

Consecințele obezității la menopauză

Consequences of obesity at the menopause

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela BALTĂ^{1,2},
Șef Lucr. Dr. Cristian Gabriel BEJAN^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Alexandra Ana Maria STĂNESCU^{1,3},
Prof. Dr. Dumitru MATEI^{1,3}, Șef Lucr. Abil. Dr. Camelia Cristina DIACONU^{1,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Cabinet medical individual medicină de familie

³Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alesandrescu-Rusescu”, București

⁴Spitalul Clinic de Urgență „Floreasca”, București

REZUMAT

Menopauza se caracterizează prin multiple schimbări în viața femeii, datorate deficitului de hormoni ovarieni. Modificările hormonale determină modificări în compoziția corporală, distribuția țesutului adipos și creșterea indicelui de masă corporală (IMC). Nivelul scăzut de estrogeni determină creșterea țesutului adipos, scăderea masei musculare, scăderea densității osoase, scăderea sintezei de proteine. Terapia de substituție hormonală se indică în primii ani de menopauză. Modificarea compoziției corporale reprezintă un factor de risc major pentru apariția hipertensiunii arteriale, bolilor cardiovasculare, diabetului zaharat, tulburărilor psihice (depresie, demență), artroză, osteoporoză. Creșterea obezității abdominale determină creșterea tensiunii arteriale prin creșterea rezistenței la insulină, modificarea toleranței la glucoză, creșterea insulinemiei, ceea ce determină creșterea activității adrenergice, cu efect vasoconstrictor. Creșterea IMC la femeile aflate în postmenopauză este asociată cu creșterea riscului de cancer de sân, endometru sau ovarian.

Cuvinte cheie: menopauză, obezitate, risc cardiovascular, risc oncologic

ABSTRACT

Menopause is characterized by many huge changes in the quality of women's life. Hormonal changes, accompanied by numerous symptoms cause changes in body composition and increasing the body mass index (BMI). Decreased estrogen levels cause increased visceral adipose tissue, lean mass loss, bone mineral density loss, decreased protein. In the early postmenopausal years, women who do not take estrogen therapy typically gain fat mass and lose lean mass. All these effects on body composition are major risk factors for hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, dyslipidemia, psychiatric disorders (depression, dementia), osteoarthritis, osteoporosis. Abdominal obesity influences blood pressure by increasing insulin resistance, impaired glucose tolerance, increasing insulinemia, which causes increased adrenergic activity, producing vasoconstriction. Increased BMI in postmenopausal women is associated with increased risk of breast, endometrial and ovarian cancer.

Keywords: menopause, obesity, cardiovascular risk, cancer risk

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, Str. Dionisie Lupu nr. 37, sector 2, București
E-mail: adelaiancu@yahoo.com

Menopauza reprezintă o etapă fiziologică în viața femeilor, de tranziție între perioada reproductivă și cea de senescență, care asociază modificări hormonale și fiziologice. Diagnosticul de menopauză se stabilește anamnestic, după 12 luni de amenoree, prin reducerea definitivă și ireversibilă a secreției hormonale ovariene, natural sau din cauza chirurgiei, chimioterapiei sau iradierii. Tranziția spre menopauză este variabilă, începe prin modificarea lungimii ciclurilor menstruale, inițial cu câteva zile până la o săptămână, ulterior, apare amenoreea tranzitorie (aproximativ 60 de zile). Postmenopauza se împarte în precoce 1-2 ani și tardivă 2-6 ani, până la oprirea completă a funcției ovariene. Vârsta medie de instalare a menopauzei este de 45-55 de ani. Vorbim despre menopauză precoce dacă menopauza se instalează înainte de 40 de ani și de menopauză tardivă, când se instalează după 55 de ani. Vârsta medie de instalare a menopauzei în România este de 49 de ani. Dacă luăm în considerare faptul că speranța de viață a femeilor în Uniunea Europeană este de 83,3 ani, majoritatea femeilor trăiesc o treime din viața lor după instalarea menopauzei (1).

Manifestările clinice ale instalării menopauzei sunt reprezentate de:

- manifestări vasomotorii – valuri de căldură, transpirații nocturne;
- uscăciune vaginală, dispareunie, prurit vaginal, infecții urinare frecvente, micțiuni frecvente, imperioase – manifestări din cauza atrofiei epiteliului vaginal și vezical;
- tulburări ale somnului – întreruperi ale somnului din cauza manifestărilor vasomotorii;
- tulburări de comportament – iritabilitate, tulburări ale dispoziției, tulburări de concentrare, de atenție, depresie;
- scăderea libidoului.

Obezitatea este considerată printre primii factori de risc pentru mortalitatea globală. Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO – European Association for the Study of Obesity) aprecia în 2016 că aproximativ 337.000 de decese premature sunt cauzate de obezitate, mai mult la femei decât la bărbați. Potrivit diferitelor studii procentul femeilor cu exces de greutate crește după 50 de ani într-o proporție mai mare decât la bărbați, la aceeași vârstă. Majoritatea femeilor consideră menopauza drept cauză a obezității postmenopauzale, deși doar o creștere medie a greutății de aproximativ 2,3 kg poate fi în relație cu instalarea menopauzei, creșteri mai mari fiind datorate modificărilor stilului de viață.

Modificările hormonale asociate menopauzei sunt reprezentate de:

- scăderea producției de hormoni estrogenici;
- raportul dintre estradiol și estronă devine subunitar;
- creșterea de 10-15 ori a nivelului seric ale hormonului de stimulare foliculară (FSH) și a hormonului luteinizant (LH);
- scăderea hormonului anti-mullerian (AMH);
- scăderea inhibinei B;
- scăderea dehidroepiandrosteronului (DHEA) și a dehidroepiandrosteronului-sulfat (DHEA-S).

Scăderea nivelului seric de estrogen determină creșterea țesutului adipos visceral, în defavoarea țesutului adipos subcutanat; pe de altă parte, determină și scăderea globulinei fixatoare de hormoni sexuali, având drept consecință creșterea nivelului de testosteron liber, ceea ce determină creșterea țesutului adipos visceral, rezistență crescută la insulină și apariția sindromului metabolic (vezi Fig. 1). Deci deficitul estrogenic caracteristic menopauzei se asociază

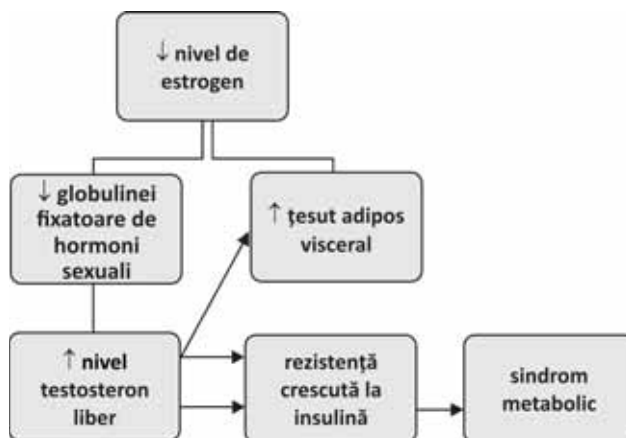


FIGURA 1. Efectul menopauzei asupra compoziției corporale

cu creșterea adipozității centrale. Chiar în absența creșterii ponderale, distribuția adipozității se schimbă, ceea ce determină o creștere a circumferinței abdominale cu 4 cm în medie în primii 9 ani de menopauză (2).

După instalarea menopauzei, dispar diferențele dintre activitatea lipoproteinlipazei, precum și răspunsul și sensibilitatea lipolitică de la nivelul adipocitelor femurale, față de cele abdominale (vezi Tabelul 1). Aceste modificări au drept consecință scăderea țesutului adipos de la nivelul membrelor inferioare, cu creșterea țesutului adipos visceral. De asemenea, aceste modificări se asociază procesului de sarcopenie fiziologică, scăderea accelerată a țesutului muscular după 50 de ani (0,6% pe an), scăderea numărului de unități motorii musculare, dublarea țesutului gras muscular, scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii osoase, scăderea cantității de proteine și a sintezei de collagen (3). Consecințele acestor modificări sunt reprezentate de scăderea forței musculare, creșterea inactivității, scurtarea fibrelor musculare și de collagen (4).

TABELUL 1. Modificări specifice menopauzei la nivel adipocitelor

	Premenopauză	Postmenopauză
Activitatea lipoproteinlipazei	Mai intensă în adipocitele femurale decât în cele abdominale	Nu există diferențe
Răspunsul și sensibilitatea lipolitică	Mai scăzută în adipocitele femurale decât în cele abdominale	Nu există diferențe

Valorile semnificativ crescute ale leptinei înregistrate la femeile obeze aflate la menopauză, comparative cu cele normoponderale, indică existența unui mecanism de rezistență la leptină. Valorile leptinei s-au corelat semnificativ atât cu IMC, cât și cu CA (circumferința abdominală), precum și cu nivelul seric al testosteronului și inversarea raportului estradiol/estronă. Studiarea corelației între leptină, țesutul adipocitar și hormonii sexuali poate ajuta la o mai bună înțelegere a mecanismelor etiopatogenice implicate în obezitatea de la menopauză (5). Valorile estradiolului și nivelul de testosteron sunt mult mai crescute la pacientele obeze sau supraponderale, iar nivelul de testosteron este mai crescut la femeile care au obezitate androïdă (4).

Profilul lipidic se modifică, are loc o creștere a colesterolului total, LDL-colesterol și a trigliceridelor, cu scăderea HDL-colesterolului. Deși apare dislipidemie aterogenă, în primii ani post-

menopauzali (50-59 de ani), perioadă ce corespunde cu „fereastra de oportunitate“, se consideră că endoteliul vascular este încă intact, nefiind constituită placa de aterom. Statusul menopauzal se asociază cu o creștere până la 55% a riscului de sindrom metabolic, după ajustarea rezultatelor în funcție de vârstă, IMC sau gradul de activitate fizică (6).

În ceea ce privește insulinorezistența, studiile arată existența corelației cu câștigul ponderal și cu prezența și intensitatea simptomatologiei vasomotorii asociate menopauzei (7). Prevalența diabetului zaharat tip II este de 8% la femeile normoponderale, spre deosebire de cele obeze (ajungând la 43% pentru femeile având obezitate gradul III). Riscul de diabet zaharat este direct proporțional cu CA, femeile care au câștigat 10 cm în CA și-au dublat riscul de diabet zaharat tip II, față de cele care prezintă o creștere a CA de doar 2 cm (8).

Țesutul adipos visceral produce o cantitate mai crescută de adiponectine cu rol proinflamator față de țesutul adipos subcutanat, astfel încât se remarcă o creștere a statusului inflamator, care contribuie la pierderea masei musculare, reducerea funcției imunitare, declin cognitiv, ateroscleroză accelerată și rezistență la insulină (4).

Toate aceste efecte cresc riscul cardiovascular, dar rămâne întrebarea dacă menopauza reprezintă sau nu un factor de risc cardiovascular independent. Studiul Framingham a evidențiat o creștere de patru ori a apariției bolilor cardiovasculare în primii zece ani de menopauză, precum și corelația între menopauza indusă chirurgical și creșterea riscului cardiovascular. IMC este direct asociat cu morbi-mortalitatea prin boli cardiovasculare (RR = 4,1). Obezitatea de tip android și CA reprezintă factori predictivi mai buni decât IMC. Obezitatea și inactivitatea fizică contribuie independent la apariția bolilor cardiovasculare, prin creșterea rezistenței la insulină, creșterea sintezei hepatice de trigliceride, stimularea activității sistemului nervos simpatic, creșterea reabsorbției de sodiu, având drept efect apariția hipertensiunii arteriale și a dislipidemie (9).

Creșterea în greutate cu 10 kg a femeilor aflate la menopauză se asociază cu creșterea riscului de cancer de sân. De remarcat că scăderea în greutate postmenopauzală nu determină scăderea riscului de cancer de sân (10).

O metaanaliză a 19 studii prospective, care au inclus peste 3 milioane de femei, a arătat o creștere cu un procent a incidenței cancerului

endometrial cu fiecare creștere a IMC cu 5 kg/m² (11). Aproximativ 70-90% dintre pacientele cu cancer endometrial estrogeno-dependent sunt obeze/supraponderale. Factorii predictivi pentru polipii endometriali sunt reprezentați de circumferința abdominală, obezitate, hiperglicemia și dislipidemie (12).

Studiile prospective au arătat o influență mai mare a obezității pentru cancer colorectal, dacă creșterea în greutate are loc înainte de menopauză. Cancerul de colon a fost întâlnit de două ori mai frecvent la femeile cu exces ponderal în premenopauză decât la cele normoponderale (13).

Riscul de incontinență urinară este de trei ori mai mare la femeile obeze față de cele cu greu-

tate normală. Femeile supraponderale și obeze au un risc de două ori mai mare de a avea prolaps de organe pelvine. Există controverse privind efectul benefic al scăderii în greutate asupra regresiei prolapsului (14).

În concluzie, obezitatea viscerală apărută la menopauză reprezintă un sindrom complex, cu prevalență în creștere, cu multiple implicații în patologie. Studiile arată o corelație directă între IMC, obezitatea androidă și morbiditatea/mortalitatea cardiovasculară, metabolică, precum și asocierea cu afecțiuni neoplazice. Scăderea ponderală nu aduce beneficii privind riscul de apariție a afecțiunilor neoplazice.

BIBLIOGRAFIE

1. The life of women and men in Europe – A statistical portrait, Eurostat 2017
2. Koutsari C., Ali A.H., Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. et al. (2009) Fatty acid metabolism in the elderly: effects of dehydroepiandrosterone and testosterone replacement in hormonally deficient men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 94: 3414-3423
3. Finer N. Sarcopenic obesity: under recognised and over treated? *Clin Med* 2014, Aug; 14(4):454, ISSN: 1470-2118
4. Mathus-Vliegen E.M. et al. Obesity management Task Force of the European Association for the Study of Obesity, *Obese Facts*, 2012; 5(3):460-483 ISSN: 1662-4025
5. Anisie Nasalean, Camelia Glica. Corelația dintre leptină și obezitate în menopauză, *Revista Română de Medicină de Laborator* Vol. 10, Nr. 1, Martie 2008
6. Zahra J. et al. Metabolic syndrome and menopause, *J Diabetes Metab Disord*, 2013; 12
7. Tuomikoski P., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Menopausal hot flashes and insulin resistance, *Menopause*, 2012, Oct 19(10), 1116-1120
8. Aunguyen N.T., Nguyen X.M., Lane J., Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *SOObes Surg*. 2011 Mar; 21(3):351-5.
9. Auli T.Y., Rana J.S., Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rexrode K.M., Hu F.B. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *SO Circulation*, 2006.
10. Emaus M.J. et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer*. 2014 Dec 15; 135(12):2887-99
11. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. SO Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16; 371(9612):569-578.
12. Fader A.N., Arriba L.N., Frasure H.E., von Gruenigen V.E. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009, Jul; 114(1):121-127
13. Terry P.D., Miller A.B., Rohan T.E. Obesity and colorectal cancer risk in women, *Gut*, 2002 Aug; 51(2):191-194
14. Kudish B.I., Iglesia C.B., Sokol R.J., Cochrane B., Richter H.E., Larson J., Hendrix S.L., Howard B.V. Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113(1):81-88