

Influencia de los esteroides sexuales sobre el índice de resistencia a la insulina HOMA_{IR} y presión arterial durante el ciclo menstrual

Drs. Roald Gómez Pérez, Elsy Velázquez Maldonado

Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los esteroides sexuales, insulinemia y HOMA_{IR} durante el ciclo menstrual y su relación con la presión arterial y variables antropométricas.

Métodos: La presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron medidas durante las fases folicular y luteal en 17 mujeres con ciclos menstruales regulares. Los índices de masa corporal y cintura: cadera fueron calculados. La concentración plasmática de insulina, estradiol y progesterona se cuantificó en ambas fases del ciclo menstrual. Se calculó el índice de resistencia a la insulina HOMA_{IR}.

Ambiente: Consulta de la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Resultados: La presión arterial y la frecuencia cardíaca no se modificaron durante el ciclo menstrual ni se correlacionaron con los niveles séricos de estradiol, progesterona e insulinemia. No se observó variación circadiana de la presión arterial. El índice cintura: cadera se correlacionó positivamente con la presión arterial sistólica en la fase folicular.

Conclusiones: En condiciones de reposo, la presión arterial y frecuencia cardíaca no se modifican durante el ciclo menstrual. La adiposidad y la distribución regional de la grasa podrían modular la presión arterial en edades tempranas de la vida.

Palabras clave: Presión arterial. Ciclo menstrual. Esteroides sexuales. Insulina. HOMA_{IR}.

SUMMARY

Objective: To evaluate sex steroids and fasting insulin during menstrual cycle and its relationship with blood pressure and anthropometric variables.

Method: Blood pressure and heart rate were measured in the morning and afternoon during follicular and luteal phase in 17 women with normal menstrual cycles. Body mass index and waist:hip ratio were calculated. Plasma levels of fasting insulina, estradiol and progesterone were measured in both phases of menstrual cycle. The insulin resistance index HOMA_{IR} was calculated.

Setting: Endocrinology Unit at Los Andes University Hospital, Merida, Venezuela

Results: Blood pressure and heart rate did not change during menstrual cycle. No correlation was found between blood pressure, sex steroids and insulinemia. Circadian changes were not observed in blood pressure. Waist: hip ratio was positively correlated with systolic blood pressure during follicular phase.

Conclusions: In resting conditions, blood pressure and heart rate do not modify during menstrual cycle. Adiposity and regional fat distribution might modulate blood pressure during early life.

Key words: Blood pressure. Menstrual cycle. Sex steroids. Insulin. HOMA_{IR}.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres en la etapa reproductiva están protegidas contra las enfermedades cardiovasculares con respecto a los hombres pero esta diferencia disminuye después de la menopausia, lo cual apoya el concepto de que los estrógenos

pueden ser protectores contra las enfermedades cardiovasculares (1-3). La administración de estrógenos favorece la vasodilatación, disminuye la resistencia periférica, aumenta el gasto y la frecuencia cardíaca (4,5). Contrariamente, los progestágenos favorecen la vasoconstricción por disminuir la síntesis de receptores estrogénicos (6,7) y por un efecto directo sobre el lecho vascular, favorecen la síntesis de sustancias vasoconstrictoras (6).

En mujeres posmenopáusicas normotensas la terapia

Recibido: 16-11-04

Aceptado para publicación: 28-01-05

de reemplazo hormonal se acompaña de una reducción en la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico final, asociado a una disminución de la resistencia periférica (1, 8). Similarmente, la inducción de ovulación en mujeres premenopáusicas causa un aumento del volumen sistólico e índice cardíaco y un aumento en el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (9).

Durante el ciclo menstrual la pulsatilidad cíclica de las gonadotropinas (10), condiciona una estimulación ovárica para la síntesis de estradiol y progesterona. Por las evidencias clínicas y experimentales que sustentan los efectos vasculares de los estrógenos y progestágenos, sería de esperar que la presión arterial se modifique durante el ciclo menstrual en relación con las variaciones en la concentración de los esteroides sexuales. Estudios previos en mujeres jóvenes sobre los cambios cíclicos de la presión arterial han reportado ausencia de cambios de la presión arterial en condición de reposo (11-14), niveles más altos al inicio de la menstruación y más bajos durante los días 17- 26 del ciclo menstrual (15) y disminución de la presión arterial en la fase folicular sólo en respuesta al estrés (12,16).

Los esteroides sexuales aumentan la secreción de insulina, sin embargo, los estrógenos aumentan la sensibilidad periférica a la insulina mientras que la progesterona causa una disminución de la misma (6). Esta disminución en la sensibilidad a la insulina se ha relacionado con una disminución de los receptores de insulina en la fase luteal (17). La hipertensión arterial se asocia frecuentemente con resistencia insulínica e hiperinsulinismo (18-21); sin embargo, la relación causal entre insulina e hipertensión arterial no ha sido claramente demostrada. La obesidad y particularmente, la distribución de la grasa corporal con predominio abdominal también se asocia con resistencia insulínica (22). El propósito del presente estudio transversal fue evaluar los cambios en la sensibilidad insulínica, medida por el Homeostatic Model Assesment (HOMA_{IR}) (23), y la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante las fases del ciclo menstrual en mujeres jóvenes normotensas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diecisiete mujeres sanas normotensas, en edades comprendidas entre 20 y 35 años, con ciclos menstruales regulares sin evidencia clínica de hiperandrogenismo fueron estudiadas. Consideramos un ciclo menstrual regular aquel que tenga una duración de 28 ± 7 días (24). Se excluyeron las mujeres con hipertensión, endocrinopatías o bajo tratamiento con esteroides sexuales en los últimos dos meses previos al estudio.

Las mujeres fueron estudiadas en la mañana y tarde, durante las fases folicular media (días 9-11 ∞) y luteal media (días 17-21 ∞). Después de un ayuno de 12 horas se

tomó una muestra de sangre para determinación de estradiol, progesterona, glucosa e insulina. Se registró peso, talla, cintura, cadera y se calcularon el índice cintura/cadera (ICC), el índice de masa corporal (IMC=Kg/m²). La presión arterial se midió por el método auscultatorio con un manómetro de mercurio, considerando el quinto ruido de Korotkoff como la presión arterial diastólica. Después de un reposo de 15 min. se registró la presión arterial en posición acostada, sentada y de pie con un intervalo de 5 min. entre cada posición. Se calculó el promedio de la presión arterial obtenida en las tres posiciones.

La frecuencia cardíaca se obtuvo a través de un registro electrocardiográfico (derivación DII) utilizando la fórmula $FC = 1500 \div \text{número de cuadros entre 2 complejos QRS}$. El estradiol fue medido por quimioluminiscencia con reactivos de Diagnostic Products Corporation de Venezuela (DPC). La progesterona e insulina se midieron por radioinmunoanálisis con reactivos de DPC. La glicemia se midió por método enzimático de glucosa oxidasa con reactivos de Boehringer Mannheim, Alemania. Se calcularon los índices: HOMA_{IR} y secreción pancreática de insulina (SIP). *Análisis estadístico:* Se calculó el promedio y desviación estándar de cada una de las variables estudiadas. Para la comparación entre los promedios se utilizó la prueba de Student para datos independientes. La relación entre las variables se determinó por el análisis de correlación de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ se consideró para significación estadística.

RESULTADOS

La edad promedio fue $25,82 \pm 2,41$ años. El IMC promedio fue $22,02 \pm 1,95$ Kg/m². El ICC promedio fue $0,74 \pm 0,05$. El ciclo menstrual promedio fue 28 ± 2 días. No se observaron cambios significativos ni en la presión sanguínea ni en la frecuencia cardíaca en las dos etapas del ciclo menstrual (*Cuadro 1*). Tanto la concentración de estradiol como de la progesterona fueron significativamente más altas en la fase luteal ($P < 0,05$ y $P < 0,001$), respectivamente.

Cuadro 1
PRESION ARTERIAL (mmHg) Y FRECUENCIA CARDIACA
DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

	FASE FOLICULAR	FASE LUTEAL	P
PAS am	107 \pm 7	107 \pm 5	NS
PAS pm	110 \pm 7	108 \pm 4	NS
PAD am	70 \pm 7	69 \pm 7	NS
PAD pm	71 \pm 7	69 \pm 7	NS
FC (Latidos/min)	71 \pm 12	71 \pm 11	NS

Los resultados se expresan como promedio \pm DE. NS: no significante; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca

No se observaron cambios significativos de la insulina en ayunas y de los índices HOMA_{IR} y secreción pancreática de insulina entre la fase folicular y la fase luteal (*Cuadro 2*).

Cuadro 2
ESTEROIDES SEXUALES, INSULINA, HOMA_{IR} Y SIP
DURANTE LAS 2 FASES DEL CICLO MENSTRUAL

	FASE FOLICULAR	FASE LUTEAL	P
Estradiol (pg/mL)	138,71 ± 65,91	207,65 ± 100,87	< 0,05
Progesterona (ng/mL)	1,25 ± 0,62	15,86 ± 10,32	< 0,001
Insulina (mUI/mL)	5,81 ± 2,29	5,63 ± 2,50	NS
Índice HOMA _{IR}	1,36 ± 0,55	1,33 ± 0,46	NS
Índice SIP	83,86 ± 74,61	69,47 ± 57,67	NS

Los valores son expresados como promedio ± DE. HOMA_{IR}: Índice de resistencia insulínica. Índice de SIP: Índice de secreción de insulina pancreática. NS: No significativa.

El análisis de correlación en cada fase del ciclo no mostró ninguna correlación significativa entre la presión arterial y la frecuencia cardíaca con los niveles de estradiol, progesterona, insulina e índices de HOMA_{IR} y secreción pancreática de insulina. Sin embargo, una correlación negativa estadísticamente marginal ($r = -0,47$ y $P = 0,05$) fue observada entre la presión arterial sistólica en la fase luteal y los niveles de progesterona en dicha fase.

El ICC se correlacionó positivamente con la presión sistólica en la fase folicular ($r = 0,53$ y $P < 0,05$). El IMC se correlacionó negativamente con la concentración de estradiol tanto en la fase folicular ($r = -0,51$ y $P < 0,05$) como en la fase luteal ($r = -0,55$; $P < 0,05$).

La concentración sérica de progesterona en la fase luteal se correlacionó positivamente con los niveles de estrógenos en la fase luteal e insulinemia en la fase folicular ($r = 0,73$ y $P < 0,01$; $r = 0,61$ y $P < 0,05$ respectivamente). La progesterona mostró una correlación negativa significativa con la edad en la fase luteal ($r = -0,49$ y $P < 0,05$).

DISCUSIÓN

En este estudio nosotros confirmamos que en mujeres jóvenes normotensas, la presión arterial en reposo no muestra cambios cíclicos significativos durante el ciclo menstrual (11-14,25). Contrario a lo observado por Dunne y col. (15), en este trabajo no se observaron variaciones circadianas de la presión arterial. Las variaciones de la presión arterial se manifiestan principalmente bajo condiciones de estrés o actividad física diaria. Manhem y col. (26), a través de un registro ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas demostraron un aumento leve aunque significativo de la presión arterial sistólica y de la

frecuencia cardíaca en la fase luteal en mujeres normotensas e hipertensas. Se ha sugerido que la función autonómica puede ser afectada por el ciclo ovulatorio con un aumento de la actividad simpática en la fase lútea (15,27,28).

Evidencias demuestran que la distensibilidad arterial es favorecida por los estrógenos y se modifica en el ciclo menstrual con aumento de la misma en la fase ovulatoria y disminución en la fase luteal (29). A pesar de que el mecanismo responsable de este fenómeno es desconocido, se ha sugerido que el aumento de la distensibilidad en la fase ovulatoria es dependiente de los estrógenos y la rigidez arterial de la fase luteal depende de la contracción del músculo liso vascular, debido a fenómenos hormonales más complejos como el aumento de progesterona y hormona antidiurética. En este estudio, a pesar de las variaciones importantes en la concentración de estradiol y progesterona durante las dos fases del ciclo menstrual, la presión arterial no se modificó significativamente en condiciones de reposo lo que sugiere que las modificaciones de la presión arterial en reposo también dependen de cambios importantes en la concentración o acción de sustancias vasoactivas y/o vasodilatadoras u otros factores hormonales no conocidos. Similar a los esteroides sexuales, se ha reportado que en condiciones experimentales, a pesar de la duplicación de los valores basales de endotelina-1, potente vasoconstrictor, la presión arterial en mujeres sanas no se modifica significativamente (29).

La insulina ha sido involucrada como un factor patogénico en el desarrollo de hipertensión arterial (21,30) y cambios en la sensibilidad a la insulina han sido observados durante el ciclo menstrual (31). En nuestro estudio, la insulinemia en ayunas no mostró cambios cíclicos significativos ni se correlacionó con la presión arterial. La insulina tiene un efecto dual sobre la secreción de endotelina-1, el cual depende de la concentración de estrógenos. En presencia de estrógeno, los altos niveles de óxido nítrico inducidos por el mismo, inhiben la secreción de endotelina-1 mientras que en su ausencia o deficiencia, la insulina tiene un efecto directo sobre la secreción de este agente vasoconstrictor en la célula endotelial. En consecuencia, en la fase folicular se espera un efecto vasodilatador, mientras que en la fase luteal, la predominancia del efecto progesterónico podría tener un efecto contrario (6,31). A pesar de no observarse cambios cíclicos de la insulinemia en ayunas, la misma se correlacionó positivamente con la progesterona luteal, este hallazgo apoya el efecto gonadotrópico de la insulina en condiciones de normoinsulinemia (32).

Por otra parte, es interesante señalar que a pesar de no demostrarse cambios cíclicos en la presión arterial, el índice cintura:cadera mostró una correlación positiva significativa con la presión arterial sistólica en la fase folicular, lo cual apoya la importancia de la distribución

de la grasa corporal sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. El índice de masa corporal fue similar en ambas fases del ciclo menstrual y no se correlacionó con la presión arterial, sin embargo, mostró una correlación negativa significativa con los niveles séricos de estradiol en la fase luteal, lo que apoya la importancia que ejerce la masa corporal sobre la función ovárica, particularmente evidente en mujeres obesas (33). Es importante señalar que en nuestro estudio no se incluyeron mujeres obesas lo cual puede limitar la interpretación de nuestros resultados, sin embargo, la presencia de sobrepeso y obesidad agrega alteraciones hormonales que podrían modificar el patrón de presión arterial de una mujer joven no obesa.

En conclusión, en este estudio se demuestra que en mujeres jóvenes no obesas, con ciclos ovulatorios, la presión arterial en reposo no presenta modificaciones cíclicas o circadianas a pesar de los cambios cíclicos en la concentración sérica de estrógenos y progesterona. La insulina en concentraciones normales no parece jugar un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial en mujeres jóvenes no obesas.

El índice de HOMA_{IR} no se modifica durante las fases del ciclo menstrual en mujeres con ciclos ovulatorios sin sobre peso. Cambios en la adiposidad y distribución regional de la grasa corporal podrían modular la presión arterial en edades tempranas de la vida.

REFERENCIAS

- Zaitzman M, Terapia hormonal de reemplazo. En: Magnelli G.A, editor. *Obstetricia y Ginecología contemporánea*. Primera edición. Caracas: Soluciones gráficas; 2000.p. 949-964.
- Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 997:351-357.
- Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811.
- Zhu Y, Bian Z, Lu P. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science* 2002;295: 505-508.
- Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1143-1158.
- Graham J, Clarke C. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997;18:502-520.
- White M, Zamudio S, Stevens T, Tyler R, Lindenfeld J, Leslie K, et al. Estrogen, progesterone, and vascular reactivity: potential cellular mechanisms. *Endocr Rev* 1995;16:739-751.
- Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol 17 beta substitution. *Ann Clin Res* 1983;15:80-85.
- Veille J, Morton M, Burry K, Nemeth M, Speroff L. Estradiol and hemodynamics during ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:721-724.
- Terán Dávila J, Silva Medina C. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación neuroendocrina del ciclo menstrual. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997; 57(3): 181-187.
- Litschauer B, Zauchner S, Huemer KH, Kafka-Lutzow A. Cardiovascular, endocrine, and receptor measures as related to sex and menstrual cycle phase. *Psychosom Med* 1998; 60:219-226.
- Greenberg G, Imeson JD, Thompson SG, Meade TW. Blood pressure and the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 103:49-52.
- Giannatasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Bo AD, Colombo M. Fluctuations of artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1925-1929.
- Guasti L, Grimoldi P, Mainardi LT, Petrozzino MR, Piantanida E, Garganico D. Autonomic function and baroreflex sensitivity during a normal ovulatory cycle in humans. *Acta Cardiol* 1999; 54:209-213.
- Dunne FP, Barry DG, Ferriss JB, Grealy G, Murphy D. Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle. *Clin Sci* 1991; 81:515-518.
- Wilhelm A, Plotz E, Beck K, Czernik A. The effect of estrogens and progestins on blood pressure regulation of normotensive women. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109:887-892.
- Valdes C, Elkind-Hirsch K. Intravenous glucose tolerance test – derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:642-646.
- Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; 46:321-336.
- O'Callaghan C, Komersova K, Louis W. Acute effects of blood pressure elevation on insulin clearance in normotensive healthy subjects. *Hypertension* 1998; 31:104-109.
- Reaven G, Hoffmann BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* ii 1987:435-437.
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30:1144-1149.
- Kissebah AH. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev* 1997; 5: 8-20.
- Matthews D, Hosher J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Cadena L, García F, Magnelli A. Ciclo menstrual, hormonas ováricas y sexuales. En: Magnelli G.A, editor. *Obstetricia y Ginecología contemporánea*. Primera edición. Caracas: Soluciones gráficas; 2000.p. 949-964.
- Manhem K, Jern S. Influence of daily-life activation on pulse rate and blood pressure changes during the menstrual cycle. *J Hum Hypertens* 1994; 8:851-856.
- Manhem K, Jern S, Pilhall M, Hansonn L, Jern S. Cardiovascular responses to stress in young hypertensive women. *J Hypertens* 1992; 10:861-867.
- Du XJ, Riemersma RA, Dart AM. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res*. 1995; 30:161-165.
- Bellabarba AG, Molina MC, Dávila DF, Donis J, Torres A, Casado J, et al Neurohormonal response to orthostatic stress during the menstrual cycle. *ACDS* 1997; 13:57-62.
- Polderman K, Stehouwer C, Van Kamp G, Gooren L. Effects of insulin infusion on endothelium-derived vasoactive substances. *Diabetologia* 1996; 39:1284-1292.
- Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286:H1597-H1602.
- Godsland I. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl* 1996; 738: 1-60.
- Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8:132-141.
- Björntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Rev* 1997; 5:52-68.

CORRESPONDENCIA

Dr. Roald Gómez Pérez. Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes. Mérida 5101. Venezuela.
Telefax: (+58 274) 263.14.62 • e-mail: roaldg@hotmail.com