

Resumen

La menopausia es una de las etapas críticas en la vida de la mujer en la que se favorece la ganancia de peso y el desarrollo o agravamiento de la obesidad. Es en ésta época cuando se encuentra la prevalencia de obesidad más elevada.

Las causas de éste problema son múltiples, unas se relacionan claramente con el hipoestrogenismo y otras dependen de la edad, condicionando un aumento de la ingesta y una disminución del gasto energético.

Esta ganancia ponderal se asocia a consecuencias adversas para la salud, que se agravan por los cambios de distribución grasa que se observan durante la menopausia. El aumento de la grasa visceral facilita el desarrollo de insulinoresistencia y sus consecuencias clínicas como las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipemia con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular, entre otras complicaciones.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:633-637)

Palabras clave: *Obesidad. Menopausia. Grasa. Riesgo cardiovascular.*

Introducción

En cada etapa de la vida el desarrollo o la presencia de obesidad va a tener connotaciones especiales.

La *menopausia* se define por el cese de los periodos menstruales (amenorrea de 6-12 meses). Es un evento bien definido en el tiempo aunque ya unos años antes la función ovárica comienza a declinar, alternándose ciclos ovulatorios normales con periodos anovulatorios de duración variable; este periodo y hasta un año después del último periodo menstrual se denomina *perimenopausia*.

La menopausia ocurre a una edad media de 51 años. Debido al aumento de la esperanza de vida la mujer va

OBESITY AND MENOPAUSE

Abstract

Menopause is one of the critical periods of a woman's life during which weight gain and onset or worsening of obesity are favoured. It is at this period when obesity prevalence is the highest.

There are several causes for this disorder, ones clearly related with hypo-oestrogenism and others depend on age favouring increased food intake and decreased energy waste.

This weight gain is related to adverse health effects that get worse due to changes in fat distribution observed during menopause. The increase in visceral fat favours the development of insulin resistance and its clinical consequences such as carbohydrate metabolism impairments and type 2 diabetes, arterial hypertension, and dyslipidaemia, leading to increased cardiovascular risk, among other complications.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:633-637)

Key words: *Obesity. Menopause. Fat. Cardiovascular risk.*

a pasar una parte sustancial de su vida menopáusica. De ahí, la importancia de aclarar el papel de ésta situación en el desarrollo de obesidad.

Varios estudios han demostrado que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a aumento de peso y esta ganancia ponderal, que se ha estimado en torno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa¹.

Prevalencia

Prácticamente en todos los estudios la prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en varones para casi todos los grupos de edad, y aumenta según avanza esta, obteniéndose valores máximos alrededor de los 60 años.

La menopausia es una de las etapas críticas de la mujer que favorece el acúmulo de grasa. En el estudio SEEDO-97 la prevalencia de obesidad más elevada (33,7%) se encontró en el grupo de mujeres entre los 55 a 60 años.

Correspondencia: Isabel Pavón de Paz
E-mail: pavonisa@yahoo.es

Recibido: 2-II-2006.

Aceptado: 3-VI-2006.

Los datos de un estudio epidemiológico multicéntrico italiano muestran que mientras la prevalencia de sobrepeso durante la cuarta década de la vida (30-39 años) es similar en hombres y mujeres (22 y 23% respectivamente), en la siguiente década aumenta sobre todo en mujeres (al 30 y 39% respectivamente) y mientras en varones se mantiene estable en las 6ª y 7ª década (en torno al 30%) afecta al 45% de la población femenina².

Los datos de "The Women Health Initiative" en USA son similares. Se observó un IMC > 27 en el 44,6% de las más de las 90.000 mujeres incluidas con edades comprendidas entre 50 y 70 años.

Diferentes estudios muestran una tendencia creciente en la prevalencia de obesidad en diferentes países, así por ejemplo en la menopausia temprana (50-59 años) la prevalencia de obesidad aumentó un 47% entre los años 1991-1998 en USA³. Estas cifras nos dan una idea de la magnitud del problema.

Etiología

La etiología del aumento de peso durante la menopausia no está totalmente aclarada. Algunas causas no tienen relación directa con ella, sino más bien con la edad, y otras dependen claramente de la disminución de estrógenos endógenos⁴.

Durante la edad fértil el folículo ovárico y el cuerpo luteo producen el 95% del estradiol circulante. La estrona presente en cantidades mucho menores se produce por el metabolismo del estradiol y la aromatización de la androstendiona en el tejido adiposo periférico. También la aromatización de la testosterona produce pequeñas cantidades de estradiol y estrona.

Durante la menopausia la principal fuente de estrógenos endógenos es la aromatización de androstendiona a estrona y la conversión periférica de estrona a estradiol. El hipoestrogenismo se ha relacionado con cambios fisiológicos que serán, en parte, responsables de la ganancia de peso en este periodo.

Las concentraciones de estrona en suero son hasta un 40% superiores en mujeres postmenopáusicas obesas que en no obesas.

Causas relacionadas con la edad

El *gasto energético basal disminuye* casi linealmente con la edad, esto se explica por la reducción de la actividad metabólica del tejido magro y la disminución proporcional de éste. A esto se asocia, en general, una *reducción progresiva de la actividad física* con el consiguiente balance energético positivo si se mantiene la ingesta⁵.

Se sabe que una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático es un factor de riesgo para la ganancia de peso en humanos. Con la edad aumenta el estímulo simpático pero se produce una regulación a la baja de la respuesta alfa adrenérgica, lo que puede contribuir al desarrollo de obesidad.

También la actividad de la 17,20 desmolasa declina con la edad con la consiguiente caída de los niveles de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato. Es lo que se denomina *adrenopausia*. En roedores la suplementación con DHEA tiene un efecto antiobesidad. Esto podría sugerir un papel significativo de la DHEA en la obesidad menopáusica, pero en humanos el tratamiento con DHEA solo ha mostrado efectos metabólicos positivos en varones.

El papel del *descenso progresivo de hormona de crecimiento* se comentará más adelante.

Causas relacionadas con el hipoestrogenismo

La *leptina* es una proteína segregada en el tejido adiposo que informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas. Para igual grado de adiposidad las mujeres tienen niveles más elevados de leptina que los hombres.

Los estrógenos intervienen en la regulación de esta hormona estimulando su secreción. En ratas se ha observado una disminución de los niveles de leptina tras la ovariectomía. En mujeres en edad fértil los niveles circulantes de leptina son significativamente más elevados durante la fase lutea y su concentración declina tras la menopausia⁶.

Los estrógenos también parecen intervenir en la *regulación del apetito*⁵. La sensación de saciedad estimulada por *colecistoquinina* (CCK) se ve aumentada por estrógenos. Se ha demostrado una correlación positiva entre CCK y niveles de estrógenos y un aumento de la concentración de CCK tras tratamiento sustitutivo con los mismos.

El descenso de los niveles estrogénicos también se ha asociado con una disminución de la actividad de *péptidos opioides endógenos* como la β endorfina. Estas relaciones parecen indicar un posible efecto de la deprivación estrogénica sobre la ingesta de grasas y carbohidratos en mujeres postmenopáusicas.

Otros neuropéptidos implicados en el comportamiento alimentario se han relacionado con ciertas preferencias de las menopáusicas por los alimentos grasos; así los niveles de *galanina*, estimulante de la ingesta de grasas, se encuentran aumentados y los de *neuropéptido Y*, que estimula la ingesta de hidratos de carbono, disminuidos con respecto a mujeres en edad fértil.

Aún teniendo en cuenta todos estos factores, no está claro porqué algunas mujeres son especialmente vulnerables a una ganancia ponderal rápida e importante al instaurarse la menopausia. Se han barajado factores genéticos, socioeconómicos y relacionados con la historia menstrual y reproductiva, el comportamiento alimentario y la actividad física⁷.

Así por ejemplo en un estudio que comparaba el depósito graso en parejas de gemelas monocigotas y heterocigotas, todas postmenopáusicas, los factores genéticos explicaban el 60% de la variación del acúmulo graso total y abdominal⁸.

Mujeres con escasa actividad física y poca masa muscular, de nivel socioeconómico bajo y con comportamiento alimentario tendente a la desinhibición dietética son más susceptibles de desarrollar obesidad o agravarla si ya existía previamente. Las mujeres que viven solas tienden a ganar más peso tras la menopausia.

Algunas circunstancias en relación con la historia menstrual y reproductiva de las mujeres favorecen el desarrollo de sobrepeso y obesidad durante la menopausia, como es el caso de un primer embarazo muy temprano, periodos de lactancia cortos o ganancia de peso excesiva durante las gestaciones.

Cambios en la distribución de grasa corporal

Hasta ahora hemos revisado las causas del aumento de peso, que pueden resumirse como aumento de la ingesta de energía y disminución del gasto calórico, ambos influidos por múltiples factores, pero estos cambios no justifican por sí mismos las variaciones en la distribución de grasa que se observan durante la menopausia y que resultan en un incremento de la grasa abdominal.

Varios estudios que valoran el índice cintura-cadera y otros indicadores más sensibles para medir grasa intrabdominal, usando técnicas de imagen radiológicas o análisis de composición corporal por DEXA (Dual Energy X-ray absorptiometry), han demostrado aumento de la grasa troncular y visceral durante la menopausia. Estos cambios son independientes de los efectos por la edad (que también se producen) y están relacionados con el declinar de los esteroides sexuales⁴.

El tejido adiposo no sintetiza esteroides sexuales “de novo”, pero es responsable de la captación, almacenamiento, conversión y secreción de hormonas sexuales. Expresa enzimas que metabolizan tanto hormonas sexuales como glucocorticoides y posee receptores para estrógenos, andrógenos y glucocorticoides. Estas hormonas ejercen una fuerte influencia sobre el desarrollo de tejido adiposo regional.

La *lipoproteinlipasa* (LPL) es una enzima determinante para la reserva intracelular de triglicéridos y su acción está influenciada por hormonas sexuales. Así los estrógenos y la progesterona estimulan la LPL en adipocitos de la región glúteo-femoral y en mujeres premenopáusicas su actividad en tejido adiposo femoral y glúteo es significativamente mayor que en grasa abdominal, determinando la tendencia al depósito de grasa “ginoide”. El cese en la secreción de estrógenos gonadales, con el consiguiente desbalance andrógenos/estrógenos, favorece el depósito de grasa abdominal con aumento de la grasa visceral⁵.

La hormona de crecimiento y su mediador IGF-1 ejercen un papel importante sobre la cantidad y distribución del tejido adiposo (*somatopausia*). Su declinar con la edad puede contribuir a un agravamiento de los cambios que suceden en mujeres climatéricas.

Consecuencias para la salud

La morbi-mortalidad cardiovascular es rara en mujeres premenopáusicas, sobre todo en ausencia de otros factores de riesgo. La incidencia de eventos cardiovasculares, que durante la edad fértil es significativamente menor en mujeres que en hombres, se iguala tras la menopausia. Así, la menopausia es considerada por sí misma un factor de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que la menopausia quirúrgica y la menopausia temprana comportan un riesgo añadido, aunque en el último caso parte de éste efecto puede ser explicado por la observación de que muchas mujeres con menopausia precoz son fumadoras.

La ganancia ponderal se asocia a consecuencias adversas para la salud, agravadas por el cambio de la distribución de la grasa. El aumento de grasa visceral va a facilitar el desarrollo de insulinorresistencia y sus consecuencias clínicas: la intolerancia a hidratos de carbono y la diabetes (DM) tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia⁹.

Dentro de los factores de riesgo, la HTA parece tener una prevalencia superior en mujeres postmenopáusicas que en varones de la misma edad. Los datos del “Women Health Initiative” mostraron una prevalencia de 38%. Mientras que en mujeres sin sobrepeso la HTA estaba presente en el 29%, se encontró una tensión arterial superior a 140/90 en el 44,6% de mujeres con un índice de masa corporal superior a 27 kg/m².¹⁰

La relación entre obesidad e HTA se basa en un complejo sistema multifactorial en el que intervienen la actividad del sistema nervioso simpático, la insulinorresistencia, la resistencia a la leptina, la hiperactividad del sistema renina —angiotensina— aldosterona y una disminución de la actividad del péptido natriurético atrial entre otros factores¹¹. Todos estos cambios explican la alta prevalencia de HTA en mujeres obesas tras la menopausia.

La insulinorresistencia y la hiperinsulinemia resultante parecen ser los factores claves en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y DM tipo 2. Sin olvidar la importancia de la base genética, se sabe que el grado de obesidad central o androide se correlaciona mejor con el riesgo de DM tipo 2 que el propio IMC.

Se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas con intolerancia a hidratos de carbono tienen una actividad androgénica elevada (niveles más elevados de testosterona) comparadas con las mujeres con tolerancia normal a la glucosa¹².

El patrón de *dislipemia* en mujeres climatéricas obesas es el típico de la obesidad androide, siendo lo más característico la elevación de los triglicéridos y la disminución del HDL colesterol. Los niveles de LDL pueden mantenerse normales o encontrarse elevados con el consiguiente aumento del cociente LDL/HDL. Pueden encontrarse partículas de LDL pequeñas y densas con mayor potencial aterogénico.

Datos del estudio Framingham han demostrado que, en general, el comienzo de la *enfermedad coronaria* se retrasa aproximadamente 10 años en mujeres. Tras la menopausia el riesgo se iguala en hombres y mujeres, siendo la obesidad un factor de riesgo determinante¹³.

En el NHANES I Epidemiological Follow Up Study las mujeres de 65 a 74 años con IMC superior a 29 experimentaron un aumento del 50% en el riesgo de enfermedad coronaria con respecto a aquellas de la misma edad con IMC inferior a 21 y en el Nurses Health Study el IMC mayor o igual a 29 se asoció a un incremento del riesgo para sufrir un primer infarto de miocardio tanto mortal como no mortal.

La asociación positiva entre peso corporal y la aparición de *cáncer de mama* también ha sido bien establecida. El riesgo relativo de sufrir cáncer de mama se mantiene más alto en mujeres con IMC superior a 25 tanto durante el periodo perimenopáusico como en la postmenopausia¹⁴.

Un análisis de la prevalencia de síntomas urogenitales, como sequedad vaginal, irritación o disuria, en mujeres postmenopáusicas, mostró que aparecen con mayor frecuencia en obesas¹⁵.

Otras patologías en relación con la obesidad como la artrosis, la alteración biliopancreática, la disfunción respiratoria y cardíaca, la insuficiencia venosa, el aumento de riesgo de ciertas neoplasias, como el cáncer de colon etc., así como las consecuencias psicosociales de la misma son comunes para todos los obesos independientemente de la edad y el sexo.

El único efecto beneficioso de la obesidad en el climaterio ocurre sobre la densidad mineral ósea. Los riesgos de osteoporosis y fracturas disminuyen según aumenta la masa corporal. Este efecto protector se debe probablemente a que las mujeres de mayor peso tienen mayor cantidad de estrógenos circulantes.

Manejo de la obesidad durante la menopausia

El enfoque terapéutico y las recomendaciones dietéticas para tratar el sobrepeso y la obesidad en mujeres menopáusicas no difieren de las medidas en mujeres premenopáusicas por lo que no se tratarán en detalle.

Dado que la menopausia parece asociarse con una reducción del gasto energético debido a la disminución de la tasa metabólica y la actividad física, la mayor parte, de las mujeres que entran en el periodo perimenopáusico deberían desarrollar estrategias de comportamiento que las llevaran a aumentar el ejercicio físico y a disminuir la ingesta calórica.

Irwin M y cols., han demostrado en un estudio randomizado en el que participan 173 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad, que un programa de ejercicio de intensidad moderada (bicicleta estática, cinta andadora...) realizado durante 45 minutos, 5 días por semana, durante 12 meses, consigue una pérdida de peso modesta (1,3 kg con respecto a la basal) pero con una considerable pérdida de grasa intrabdo-

minal medida por escáner. Incrementando la duración del ejercicio se consiguen mayores reducciones en la grasa corporal¹⁶. Otros estudios observacionales muestran que las mujeres postmenopáusicas que realizan habitualmente actividad física tienen menor proporción de grasa corporal y abdominal, así como menos probabilidades de ganar masa grasa durante la menopausia, que las sedentarias¹⁷. El efecto del ejercicio puede considerarse como "dosis dependiente"¹⁸.

Por tanto un tratamiento de pérdida de peso basado en dieta (pobre en grasas) y ejercicio puede ser particularmente beneficioso para reducir la adiposidad visceral y el riesgo cardiovascular.

El ejercicio es también particularmente importante para prevenir la pérdida de densidad ósea mineral que sucede durante la restricción de calorías.

El uso de fármacos antiobesidad (sibutramina, orlistat...) como adyuvantes a la dieta hipocalórica y el ejercicio y la indicación de cirugía bariátrica deben valorarse, como siempre, de forma individualizada.

Tratamiento hormonal sustitutivo y obesidad

Aunque la creencia popular es que la terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el peso corporal, la mayor parte de los estudios realizados en éste sentido sugieren que la THS se asocia con menor ganancia ponderal durante la menopausia y a la larga con un peso corporal inferior¹⁹. Otros estudios han mostrado resultados contradictorios^{5,20,21}.

Lo que sí parece claro es que la THS influye en la distribución de la grasa corporal. Varios estudios han encontrado que éste tratamiento se asocia con un menor índice cintura cadera en mujeres postmenopáusicas.

Haarbo y cols., objetivaron, en un estudio utilizando DEXA, que la THS era capaz de prevenir el incremento de grasa intrabdominal que se producía en mujeres postmenopáusicas tratadas con placebo por un periodo de dos años. Estos resultados confirman que la distribución grasa se influye fuertemente por esteroideos sexuales femeninos²².

A pesar del aparente efecto cardioprotector de los estrógenos endógenos, éste supuesto efecto de la THS no ha podido ser confirmada en el Women's Health Initiative (prevención primaria) ni en el estudio HERS de prevención secundaria. Estos estudios concluyen que el tratamiento con estrógenos y progestágenos no tiene efecto cardioprotector y puede producir daño. Por lo tanto la THS no está indicado para reducir el riesgo cardiovascular^{23,24}.

Referencias

1. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes* 2000; 24: 226-31.
2. Melchionda N, Enzi G, Caviezel F, Cairella M, Contaldo F, Gatto MR y cols.: Epidemiology of obesity in the elderly: CNR multicenter study in Italy. *Diabetes Res CLIN Pract* 1990; 10 (Supl. 1): S11-6.

3. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-22.
4. Wang P, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C: Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age related or menopausal related? *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 843-8.
5. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M: Menopausal obesity —myth or fact? *Climacteric* 2001; 4: 273-83.
6. Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M, Nasti A, Ferrara C, Di Spiezio Sardo A y cols.: Modificazioni dei livelli sierici di leptina in menopausa. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 193-8.
7. Lovejoy JC: The menopause and obesity. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30: 317-25.
8. Samaras K, Spector TD, Nguyen TV: Independent factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 781-5.
9. Wing RR, Matthews A, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL: Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
10. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N y cols.: Hypertension and its treatment in postmenopausal women: base-line data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780-9.
11. Rappelli A: Hypertension and obesity after the menopause. *J Hypertens* 2000; 20 (Supl. 2): S26-8.
12. Larsson H, Ahrén B: Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1399-403.
13. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-years follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
14. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR: Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 868-75.
15. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E: Self-reported symptoms in postmenopausal women of Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004; 49: 292-303
16. Irwin ML, Yausi Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS y cols.: Effect of exercise on total and intrabdominal body fat in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 323-30.
17. Astrup A: Physical activity and weight gain and fat distribution changes with menopause: current evidence and research issues. *Med Sci Sport Exerc* 1999; S564-7.
18. Morss GM, Jordan AN, Skinner JS, Dunn AI, Church TS, Earnest CP y cols.: Dose response to exercise in women aged 45-75 years: design and rationale. *Med Sports Exerc* 2004; 36: 336-44.
19. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D: Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549-56.
20. Tchernof A, Poehlman ET, Despres JP: Body fat distribution, the menopausal transition and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab* 2000; 26: 12-20.
21. Aloia JF, Vaswani A, Russo L: The influence of menopause and hormonal replacement on body cell mass and body fat mass. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 896-900.
22. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991; 40: 1323-26.
23. Rosouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML y cols.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 789-800.
24. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J y cols.: Postmenopausal hormone Therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 620-2.