Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia

Arturo ZÁrate, Samuel HernÁndez Ayup, Lourdes Basurto*

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida en la mujer obliga a buscar medidas para que mejore también la calidad, por ello tiene gran interés estudiar los cambios hormonales que acompañan al envejecimiento. En la etapa postmenopáusica, no sólo se presenta una disminución progresiva de los estrógenos como consecuencia del agotamiento folicular ovárico, sino también ocurren cambios en otros ejes neuroendocrinos como son supresión del eje somatotrópico, de los esteroides sexuales adrenales y de la prolactina- por otra parte se presenta incremento de las concentraciones de insulina.

El hipoestrogenismo en la postmenopausia está relacionado a las alteraciones del metabolismo del calcio, de la respuesta inmune y de la modulación y transmisión sináptica. Muchos de los eventos que ocurren durante esta etapa son difíciles de separar de los que ocurren como parte del proceso normal de la senescencia, sin embargo la terapia de reemplazo estrogénica brinda la oportunidad de restituir el equilibrio neuroendocrino.

Palabras claves: Terapia de reemplazo hormonal, eje neuroendocrino, esteroides adrenales, insulina, prolactina.

ABSTRACT

As life expectancy increases further in coming decades, the goal for the future should be an increase of quality of life after menopause; thus, postmenopausal hormonal changes have become a subject of major interest in the field of women's health. The menopausal women present a decline in circulating estrogen. Likewise, other neuroendocrine axis also decline, such as the somatotrophic axis,* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN, Instituto Mejicano del Seguro Social, México D.F. e Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, NL Correspondencia: Dr. A. Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, 11800 México, D.F. e-mail: azarat. amediweb.com.mx

adrenal sex steroids and prolactin; by contrast circulating insulin increases. Some alterations in calcium metabolism, immune regulation and neurotransmission are also interlinked with reduction of circulating estrogen. Such changes may reflect either hypoestrogenism or the natural aging process in itself. Nevertheless, hormonal replacement therapy (HRT), exerts some reversal action on these changes.

Key words: Hormonal Replacement Therapy (HRT), Neuroendocrine Axis, Adrenal Sex Steroids, Insulin, Prolactin.

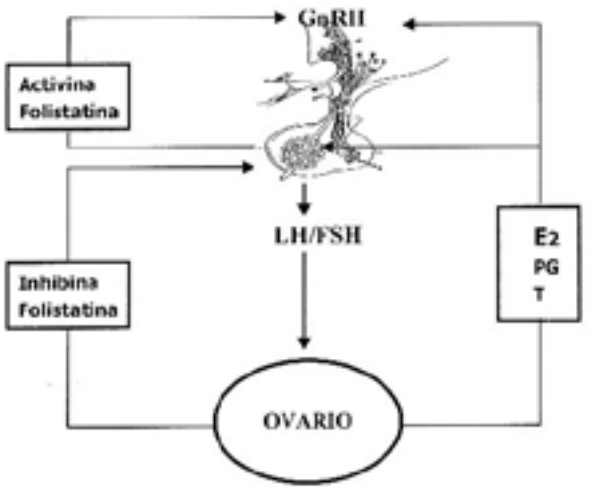
La mayor parte de la información endocrina que se ha reunido con relación a la mujer en la postmenopausia, se refiere al decremento de la producción hormonal, en particular de estrógenos de origen ovárico, y su repercusión sobre diversos aparatos y sistemas; sin embargo, a parte de la fisiología gonadal, otros segmentos endocrinos también se modifican funcionalmente con la edad. Gracias al incremento en la esperanza de la vida, las mujeres podrán vivir una tercera parte de su vida en la etapa postmenopáusica, por lo que los cambios funcionales que afectan al sistema endocrino de la mujer durante esta etapa constituyen actualmente un agregado indispensable.

Función ovárica

En la etapa reproductiva, se mantiene una conexión precisa y secuencial entre el cerebro, la adenohipófisis y el ovario mediante un sistema de señales interdependientes que aseguran finalmente la regularidad de la esteroidogénesis y la ovulación. Esto se consigue en una descripción muy general, porque el núcleo arcuato localizado en el hipotálamo actúa como un marcapaso que determina que la secreción de la neurohormona estimuladora de gonadotropinas (GnRH) se haga en una forma de pulsos de cierta magnitud y frecuencia, lo cual es indispensable para que los gonadotropos de la adenohipófisis sinteticen y liberen las dos gonadotropinas (FSH y LH) de manera pulsátil, rítmica y secuencial1-2. De esta

manera el ovario trabaja correctamente y a su vez envía los mensajeros que actúan sobre el hipotálamo y la adenohipófisis y completan el círculo de autoregulación o "feed-back" (Fig.1). Por otra parte los neurotransmisores cerebrales modulan la acción de los esteroides ováricos sobre el núcleo arcuato para regular la secuencia y ritmo de la secreción de GnRH. En forma directa sobre el gonadotropo, el estradiol parece ser el principal factor que controla la liberación de LH ya que la FSH queda bajo el mando de la inhibina que es una proteína producida por el ovario. Un asincronismo entre todos estos mensajeros interrumpe la regularidad de la interconexión gonadal-cerebral3.

Figura 1.

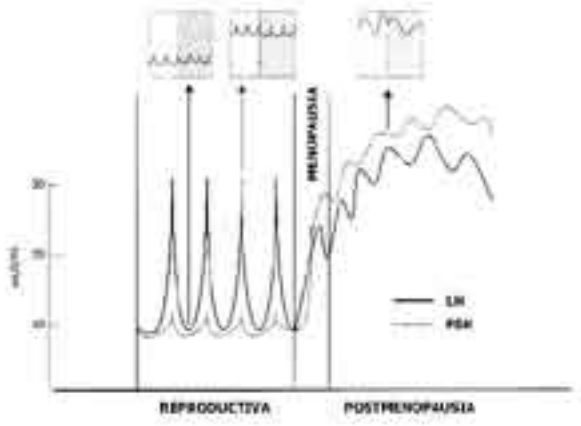


El núcleo arquato en el hipotálamo libera de manera pulsátil GnRH con una frecuencia y amplitud determinadas. Esta neurohormona viaja a través de la circulación portal hasta alcanzar los gonadotropos y estimular la secreción de FSH y LH, las cuales también son secretadas en forma pulsátil y rítmica. En respuesta, el ovario produce esteroides, particularmente estradiol (E2) Los que a su vez modulan tanto la secreción de GnRH, LH y FSH. En forma adicional el ovario produce las proteínas inhibina y folistatina que controlan la secreción de gonadotropinas. Es probable que la hipófisis anterior secrete folistatina y activina para actuar sobre el hipotálamo.

Hasta recientemente se había aceptado que la menopausia era provocada por un agotamiento del aparato folicular ovárico que progresivamente llevaba a una deficiencia en la producción de hormonas, en particular de estrógenos, pero existe la sospecha de que el cerebro es el sitio en donde se presentan las primeras modificaciones del proceso ya que aparece una irregularidad en el tipo y calidad de secreción de GnRH, oscilaciones profundas en la secreción de FSH y LH con una subsecuente alteración en los productos gonadales (Fig. 2). La menopausia es precedida de un período de transición denominado premenopausia. En este período existe una disminución progresiva de la función ovárica que se caracteriza por alteraciones menstruales con ciclos disovulatorios. En el período premenopáusico se presenta una insensibilidad progresiva a las gonadotropinas, en la que pueden distinguirse 3 etapas. En la primera, la FSH comienza a elevarse y la fase folicular se acorta. En la segunda fase se hace mas evidente la ineficiencia de la FSH para estimular la maduración folicular, observando una mayor concentración de FSH, la ovulación es irregular y el cuerpo lúteo de mala calidad, manifestándose con fases lúteas cortas, incremento de estradiol y disminución de progesterona. En la tercera fase la LH también comienza a aumentar y los ciclos son largos.

Desde el punto de vista clínico la perimenopausia se manifiesta por trastornos menstruales inesperados que se asocian o son precedidos por bochornos, modificaciones en el sueño y un variado conjunto de expresiones afectivo-emocionales4. Por lo anterior los niveles circulantes de estradiol, LH y FSH son variables y con escasa utilidad clínica hasta que se instala la deficiencia ovárica y entonces se elevan las concentraciones de las gonadotropinas y concurrentemente descienden los estrógenos. El perfil bioquímico de la etapa postmenopaúsica que se conoce ampliamente es la elevación en los niveles de FSH y en menor cuantía los de LH, así como un decremento en el estradiol circulante. El hipoestrogenismo resultante tiene una repercusión importante sobre todo el organismo, tanto en tejidos como en funciones de algunos aparatos y en los procesos metabólicos, por lo cual resulta cada vez más difícil distinguir cuanto es debido al déficit hormonal y cuanto al envejecimiento per se.

Figura 2.



Se representa el patrón de secreción de la FSH y LH durante las etapas reproductiva y postmenopáusica. Se puede observar que en la etapa postmenopáusica predomina la secreción de FSH y se pierde la ciclicidad en cuanto a los picos de máxima secreción de ambas gonadotropinas. En la parte superior del diagrama se representa la pulsatilidad de LH, así como el ritmo circadiano (panel claro día y panel sombreado noche).

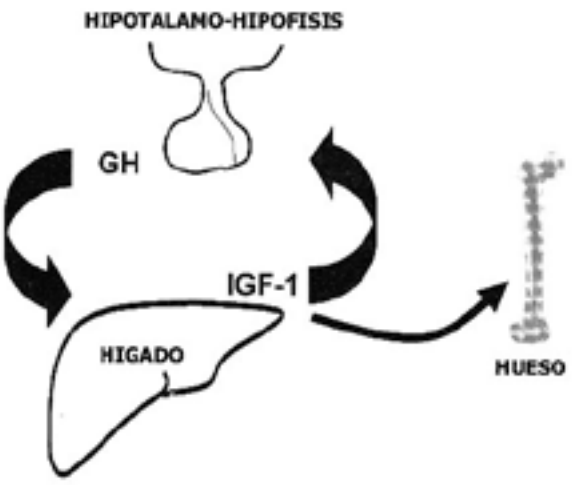
Prolactina (PRL)

La secreción de PRL se regula por la acción inhibidora de dopamina (DA), aunque otros neurotrasmisores y los esteroides sexuales pueden modificar bajo ciertas condiciones la liberación de PRL. El principal efecto biológico de PRL es sobre la glándula mamaria para la producción de leche, pero también se han podido demostrar algunas acciones sobre la respuesta inmunológica y la secreción y acción de insulina. Los niveles de PRL se mantienen prácticamente constantes después de la pubertad, excepto la gran elevación que se presenta si ocurre un embarazo y lactancia; después de la menopausia se observa un decremento progresivo en las concentraciones de PRL, parecida a la que se observa con su hormona gemela que es la GH. En postmenopaúsicas que reciben sustitución con estrógenos, se puede notar una elevación en los niveles de PRL hasta alcanzar cifras parecidas a las observadas en mujeres jóvenes.

Eje somatotrópico (somatopausia)

La síntesis y secreción de hormona de crecimiento (GH) en el lóbulo anterior de la hipófisis se regula por dos hormonas hipotalámicas con acción contraria, una estimuladora (GHRH) y una supresora (somatostatina), y a este mecanismo se suman otros factores secundarios como son los neurotransmisores, la ingestión de alimentos, el estrés y el sueño5-6. La GH se produce en mayor cantidad durante el período de sueño y se secreta en forma de pulsos de amplitud y frecuencia regulares; en el hígado se estimula la producción de una proteína con actividad parecida a la de la insulina y por eso se le conoce como "factor insulinoide I" (IGF-I), que se encarga de transmitir el efecto biológico de la GH sobre los tejidos, en donde se encuentran los receptores celulares. Un segmento del receptor se fractura y al pasar a la circulación sirve como una molécula transportadora de la GH, que además simultáneamente controla el metabolismo de la GH (Fig. 3). También se ha considerado que la GH y su relevo biológico, IGF I, poseen una acción directa sobre el folículo ovárico, actuando prácticamente como otras gonadotropinas, ya que son capaces de intervenir en la esteroidogénesis y la ovulación7. La GH alcanza su máxima concentración durante la etapa de la pubertad coincidiendo con el crecimiento estatural; posteriormente la concentración disminuye y así se mantiene hasta la quinta década de la vida que es el momento en que los niveles descienden progresivamente. La GH, a través de la IGF I produce una acción metabólica, esencialmente anabólica en grasa y masa muscular. El descenso en la actividad del eje somatotrópico que acompaña a la senectud se ha considerado como una forma de somatopausia que podía explicar la aparición de una disminución tanto de la masa como de la fuerza muscular, osteoporosis, aumento de la grasa corporal, debilidad generalizada y fragilidad inmunológica. Ha resultado interesante que mujeres menopáusicas que reciben reemplazo hormonal sustitutivo con estrógeno muestran una recuperación en los niveles circulantes de las hormonas del eje somatotrópico y ello se podría interpretar como un efecto indirecto de los estrógenos6.

Figura 3.



Los péptidos GHRH y somatostatina controlan la secreción de la hormona de crecimiento (GH). Los sitios de acción de esta hormona son múltiples incluyendo el adipocito, el músculo y el hígado que es el órgano en donde se produce la somatomedina IGF-1, ambas, GH e IGF ejercen la retroalimentación a nivel hipotálamo-hipofisiario.

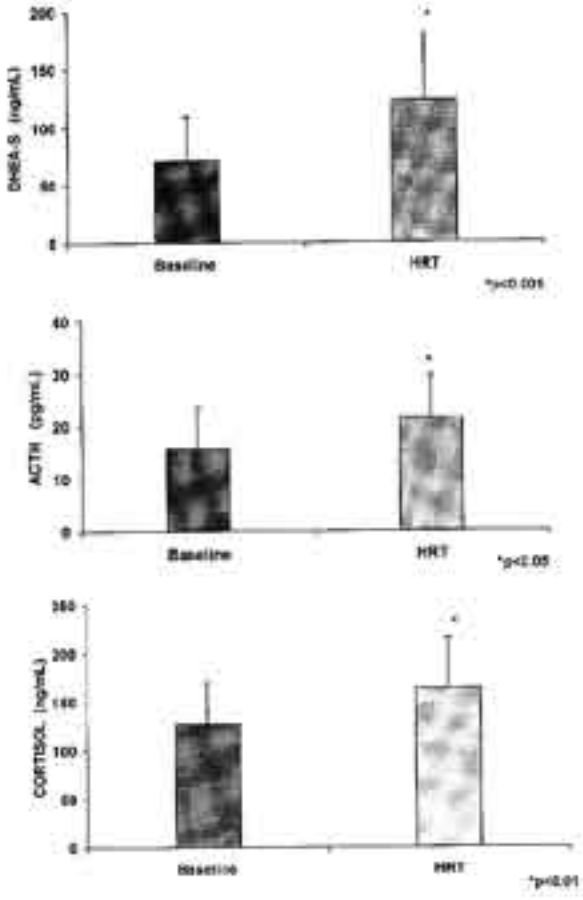
Insulina y metabolismo de lípidos

Se sabe que en la senescencia se presenta cierto grado de intolerancia a los carbohidratos lo cual se ha tratado de explicar por una respuesta disminuida por parte de las células p del páncreas asociada a una resistencia periférica a la acción de la insulina sobre las células receptoras8. Esto puede explicar la frecuencia alta de intolerancia a los carbohidratos y la mayor incidencia de diabetes mellitus en la vejez (Fig. 4). En la postmenopausia se ha observado un discreto predominio en la resistencia insulínica y de manera experimental se ha podido demostrar que el tratamiento sustitutivo con estrógenos produce un decremento en los niveles circulantes de insulina y desaparece el estado de resistencia periférico; asimismo se ha observado que diabéticas pueden mejorar su control metabólico con la sustitución hormonal de estrógenos6.

Es bien conocido que la menopausia se acompaña de modificación en el riesgo cardiovascular. Durante la etapa reproductiva, la enfermedad coronaria tiene una incidencia menor en el sexo femenino, pero esta diferencia entre el hombre y la mujer disminuye y prácticamente desaparece en la etapa senil. La disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular se encuentra explicada en parte por los efectos hormonales sobre los lípidos. El estradiol estimula el catabolismo de las LDL por aumento de la síntesis del receptor de la apolipoproteína B-E. Las HDL, particularmente HDL2, se incrementan por aumento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A-I y por disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los estrógenos conjugados por vía oral producen un incremento

del HDL-colesterol y una disminución del LDL-colesterol con un menor efecto sobre el colesterol total, sin embargo los efectos pueden variar en función de la vía de administración y de la dosis. Por otra parte, los hormonales progestacionales aumentan el catabolismo de las VLDL y la concentración de las HDL. Sin embargo, el efecto favorable del tratamiento hormonal sustitutivo sobre el riesgo cardiovascular no puede explicarse exclusivamente por las modificaciones en las concentraciones de lípidos, HDL y LDL, existen también otros mecanismos menos conocidos como es el de la acción estrogénica en el endotelio vascular.

Figura 4.

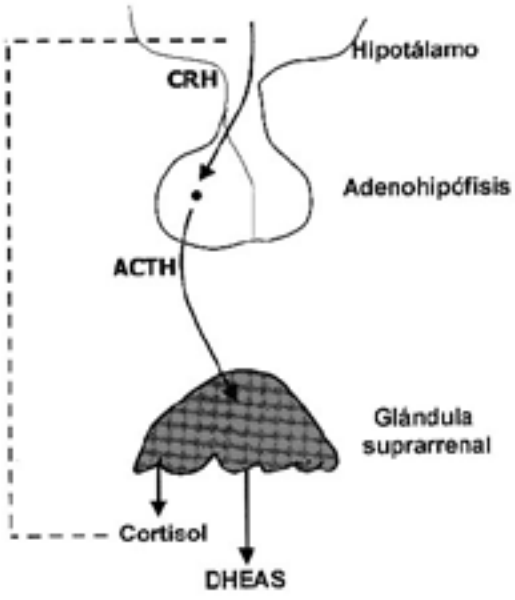


La concentración circulante de ACTH, cortisol, dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) decrece con la edad (datos de los autores).

Adrenopausia

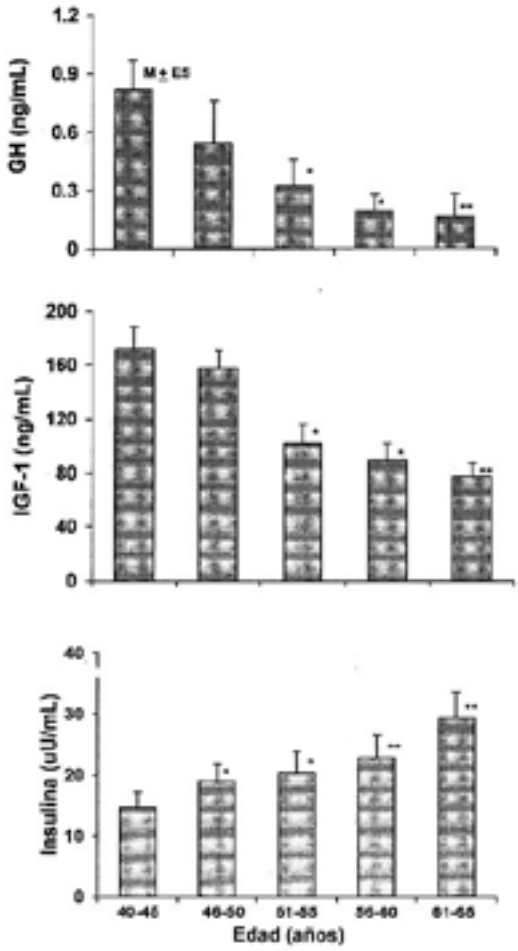
Las dos capas de la corteza suprarrenal que trabajan bajo el control de la ACTH son las que sintetizan cortisol y la familia de esteroides que de manera confusa se conoce como "sexuales,". El cortisol constituye el factor fisiológico esencial de la regulación de la secreción de ACTH, y de manera secundaria varios neurotransmisores pueden afectar la secreción del regulador neurohormonal (CRH) de la ACTH (Fig.5). Aunque existen estudios, realizados en mujeres menopáusicas, con resultados contradictorios, parece que la mayoría demuestra una constancia en los niveles circulantes de ACTH y de cortisol, pero cuando se mide dehidroepiandrosterona (DHEA), que es el esteroide más abundante que se produce en la corteza, se encuentra notablemente disminuido cuando se compara con los niveles observados en mujeres jóvenes (Fig. 6). La suprarrenal produce tanto la DHEA como la forma sulfatada (DHEAS); en la circulación y en particular en el hígado se lleva a cabo una interconversión permanente de las dos formas. A partir de estas formas de DHEA se producen androstendiona y testosterona, y a partir de esta última se producen estrógenos. Los niveles bajos de DHEA que son característicos en la menopausia pueden ser revertidos hasta cifras8 normales con la terapia estrogénica por una acción directa sobre las glándulas suprarrenales ya que no se afectan las concentraciones de ACTH ni cortisol9. La administración por vía oral de DHEA se acompaña de una sensación de bienestar, mejoría en la actividad sexual y aumento en la masa muscular10.

Figura 5.



La CRH es el péptido hipotalámico que controla la secreción de la ACTH que ejerce su acción a nivel suprarrenal para la producción de la DHEAS

Figura 6.



Los niveles de hormona de crecimiento (GH) y somatomedina (IGF-1) descienden con la edad; en cambio las concentraciones de insulina se incrementan. Los datos representan la media ± el error standard. (tomado de: Fonseca et al., Menopause 1999; 6: 56-60).

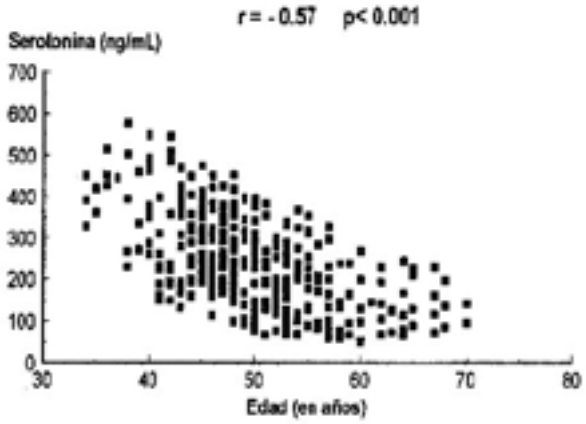
Función tiroidea

Se ha estimado que cerca del 10% de las mujeres postmenopáusicas tienen hipotiroidismo subclínico por lo cual se ha recomendado incluir una determinación bioquímica para detectar la deficiencia tiroidea. El hipotiroidismo puede ser consecuencia de la mayor prevalencia de enfermedad autoinmune en las mujeres o por un decremento en la producción hipofisaria de TSH; asimismo disminuye la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina. La elevación moderada de TSH podría sugerir un estado de hipotiroidismo, pero la controversia es cuando se debe administrar terapia sustitutiva, en ausencia de síntomas claros. Lo trascendente es tener en cuenta que con la edad las mujeres pueden presentar hipotiroidismo subclínico.

Neurotrasmisores

Las manifestaciones emotivas de atención, sentimentales, cognoscitivas y alteraciones en la memoria provocó la investigación de la función de los neurotrasmisores con relación al decremento en los estrógenos circulantes, ya que con base en experimentos previos se había demostrado que los esteroides sexuales modificaban la función neuronal13. Los estudios han revelado que el hipoestrogenismo en la menopausia condiciona un decremento importante en las concentraciones deserotonina y endorfinas, así como disminución menor en los niveles de acetilcolina, ácido gama-amino butirico (Fig. 7). Aún no se encuentran resultados uniformes en cuanto a los cambios en dopamina, epinefrina y norepinefrina. Los estrógenos intervienen en la síntesis de neurotrasmisores, recaptura de los mismos y la actividad enzimática que los elimina; asimismo los estrógenos y varios de sus precursores, como son testosterona, DHEA y alopregnenolona, tienen un efecto directo sobre la actividad neuronal y la plasticidad de la glia. Incluso en el área de farmacoterapia se están ensayando compuestos esteroideos relacionados con DHEA y alopregnenolona para el tratamiento de trastornos en la actividad sexual, sensación de bienestar y modificaciones de la memoria. La acción preventiva de estrógenos para el desarrollo del síndrome de Alzheimer se ha ido apoyando cada vez más con estudios clínicos14-15.

Figura 7.



Los niveles en sangre de serotonina muestran un decremento importante con la edad. (datos de los autores).

Metabolismo del calcio

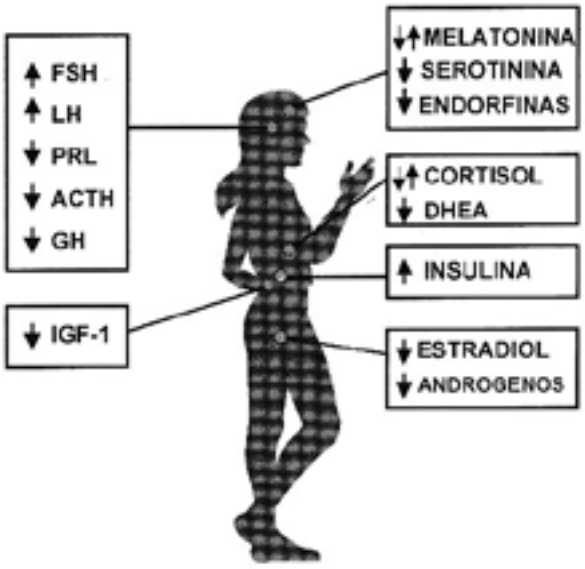
El déficit hormonal de la menopausia se suma a la pérdida ósea producida por el envejecimiento. En la etapa menopáusica se observa un aumento de la remodelación ósea con predominio de la actividad de resorción sobre la formación. Inicialmente se observan todos los marcadores de remodelado óseo aumentados, pero después sólo los marcadores de resorción como las y piridinolinas persisten elevadas. Los estrógenos tienen una potente acción antiresortiva, aunque ya

se han identificado receptores de estradiol en los osteoblastos, aún no se han aclarado completamente los mecanismos de acción estrogénica en el hueso. Durante la menopausia se encuentra una disminución de la absorción intestinal de calcio en paralelo con decremento en la formación de vitamina D; también se puede encontrar, debido al hipoestrogenismo, un decremento en los valores de 1,25 dihidroxivitamina D. En consecuencia, se presenta en compensación una mayor secreción de PTH y mayor resorción ósea de calcio con la consecuente osteoporosis. La estrogenoterapia impide la resorción ósea y la hipersecreción de PTH. Se recomienda que en la valoración clínica de una mujer en menopausia, se determinen los niveles de calcio en sangre, ya que no es infrecuente que se encuentre un estado de hiperparatiroidismo que podría causar debilidad, mialgias y calambres; en caso de hipercalcemia se procede a determinar el nivel de paratohormona (PTH) y si ésta se encuentra normal se puede descartar un trastorno primario de las glándulas paratiroideas.

Conclusiones

En la senescencia corren paralelos los procesos de envejecimiento y los cambios en el sistema endocrino; al llegar a cierta edad cada individuo llega con una reserva hormonal diferente y por ello las manifestaciones son variables. Además una deficiencia de cierto territorio hormonal puede afectar a otra área y así agravar la bajareserva que previamente existe (Fig. 8). De acuerdo con este principio la fragilidad y friabilidad de una persona está condicionada por el estado de su reserva hormonal y el impacto que ésta tiene sobre el resto del sistema. La corrección hormonal podría mejorar las condiciones generales y ayudar a una mejor calidad de vida sin que el objetivo sea esencialmente la prolongación de la vida.

Figura 8.



Los cambios en la mujer postmenopáusica ocurren a nivel cerebral por alteración en la producción de neurotransmisores y a nivel hormonal central (hipotálamo-hipofisado) y periférico (glándulas electoras).

Agradecimientos

Apoyado parcialmente por un donativo de la Coordinación de Investigación Médica para programas de postgrado del IMSS. Se agradece la labor editorial de la Srta. Patricia Hernández.

Referencias

1. Jaffe RV. Menopause and aging in Yen SSC, Jaffe RV, Barbieri RL, editors, Reproductive Endocrinology. W.B. Saunders Co, Philadelphia 1999; 301-19
2. Zárate A. Longevidad y menopausia en Zárate A, MacGregor C. Menopausia y Cerebro, Editorial Trillas, México, 1998; 13-18.
3. Marshanil IC, Kerich RP. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatil secretion in the regulation of reproduction. N Engl J. Med, 1986; 315: 1459-68.
4. Wise P, Kranjnak KM, Kashoon ML. Menopause. the aging of multiple pacemarkers. Science 1996; 273: 67-70.
5. Corpas E, Harman S, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. Endocrin Rev 1993; 14:20-39.
6. Fonseca E, Ochoa R, Galván R, Hernández M, Mercado M, Zárate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-iike growth factor-1 associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Menopause 1999; 6: 56-60.
7. Nasu M, Toshitsugu S, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-1 and IGFbinding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. Eur J Endocrinol 1997; 136: 608-616.
8. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA,

Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulim concentrations PEPI investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998; 21: 1589-95.

9. Slayden SM, Brabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR. The effect of 17B-estradiol on adrenocortical sensitivity

responsivennes and steroidogenesis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 519-24.

10. Mortola F, Yen SC 1990. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 696-704.
11. Mor G, Naftolin F. Estrogen, Menopause and the immune system. Menopause 1998; Supl. 1: 4-8.
12. Zárate A, MacGregor G, Basurto L. Fundamento del manejo de la osteoporosis postmenopáusica para evitar el consumismo diagnóstico y terapéutico. Gac Med Mex, 1999; 135: 1-5.
13. Ferrari E, Magri F, Migliorati G, Dori D, Molla G, Nescis T, Floravanti M, Soferte SB. Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. Neuroendocrinology 1995; 61: 464-70.
14. Petraglia F, Peñalva A, Locateli V, Cocchi D, Paneral AE, Genazzani AR, Mülier EE. Effect of gonadectomy and gonadal steroid replacement on pituitary and plasma B- endorphin levels in the rat. Endocrinology 1982; 111: 1224-29.
15. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. Arch Inter Med 1996; 156: 2213-17.