



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SÍNDROME METABÓLICO**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**ALFREDO CAMACHO OLIVARES**

**DIRECTORA: CD. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO  
ASESORA: CD. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

**MÉXICO D. F.**

**MAYO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi Mami*

*Que gracias a su amor, apoyo, desvelos y preocupaciones, me brindo toda la ayuda que un hijo puede recibir como estudiante, ya que las cargas del estudio muchas veces me las hizo olvidar con sus palabras de aliento, impulso y consuelo en los momentos de angustia y preocupación, te agradezco la lección más grande que he podido aprender... a ser honesto, digno y siempre entregarlo todo por un ideal.*

*A mi Papi*

*Que gracias a él me enamoré del área médica, con su ejemplo de bondad y preocupación hacia los semejante, enseñándome a otorgándoles comprensión y el trato más digno en los momentos de enfermedad y sufrimiento, además de ser mi maestro durante tantas noches de pláticas y haberme enseñado el significado de la dedicación en la profesión llevada con amor, lealtad, honestidad y con un sentimiento de autosuperación.*

*A mi Hermana Miriam*

*Nena, gracias hermanita por ofrecerme muchas veces un hombro en mis momentos de quebrantes y debilidad, que por tus consejos, tu apoyo y tu lealtad incondicional ante los problemas y obstáculos que tuve y compartí contigo me hicieron recobrar la confianza que creía perdida.*

*A mi Hermanito Ale*

*Por su comprensión durante tanto tiempo, ya que los problemas que tenía muchas veces los desahogaba en él, pero quiero que sepas chiquilín que al igual que a todos los de la familia Te Amo mucho y de la misma manera que espero con Miriam, tú te superes mucho profesionalmente, ya que como hermano mayor me gustaría verlos brincando obstáculos que tal vez a mi se me han hecho grandes... pero no para ustedes.*

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	
CAPÍTULO I	
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	
CAPÍTULO II	
DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO.....	
CAPÍTULO III	
PÁNCREAS.....	
Constitución anatómico-funcional	
CAPÍTULO IV	
FISIOLOGÍA DE LA INSULINA.....	
Propiedades químicas	
Producción de insulina	
Regulación de la secreción de insulina	
Circulación y metabolización de la insulina	
Receptores de insulina	
Efecto post-receptor de la insulina	
Resistencia a la insulina	
Mecanismos de resistencia a la insulina	
CAPÍTULO V	
FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	
Leptina	
Interleucina 6	
Factor de necrosis tumoral $\alpha$	
Adiponectina	
Proteína C reactiva	
CAPÍTULO VI	
COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA.....	
Obesidad y resistencia a la insulina	
Hipertensión y resistencia a la insulina	
Dislipidemia y resistencia a la insulina	
Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina	
CAPÍTULO VII	
TRATAMIENTO POR ETAPAS DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	
Medidas primarias de prevención de síndrome metabólico	
Prevención secundaria del síndrome metabólico	
Con la diabetes mellitus tipo 2	
Con hipertensión arterial	
Modificación del estilo de vida	
Con dislipidemias	
Con obesidad	
CAPÍTULO VIII	
MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME METABÓLICO.....	
Diabetes Mellitus tipo 2.....	
Repercusiones en el manejo y condición bucal	
Infección	
Cicatrización y cambios mucosos	
Sangrado	
Enfermedad periodontal	
Caries e Hipoplasia	
Xerostomía y Neuropatía	
Condiciones farmacológicas	
Pruebas de laboratorio	
Hipertensión Arterial.....	
Manejo	
Manifestaciones clínicas de hipertensión	
Obesidad.....	
CONCLUSIONES.....	
BIBLIOGRAFÍAS.....	

## ***INTRODUCCIÓN***

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas constituyen actualmente la primera causa de muerte entre la población adulta en países occidentales y en nuestro país la Diabetes Mellitus Tipo 2 se ha convertido además en la causa número uno de muerte entre las mujeres adultas.

Ambas enfermedades se relacionan estrechamente teniendo como común denominador la presencia de sobrepeso y obesidad, y como mecanismo fisiopatológico común también resistencia a la insulina con todas las posibles manifestaciones clínicas que constituyen en la actualidad al llamado Síndrome Metabólico ó de manera más correcta Síndrome de Resistencia a la Insulina.

En la actualidad el incremento en el número de casos de Síndrome Metabólico es una de las causas de la expansión de la epidemia mundial de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.

Las personas con el Síndrome Metabólico (20–25% de la población mundial) tienen una probabilidad tres veces mayor de sufrir un ataque cardíaco (AC) ó un accidente cerebro vascular (ACV) y dos veces mayor de morir por estas causas que las personas que no lo padecen. Por otra parte, de los casi 200 millones de personas que sufren de diabetes en el mundo, 80% mueren de enfermedades cardiovasculares, por lo que es importante identificar a las personas con Síndrome Metabólico como un imperativo moral, médico y económico que no se debe soslayar. El diagnóstico a tiempo de este síndrome permitiría la aplicación de intervenciones tempranas para poder propiciar cambios significativos a un estilo de vida más saludable, así como tratamientos preventivos que impidan las complicaciones de la Diabetes, la

Hipertensión Arterial, la Obesidad y la de la Enfermedad Cardiovascular como última manifestación de cronicidad de este síndrome.

Como consecuencia al enorme impacto del Síndrome Metabólico sobre la salud mundial, en los últimos años se han realizado importantes investigaciones que han llevado a avances en el conocimiento de este complejo síndrome. Sin embargo, las múltiples definiciones existentes provocan confusión e impiden comparar entre sí muchos de los estudios realizados. Esta situación llevó a la Federación Internacional de Diabetes a elaborar una nueva definición que pudiera tener alcance universal.

El Cirujano Dentista deberá de considerar siempre estar expuesto a recibir y atender de forma adecuada a los pacientes que lleguen al consultorio dental con este problema, ya que es su deber como profesional de la salud el estar actualizado en el manejo en este tipo de paciente y no excluirlos de una atención digna y bien encaminada siempre a mejorar la salud bucal.

Agradezco a mis profesores de seminario de titulación, que durante todo el tiempo de investigación de este proyecto estuvieron apoyándome y ofreciendo su ayuda para la realización adecuada de mi tesina.

## ***ANTECEDENTES HISTÓRICOS***

Los antecedentes sobre la resistencia a la insulina así como de los factores de riesgo cardiovasculares se ha descrito desde hace muchos años. En 1923 Kylin describió la asociación de hipertensión arterial, hiperglucemia y gota.

La primera data de 1927, aunque el pionero en efectuar estudios sobre este tema e introducir este concepto fue un médico inglés, en 1936; luego, en las décadas de 1940 y 1950 se comenzó a hablar sobre la correlación entre la distribución de la grasa y las alteraciones metabólicas, se describió la obesidad androide y ginoide y se destacó la importancia de la distribución central de la grasa. <sup>1,4</sup>

A mediados del siglo XX (1956), el medico francés Vague fue el primero en describir un tipo de obesidad androide (adiposidad en la mitad superior del cuerpo) asociada a hiperuricemia, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis. Estudios epidemiológicos, como el realizado por Framingham, han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular en la mayoría de las ocasiones se encuentran asociados a esta entidad. <sup>2,4</sup>

En 1979, DeFronzo introdujo la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico; desde entonces es posible valorar la Resistencia a la Insulina in vivo, se considera un patrón de oro, con el cual se puede demostrar la correlación que hay entre el área del tejido adiposo visceral, medido por resonancia nuclear magnética, y el grado de sensibilidad insulínica; en la medida en que aumenta el área del tejido adiposo visceral, se reduce la sensibilidad insulínica y viceversa. Este fenómeno es independiente de la raza, porque fue similar en mujeres afro-americanas y caucásicas. <sup>1,6</sup>

En 1987, Matsuzawa, en Japón, describió por primera vez el síndrome de grasa visceral, con el antecedente de un trabajo similar realizado por uno de sus colegas en Tokio. Estudió el papel que cumple la grasa abdominal en la alteración del metabolismo de la glucosa y de los lípidos en la obesidad humana, midió el área bajo la curva de la glucosa en pacientes con obesidad visceral y observó que era mucho más alta que en presencia de obesidad subcutánea, tanto en hombres como en mujeres. <sup>1</sup>

Muchos consideran que el verdadero impulsor de este concepto fue Gerald Reaven, quien en 1988 recibió el premio al mejor trabajo de investigación del año en el Congreso de Diabetes. En ese estudio el autor agrupó bajo el nombre de Síndrome X una serie de anormalidades metabólicas: intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y una dislipidemia caracterizada por una disminución del colesterol HDL y un aumento de los triglicéridos. Además, planteó que el origen de este síndrome estaba en la resistencia a los efectos de la insulina y a una hiperinsulinemia compensatoria cuyo objetivo era mantener los niveles de glicemia dentro de límites normales; o sea, estos pacientes no eran forzosamente diabéticos, gracias a la hiperinsulinemia. <sup>(1)</sup>

La descripción original de Reaven se tituló *Papel de la Insulinorresistencia en la Enfermedad Humana*. Por supuesto, había antecedentes de publicaciones anteriores, pero lo destacable fue que este autor agrupó estas condiciones como parte de una entidad común, con lo que quedó establecido que el Síndrome Metabólico se basa en la insulinorresistencia, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes tipo 2, y que tiene como consecuencia un aumento del riesgo de aterosclerosis y de enfermedades secundarias a ella, como el infarto miocárdico y los accidentes vasculares cerebrales. Reaven no se refirió en ese momento a la obesidad como elemento desencadenante, pero actualmente se ha agregado la obesidad central, que se considera el elemento clave que desencadena todo lo demás. <sup>1,3</sup>

Hay un trabajo muy interesante, anterior a la publicación de Reaven, realizado en los Estados Unidos en 1981. En él se relacionó la disposición de la grasa con un *test* de tolerancia de glucosa oral y se partió de la base de que, tanto en el caso de la glicemia como en el de la insulinemia, las áreas debajo de la curva de glucosa y de insulina son muy diferentes si el paciente tiene obesidad central (*upper-body obesity*) que si tiene obesidad ginoide (*lower-body obesity*), y se comparó los resultados con controles. En ambos tipos de obesidad se observaron niveles más altos de insulina y de glicemia que en los sujetos control, pero hubo una diferencia significativa en el grupo con disposición central de grasa y las áreas bajo la curva de glucosa e insulina estaban elevadas en los pacientes con obesidad “alta”.<sup>1</sup>

Otra característica típica del Síndrome Metabólico es el aumento de los triglicéridos, lo que se asocia con aumento de la grasa visceral, más que la subcutánea, en hombres y mujeres, aunque el colesterol total no está afectado. Lo dicho también constituye una característica del Síndrome Metabólico, ya que no existe hipercolesterolemia en todos los pacientes; de hecho, sobre todo en mujeres, en este estudio no se observó ninguna diferencia en el colesterol total, aunque la disposición de la grasa fuera central. Matsuzawa y Fujioka aún son investigadores activos. Matsuzawa fue uno de los descubridores de la visfatina, una de las últimas sustancias adipocitarias descritas.<sup>1</sup>

El médico inglés Kaplan, dos o tres años después de Reaven (1990-1991), dijo que en estos pacientes aumentan, tanto el riesgo cardiovascular como la probabilidad de morir por infarto, por lo que, refiriéndose a los mismos elementos descritos por Reaven, los llamó *el cuarteto de la muerte*.<sup>1</sup>

En 1998, un grupo consultor de la OMS propuso que se denominara Síndrome Metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la

primera definición unificada del mismo, que sería la siguiente: una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia, además de 2 ó más componentes son: tensión arterial elevada, triglicéridos plasmáticos elevados, HDL bajo, Obesidad androide, central ó visceral y micro albuminuria.<sup>3</sup>

Desde la identificación de esta entidad, el término Síndrome Metabólico es uno de los más comúnmente utilizados en medicina en la actualidad. Tiene como se ha mencionado numerosos sinónimos: Síndrome X (Reaven), Síndrome de Resistencia a la Insulina (DeFrozon y Haffner), Cuarteto Mortal (Kaplan), Hiperinsulinemia/Resistencia a la Insulina (Standl y Haffner), Síndrome Plurimetabólico (Crepaldi), Síndrome Hormonal Metabólico (Björntorp) y Síndrome de Afluencia (Mehnert).<sup>6</sup>

En la actualidad nuevos hallazgos epidemiológicos y fisiopatológicos y molécula – biológicos apuntan hacia una cercana interrelación de anormalidades hormona – metabólicas y Enfermedad Cardiovascular, por tanto, se han sugerido también el nombre de Síndrome Metabólico Vascular.<sup>6</sup>

## ***DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO***

El Síndrome Metabólico representa una entidad fisiopatológica más que una simple agrupación de enfermedades. Hay mucho a favor de una base poligenética de la enfermedad, que se origina en mutaciones de los llamados genes de susceptibilidad. Se han descubierto muchos de éstos nuevos patrones, que en cercana interacción con factores ambientales, deciden si el síndrome metabólico finalmente llega a ser clínicamente aparente en forma primaria como: Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), Dislipidemia, Obesidad Androide, Hipertensión Arterial Sistólica (HAS) y/o Enfermedad Arterial Coronaria (EAC).<sup>6</sup>

Síndrome Metabólico es la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina puede ser un denominador común, pero no es la causa de todos los componentes. En la resistencia a la insulina se tiene una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona. La insulina tiene varias acciones: participa en el desarrollo y diferenciación celular; regula el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas; influye en el equilibrio hidroelectrolítico, en la función endotelial, así como en la supervivencia celular o en su apoptosis.<sup>5, 32, 35</sup>

El Síndrome Metabólico es una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo, según la magnitud (si la hay) de la resistencia a la insulina habiendo al inicio una serie de trastornos metabólicos anormales que no cumplen con los criterios para definir la presencia de enfermedad (algunos marcadores tempranos) pero que su presencia nos traduce la existencia de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y que habitualmente preceden a la expresión clínica de los componentes del Síndrome Metabólico que son la

manifestación más tardía de la evolución natural de este síndrome. La forma de presentación clínica del Síndrome Metabólico tiene una variación fenotípica, por ejemplo puede manifestarse inicialmente con hipertensión u obesidad, y en otros como alteración de la regulación de la glucosa o de los lípidos u otros trastornos, como por ejemplo la asociación de hipertrigliceridemia y el perímetro de la cintura (con un punto de corte de 90 cm en el hombre y de 80 cm en la mujer) puede identificar tempranamente a los individuos portadores de una tríada metabólica aterogénica – hiperinsulinemia en ayuno, incremento de apolipoproteína B e incremento de la LDL pequeñas y densas que está asociado con un marcado incremento en el riesgo de enfermedad coronaria.<sup>5, 6, 32, 35</sup>

El diagnóstico clínico evidente del Síndrome Metabólico habrá de considerar también los diagnósticos de sospecha y del portador de dicho síndrome, ya que de acuerdo a la evidencia en los diagnósticos de individuos de estos dos grupos puede tender a desarrollar un alto porcentaje de riesgo por enfermedad cardiovascular a futuro y por lo tanto no pueden quedar excluidos de un diagnóstico de presunción.<sup>3, 6, 32, 35</sup>

La siguiente es la nueva estandarización universal de consenso presentada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) durante el Primer Congreso Internacional de Prediabetes y Síndrome Metabólico, celebrado en Berlín, Alemania, en abril de 2005, en donde se unifican los patrones de diagnóstico para el reconocimiento de esta entidad.<sup>32</sup>

Según la Federación Internacional de Diabetes, una persona padece el Síndrome Metabólico si además de obesidad centro-abdominal presenta dos ó más de los siguientes signos:

- elevación de triglicéridos plasmáticos ( $\geq 150$  mg/dL ó 1,7 mmol/L) u observación de algún tratamiento específico para su control
- bajas concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) ( $< 40$  mg/dL ó 1,03 mmol/L en hombres y  $< 50$  mg/dL ó 1,29 mmol/L en mujeres) u observación de algún tratamiento específico para su control
- hipertensión arterial (presión sistólica  $\geq 130$  mm de Hg ó diastólica  $\geq 85$  mm de Hg), u observación de un tratamiento con antihipertensivos
- diagnóstico previo de diabetes tipo 2 o hiperglucemia en ayunas (glucosa  $\geq 100$  mg/dL ó 5,6 mmol/L). En este caso se recomienda realizar la prueba oral de tolerancia a la glucosa, aunque no es imprescindible para diagnosticar este síndrome.
- La obesidad centro-abdominal se determina midiendo la circunferencia de la cintura, calculando su índice de masa corporal y su diagnóstico depende del sexo y del grupo étnico a los que pertenece la persona (no al país de residencia)(Cuadro 1). En México los estándares tomados para medir circunferencia abdominal son los mismos tomados para los sudasiáticos y son: Índice de masa corporal  $\geq 30$  Kg. /m<sup>2</sup> , relación de cintura Hombres  $\geq 0.90$  m y en Mujeres  $\geq 0.80$  m.  
4, 5, 6, 7, 32

## Valores de referencia para el diagnóstico de la obesidad centroabdominal

Grupo étnico	Circunferencia de la cintura (cm)
Európidos <sup>a</sup>	Hombres $\geq 94$
	Mujeres $\geq 80$
Sudasiáticos <sup>b</sup>	Hombres $\geq 90$
	Mujeres $\geq 80$
Chinos	Hombres $\geq 90$
	Mujeres $\geq 80$
Japoneses	Hombres $\geq 85$
	Mujeres $\geq 90$
Sudamericanos y centroamericanos	Usar las recomendaciones para sudasiáticos hasta lograr definiciones más específicas
Poblaciones de África subsahariana	Usar las recomendaciones para európidos hasta lograr definiciones más específicas
Poblaciones del Mediterráneo oriental y árabes del Mediano Oriente	Usar las recomendaciones para europeos hasta lograr definiciones más específicas

<sup>a</sup> Para fines clínicos en los Estados Unidos de América se continuarán aplicando los criterios del Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATP III) de 2001: 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres (4).

<sup>b</sup> Basado en las poblaciones china, malaya e indoasiática.

# PÁNCREAS

## Constitución Anatómico-funcional

El páncreas normal, se desarrolla por la fusión de las porciones ventral y dorsal, de la glándula embrionaria.

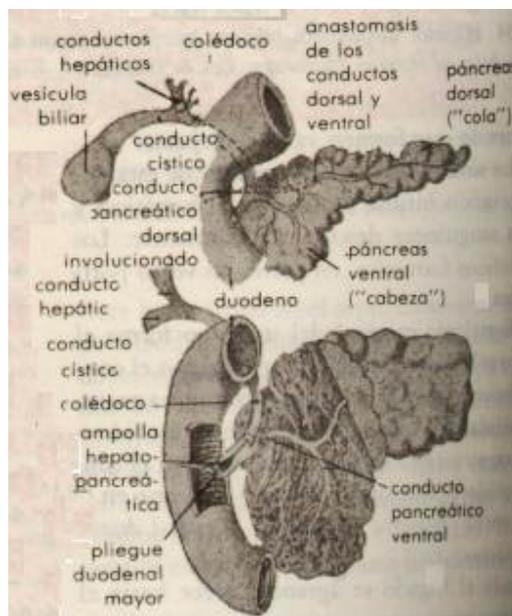
La Porción Ventral, nace en la forma de un divertículo del primordio hepático.

La Porción Dorsal, nace en la forma de un divertículo desde el duodeno.

El conducto de Wirsung, es el resultado de la fusión del conducto ventral proximal, con la porción más distal del conducto dorsal.

La longitud del Wirsung es de 9.5 cm, su diámetro normalmente es de menos de 2mm. Nace cerca de la cola, en su trayecto hacia la cabeza y se une al colédoco en un conducto común.

Para desembocar en la pared posterointerna de la segunda porción del duodeno en la papila de Vater. La carúncula Mayor o de Vater, ( recordando), puede ser : Plana Hemisférica Papilar.



Esquema del Páncreas<sup>49</sup>

Es una glándula mixta de secreción externa e interna.  
Secreción Externa.- Por el jugo pancreático que es vertido en el duodeno por los conductos de Wirsung y el de Santorini. <sup>49</sup>

La glándula de Secreción Externa, con acinos glandulares, cada acino posee un conducto excretor para el jugo pancreático.

Secreción Interna.- La Insulina, se vierte en la sangre tiene acción en el metabolismo de los hidratos de carbono.

La glándula de Secreción Interna, está formada por los Islotes de Langerhans, situados entre los acinos, rodeados de una rica red vascular, que es la vía de eliminación de la insulina.

El páncreas mide 12.5 a 15 cm de longitud, y se divide en:

Es retroperitoneal y está situado por detrás del estómago y por delante de la vena cava inferior, la aorta y el riñón izquierdo.

Su amplia cabeza, llena el asa formada por el duodeno y su cola alcanza el bazo.

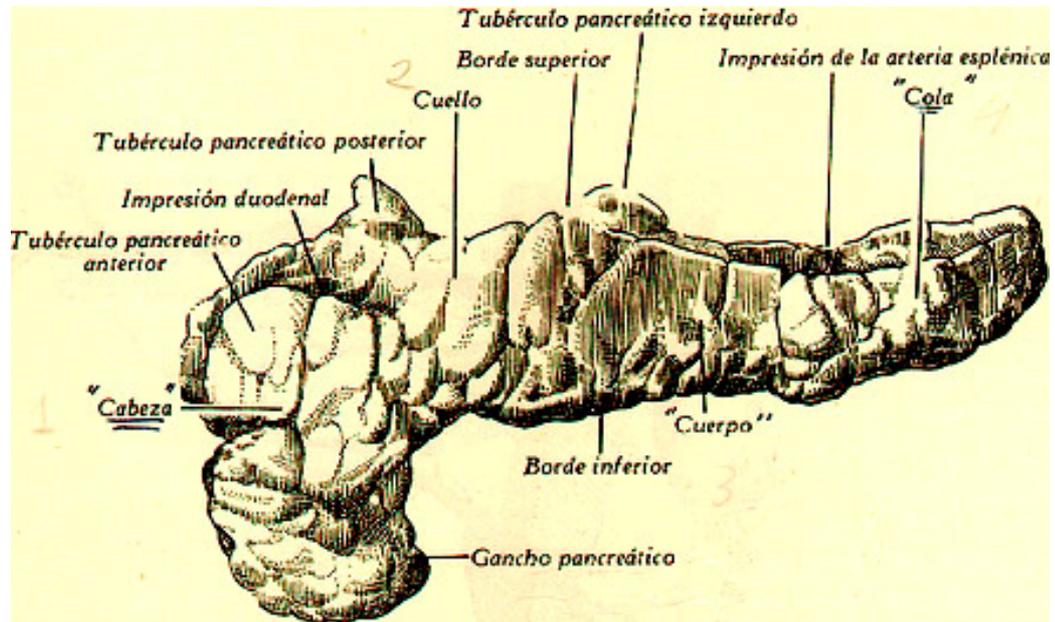
**CABEZA.-** Orientada algo adelante y a la derecha, enmarcada por el duodeno, excavado por su borde superior y su borde derecho, por la cual se aplica al duodeno.

Su cara izquierda está excavado en canal por el pasaje de la vena mesentérica superior.

**CUELLO.-** Une la cabeza al cuerpo, limitada por:  
Arriba, por la primera porción del Duodeno.  
Por abajo, por la escotadura mesentérica.

**CUERPO.-** Es cóncavo, atrás tiene la forma de un prisma con tres caras, anterior, posterior e inferior.

**COLA.-** Prolongación del cuerpo, se dirige al hilio del bazo. <sup>49</sup>



Anatomía del Páncreas <sup>49</sup>

Conducto de Wirsung: su longitud es de 9.5 cm, su diámetro es de 2mm, se origina a nivel de la cola y sigue el eje mayor del cuerpo del páncreas.

A nivel de la cabeza se sitúa en la parte posterior y se inclina hacia la derecha, describiendo una **S** itálica.

Alcanza el colédoco, en la proximidad de la pared duodenal y termina con el, en la ampula de Vater, y se abre en el duodeno en la cara posterior interna de la segunda porción del duodeno, se recuerda que la papila de Vater puede ser: plana, hemisférica o papilar.

La terminación del conducto de Wirsung, está rodeada por la parte pancreática del Esfínter de Oddi. <sup>49</sup>

El Esfínter de Oddi, es una formación muscular lisa que rodea la terminación de los conductos biliar y pancreático, reconocen 3 partes:

a.-Un esfínter coledociano, es extraduodenal.

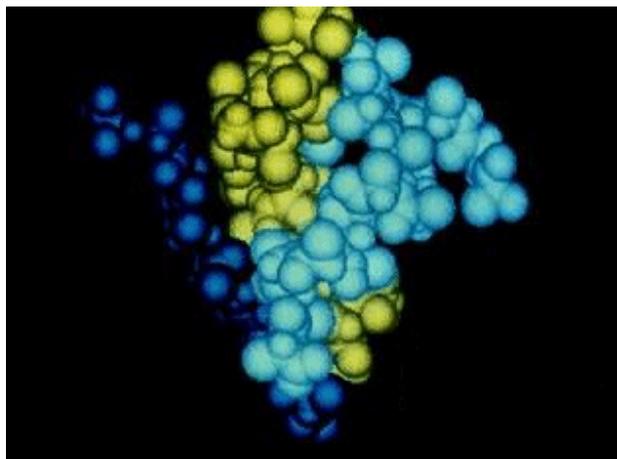
b.-Un esfínter pancreático menos amplio, reunido al precedente.

c.-Un esfínter común intraduodenal.

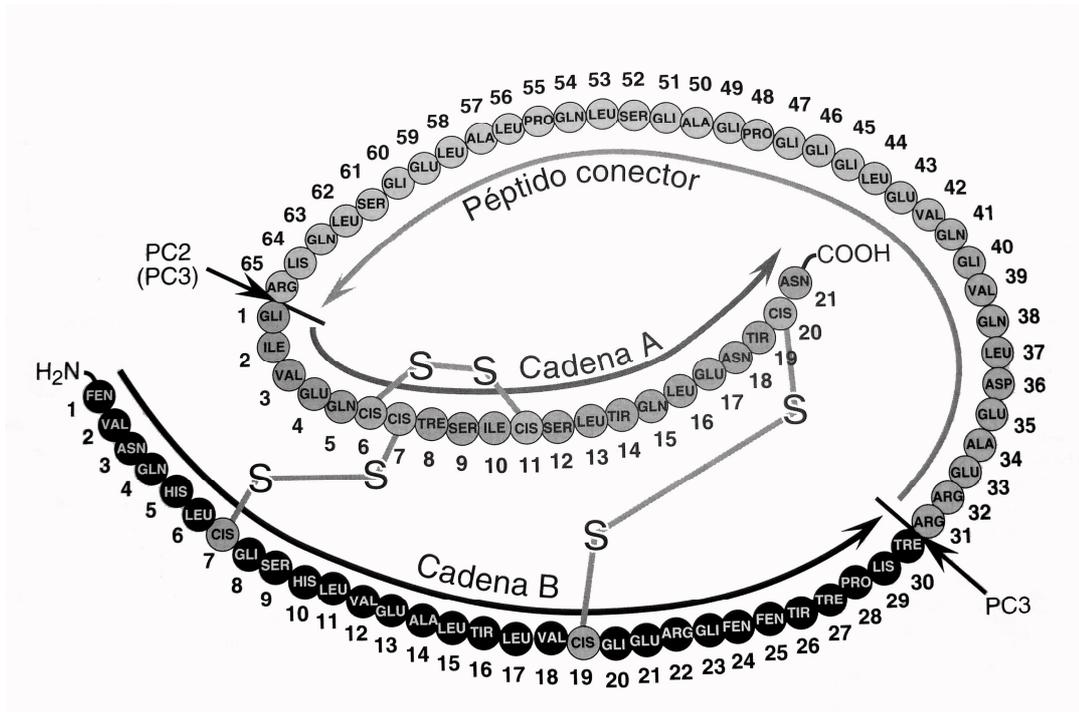
# **FISIOLOGÍA DE LA INSULINA**

## **Propiedades químicas**

Las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única de 110 aminoácidos llamados preproinsulina. Después de translocación a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, el péptido señal N-terminal de 24 aminoácidos de la preproinsulina se desdobra con rapidez hasta formar proinsulina. Aquí, la molécula se pliega y se forman enlaces disulfuro. En el momento de la conversión de la proinsulina humana en insulina en el complejo de Golgi, se eliminan mediante proteólisis cuatro aminoácidos básicos y el conector restante o péptido C. Esto da lugar a las 2 cadenas de péptidos (una de 21 aminoácidos y otra de 30 [A y B]) de la molécula de insulina, que contiene un enlace disulfuro intrasubunidad y 2 intrasubunidad. La cadena A por lo general está compuesta de 21 residuos de aminoácidos y la cadena B tiene 30; de este modo la masa molecular es de unos 5 734 daltons. <sup>22, 31, 48</sup>



Molécula de Insulina (vista 3D)



Pro insulina humana y su conversión en insulina

## Producción de insulina

El islote de Langerhans está compuesto de cuatro tipos de células, cada una de las cuales sintetiza y secreta una hormona polipéptido distinta: insulina en la célula  $\beta$ , glucagón en la célula  $\alpha$ , somatostatina en la célula  $\delta$ , y polipéptido pancreático en la célula PP o F. Las células  $\beta$  conforman hasta 60 a 80% del islote y constituyen su centro. Las células  $\alpha$ ,  $\beta$  y F forman un manto discontinuo, de una a tres células de grosor, alrededor de este centro.

Las células en el islote están conectadas por uniones estrechas que permiten que pasen moléculas pequeñas y hacen posible el control coordinado en grupo de células, las arteriolas entran en los islotes y se ramifican hacia la masa capilar parecida a glomérulo en el centro de la célula  $\beta$ ; a continuación

los capilares pasan al anillo del islote y presentan coalescencia hacia vénulas recolectoras; la sangre fluye en el islote desde las células  $\beta$  hacia las  $\alpha$  y  $\delta$ , de este modo la célula  $\beta$  es el detector primario de glucosa para el islote, y los otros tipos de células probablemente quedan expuestas a concentraciones en particular altas de insulina.

La conversión de proinsulina en insulina empieza en el complejo de Golgi, continua en los gránulos secretores y es casi completa en el momento de la secreción, de este modo se libera hacia la circulación volúmenes equimolares de péptido C e insulina. El péptido C no tiene una función biológica conocida, pero puede servir como un índice útil de la secreción de insulina.

Dos endopeptidasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se encuentran en los gránulos de las células de los islotes y en otras células neuroendócrinas, se encargan de la conversión de proinsulina en insulina. Esas endoproteasas, PC2 y PC3, tienen dominios catalíticos relacionados con los de la subtilisina y causan desdoblamiento en las secuencias de lisina-arginina o arginina-arginina. La PC2 desdobla de modo selectivo la unión entre el péptido C y la cadena A. La PC3 desdobla de modo preferencial la unión entre el péptido C y la cadena B, pero también posee alguna acción en la unión de la cadena A. Aunque hay al menos otros dos miembros de la familia de las endoproteasas (PC1 y furina), PC2 y PC3 parecen ser las enzimas de las cuales depende el procesamiento de proinsulina hacia insulina. <sup>22, 31, 48</sup>

## **Regulación de la secreción de insulina**

Es un proceso regulado de manera estrecha, diseñado para proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre tanto en ayuno como en la alimentación. Esta regulación se logra por medio de la interrelación

coordinada de diversos nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo.

La secreción de insulina está regulada por la interacción de sustratos, del sistema nervioso autónomo, de hormonas y de señales intercelulares (paracrinas).

La glucosa, aminoácidos (arginina y leucina), cetoácidos y ácidos grasos constituyen los estímulos primarios. Al metabolizarse, incrementan la concentración de ATP, inhiben los canales de potasio ATP sensibles y favorecen el influjo de calcio al citosol, al abrir los canales electrosensibles de este catión. El calcio se une a una proteína - la calmodulina - la que activada interactúa con otras proteínas como la protein kinasa C, que a su vez activa el citoesqueleto promoviendo la síntesis de miosina para formar los cilios contráctiles.

Los agentes potenciadores como el glucagón, secretina, pancreozimina, el péptido inhibidor gástrico y la acetilcolina, estimulan la adenilciclase y así incrementan la concentración de AMP cíclico que a su vez activa protein kinasas AMP dependientes.

Los neurotransmisores: adrenalina, noradrenalina y somatostatina, que actúan como inhibidores, ejercen su efecto modulando el metabolismo del inositol en la membrana, generando diacyl glicerol, que regula la activación de las proteinkinases.

El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica. El parasimpático estimula la secreción de insulina y el simpático la inhibe. El efecto adrenérgico es complejo, pues la estimulación de los  $\alpha$  receptores inhibe la secreción, mientras la estimulación crónica de los  $\beta$  receptores la incrementa.<sup>22, 31, 48</sup>

Las entero hormonas (gastrina, colecistokinina y el péptido inhibidor gástrico) en concentraciones suprafisiológicas, también estimulan la secreción de insulina.

Posiblemente, por regulación parácrina el glucagón es un poderoso estimulante de la secreción de insulina, en cambio la somatostatina, la inhibe. La interregulación entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glicemia en un estrecho margen fisiológico. La célula  $\beta$  tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios de la concentración de glucosa, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional. En condiciones normales, si existe mayor demanda por una elevación mantenida de la glucosa, aumenta la sensibilidad a ella y luego es capaz de estimular la replicación de las células  $\beta$ . Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de la glicemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta incrementando la masa celular. Estos mecanismos garantizan un ajuste del sistema a diferentes cargas de glucosa y cualquier defecto resulta en un cambio de equilibrio y desorden metabólico.

La respuesta de la insulina a secretagogos es bifásica: una fase precoz y rápida que dura 10 minutos y otra más tardía, menos intensa y sostenida. La primera presumiblemente se debe a secreción de gránulos preformados y la segunda, a biosíntesis de novo. Se ha demostrado que esta respuesta bifásica es indispensable para obtener la homeostasis de la glucosa.

## **Circulación y Metabolización de la Insulina**

El páncreas secreta cantidades equimolares de insulina y péptido C. Entre un 10 al 15% de la insulina detectada por radioinmunoanálisis (RIA) corresponde a proinsulina . <sup>22, 31, 48</sup>

La concentración de insulina determinada por RIA en ayunas, es de 5 a 15 uU/ml y de 30 a 75 uU/ml en el período postprandial. El péptido C tiene una concentración periférica 10 veces superior.

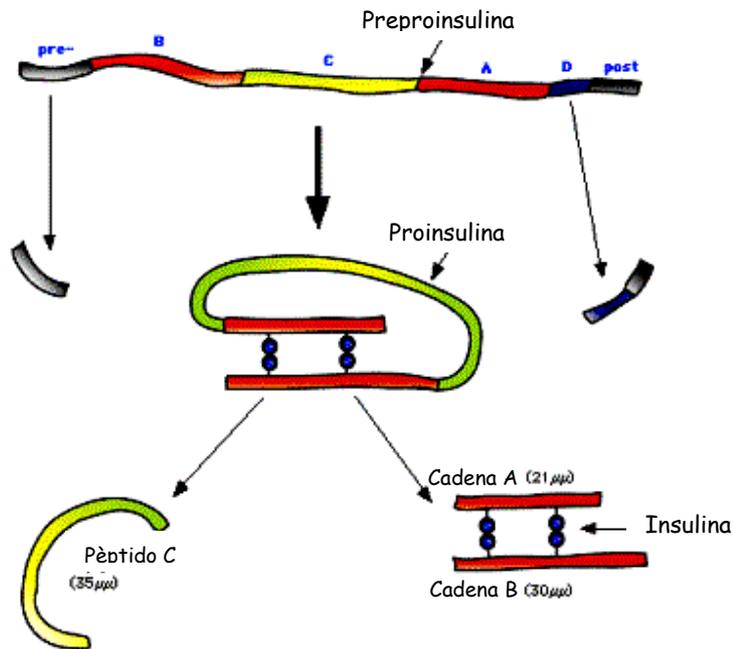
El péptido C tiene niveles en ayunas de 2 a 4 ng/ml y postprandial de 4 a 6 ng/ml. La medición de las concentraciones de péptido C en ayunas o post estímulo de glucagón, es una buena expresión de la síntesis y secreción de insulina, lo que se puede medir aún en los pacientes que reciben insulina exógenamente, ya que esta última no tiene reacción cruzada con el péptido C.

El tiempo de vida media de la insulina es de 4,8 y el de la proinsulina es de 17,5 minutos.

La degradación de la insulina se realiza en hígado y riñón, pero de preferencia a nivel hepático y la del péptido C y proinsulina a nivel renal. La insulina en un alto porcentaje es captada en su primer paso por el hígado, no así el péptido C.

El catabolismo se inicia con la ruptura de los puentes disulfuros por la acción de la *glutathion insulinttransferasa*, para luego iniciarse la proteólisis, liberando péptidos inactivos.

La actividad biológica de la proinsulina es del 10% de la insulina y el péptido C es totalmente inactivo. <sup>22, 31, 48</sup>



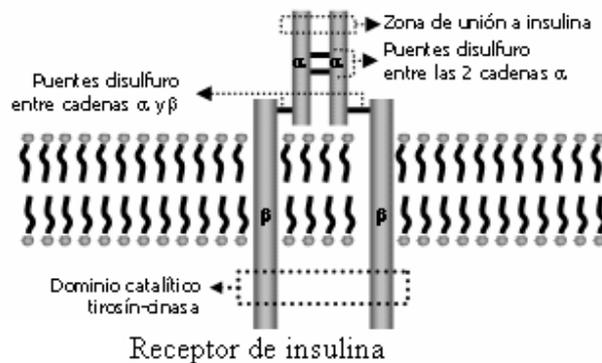
Conversión de insulina y liberación de Péptido C

## Receptores de Insulina

La acción biológica de la insulina se realiza fundamentalmente a través de su interacción con receptores específicos. Se reconocen unidades  $\alpha$ , responsables del reconocimiento de la molécula de insulina y unidades  $\beta$ , de ubicación al interior de la membrana, con la función de transmitir el mensaje a los efectores intracelulares. Los receptores son degradados y resintetizados continuamente, habiéndose identificado en la actualidad el gen responsable de su síntesis.

El número de receptores está contrarregulado en forma negativa por la concentración de la insulina y su afinidad se reduce por la acción de otras hormonas, entre las que destacan las catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, corticoides, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario.

Se ha podido establecer que el bioefecto máximo de la insulina se puede mantener aún con una concentración del 10% de receptores. <sup>22, 31, 48</sup>



## Efecto Post-receptor de la Insulina

Aún cuando no se conocen en forma exacta los efectos de la interacción entre receptor-insulina y los sistemas de transporte y enzimas efectoras, se postula como el mecanismo de acción más probable la autofosforilación de las unidades beta y activación de protein kinasas, las cuales tendrían el efecto de segundo mensajero.

Los segundos mensajeros, activan e inhiben la transcripción genética y la acción de enzimas involucradas en el metabolismo de sustratos, inducen translocación de proteínas, estimulan la síntesis de proteínas y el transporte de glucosa, de aminoácidos y de iones.

Así por ejemplo, la insulina activa el transporte de glucosa a través de la membrana de las células del tejido adiposo y muscular. Se ha identificado un transportador ubicado en el interior de la célula denominado Glut 4, cuya síntesis y translocación hacia la membrana es insulino-dependiente. El

transportador Glut 4 es también glucosa dependiente, presentando una contrarregulación negativa con los niveles de glucosa circulante.<sup>22, 31, 48</sup>

La insulina incrementa la acción de la *glucokinasa* hepática estimulando la transcripción genética de la enzima y activa directamente a la *dehidrogenasa pirúvica*, la *acetil CoA carboxilasa* y la *glicógeno sintetasa*. Por otro lado, inhibe en forma directa a la lipasa intracelular y a las fosforilasas, responsables de la movilización de sustratos endógenos.<sup>22, 31, 48</sup>

## **Resistencia a la Insulina**

Para entender mejor la fisiopatología del Síndrome Metabólico debemos conocer que la resistencia a la insulina se traduce en metabolismo alterado del transporte de la glucosa al interior de la célula, así como del metabolismo de la misma a nivel intracelular, en particular en lo concerniente a la fosforilación de la glucosa. Esta alteración está íntimamente relacionada con desregulación del metabolismo intracelular de los ácidos grasos, ya que estos son capaces de inducir resistencia a la insulina mediante la activación de la cascada de la serinacinasas. Esta última reacción induce disminución de la fosforilación de la tirosina del sustrato-1, lo cual es un paso determinante en el transporte de glucosa mediado por insulina a nivel muscular.<sup>1, 6, 8, 11, 36</sup>

## **Mecanismos celulares de la resistencia a la insulina**

La insulina se une a su receptor en la superficie de los tejidos dependientes de la misma. Una vez activado el receptor, se generan segundos mensajeros y se inicia entonces una serie de eventos de fosforilaciones y desfosforilaciones en cascada que resultan eventualmente en la estimulación de la glucosa a nivel intracelular. El primer paso en el metabolismo de la glucosa involucra la activación del sistema de transportadores de glucosa, lo

cual induce el flujo de la misma al interior de las células, fundamentalmente las células musculares. Todas las enzimas que actúan sobre el metabolismo de la glucosa al interior de la célula son independientes de insulina.

El receptor de insulina está compuesto por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ .

La subunidad  $\alpha$  esta completamente extracelular y contiene el dominio de fijación a la insulina. La subunidad  $\beta$  tiene un dominio extracelular, uno transcelular y uno intracelular que expresa la actividad de cinasa inducida por insulina que modifican sus propios residuos de tirosina. En seguida ocurre la fosforilación de los sustratos IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4, Shc, Cbl, Gab-1, p60doc y APS. En el músculo el IRS-1 es la proteína promotora con el receptor de tirosinacinas de la insulina y se induce entonces fosforilación de la tirosina en regiones con secuencias de aminoácidos (YYYM o YMXM) que cuando son fosforilados funcionan como un sitio de reconocimiento para proteínas que contienen dominios Src. Mutaciones de estas tirosinas específicas deterioran de manera importante la capacidad de la insulina para inducir a la síntesis de glucógeno y de ADN, estableciendo así el papel predominante del IRS-1 en la vía de señalización de la insulina.

A nivel hepático el IRS-2 funciona como una proteína promotora la cual es fosforilada a nivel de una tirosina y media los efectos de la insulina sobre la producción hepática de la glucosa, la gluconeogénesis y la formación de glucógeno.

A nivel muscular la fosforilación de los residuos de tirosina sobre el IRS-1 media la asociación con el dominio SH2 de la subunidad reguladora de la PI-3 cinasa, lo cual induce activación de esta última enzima. La PI-3 cinasa es una enzima heterodimérica compuesta por una subunidad reguladora de p85-kd y una subunidad catalítica p110-kd; esta última cataliza la fosforilación 3' del PI, PI-4 fosfato y PI-4,5 difosfato, que resulta en la estimulación del transporte de glucosa.

La activación del PI-3 cinasa por el IRS-1 fosforilado induce activación de la glucógeno sintetasa mediante la vía de activación de la proteinacinas B (PKB)/Akt y subsecuente inhibición de la glucógeno sintetasa cinasa 3 y activación de la proteína fosfatasa 1 (PP1). Los inhibidores de la IP-3 cinasa alteran el transporte de glucosa interfiriendo con la translocación de los transportadores de GLUT-4 desde su localización intracelular y bloquean además la activación de la glucógeno sintetasa y la expresión de hexocinasa (HK) II. Otras proteínas con dominio SH2, incluyen la proteína de adaptación Grb2 y Shc, también interactúan con el IRS-1 y se fosforilan una vez que se exponen a la insulina. Las proteínas Grb-2 y Shc favorecen la unión IRS-1/IRS-2 a la proteína mitogénica activada (MAP) que es indispensable para la síntesis de factores de transcripción. Una vez que se da la interacción entre IRS-1/IRS-2 y Grb2 y Shc, se activa la proteína Ras, lo cual a su vez activa Raf, MEK y ERK. El ERK activado es translocado al núcleo de la célula donde se cataliza la fosforilación de los factores de transcripción que promueven el crecimiento, proliferación y diferenciación celular.

El bloqueo de la vía de activación de MAP bloquea la estimulación del crecimiento celular mediado por insulina, pero sin efectos en las acciones metabólicas de esta hormona.

En condiciones anabólicas, la insulina estimula la síntesis del glucógeno, induciendo de manera simultánea a la glucógeno sintetasa e inhibiendo la glicógeno fosforilasa. Este efecto la insulina es mediado por la vía de la PI-3 cinasa, la cual inactiva a las cinasas como la glucógeno sintetasa, y activa a las fosfatasas, particularmente a la PP1, la cual se cree es la principal enzima que regula el metabolismo del glucógeno. A nivel músculo esquelético la PP1 se asocia a una subunidad reguladora de unión al glucógeno, induciendo desfosforilación y activación de la glucógeno sintetasa. La PP1 también fosforila a la glucógeno fosforilasa y la inactiva.

La hiperinsulinemia fisiológica incrementa la fosforilación del receptor de insulina, así como del IRS-1 en pacientes delgados hasta en 150 a 200% con respecto de valores basales. En sujetos obesos no diabéticos la capacidad de la insulina para activar el IRS-1 y la PI-3 cinasa en tejido muscular está disminuida, mientras que en pacientes con DMT2 la insulina no muestra efecto estimulador significativo en el receptor de insulina ni en el IRS-1. La asociación de la proteína p85 y de la actividad de la PI-3 cinasa con el IRS-1 está comprometida de manera muy importante en pacientes obesos no diabéticos y en sujetos con DMT2 comparados con sujetos sanos delgados.

El estímulo de la insulina es incapaz de incrementar la asociación de p85 con el IRS-2 en el músculo, lo cual refleja que la DMT2 se caracteriza por un defecto combinado en la función tanto del IRS-1 como del IRS-2.

El defecto de la asociación de la subunidad reguladora p85 de la PI-3 cinasa con el IRS-1 está íntimamente relacionado con el defecto de la actividad de la glucógeno sintetasa en el músculo y también con la disponibilidad de glucosa estimulada por insulina.

En presencia de resistencia a la insulina existe un marcado deterioro de la activación de la vía de señalización de la PI-3 cinasa; sin embargo, se mantiene la capacidad de la insulina para estimular la vía MAP cinasa, la cual está íntimamente relacionada con el desarrollo de aterosclerosis.

El factor ERKs fosforila al sustrato IRS-1 en los residuos de serina, lo cual junto con la fosforilación del mismo receptor de insulina se han relacionado con la desensibilización de la señalización. La activación persistente de ERK aunado a una actividad deficiente del IRS-1 induce aún más deterioro de la sensibilidad a la insulina. De tal forma, se demuestra que los sujetos con DMT2 y los obesos tienen una actividad inadecuadamente elevada de la vía

de la MAP cinasa. Podría decirse que la resistencia a la insulina mediada por la vía de la PI-3 cinasa con el incremento compensatorio de hipersecreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, induce una estimulación excesiva de la vía de la MAP cinasa a nivel de tejido vascular. Esto puede resultar en proliferación de las células del músculo liso vascular, incremento en la formación de colágena, y aumento en la síntesis de factores de crecimiento y citocinas proinflamatorias, lo cual explica en parte la tasa acelerada de formación de aterosclerosis en pacientes con resistencia a la insulina y con DMT2. <sup>10, 11, 21, 23, 28, 36, 39</sup>

## ***FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO***

La asociación entre Obesidad – Síndrome Metabólico está bien demostrada. Numerosos estudios han demostrado que la incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 se incrementa en forma proporcional al grado de obesidad.

Esta relación entre Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2 está dada principalmente por la presencia de resistencia a la insulina.

También está bien demostrado como la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina afectan al músculo, al hígado y a los adipocitos.

Actualmente se sabe que el tejido adiposo sintetiza y secreta una gran cantidad de péptidos denominados adipocinas, que tienen efectos locales (paracrinos y autocrinos), así como a distancia (endocrinos). Asimismo, los adipocitos expresan una gran cantidad de receptores que les permite, además de contener los principales mecanismos de gasto de energía, contener también los mecanismos necesarios para establecer comunicación con otros tejidos que participan también de forma importante en la homeostasis de energía y los mecanismos de regulación del apetito.

Estas funciones importantes del tejido adiposo cobran aún mayor importancia cuando observamos las consecuencias metabólicas del exceso o la disminución del mismo. El exceso de tejido adiposo, es decir la obesidad, principalmente la grasa del compartimento visceral, es la que se relaciona con resistencia a la insulina, dislipidemia y alteración en la tolerancia a la glucosa. Curiosamente la deficiencia de tejido adiposo, es decir, la lipodistrofia, también se asocia a una variedad de eventos relacionados con el Síndrome Metabólico tanto en roedores como en humanos.

En estudios realizados, en los modelos animales de obesidad los macrófagos derivados de la médula ósea parecen invadir la grasa en respuesta a señales

aún no bien conocidas, tendiendo a agregarse y formar células gigantes características del trastorno inflamatorio crónico, sugiriendo que el tejido adiposo es un sitio de inflamación activa, lo cual es mucho más evidente en el tejido graso visceral.

La invasión de los macrófagos al tejido graso y la expresión genética relacionada con la inflamación en tejido graso, pueden ser eventos centinelas que preceden al desarrollo de resistencia a la insulina.

Los depósitos de grasa visceral producen excesivas cantidades de ácidos grasos libres, adipocitos y citocinas, los cuales pueden inducir resistencia a la insulina. La interacción entre el tejido adiposo y el sistema inmune podría deberse a que comparten el mismo origen embriológico, el mesodermo.

Los pre-adipocitos son fagocitos potentes que semejan a los macrófagos en morfología y en patrón de expresión genética, sin embargo, las señales que atraen a los macrófagos al tejido adiposo y los mecanismos por los cuales el tejido adiposo y los macrófagos se comunican, no están claros. Se ha visto que las células grasas inmaduras pueden transdiferenciarse en macrófagos.

Es posible que el Síndrome Metabólico sea causado por una respuesta inflamatoria mal encaminada, o tal vez por una respuesta inflamatoria dentro del tejido adiposo que presenta mala adaptación a la estimulación crónica, tornándose en una respuesta patológica.

Existe evidencia que asocia a la inflamación crónica con la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis. Considerando que proteínas como la adiposina y las proteínas estimulantes de la acetilación son expresadas de forma muy importante por el tejido adiposo y son componentes iniciales de la vía alterna del complemento y que los adipocitos pierden los componentes finales de la misma vía y por lo tanto no sufren lisis

sino que por el contrario, estas proteínas incrementan el depósito de grasa dentro de los adipocitos por aumento en la captación de glucosa y depósito de triglicéridos, no es difícil considerar que adipocitos disfuncionales puedan ser el punto de unión entre obesidad y complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (CPR), ácido siálico, fibrinógeno, factores del complemento, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y amiloide A se encuentran elevados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con enfermedad coronaria, de tal forma que la PCR ultrasensible es un importante predictor del proceso inflamatorio aterosclerótico.

Por otro lado, también se sabe que muchos reactantes de fase aguda son a su vez estimulados por adipocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), interleucinas y leptina, que se encuentran incrementadas en la obesidad y en presencia de la insulina. De tal manera que la leptina incrementa la función de los macrófagos y es necesaria para una adecuada función inmunológica. Asimismo otras adipocinas como resistina (FIZZ3), adiponectina y PAI-1 han mostrado estar implicadas en el proceso inflamatorio.

Los mecanismos por los cuales el proceso inflamatorio crónico produce resistencia a la insulina en tejidos como el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el músculo liso vascular aún no son claros; sin embargo, se ha observado, por ejemplo, que altas dosis de salicilatos pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. Existe evidencia en modelos animales de alteración en las cadenas de fosforilación en la vía de señalización de la insulina. Se ha demostrado que la cinasa I $\kappa$ - $\beta$  induce resistencia a la insulina por

fosforilación de la serina del sustrato-1 del receptor de insulina (ISR-1), con la consecuente inhibición de la cascada de señalización de la insulina.

Además las cantidades de grasa corporal, el patrón de distribución de la misma juega un papel fundamental para el desarrollo de resistencia a la insulina, de tal manera que los individuos con distribución androide de la grasa presentan con mayor frecuencia resistencia a la insulina y Síndrome Metabólico.

Estudios realizados con resonancia magnética y tomografía computarizada han demostrado que el incremento de la grasa corporal visceral se relaciona directamente con la presencia de la resistencia a la insulina, lo cual se ha atribuido a una mayor actividad lipolítica de las células grasas viscerales, con mayor liberación de ácidos grasos libres a la circulación portal y a la circulación sistémica, así como a una mayor producción, en las células grasas viscerales, de adipocinas proinflamatorias (interleucina 6 IL-6, FNT- $\alpha$ , PAI-1, etc.) y disminución de adipocinas sensibilizadoras de insulina como adiponectina.

Se ha demostrado también que el depósito de grasa en órganos específicos es un importante predictor de resistencia a la insulina en hígado y músculo. Este fenómeno se ha tratado de explicar a través de la teoría de sobreflujo, la cual establece que una vez sobrepasada la capacidad de los adipocitos para acumular triglicéridos, se presenta un sobreflujo de grasa hacia otros tejidos (hígado y músculo) en donde los metabolitos intracelulares de los triglicéridos interfieren con los mecanismos de transporte y señalización de la insulina.

Recientemente se ha especulado también sobre la posibilidad de que este sobreflujo de triglicéridos afecte también al tejido pancreático y esté asociado a la disfunción de la célula  $\beta$  en la diabetes mellitus tipo 2. La elevación de los ácidos grasos en el interior de la célula  $\beta$  conduce a un incremento en

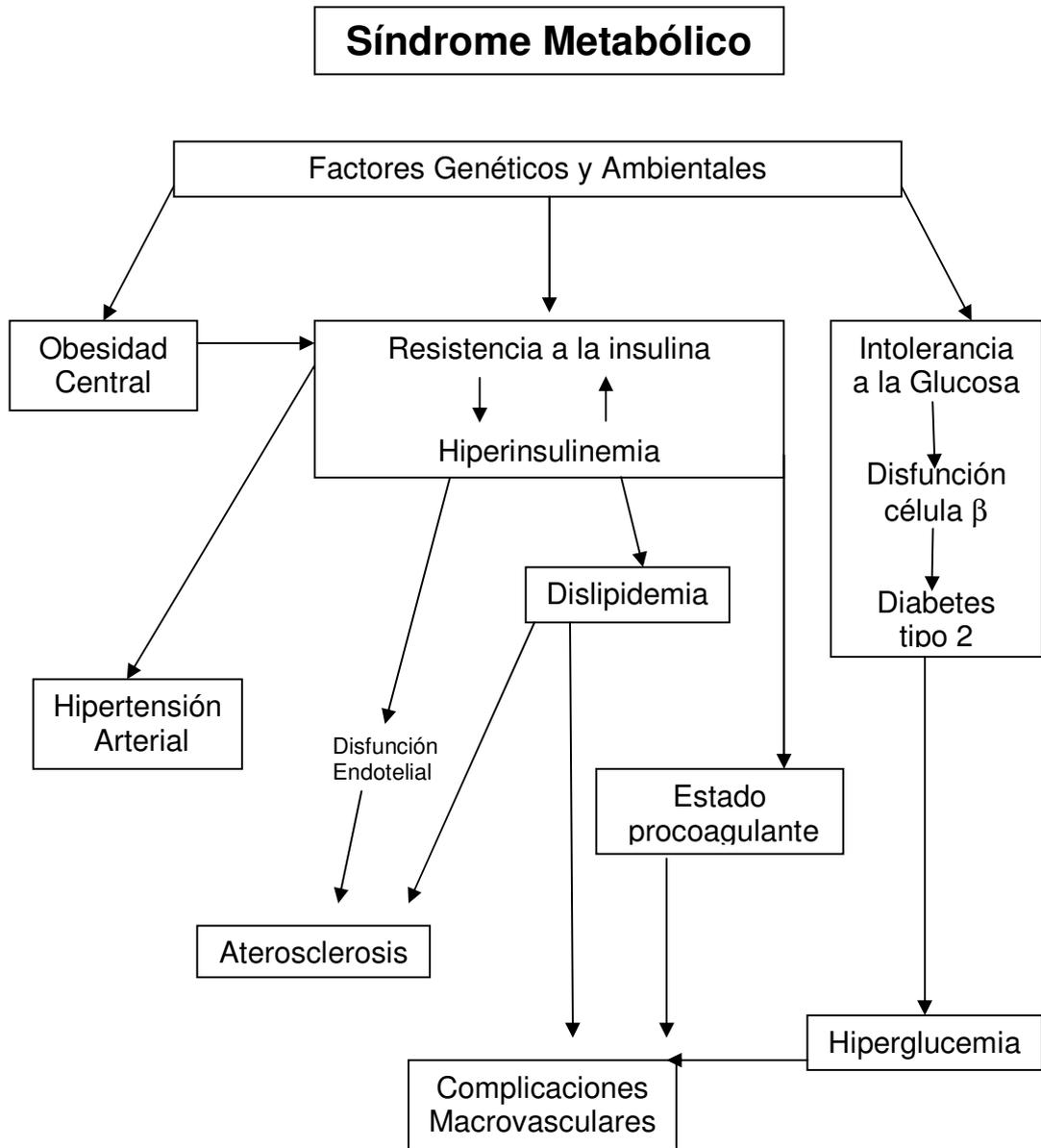
ceramidas, estimulación de la sintetasa inducible de óxido nítrico y en consecuencia elevación de citocinas inflamatorias que favorecen apoptosis de las células  $\beta$ .

Esta serie de eventos se ha demostrado en modelos de roedores obesos y diabéticos. Debido a estas observaciones muchos autores han empezado a considerar el trastorno en el tejido adiposo como el trastorno primario en la diabetes mellitus tipo 2.

En la actualidad aún no está demostrado si esta serie de eventos ocurren en el páncreas humano; sin embargo, lo que si está claro es que la elevación crónica de los ácidos grasos plasmáticos altera la secreción de la insulina en la célula beta.

De tal forma que el tejido adiposo participa de manera importante en la coordinación de una gran gama de procesos biológicos que incluyen el metabolismo de la energía, algunas funciones neuroendócrinas y la función inmunológica.

Las proteínas identificadas, derivadas del tejido adiposo y que actúan en el proceso inflamatorio son: FNT- $\alpha$ , IL-6, IL-1, leptina, adiponectina, resistina, SAA3, glucoproteína ácida alfa-1, pentraxina 3, antagonista, del receptor de la IL-1 y factor inhibidor de la migración de macrófagos.<sup>10, 11, 16, 17, 20, 22, 25</sup>



Interrelación de los componentes del SM, resultando en un incremento del riesgo cardiovascular.<sup>4</sup>

Factores que participan en la fisiopatología de la resistencia a la insulina en los diferentes componentes del Síndrome Metabólico.<sup>4</sup>

<b>Factores Genéticos</b>	<b>Componente</b>	<b>Factores Ambientales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Receptor de Leptina.</li> <li>≥ Receptor del gen humano B-adrenergico.</li> <li>≥ Gen ahorrados.</li> <li>≥ Gen receptor PPAR.</li> <li>≥ Genes de Lipasa (LPL, HSL).</li> </ul>	Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Estilo de vida.</li> <li>≥ Dieta hipercalórica.</li> <li>≥ Inactividad física.</li> <li>≥ Aspectos psicológicos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Gen sintasa del óxido nítrico endotelial.</li> <li>≥ Genes de la ECA.</li> <li>≥ Genes de los Receptores de angiotensina.</li> </ul>	Hipertensión Arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Estilo de vida.</li> <li>≥ Consumo de sal.</li> <li>≥ Inactividad física.</li> <li>≥ Sedentarismo.</li> <li>≥ Obesidad.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Gen del IRS-1.</li> <li>≥ Gen glucógeno sintasa.</li> <li>≥ Receptor de glucógeno.</li> <li>≥ Gen GLUT 4</li> </ul>	Diabetes Mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Estilo de vida.</li> <li>≥ Dieta hipercalórica.</li> <li>≥ Inactividad física.</li> <li>≥ Sedentarismo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Gen apolipoproteína E.</li> <li>≥ Gen expresión de proteínas ligadoras de ácidos grasos.</li> <li>≥ Gen variante de la lipoproteinlipasa (ASn 291 SER).</li> <li>≥ Gen expresión Apo C III.</li> <li>≥ Gen Receptor PPAR.</li> </ul>	Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ Estilo de vida.</li> <li>≥ Dieta alta en grasa.</li> <li>≥ Inactividad física.</li> <li>≥ Sedentarismo.</li> </ul>

## **Leptina**

Es una citocina mediadora del balance energético que transmite información acerca de la depleción ó acumulación de grasa al cerebro. Durante el desayuno, los niveles de leptina en plasma disminuyen, mecanismos neurales en el hipotálamo causan incremento en el apetito y disminución del gasto de grasa corporal. Los individuos obesos parecen ser resistentes a los efectos hipotalámicos de la leptina y los mecanismos catabólicos diseñados para reducir el apetito y aumentar el gasto de energía no se activan y el exceso de peso corporal se mantiene.

Estudios realizados han demostrado que una dieta alta en lípidos conduce a resistencia a la leptina en las células hipotalámicas por inhibición de la fosforilación de la tirosina de sus receptores.

La concentración de leptina sérica se eleva en proporción directa a la Adiposidad corporal y es aún mayor en individuos con Síndrome Metabólico. En sujetos obesos el incremento de la leptina puede activar el sistema inmune y favorecer el predominio de la población celular proinflamatoria Th1. estas propiedades inmunomoduladoras del incremento de la leptina pueden ser benéficas en la infección aguda, pero crónicamente este cambio proinflamatorio puede ser deletéreo.

La elevación crónica de la leptina predispone a la progresión de la aterosclerosis.<sup>6, 9, 30</sup>

## **Interleucina 6**

Es una citocina que se produce dentro del tejido adiposo tanto en los adipocitos como en los macrófagos. El tejido graso es responsable de 30% de la IL-6 circulante y su concentración está relacionada directamente con el

porcentaje de grasa corporal y con la resistencia a la insulina. La IL-6 es una citocina con efectos hormonales sobre muchos tejidos y los efectos sobre el hígado, médula ósea y endotelio son tal vez los que más contribuyen al efecto metabólico de la obesidad.

La producción de la Proteína C Reactiva (PCR) está gobernada por la IL-6 circulante, siendo la PCR un reactante de fase aguda muy importante, lo que explica la gran contribución de la IL-6 en el trastorno crónico inflamatorio sistémico asociado al Síndrome Metabólico. La IL-6 incrementa también la producción de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno. Por otro lado, las células endoteliales y del músculo liso vascular son blanco de la acción de la IL-6, que promueve el incremento de la expresión de moléculas de adhesión y activación de mecanismos locales de renina-angiotensina; ambas modificaciones favorecen el daño e inflamación de la pared vascular.

Por otro lado, la IL-6 ha sido implicada en la inducción de resistencia a la insulina por inhibición de la síntesis de GLUT-4.

La IL-6 es una citocina endocrina considerada mediador de señales proinflamatorias del tejido adiposo.<sup>6, 9, 30</sup>

## **Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$**

Es una citocina proinflamatoria implicada en la patogenia del choque séptico, enfermedad inflamatoria autoinmune, etc. Su producción se lleva a cabo casi totalmente en macrófagos y tejido adiposo y se incrementa en individuos obesos. Dentro del tejido adiposo, el FNT- $\alpha$  causa resistencia a la insulina a través de la inactivación de la fosforilación de la serina de ambos: el receptor de insulina y el IRS-1, resultando es una disminución de la activación del segundo mensajero, fosfoinositol-3 cinasa.

Este deterioro de la activación del receptor de insulina y del IRS-1 se ha demostrado en el músculo esquelético.

Un segundo mecanismo por el que el FNT- $\alpha$  contribuye a la resistencia a la insulina es a través de la elevación en plasma de los niveles de ácidos grasos circulantes, al inducir la lipólisis y estimulación de la lipogénesis hepática.

Un tercer mecanismo recién descrito es la reducción de la producción de adiponectina, mediador crucial de la sensibilidad a la insulina.<sup>6,9</sup>

## **Adiponectina**

Es una proteína derivada exclusivamente del adipocito, expresada inversamente al total de grasa corporal y juega un papel importante en la medición de la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus relacionada con la obesidad.

Se ha aislado el gen que codifica esta proteína, como gen Apm1 mapeado en el cromosoma 3 (3q27).

La adiponectina tiene importantes funciones endocrinas que incluyen mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina y niveles lipídicos; tiene propiedades antiinflamatorias al inhibir la activación de los macrófagos y la acción del FNT- $\alpha$ ; estimula el metabolismo lipídico, resultando en la reducción de los niveles de ácidos grasos y triglicéridos en el plasma, así como la disminución de grasas en el hígado y el músculo esquelético.

Los niveles de adiponectina circulante están positivamente correlacionados con sensibilidad a la insulina. La aparente disminución de los niveles de adiponectina en el plasma con el incremento de la obesidad, parece estar relacionada a presencia de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina en sujetos adultos y niños obesos. Ambas, obesidad y diabetes mellitus tipo 2,

están asociadas a la disminución de la expresión del RNAm de la adiponectina en el tejido adiposo humano.<sup>6, 15, 26</sup>

## **Proteína C reactiva**

Es un reactante de la fase aguda, miembro de la familia de las pentraxinas que atacan la membrana plasmática de células dañadas causando muerte celular a través de la activación de la cascada del complemento. Muchos datos epidemiológicos conectan la PCR a eventos coronarios, enfermedad aterosclerótica y progresión a diabetes mellitus tipo 2. Es uno de los mayores marcadores de riesgo metabólico y puede participar directamente en los eventos que conducen a lesiones de las paredes vasculares arteriales.

La producción de PCR por el hígado es gobernada por la IL-6 circulante.

Es así que la fisiología del Síndrome Metabólico no puede ser explicada sólo por resistencia a la insulina, también se evidencia activación de un sistema inflamatorio asociado a la obesidad visceral.<sup>6, 19, 29</sup>

## ***COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA.***

Como se ha mencionado, la obesidad juega un papel central en el desarrollo del Síndrome Metabólico, cuyo fenotipo clínico, resistencia a la insulina, obesidad central, dislipidemia e hipertensión arterial constituyen un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Si estos eventos cardiovasculares se manifiestan especialmente en la vida adulta, el proceso aterosclerótico debió iniciar en la infancia y está relacionado directamente con la presencia de obesidad y los demás componentes del Síndrome Metabólico.

Conviene diferenciar el concepto fisiopatológico de resistencia a la insulina del de las diferentes enfermedades que se acompañan de esta alteración y del síndrome metabólico.

El Síndrome Metabólico es un concepto clínico, en tanto que el de resistencia a la insulina es un concepto bioquímico-molecular que traduce una menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco, existiendo varias causas atribuibles a la misma hormona o al comportamiento de su receptor o receptores específicos. El diagnóstico de resistencia a la insulina requiere, entonces, de estudios especializados como la pinza euglucémica, índice glucosa/insulina en ayuno, modelo mínimo o tolerancia a la insulina.<sup>7, 20, 23, 36, 38</sup>

Existe resistencia a la insulina cuando los efectos biológicos de la hormona se manifiestan con menor magnitud. Este defecto fisiopatológico existe en varias enfermedades como:

- Síndrome metabólico
- Síndrome X microvascular
- Síndrome de ovarios poliquísticos
  - Hipertensión arterial
    - Embarazo
    - Obesidad central
- Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2
  - Hiperkortisolismo
  - Cirrosis hepática.
- Insuficiencia renal aguda
  - Diabetes lipoatrófica
- Síndrome de Rabson-Mendenhall

Por su parte, el Síndrome Metabólico debe concebirse como una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Aunque su historia natural no se conoce perfectamente aún, se considera que un cierto genotipo confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores ambientales (ingestión de grasas en la dieta, consumo de alcohol, estrés, tabaquismo, sedentarismo) para que se desarrolle resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, generándose una respuesta inflamatoria endotelial. Una susceptibilidad genética adicional propicia que este trastorno se exprese como enfermedades diversas: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y obesidad, entre otras; que, a su vez, condicionan más afectación endotelial la cual, finalmente, acelera y agrava la

aterosclerosis, favoreciendo la presencia temprana de complicaciones cardiovasculares.

La hiperinsulinemia relacionada a este síndrome debe concebirse como la producción anormalmente elevada de insulina ante una cantidad determinada de glucosa. La hiperinsulinemia es, de hecho, la forma indirecta más común con la que se sospecha la existencia de resistencia a la insulina.<sup>7, 20, 23, 36, 38</sup>

## **Obesidad y Resistencia a la Insulina**

Esta relación no está simplemente dada por el grado de obesidad, sino que parece ser directamente dependiente de la distribución de la grasa corporal, evidenciándose también que el Síndrome Metabólico es más frecuente en niños, adolescentes y adultos con mayor grado de obesidad central.

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como responsables del riesgo vascular y del exceso de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, esto es especialmente verdadero en presencia de un incremento en la distribución visceral (central) de la grasa, componente clave de la insulinorresistencia.



Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la relación entre ambas:

- Estudios del genoma han encontrado *locus* de susceptibilidad para DMT2 y Síndrome Metabólico en el cromosoma 3q27 donde se ha localizado el gen para adiponectina (hormona derivada de adipocitos que parece proteger de IR). Cambios silentes de T-G en gen adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

- El tejido adiposo expresa un número de reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias a niveles elevados: amiloide sérico A3, Alfa 1-acidglicoprotein, PAI - 1, que serían responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM.

- Adipocitos segregan productos biológicos como: leptina, TNF - alfa y ácidos grasos libres que modulan procesos como secreción, acción de la insulina y peso corporal con lo que pueden contribuir a la IR.

- Adipocitos viscerales producen PAI -1 que contribuye a disminuir la fibrinólisis con elevado riesgo de aterotrombosis. <sup>1, 3, 4, 5, 16, 21, 23, 24</sup>



## **Hipertensión Arterial y Resistencia a la Insulina**

No se conoce con exactitud la génesis de la HTA en la IR, la relación entre ambas es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se señalan la activación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotalamóhipofisario-adrenal con aumento del intercambio  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  y aumento en la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$ , la hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que aumenta potencialmente los niveles citosólicos de calcio. Hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) demostrada por ecocardiografía presentan cifras de insulina en ayunas significativamente superiores a los hipertensos sin HVI, lo cual demuestra que la IR es un determinante importante del índice de masa ventricular izquierda. La insulina *per se* es capaz de causar hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protooncógeno *cmyc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1).

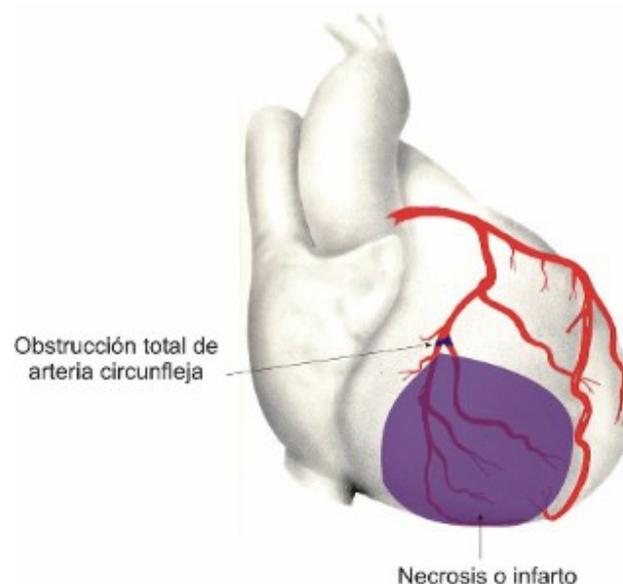
Estudios recientes indican el papel de la glucosa en el control de la tensión arterial. Se ha demostrado que eleva la Tensión Arterial en presencia de disfunción endotelial y que los valores de glucosa en el rango superior al normal se asocian con incremento en la mortalidad cardiovascular.<sup>3, 4, 31, 34, 37</sup>

## **Dislipidemia y Resistencia a la Insulina**

La dislipidemia del síndrome metabólico se caracteriza fundamentalmente por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina.

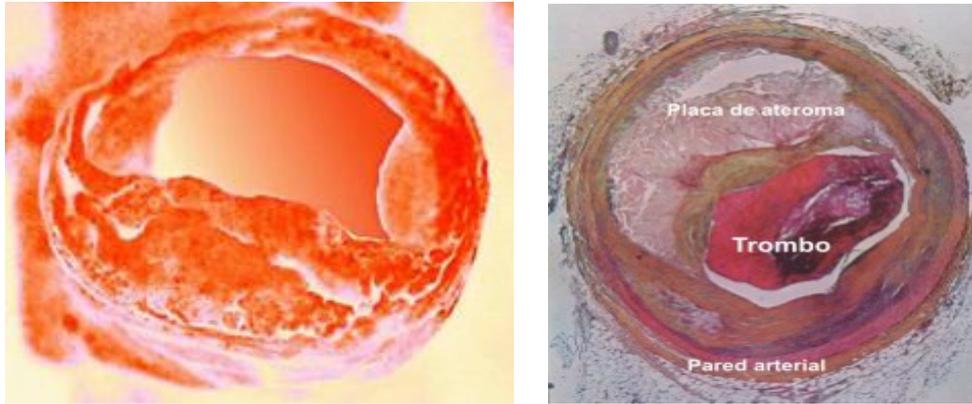
La Insulinorresistencia e hiperinsulinemia compensadora conducen a la sobreproducción de partículas VLDL. La deficiencia relativa de lipasa lipoproteínica, enzima sensible a la insulina, es parcialmente responsable de la disminución del aclaramiento de triglicéridos posprandiales y en ayunas y de la disminución en la producción de partículas HDL. El incremento de las LDL pequeñas y densas y la disminución de las partículas mayores son procesos consiguientes.

El predominio de las LDL pequeñas y densas caracteriza al denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (patrón B), el cual desempeña una función importante en el proceso aterosclerótico y ha emergido como importante factor de riesgo en la enfermedad arterial coronaria.



Entre las características bioquímicas que incrementan el potencial aterogénico de las LDL pequeñas y densas se señala el menor contenido en fosfolípidos y colesterol no esterificado en su superficie, el cual induce cambios en la conformación de apolipoproteína B-100 lo que conduce a la mayor afinidad de estas partículas por proteoglicanos arteriales; también se

señala su mayor facilidad para el transporte dentro del espacio subendotelial y mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica. <sup>3, 18, 23, 33</sup>



Vista de una arteria con presencia una placa de ateroma

## **Diabetes Mellitus tipo 2 y Resistencia a la Insulina**

En los estadios iniciales, la tolerancia a la glucosa es normal a pesar de la insulinoresistencia por la función compensadora de las células beta. Según progresa la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina con aumento en la producción hepática de glucosa y diabetes; paralelamente, la insulinoresistencia conduce a disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (hiperglucemia posprandial) y al aumento en la producción hepática de glucosa (hiperglucemia en ayunas).

La insulinoresistencia se considera la anomalía clave en la diabetes tipo 2 y a menudo precede a los hallazgos clínicos de la diabetes en 5 a 6 años,

resulta de gran utilidad la identificación temprana de sujetos en riesgo en sus etapas iniciales.

El Síndrome Metabólico incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes, se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en general y de enfermedad coronaria en particular, con incremento unas 5 veces en la frecuencia de mortalidad cardiovascular, se plantea que posiblemente exista una relación de enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, acción de la insulina, obesidad y nivel de regulación de genes.

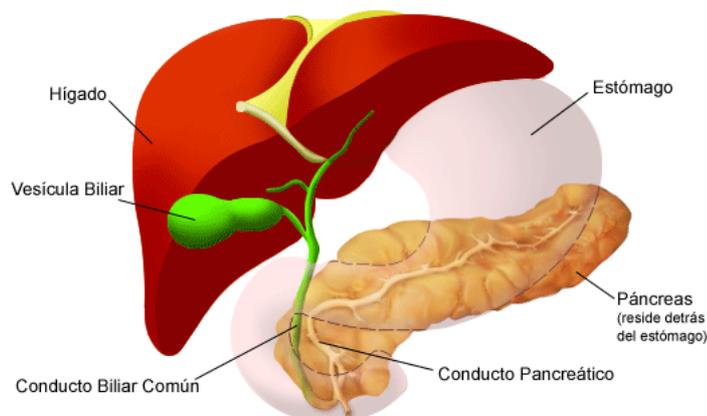
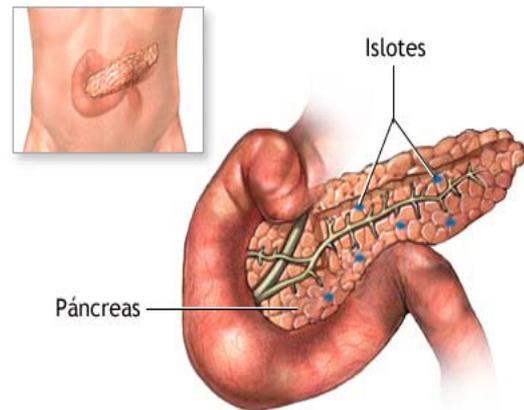
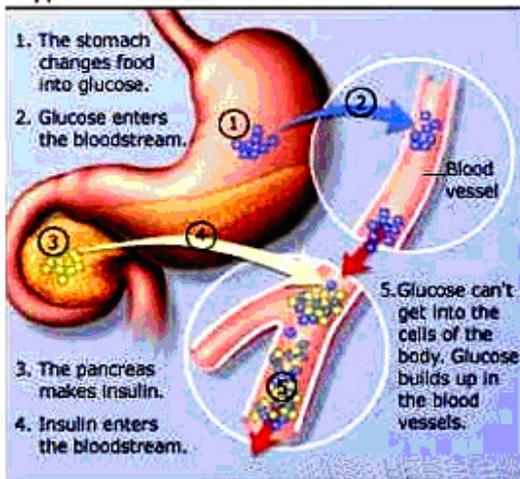
Los diabéticos con Síndrome Metabólico tienen mayor prevalencia de microalbuminuria ó macroalbuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin Síndrome Metabólico, se señala que aunque la hiperglucemia crónica se considera el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares de la diabetes, este riesgo está modificado por alguno de los componentes del Síndrome Metabólico.

La dislipidemia diabética comparte características comunes con la dislipidemia de la insulinoresistencia (aumento de los triglicéridos, preponderancia de LDL pequeñas y densas, disminución del colesterol - HDL y aumento de apolipoproteína B y VLDL-C) además se plantea que está precedida en muchos casos por la hiperinsulinemia resultante de insulinoresistencia.

La disfunción endotelial se considera estrechamente asociada con la resistencia a la insulina, desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Existen evidencias emergentes de que el deterioro en la vasodilatación dependiente de endotelio está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y aun en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del Síndrome Metabólico más

tarde en la vida. La elevación crónica de niveles sistémicos de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos con Síndrome Metabólico podría ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares en esta población. Por tanto, la resistencia a la insulina es la característica principal de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y ésta habitualmente precede al desarrollo clínico de la enfermedad por 10 a 20 años. La resistencia a la insulina es causada cuando se altera la capacidad de la insulina para inducir sus efectos sobre los órganos blanco, fundamentalmente el músculo. <sup>3, 4, 9, 19, 24, 34</sup>

### Type 2 Diabetes



## ***TRATAMIENTO POR ETAPAS DEL SÍNDROME METABÓLICO***

El abordaje del tratamiento del paciente con síndrome metabólico debe ser integral y el tipo de intervención podrá hacerse a nivel de la prevención primaria o secundaria dependiendo del estado evolutivo del paciente.

Es importante hacer notar que en cualquiera de los estadios de evolución el tratamiento nutricional debe tener objetivos precisos a corto y largo plazo, como lo son: mantener el peso ideal o razonable a largo plazo, restricción calórica en el caso de sobrepeso y obesidad, para reducir de peso, con un equilibrio en el aporte de macro y micro nutrientes en la composición de un plan alimentario.

La Asociación Americana de Diabetes expresa que como aspecto de prevención primaria el tratamiento de la resistencia a la insulina no está indicado, debido a que la relación de la resistencia a la insulina con la enfermedad macro-vascular puede ser indirecta y no causal y por ello no se tienen evidencias de que el tratamiento de la resistencia sea preventivo de esta complicación o de su mortalidad, sin embargo sí hay evidencias de que diversas medidas como la dieta hipocalórica, la reducción de peso y la actividad física disminuyen la resistencia a la insulina y con ello el riesgo para el desarrollo a futuro de los diferentes componentes que integran el Síndrome Metabólico, fundamentalmente de la diabetes tipo 2.

Es factible incluso intentar prever o retrasar por ejemplo la diabetes tipo 2 mediante el tratamiento farmacológico de la intolerancia a la glucosa. Se debe recordar que la intolerancia a la glucosa es manifestación de resistencia a la insulina.

Con respecto a la prevención secundaria, las evidencias señalan que la resistencia a la insulina está vinculada con las patologías que integran el Síndrome y con la morbilidad y mortalidad de la enfermedad aterosclerosa que suele ser su consecuencia. Por lo tanto, el tratamiento de la diabetes, de la hipertensión arterial, de la obesidad y de las dislipidemias, debe de tener en cuenta la participación de la resistencia en el Síndrome Metabólico y además de lograr las metas para el control de cada patología, evitar los fármacos que la aumenten. <sup>4, 12, 13</sup>

### **Medidas primarias de prevención de Síndrome Metabólico**

Las primeras medidas que se aceptarían como útiles serían las que modificaran los factores genéticos que lo originan, dado el desconocimiento de este desequilibrio se orienta la prevención hacia los participantes ambientales. Estos últimos factores son responsables en un 60–90% del síndrome.

Las medidas (entre ellas la educación) que promueven una alimentación sana, un peso deseable y un estilo de vida activo que incluya un programa permanente de ejercicio, han confirmado su eficacia a corto y mediano plazo, como se comprueba en el NHANES III, donde se informa de la disminución en la prevalencia de la obesidad y de la enfermedad arterial coronaria. Se ha encontrado en estudios epidemiológicos que los predictores de mayor importancia en todas las causas de mortalidad, incluyendo la tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, son los niveles de actividad física realizados como parte integral del modo de vida. Hombres y mujeres que tienen un mayor nivel de actividad son un 40% menos propensos a morir que los grupos menos activos. Diversos estudios de intervención, que evalúan los efectos de la dieta y el ejercicio han demostrado que una pérdida de peso del 5 al 10%, con un incremento de la actividad física gastando de 1,200 Kcal.-

semana, pueden ser suficientes para mantener un estado saludable en la población general, ya que disminuye el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular.

Una dieta con incremento de la ingesta de fibra soluble a 20 g/1,000 calorías y decremento de grasas a un 20% del total de calorías, sobre todo de las poli-insaturadas y limitando la ingesta de alimentos con alto índice glucémico es lo más recomendable.

El tipo de actividad física recomendada varía de acuerdo a la edad y a las características de cada individuo, por lo que se recomienda valorar al paciente, para determinar su riesgo y así poder indicar el tipo de ejercicio a realizar y su intensidad , siguiendo las recomendaciones generales y las medidas de seguridad que se deben tomar.

Los beneficios metabólicos y hemodinámicos que se logran con el mantenimiento de una actividad física. Como un aspecto importante es lo referente a la prevención primaria de la diabetes tipo 2, la cual puede hacerse a partir del hallazgo de intolerancia a la glucosa y de la glucosa de ayuno anormal.

La intolerancia a la glucosa es un estado inestable, puede regresar a la normalidad metabólica, mantenerse por años o progresar a diabetes. El grado de obesidad, las cifras de glucosa posprandial, la resistencia a la insulina y la confirmación de la alteración en su secreción indican un riesgo alto para esta progresión. Se ha estimado que del 2 al 14% (promedio 5%) de individuos con intolerancia a la glucosa progresan a diabetes tipo 2 cada año. Se ha demostrado que el tratamiento con modificación del estilo de vida, con una actividad física de 30 minutos, como mínimo 3 días por semana, aunque idealmente se prefieren 5, en conjunto con una dieta que favorezca

una pérdida de peso entre el 5 al 10% reduce la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2.

Se ha informado de algunos estudios que empleando medidas farmacológicas (sulfonilureas, acarbosa, metformina, orlistat, sibutramina) han modificado la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes.<sup>4, 13,</sup>

### **Prevención secundaria del Síndrome Metabólico**

Es importante tener un diagnóstico temprano del Síndrome Metabólico. La presencia de los factores predisponentes o de alguno de los integrantes del síndrome obliga a buscar la posible asociación con los otros componentes. El síndrome es heterogéneo y sus componentes pueden presentarse en el transcurso del tiempo. La metodología para cuantificar en forma práctica la resistencia a la insulina (útil sólo en las personas sin diabetes) permite también establecer un diagnóstico precoz. La prevención secundaria del Síndrome Metabólico es la del tratamiento de sus componentes.<sup>4, 13</sup>

### ***Con la Diabetes Mellitus tipo 2***

Las guías que orientan el tratamiento nutricional de la diabetes mellitus, los programas de ejercicio, las técnicas para apoyar los cambios necesarios en los estilos de vida, los programas de instrucción, educación del paciente y del círculo que lo ayuda, la organización de sistemas de atención efectiva, la metodología terapéutica a seguir, tal vez el tratamiento por etapas y por solución de problemas y las proposiciones de algoritmos de tratamiento dentro de la abundante información actual; constituyen las medidas iniciales en las que se trabaja para lograr el buen control metabólico.

Las medidas no farmacológicas (actividades deportivas y nutricionales) aunque ofrecen resultados, difícilmente logran el mejor control en forma duradera (10-15% de los casos) pero deben establecerse en todos los pacientes.

El tratamiento de la obesidad en forma específica, es necesario en un alto número de pacientes (65 a 80% de las personas con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad). Los individuos con índice de masa corporal  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>, pueden complementar su tratamiento con fármacos para la reducción del peso. Algunos agentes se pueden prescribir sólo por pocas semanas, el mazindol, la fentermina, el dietilpropión y el fenproporex pierden su efecto sobre el control del apetito en pocos meses. Otros medicamentos como el orlistat que bloquea en forma parcial la absorción de las grasas alimentarias y la sibutramina que actúa en especial sobre el apetito y el gasto energético han confirmado resultados a largo plazo y hay estudios incluso que logran disminuir la progresión de la intolerancia a la glucosa hacia diabetes.

La meta de control en diabetes debe ser, no obstante, el control de la glucosa pre y posprandial y no prolongar por tiempo innecesario otras medidas, ya que estudios como el UKPDS y otros, han demostrado que un control estricto de los niveles de glucosa pueden causar un retardo o incluso prevenir el desarrollo de las complicaciones en el paciente diabético. La selección del tratamiento farmacológico considera a los agentes orales para la mayoría de los casos. Todos los fármacos tienen sus limitaciones, algunos no logran cambio en la glucosa desde un principio, otros alcanzan la meta propuesta y la mantienen sólo por algunos años. En su caso se ha aceptado la necesidad de agregar un agente con mecanismo de acción complementaria (terapia combinada) y hasta un tercer medicamento o bien su combinación con insulina. Como población, las personas con diabetes tipo 2, necesitan de insulina en el 25% de los casos. <sup>4, 13, 14</sup>

Alimentación saludable más  
Ejercicio para pacientes con glucemia  
En ayunas > 200mg/dL

Sulfonilureas	Secretagogos	Inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose)	Biguanidas (metformina)	Glitazonas	Hipertensión arterial asociado	Dislipidemia
Usar dosis bajas  Aumenta la secreción de insulina	Indicado cuando hay aumento de glucosa poprandial  Corrige alteración fase rápida de secreción de insulina	Indicados en caso de hiperglucemia poprandial  Resistencia a la insulina  Puede administrarse a todas las edades (ancianos)	Indicados en caso de sobrepeso y dislipidemia  Resistencia a la insulina	Indicado en caso de Resistencia a la insulina	IECA Calcioantagonista Sistólica > 135-139 Diastólica > 85-89 mmHg	↑ LDL-c ↑ TG ↑ LDL-c y TG ↓ HDL-c  Estatinas Fibratos

Tratamiento del paciente con SM con DMT2.<sup>4</sup>

Se plantea la conveniencia de seleccionar entre los primeros agentes a los inhibidores de las alfa glucosidasas intestinales (acarbose, miglitol), a los sensibilizadores a la insulina (metformina, pioglitazona, rosiglitazona) y a los secretagogos de la primera fase de secreción de insulina (nateglinida, repaglinida). Se considera también la posibilidad de asociar desde etapas iniciales a 2 agentes con acción sobre resistencia a la insulina y sobre la glucemia posprandial (acarbose, nateglinida) y con ello lograr buen control y preservar la función de la célula beta del páncreas. Es de señalar que en el UKPDS, con la utilización de metformina en pacientes diabéticos con sobrepeso, se demostró reducción en las muertes relacionadas con diabetes y en las complicaciones macrovasculares.<sup>4, 13, 14</sup>

## **Con Hipertensión Arterial**

Al planear el tratamiento de un hipertenso, es fundamental considerar si la hipertensión se presenta como enfermedad única o como uno de los componentes del Síndrome Metabólico. En nuestro medio hemos encontrado una coexistencia claramente mayor, prácticamente el triple al correlacionar hipertensión con diabetes y obesidad y el doble con hipercolesterolemia y es por esto por lo que se debe buscar intencionadamente la presencia de cualquier otro componente del Síndrome Metabólico.

En el paciente con diabetes tipo 2, la coexistencia de hipertensión arterial representa un riesgo mayor para la aceleración de complicaciones micro y macrovasculares (hipertrofia ventricular izq, cardiopatía coronaria) y está fuertemente asociada con la mortalidad en el paciente diabético por lo que el tratamiento de estos pacientes debe ser intensivo para lograr una óptima presión arterial de 120/80 mmHg, única forma de disminuir esta morbilidad y mortalidad. <sup>4, 34, 37, 40</sup>

<b>Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial en personas con diabetes mellitus tipo 2. <sup>4</sup></b>
En los pacientes con DMT2 la intervención debe iniciarse con cifras de presión sistólica de 135-139 mmHg y diastólica de 85-89 mmHg.
Iniciar el tratamiento farmacológico junto con las medidas no farmacológicas en todo paciente con HTA (grado 1) y en pacientes con microalbuminuria.
La prescripción del medicamento debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas y metabólicas del paciente y las propiedades del fármaco. Se sugiere Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o IECA + calcio-antagonistas. Esta combinación es muy eficaz cuando se asocia proteinuria. De acuerdo a valoración individual, en caso de no control, valorar, sustituir o agregar otro antihipertensivo.
Incrementar actividad física aeróbica (30-45 min.), 5 días a la semana.
Bajar de peso, reducir ingesta de sodio a 2.4 g/día. Mantener ingesta adecuada de K (90 mmol/día), calcio y magnesio.
Dejar de fumar
Disminuir ingesta de grasa saturada y colesterol.

## **Modificación del estilo de vida**

Las medidas que consideramos preventivas de la resistencia a la insulina, prácticamente son las mismas que se consideran para la prevención y tratamiento inicial de la hipertensión arterial, entre las que destaca la actividad física sistemática, la dieta rica en fibras, baja en sodio y grasas saturadas, con pocos carbohidratos simples, evitar o corregir el sobrepeso, disminuir el consumo de bebidas alcohólicas y suprimir el tabaquismo.

El ejercicio reduce la presión arterial a través de la disminución del tono simpático, con reducción de la concentración de norepinefrina plasmática, disminución de la sensibilidad de los adrenerreceptores, aumento de la sensibilidad de los barorreceptores aórticos, así como por la mejoría de la función endotelial por aumento de liberación de óxido nítrico, y también por el aumento de la síntesis de péptidos natriuréticos auriculares.<sup>4, 34, 37, 40</sup>

## ***Con Dislipidemias***

Los pacientes con síndrome metabólico, se requiere de una terapia agresiva, para lograr niveles óptimos de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y de triglicéridos para disminuir el riesgo de enfermedad coronaria. Es importante mencionar que para iniciar la terapéutica específica para lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y triglicéridos, es necesario considerar que se debe tener un óptimo o mejor control de la glucemia en el caso de que el paciente sea diabético.

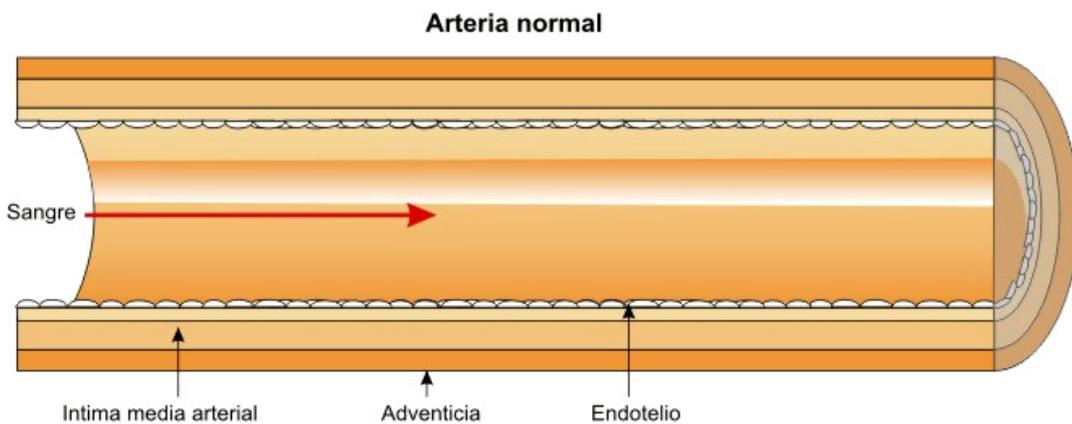
Cuando el tratamiento con modificación del estilo de vida no es suficiente, está indicado iniciar tratamiento farmacológico.

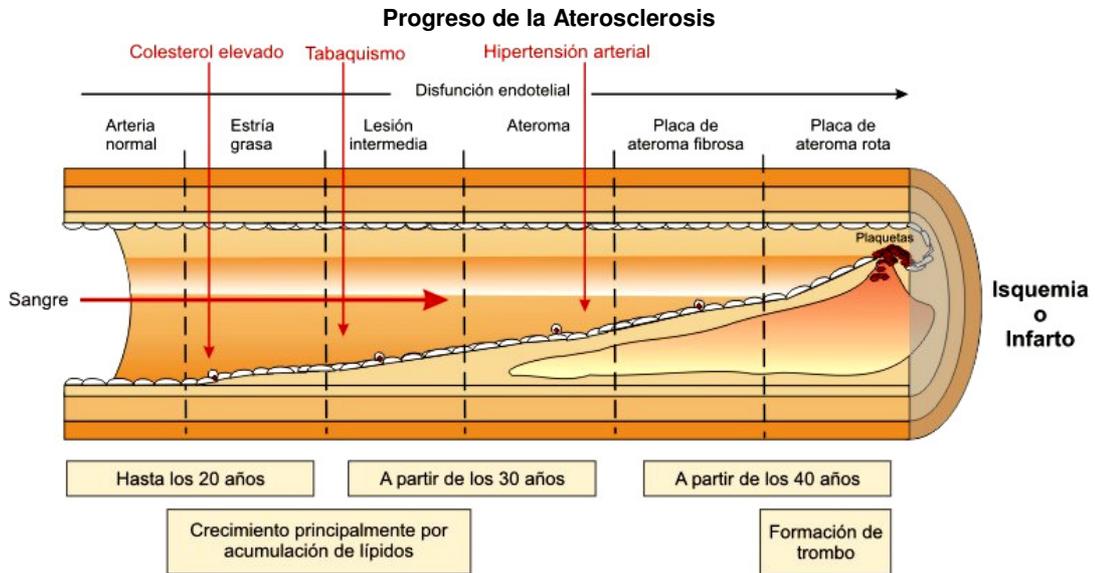
Las estatinas y los fibratos son los medicamentos más utilizados.

#### Fármacos útiles en Dislipidemia <sup>4</sup>

Estatinas (vigilar aumento de enzimas hepáticas)	LDL disminuye 18-55% HDL aumenta 5 - 15% TG disminuye 7 - 30%
Fibratos (vigilar dispepsia, miopatía)	LDL disminuye 5 -20% HDL aumenta 10 – 20% TG disminuye 20 – 50%

Estudios clínicos en población no diabética han demostrado que el tratamiento de este patrón de dislipidemia (HDL-C bajo, LDL-C y triglicéridos elevados) es efectivo para reducir el riesgo cardiovascular, pero ninguno de estos estudios es del tamaño adecuado para proveer respuestas definitivas para pacientes diabéticos. Sólo en el estudio escandinavo con simvastatina se demostró reducción de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos. <sup>4, 18</sup>





En un estudio con fenofibrato también se demostró reducción en la progresión angiográfica de la enfermedad arterial coronaria en los pacientes con hipertrigliceridemia y diabetes tipo 2.

En este tipo de dislipidemia según la valoración individual de cada paciente se puede iniciar con una estatina y asociar un fibrato en caso de no obtener los niveles óptimos requeridos . <sup>4, 18</sup>

**Tratamiento SM, dislipidemia LDL. <sup>4</sup>**

	NIVEL OBJETIVO	PROMOVER ESTILO DE VIDA SALUDABLE	TX. FARMACOLOGICO
Enfermedad cardiovascular.	< =100	101-129	>130
2 ó más factores de riesgo de SM ó DM sin enfermedad coronaria.	< 130	131-149	>150
0-1 factor de riesgo sin enfermedad coronaria.	< 150	151-189	>190

#### **Tratamiento SM, dislipidemia, triglicéridos (TG) <sup>4</sup>**

NIVEL SÉRICO	TERAPÉUTICA
<=199	Promover estilo de vida saludable (PEVS).
200-499	Fibratos
≥500	Lípidos de la dieta < 15% del valor calórico Fibratos

La demostración de que la asociación de estos 2 fármacos disminuye el riesgo cardiovascular aún está en estudio.

### ***Con Obesidad***

El tratamiento de la obesidad debe basarse en un programa con la utilización de métodos multidisciplinarios con dieta hipocalórica, cambios de conducta en la alimentación, incremento de la actividad física, apoyo social y tratamiento farmacológico.

Una dieta adecuada es la que busca el equilibrio en el aporte de nutrientes y el consumo de energía, no siendo útiles las dietas cetogénicas. El reto es desarrollar programas de control de peso que se puedan seguir a largo plazo, lo que implica una adecuada relación médico-paciente y que éste acepte la naturaleza crónica de la obesidad y lo importante que es el bajar de peso y además mantenerse, por lo que debe haber un programa de control de peso posterior al periodo de reducción.

El contacto constante con el médico, y demás personal multidisciplinario, la familia y la participación en grupos, son técnicas útiles para reforzar el cambio conductual y prevenir el aislamiento social. El ejercicio planeado y practicado de manera constante es un elemento importante, el de tipo aeróbico es el más recomendable, realizándolo por lo menos tres veces por semana, durante 30 minutos por sesión ya que mejora la sensibilidad a la

insulina, disminuye el colesterol total, aumenta las lipoproteínas de alta densidad y favorece la osteogénesis entre otros efectos. <sup>4, 15</sup>

**Recomendaciones de ejercicio aerobico según la intensidad requerida. <sup>4</sup>**

Muy ligera/ligera < 3.0 METs/min <sup>1</sup> < 4 Kcal/min <sup>1</sup>	Moderada 3.0-6.0 METs / min <sup>1</sup> 4-7 kcal/min <sup>1</sup>	Intensa >6.0 METs /min <sup>1</sup> >7 kcal/min
<p>Caminar lentamente, (paseándose)<sup>2</sup> (1.2 mph) (1.6-3.2 k/h)</p> <p>Bicicleta estacionaria (&lt; 50 w)</p> <p>Natación, crawl lento, ejercicios en silla<sup>2</sup>, estiramientos ligeros<sup>2</sup>,</p> <p>Bailes de salón lentos (vals,danzón)</p> <p>Tenis,golf, Juego de bolos, Pescar sentado<sup>2</sup>, Remar,cabalgar,</p> <p>Andar, bajando escaleras Ir de compras, caminando lentamente<sup>2</sup></p> <p>En casa barrer, limpiar la alfombra jardinería con máquina, carpintería.</p> <p>Estas actividades producen una ligera falta de aliento. 1MET = 3.5 mL O<sub>2</sub> /min/kg =1kcal/h</p>	<p>Caminar rápido, (3-4 mph) (4.8-6.4 km/h)</p> <p>Bicicleta estacionaria (100 w)</p> <p>Bicicleta para transporte (≤10 mph) (≤16 k/h)</p> <p>Natación con esfuerzo moderado, Caminar en el agua Ejercicios generales de calistenia, Deportes con raqueta, tenis de mesa, Baile de salón rápido (disco folklore)</p> <p>Aeróbico de bajo impacto Golf con mayor alcance, Pescar parado, remar libremente (2.0-3.9 mph 3.2-6.2 km/h)</p> <p>Andar o correr jugando con los niños Sacar a pasear al perro Caminar en el pasto En casa, limpieza general, jardinería con máquina y con mayor fuerza, reparación de la casa (pintar), limpiar el garaje o ventanas Estas actividades producen falta de aliento y sudoración moderada.</p>	<p>Caminata rápida cuesta arriba o con peso</p> <p>Bicicleta estacionaria (200 w) Bicicleta rápidamente (&gt;10 mph &gt;16 km/h)</p> <p>Natación con mayor esfuerzo y rapidez</p> <p>Caminar rápidamente en el agua Ergómetro para ski, deportes con raqueta,</p> <p>Aeróbico de alto impacto</p> <p>Levantamiento de pesas entrenamiento en circuito Pescar en mayores cantidades Remar rápidamente (≥ 4 mph ó ≥6.4 km/h)</p> <p>Caminar en la arena En casa mover muebles, cortar el césped con tijeras.</p> <p>Estas actividades producen falta de aliento importante y sudoración profusa.</p>

<sup>1</sup> Gasto energetico al realizar la actividad, <sup>2</sup> Actividad física muy ligera



**Beneficios específicos de la práctica de la actividad física. <sup>4</sup>**

<b>ALTERACIÓN</b>	<b>EFFECTOS ESPECIFICOS</b>
DMT2	Aumenta la sensibilidad a la insulina Aumenta la translocación de GLUT-4 Incrementa las reservas de glucógeno Con todo lo anterior se produce: Mejora de tolerancia a la glucosa, disminución de las concentraciones de glucosa basales y posprandiales, así como durante y después de realizar el ejercicio,
DMT1	Disminuye los niveles de péptido- C Reduce los requerimientos de hipoglucemiantes orales y de insulina para el control.
Hipertensión Arterial	Disminución tensión arterial significativa ( de la diastólica 6-12, sistólica 10-20 y de la media 12 mmHg a los 3 meses del entrenamiento) El entrenamiento de ligera intensidad puede disminuir la TA con un

	<p>mayor impacto en pacientes de la tercera edad que en pacientes de mediana edad.</p> <p>Factores involucrados: Disminución del nivel de norepinefrina plasmática, la relación Na-K sérico, sustancias endógenas ouabaínicas y el volumen corpuscular medio eritrocitario.</p> <p>Incremento de la prostaglandina E en plasma, la taurina sérica y la excreción urinaria de dopamina.</p>
Enfermedad Cardiovascular Coronaria (EC)	<p>Reduce la incidencia y morbilidad de eventos agudos coronarios (angina, insuficiencia coronaria, infarto del miocardio, muerte súbita, ataque isquémico transitorio) e insuficiencia cardiaca congestiva, claudicación intermitente.</p> <p>Disminuye la repetición de infarto agudo del miocardio.</p> <p>Reduce la vulnerabilidad del miocardio a sufrir una arritmia fatal y los requerimientos de oxígeno.</p> <p>Reduce riesgo de trombosis por efecto favorables sobre los mecanismos de coagulación fibrinolíticos.</p> <p>Promueve la neocapilarización del miocardio.</p>
Obesidad	<p>Promueve la conservación del tejido libre de grasa (músculo) simultáneo a la disminución de la masa grasa.</p> <p>Evita la declinación de la tasa del metabolismo basal que se relaciona correctamente con la tasa de pérdida de peso.</p> <p>Aumento de la oxidación de sustratos durante el reposo, incremento de los niveles de catecolaminas y estimulación de la síntesis de proteínas.</p> <p>Estos efectos son mayores en hombres que en mujeres.</p>
Dislipidemias	<p>Incrementa las lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL).</p> <p>Puede disminuir las lipoproteínas de baja (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y disminuye la proporción colesterol total/HDL.</p> <p>Disminuye los niveles de triglicéridos (TG).</p> <p>Aumenta la capacidad de oxidar los hidratos de carbono, ácidos grasos no esterificados y la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) en el músculo.</p>

El tratamiento farmacológico implica una gama extensa de medicamentos que se dividen en dos grandes categorías:

- Inhibidores de los depósitos de grasa: anorexigénicos, inhibidores de la absorción de alimentos, así como de la síntesis de ácidos grasos.
- Estimulantes de la utilización del tejido adiposo: Agentes termogénicos y lipolíticos.

Se considera que el tratamiento a largo plazo está indicado en individuos con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o cuando se asocian a enfermedades como hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus tipo 2. <sup>4, 15</sup>

## **MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME METABÓLICO**

Las medidas del manejo del paciente en consultorio dental es hacer una correcta anamnesis y llevarlo a una historia clínica, asentando en ella todos los datos que el paciente proporcione, ya que de este documento nosotros nos basaremos para establecer la manera correcta de atender al paciente, y se debe hacer con ayuda de otros métodos de diagnóstico como son: toma correcta de la presión arterial, toma de la glucosa (es importante saber si asiste en ayunas ó posprandial), talla y peso.



El manejo del paciente con síndrome en el consultorio dental estará dado por la ó las manifestaciones que se detecten antes del momento en ser tratados odontológicamente, ya que la característica de estos pacientes es que pueden presentar de forma individual las alteraciones, por ejemplo: hipertensión arterial y obesidad, obesidad y diabetes, diabetes e hipertensión arterial, diabetes, hipertensión arterial y obesidad, etc., estas manifestaciones se enfatizan por ser de detección clínica sin necesidad de estudios de laboratorio y pueden ubicarse desde la primera cita, por lo cual debemos estar preparados para la identificación y el manejo de este tipo de pacientes.

El tratamiento odontológico de este tipo de pacientes debe ser por separado y tomando las consideraciones necesarias para controlar y no exacerbar más el padecimiento o los padecimientos metabólicos que presente el paciente al

momento del manejo dental, por tanto es importante hablar del manejo y control del paciente en cada una de las entidades de este síndrome por separado y tener presente que solo se podrán controlar las manifestaciones clínicas como son obesidad, diabetes e hipertensión arterial en el manejo odontológico, la dislipidemia se manejará principalmente con interconsulta médica. Cabe señalar que es preferible que el paciente tenga un tratamiento médico anticipado a la consulta dental, pero en el caso de ser lo contrario exigirle su control médico y estudios de laboratorio para la siguiente consulta.<sup>41, 45</sup>

## **Diabetes Mellitus tipo 2**

Después de hacer un buen interrogatorio se debe enfatizar al paciente que el autocontrol y manejo médico-farmacológico, estricto es prioritario por su propia salud general e integridad física, así como para el avance parcial por sesión y cumplimiento de su tratamiento odontológico general; se debe persuadir al paciente sobre la importancia del equilibrio emocional y medicamento-dieta, estos pacientes deben mantener sin modificación su dieta y tratamiento médico habitual, no alterarla ni omitirla por causa exclusiva de la consulta dental, puntualizar el hecho de no asistir en ayuno para evitar la posibilidad de descompensación como el choque hipoglucémico que es la más común.

Por otro lado hay que minimizar y controlar la ansiedad y posible estrés adicional buscando citas cortas y por la mañana ya que los niveles endógenos de cortisol son generalmente más altos en este horario (el cortisol incrementa los niveles de azúcar en sangre); de igual forma, un adecuado bloqueo anestésico c/vasoconstrictor adrenérgico a discreción y en dosis terapéuticas (< 0.2 mg epinefrina) para abolir el dolor durante el tratamiento

se vuelve insustituible; la premedicación ansiolítica mediante barbitúricos o benzodiazepinas puede ser opcional y de utilidad para estos casos. Dentro de las prioridades de tratamiento dental y de los objetivos primordiales de coparticipación en el manejo y control diabético de estos pacientes está el de resaltar aspectos preventivos y de higiene oral así como la erradicación enérgica de focos locales de infección mediante el drenaje adecuado y la elección acertada del antimicrobiano ideal, para lo cual puede ser necesario un antibiograma, en el tratamiento dental convencional, la premedicación antibiótica también es opcional y no se recomienda de rutina en el paciente controlado y sin evidencia clara de infección local por el riesgo de producir infecciones micóticas secundarias a su empleo indiscriminado.<sup>41, 43, 44, 46</sup>

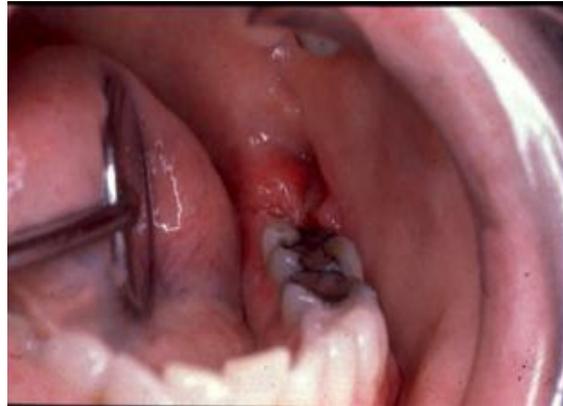
## **Repercusiones en el manejo y condición bucal**

### ***Infección***

Estos individuos tienen mayor susceptibilidad a presentar infección, por lo que pueden desarrollar infección micótica siendo la más frecuente candidiasis entre otras, éstas se dan por disminución en la velocidad de duplicación, descamación y grosor tisular, defectos en la fagocitosis, adherencia y quimiotaxis que finalmente se traduce en disminución de la actividad bactericida de macrófagos y PMN, así como por deshidratación mucosa (xerostomía) por sialoadenosis, secundaria a medicamentos, angiopatía y deshidratación general. Los cambios vasculares manifiestos en adelgazamiento e inflamación de la membrana basal por glucosilación proteica no enzimática (microangiopatía), complican y aumentan la severidad de la infección al impedir la adecuada difusión de O<sub>2</sub>, metabolismo, migración y número de PMN, lo cual también aumenta la incidencia de alvéolo seco y pericoronitis.



Candidiasis Pseudo membranosa



Pericoronitis

Además se especula sobre la teoría de disminución de linfocinas (interleucina-6) responsables de la actividad inmune celular, lo cual disminuye la respuesta inflamatoria tardía.<sup>41, 43, 44</sup>



Absceso dental

### ***Cicatrización y cambios mucosos***

Existe compromiso cicatrizal-reparativo por los cambios epiteliales descritos anteriormente y microangiopatía, responsables de reducción en la irrigación local y aminoácidos esenciales, disminuyendo la proliferación celular y el crecimiento de fibroblastos (con la consiguiente baja en la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos), así como de células endoteliales y

epiteliales; por lo cual también se explica la atrofia epitelial y ulceración refractaria a tratamiento, así como disestesias, pirosis y disgeusia, estas últimas promovidas también por neuropatía y xerostomía en el paciente mal controlado, por presencia de cuerpos cetónicos en saliva por lo que es factible encontrar aliento cetónico por incremento de cetoácidos en plasma con cifras de glucemia mayores a 160 mg/dL.

Otra situación que contribuye a la mala reparación es la alteración en la respuesta inflamatoria tardía por disminución en la infiltración de PMN y niveles de citoquinas (factor de necrosis tumoral -  $\alpha$  e interleucina-6); igualmente existe una disminución en la actividad mitótica de plaquetas lo que induce a menor proliferación de fibroblastos.<sup>41, 43, 44, 45</sup>

### ***Sangrado***

Principalmente postquirúrgico, de carácter inmediato por la mala calidad de la herida (glucosilación de la colágena en sus márgenes con disminución en la solubilidad) y posible inflamación gingival/periodontal local y durante los primeros días post tratamiento debido a que los estados de hiperglucemia sostenida tienden a producir un efecto de hipercoagulabilidad ocasionando a su vez respuestas fibrinolíticas magnificadas y sangrado postoperatorio por disolución exagerada de coágulos.<sup>6, 41, 44</sup>

### ***Enfermedad periodontal***

Los pacientes con DM, tienen mayor riesgo de gingivitis/periodontitis y la padecen con mayor severidad desarrollando mayor número de bolsas por presentar pérdida de inserción y hueso alveolar, la cual va aumentando con la edad, lo anterior por disminución en la solubilidad de la colágena por glucosilación proteica no enzimática y aumento en actividad de la colagenasa en el tejido gingival de aparente origen neutrófilo; así como disminución de la

actividad metabólica de osteoblastos. La DM tipo 2 se considera como un factor de riesgo para la enfermedad periodontal de casi 3.5 veces más que los individuos sanos independientemente de la edad, sexo e higiene, en rangos de edad entre 15-24 años aumenta hasta 4.8 veces más.



La explicación que soporta lo anterior se basa en el hecho de que existe un incremento en la presencia de irritantes locales (placa dentobacteriana y depósitos de cálculo) resultado de un estado de resequeidad mucosa sostenida (xerostomía), además de cambios en la microflora bacteriana de la placa del surco por presencia de glucosa y cuerpos cetónicos en plasma, fluido crevicular y saliva en los estados permanentes de hiperglucemia sistémica, así como deterioro en la respuesta celular defensiva, cambios vasculares y alteraciones regenerativas/reparativas por consumo proteico. <sup>41, 43, 45</sup>

### ***Caries e hipoplasia***

Existe una mayor incidencia de defectos hipoplásicos en el esmalte así como alteración en la formación y erupción dental por efectos de la hiperglucemia en etapas del desarrollo dental del niño o adolescente. En cuanto a la incidencia de caries, en los pacientes diabéticos paradójicamente existen los dos extremos, por un lado, los tipo 1 (principalmente), tienden a padecer de menor número de lesiones por caries debido a la temprana concientización y

al continuo refuerzo de su padecimiento; en el extremo contrario se encuentran la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 que minimizan su problema, están en descontrol y por ende manifiestan desatención dental padeciendo de caries y enfermedad periodontal, en etapas mayores donde la enfermedad periodontal ha producido pérdida ósea evidente y resección gingival donde es común encontrar caries radicular.<sup>41, 43, 44</sup>

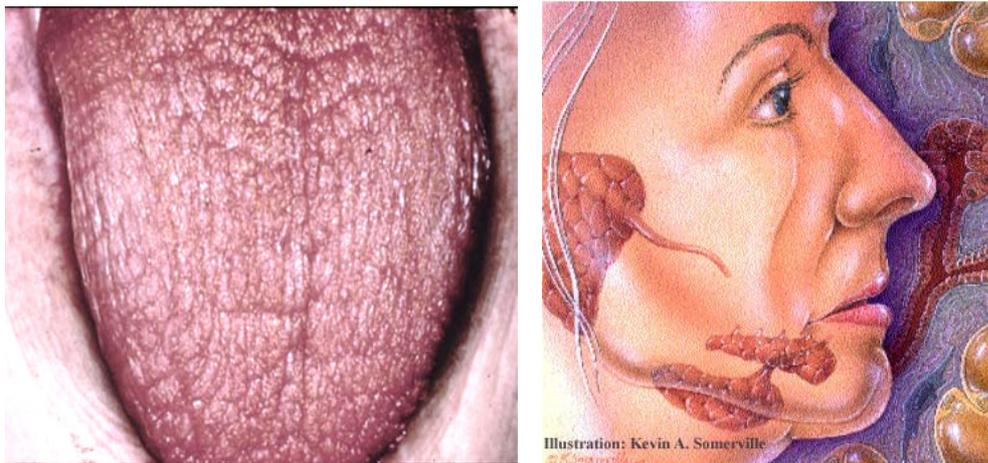


Proceso carioso de leve a severo

### ***Xerostomía y neuropatía***

La sialadenosis (crecimiento glandular no inflamatorio/neoplásico, indoloro y bilateral de glándulas salivales) e hiposalivación se presenta por múltiples causas dentro de las que se encuentran: infiltrado graso, deshidratación general, irrigación e inervación comprometida de glándulas salivales debido a angiopatía y neuropatía con disminución de estímulos autónomos vagales, hipertrofia de células acinosas con edema y atrofia de conductos; de tipo compensatoria o secundaria a medicamentos. Lo anterior puede dar origen a sialoadenitis bacteriana aguda o crónica por ascenso retrógrado de bacterias (falta barrido mecánico del flujo salival).

La neuropatía diabética produce además de disestesias, disminución del tono muscular de labios y carrillos, disminuyendo la autoclisis y promoviendo el desajuste protésico removible, así como indentación de los bordes laterales de la lengua; además de hipersensibilidad e incluso dolor dental a la percusión, por arteritis pulpar (neuritis/microangiopatía).<sup>41, 43, 45</sup>



### ***Consideraciones farmacológicas***

- a) No alterar dosis de hipoglucemiante o insulínico salvo trauma extenso, cirugía, infección, embarazo, estrés emocional, ejercicio u otros tratamientos farmacológicos concomitantes como aquellos que inducen hiperglucemia y siempre bajo vigilancia (interconsulta) y prescripción del médico tratante.
  
- b) Fármacos que inducen hiperglucemia Vacor (raticida), Pentamidina (antiparasitario), ácido nicotínico (hipolipidemiante y vasodilatador), glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido (anti-HTA IV.), fenotiacinas (anti-psicótico), anticoncepción oral y estrógenos; simpaticomiméticos (vasoconstricción periférica-catecolaminas-), isoniacidas (anti-tuberculosos),

antagonistas b-adrenérgicos, dilantín (anticonvulsivo), tiacidas (diurético y anti-HTA), alfa-interferón (anti-viral)

c) Medicamentos que promueven la Cetoacidosis Diabetica (CAD) y coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC) ya que deterioran la tolerancia a la glucosa o aumentan la pérdida de líquidos (diuréticos, glucocorticoides, fenitoína e inmunosupresores).

d) La adrenalina tiene un efecto antagonista a la insulina, bloquea la secreción y efecto de ésta y estimula la liberación de glucagón por lo que aumenta la glucemia, lo cual no contraindica su uso, simplemente previene y advierte sobre su empleo en dosis terapéuticas (0.2 mg equivale a 11 cartuchos de 1.8 ml de xilocaína al 2% con epinefrina al 1:100,000 -0.018 mg por cartucho-) sobre todo para lograr un buen tiempo de anestesia local, disminuyendo así la producción endógena por ansiedad/dolor.

La cantidad mínima incluida como vasoconstrictor en el anestésico local (0.018 mg) representa una  $5^a-10^a$  parte de la dosis usada como parte del tratamiento rutinario del choque hipoglucémico y esta cantidad (5 a 10 veces mayor) sólo logra elevar los niveles de glucemia en 30-40 mg/dL. Por lo que se le da prioridad, para cuestiones de manejo dental, a la epinefrina endógena crónica que ocasiona, con mucho, más descontrol ya que el estrés produce aumento de la epinefrina, corticosteroides y disminución de la secreción de insulina, lo cual a su vez aumenta la gluconeogénesis en el hígado, la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo y por tanto la lipólisis, finalmente lo anterior se traduce en elevación de la glucemia y ácidos grasos libres, lo cual paradójicamente aumenta las demandas de insulina.

e) Antibióticos/Barbitúricos como premedicación opcional y uso enérgico de los primeros cuando exista infección oral aguda, idealmente previo test de

sensibilidad microbiana o antibiograma complementado con drenaje y tratamiento paliativo.

f) Tratamiento medicamentoso de trastornos sistémicos agregados considerar para cuestiones de manejo (Cardiovasculares y Renales principalmente)

g) Tratamiento hipoglucemiante a base de sulfonilureas evitar o medir el empleo de barbitúricos, AINES, salicilatos, acetaminofén, sulfonamidas, cloramfenicol, propranolol y probenecid, ya que potencializan el efecto hipoglucemiante.

h) Aumentan requerimientos de insulina situaciones como trauma extenso, cirugía, infección, embarazo, estrés emocional, tratamiento farmacológicos concomitantes, aumentan la glucemia y por tanto los requerimientos de insulina, caso contrario al ejercicio que los disminuye. <sup>41, 43, 45</sup>

### **Pruebas de laboratorio**

Tipos de Pruebas de Laboratorio auxiliares <sup>42</sup>

TIPO DE PRUEBA	CIFRAS EN mg/dL	INTERPRETACIÓN
a) Glucosa rápida en plasma	< 110	-Glucosa en ayunas normal.
b) Glucosa 2 h posprandial	< 140	-Tolerancia normal a la glucosa.
a) Glucosa rápida en plasma	> 110 pero < 126	-Intolerancia glucosa en ayunas.
b) Glucosa 2 h posprandial	> 140 pero < 200	-Intolerancia a la glucosa.
a) Glucosa rápida en plasma	> 126	-Dx. presuntivo de DM por confirmar.
b) Glucosa 2 h posprandial	> 200	-Dx. presuntivo de DM por confirmar.

## Hipertensión Arterial

Ir al dentista es estresante y el estrés puede desencadenarle una descarga de adrenalina, el paciente empieza a transpirar y si se encuentra muy descompensado puede llegar a tener:

- Ataque anginoso
- Infarto al miocardio

Normalmente casi todos los hipertensos tienen problemas en la resistencia vascular periférica (arteriolas), y no en el corazón y de ahí desarrolla hipertensión. O sea primero se dañan las arterias en la periferia y el gasto cardiaco empieza a aumentar y se desarrollan ciertas condiciones.

Las arteriolas y la resistencia en la periferia es dañada por factores que están en la dieta, dieta rica en colesterol y los vasos empiezan a perder elasticidad con los años y el paciente desarrolla aterosclerosis, placas de ateroma que van a obstruir los vasos y eso hace que el corazón tenga que trabajar más, o sea hay un gasto cardiaco, por que el corazón trabaja más para poder impulsar esta sangre y al hacer esto se produce una hipertrofia del ventrículo izquierdo, por que hay una resistencia de los vasos y está dada por la pérdida de elasticidad que presentan las arterias.

Hay además de los factores como la obesidad, la dieta, la sal, también hay factores genéticos y raciales. Todos sabemos también que influye el estilo de vida. Si uno vive en el campo, lejos de la ciudad tiene una presión normal, pero si se viene en la ciudad y está sometido a una vida estresante la presión cambia. Hay factores raciales y también asociados con estilos de vida que afectan a esta presión a nivel de los vasos y hay que pensar en controlar el sistema renina angiotensina, cuando fallan los riñones se produce generalmente hipertensión, porque la renina que se produce del aparato yuxtglomerular actúa sobre un sustrato de renina o angiotensinogeno en el

pulmón y se transforma en angiotensina I, que rápidamente se transforma en angiotensina II, mediado por la enzima convertidora de angiotensina, la cual es un potente vasoconstrictor y este tiene receptores en las arteriolas y en la glándula suprarrenal va a producir más vasoconstricción y más alza de la presión. Se sabe además de que existe este sistema RA renal, se sabe que existe a nivel local, ósea que a nivel de las arteriolas se está produciendo RA, controlado probablemente por el sistema nervioso autónomo, y es capaz de producir vasoconstricción y aumento de la presión. Este sistema RA local ejercería un efecto a nivel del músculo liso, y llegar a producir un efecto paracrino o epicrino ahí al lado de los vasos y esto puede tener importancia a nivel del corazón y el SNC.

Cuando el paciente llega y ve una bata blanca se pone nervioso y le sube la presión, en la cual la presión puede aparecer 20 o 30 mmHg por sobre lo normal por lo cual es importante que se controlen en su casa antes de asistir a una consulta dental.

Hay que considerar que la presión varía durante el día, siendo más baja en la noche y subiendo en las mañanas. Puede haber una variación en el brazo que se tome. Normalmente se toma en el brazo izquierdo, y si se toma en el derecho puede haber una variación de entre 5 y 10 mmhg. Si hubiese mucha variación puede haber una alteración en la subclavia u otra obstrucción y es importante derivar al enfermo.<sup>37, 41, 45, 47</sup>



La presión varía con la edad. Entre los 18 y 25 años debería ser de alrededor

de 120-80, y a medida que pasa el tiempo va subiendo, pudiendo llegar a 140-90, que es normal pero no óptima.

Dentro de las variantes importantes en la toma de presión está la pared de la arteria (Endotelio: clave en regular el aparato cardiovascular.).

Vasodilatadores (parasimpático)

- Prostaglandinas
- Factores derivados del mismo endotelio (óxido nítrico)
- Factor auricular natriurético: cuando hay un volumen excesivo de sangre en la aurícula.

Vasoconstrictores (simpático)

- Calcio
- Sistema renina angiotensina
- Endotelina
- Uvaina (similar a corticoides)

El paciente con hipertensión presenta:

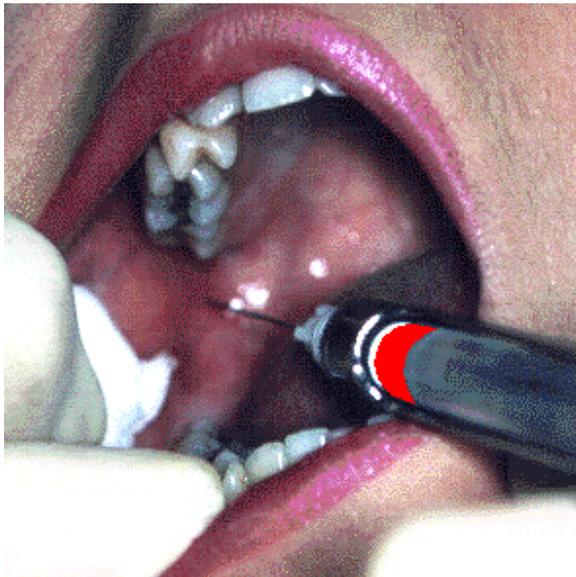
- Alteración en la pared de los vasos: por pérdida de la elasticidad por aparición de ateromas.
- Alteración en los constituyentes de la sangre: desde plaquetas a factores de la coagulación. Por lo tanto paciente hipertenso es muy probable que esté tomando algún anticoagulante como la aspirina.
- Alteración del flujo sanguíneo. <sup>37, 41, 45, 47</sup>

Las causas de dichas consecuencias:

El dentista es considerado por la mayoría de la población como una persona que produce tensión, por lo que se liberan catecolaminas y eso pudiera llevar a una crisis hipertensiva la que conlleva a taquicardia.

## **Manejo**

1. Evaluar presión (sobre todo en adultos), no atender si la presión diastólica es mayor de 100mmHg, a lo más se debería hacer la atención de urgencia y derivar al paciente al médico tratante para que sea estabilizado.
2. Usar anestesia local, el vasoconstrictor que trae el anestésico no le va a producir una gran alteración, no utilizar más de 3 tubos de anestésico local con vasoconstrictor y la técnica debe ser estrictamente depurada sin infiltrar la solución anestésica en un vaso, para evitar esto se recomienda aspirar después de la punción y antes de la infiltración anestésica para asegurarse de no perforar una vena o arteria.



3. No utilizar hilo con epinefrina para separar encía.
4. La posición del paciente deberá ser a 30° de una posición totalmente acostada para evitar una perfusión mayor del torrente sanguíneo en el cuerpo.

La mayoría de los pacientes hipertensos viven acelerados, si ya son hipertensos son las personas candidatas a tener infartos y se caracterizan por: <sup>45, 46, 47</sup>

- Intensa preocupación por el éxito
- Competitividad
- Fácilmente provocado
- Impaciente
- Urgido por el tiempo
- Gestos abruptos y al hablar
- Sobrevaluación de la profesión
- Hostilidad

### ***Manifestaciones clínicas de hipertensión***

Tempranas: dolor de cabeza, esto debería ser evaluado por un medico internista porque puede ser por la presión alta, sangrado nasal, tinitus, mareos, vértigos, alteración visual.

Tardías: muchos pacientes llegan a hacerse el diagnostico de hipertensión tardíamente, llegan cuando ya se produjo una angina, dolor en el pecho, sincope. Otras:

- infarto cerebral, hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia cardiaca, infarto al miocardio.
- Infarto renal con glomeruloesclerosis por ejemplo: diabéticos.
- Retinopatías.
- Aneurisma disecante de la aorta. También pueden aparecer en carótida.

El hipertenso tiene lo que se llama órganos target, órganos que se van a ver afectados: Cerebro- corazón- riñón- los ojos, por lo cual los odontólogos

entran dentro de la prevención primaria para anticiparse a los daños causados por este mal. <sup>37, 41, 45</sup>



Los pacientes con hipertensión presentan con más frecuencia gingivitis y sangrado gingival espontáneo o al esfuerzo.

## **Obesidad**

Los cuidados que se deben tener sobre este problema es la posición del paciente, el no estar totalmente recostado para evitar que se sofoque con su sobrepeso y permitirle una mayor comodidad para soportar el tiempo que este siendo tratado por el odontólogo y teniendo en cuenta que este tipo de paciente es probable que presente hiperglucemia y presión arterial alta.

Indicarle que no consuma alimentos que contengan mucha sal y que mantenga una alimentación sana y balanceada disminuyendo las grasa animales y aumentando las frutas y los vegetales en la ingesta diaria.

Este tipo de pacientes presentan en particular solo una incidencia de caries mayor a la de una persona totalmente sana. <sup>15, 41, 45</sup>

## CONCLUSIONES

El conocer la importancia de este síndrome permite la capacidad de entender sus entidades por separado como son la hipertensión, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia, entendiéndose como responde el paciente ante exacerbación de la enfermedad o enfermedades que pueda llegar a presentar y así reconocer el problema al que se enfrenta el Cirujano Dentista, ya que de esta manera puede manejar cada uno de los padecimientos.

El entender los mecanismos por los cuales se relacionan las patologías del Síndrome Metabólico dan al Cirujano Dentista un amplio panorama para la prevención, manejo y tratamiento en el consultorio y así por consecuencia un menor rango de posibilidades de cometer errores que puedan prevenirse con el simple hecho de conocer la historia y evolución de la enfermedad.

Los problemas más frecuentes del paciente con Síndrome Metabólico son: Gingivitis (más frecuente en los hipertensos), susceptibilidad a infecciones, retardo de la cicatrización, hiperglucemia, presión alta, obesidad, entre otras, por lo que para poder llevar a cabo la detección del paciente que tenga este padecimiento será necesario tener a la mano todos los medios para el diagnóstico que nos ayudaran en el consultorio como son: el estetoscopio y el baumanómetro para la detección de la hipertensión arterial, un glucómetro con tiras reactivas y lancetas desechables para la evaluación de los niveles de glucosa en sangre o bien un estudio de laboratorio reciente que nos muestre el nivel de glucosa que maneja el paciente, una cinta métrica para medir el diámetro de la cintura que tiene el paciente y estudios de triglicéridos si los tiene, ya que con estas medidas actuamos de forma debida para evaluar correctamente la salud general del paciente y podremos dar una atención más adecuada y digna.

Tener en cuenta que la ínterconsulta con el médico general ó especialista es necesaria nos llevará al éxito en la atención no solo de la salud bucal, sino, general del paciente y como resultado tendremos la confianza que él nos pueda brindar para el manejo odontológico integral.

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Mois, Patricio. *Obesidad y Resistencia a la Insulina. ¿Qué es, Como se mide, Cuales son sus Mecanismos Etiopatogénicos y sus consecuencia?*. Medwave, año V No.7 Agosto 2005.
2. Crepaldi, Gaetano. Maggi, Stefania. *El Síndrome Metabólico: Contexto Histórico*. Revista Diabetes Voice, Mayo 2006, Vol. 51, Número Especial.
3. Rodríguez Porto, Ana L. Sánchez León, Mayra. Martínez Valdés, Leonardo L. *Síndrome Metabólico*. Revista Cubana de Endocrinología 2002; 13 (3): 238-52.
4. González Chávez, Antonio. *Consenso Mexicano sobre el tratamiento Integral del Síndrome Metabólico*. Revista Mexicana de Cardiología 2002; 13 (1): 4 -30
5. Martín Rosas Peralta. *Definición de Síndrome Metabólico: La Torre de Babel*. Archivos de Cardiología de México, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Vol.75, No.2/Abril – Junio 2005: 230 – 233.
6. Dr. Arturo Torres y Gutiérrez Rubio y Dr. Luis E. Herrera Gómez. *Intolerancia a la Glucosa, Nueva Entidad Patológica*. Ed. Laboratorio Bayer. México 2005. pp 37-60.
7. Cristina Bosetti and Carlo La Vecchia. *Pan American Journal of Public Health*. Volume 18 (6), December 31, 2005, page(s) 451-454.
8. Arthur C. Guyton. *Tratado de Fisiología*., McGraw-Hill, Décima edición, pp 601-608.
9. *Actualización en diabetes*., Editorial Thomson PLM, pp 63-71
10. Lerman Garber, Israel. Aguilar Salinas, Carlos A. Gómez – Pérez, Francisco J. Reza Albarán, Alfredo. Hernández Jiménez, Sergio. Vázquez Chávez, Cuauhtémoc. Rull, Juan A. *El Síndrome Metabólico. Posición de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología, sobre*

*la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del Síndrome Metabólico en México.*, Revista de Endocrinología y Nutrición (México), Vol. 12, No 3, 2004. pp109-122.

11. F. Godsland, D. Crook, A. J. Proudler, J. C. Stevenson. *Hemostatic Risk Factors and Insulin Sensitivity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90(1):190-197, 2004.
12. Ann Jessup, Joanne S. Harrell. *The metabolic Syndrome: Look for It in Children and Adolescents, too.* Clinical Diabetes, Volume 23, Number 1, 2005.
13. Eberhard Standl. *Tratamientos actuales y futuros del Síndrome.* Diabetes Voice, Mayo 2006, Vol. 51, Número Especial.
14. Sergio Hernández Jiménez, Carlos A. Aguilar Salinas, Francisco J. Gómez Pérez. *Tiazolidinedionas. Beneficio y riesgos reales.* Revista de Endocrinología y Nutrición, Vol. 10, No. 2, Abril-Junio 2002.
15. Sergio A Godínez Gutiérrez, Gloria E Marmolejo Orozco, Eduardo Márquez Rodríguez, José de Jesús, Siordia Vázquez, Raymundo Baeza Camacho. *La grasa visceral y su importancia en la obesidad.* Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol 10, No. 3, Julio-Septiembre, 2002.
16. Raúl A Bastarrachea, Elizabeth Tejero M, Cole Shelley A, Cai Guowen, Michael Proffitt, Anthony G Comuzzie. *Estudio sobre la genética del Síndrome Metabólico y Obesidad en un modelo de primates no humanos: potencial relevancia para la investigación clínica y biomédica.* Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol. 11, No. 3, Julio-Septiembre, 2003.
17. Marju Orho-Melander. *El síndrome metabólico, estilo de vida, genética y origen étnico.* Diabetes Voice, Mayo 2006, Volumen 51, Número Especial.

18. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Francisco Javier Gómez Pérez, Israel Lerman Garber, Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Óscar Pérez Méndez, Carlos Posadas Romero. *Diagnostico y tratamiento de las dislipidemias: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol. 12, No. 1, Enero-Marzo, 2004.
19. Jonathan Shaw. *Diabetes, Síndrome Metabólico y epidemia cardiovascular*. Diabetes Voice. Mayo 2006, Volumen 51, Número Especial.
20. Christoph H. Saely, Lorena Koch, Fabian Schmid, Thomas Marte, Stefan Aczel, Peter Langer, Guenter Hoefle, Heinz Drexel . *Adult Treatment Panel III 2001 but Not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography*. Diabetes Care, Volume 29, Number 4, April 2006.
21. A.A. Lteif, K. Han and K.J. Mather. *Obesity, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome: Determinants of Endothelial Dysfunction in Whites and Blacks*. Journal of the American Heart Association, 122:32-38 ,Jun 27, 2005.
22. Raúl A Bastarrachea, Hugo Laviada-Molina, Ildelfonso Machado-Domínguez, Jack Kent Jr, Juan Carlos López-Alvarenga, Anthony G Comuzzie. *El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico, potenciando su señalización intracelular*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 3, No. 4, octubre-noviembre 2005.
23. Roshanak Monzavi, Daina Dreimane, Mitchell E. Geffner, Sharon Braun, Barry Conrad, Mary Klier, Francine R. Kaufman. *Improvement in Risk Factors for Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight youth who are treated with lifestyle intervention*. Official Journal of the American academy of pediatrics. 2006; 117; 1111-1118.

24. Raúl Bastarrachea-Sosa, Hugo Laviada-Molina, Ildelfonso Machado-Domínguez. *El eje adipo-pancreático: Hacia un Nuevo enfoque terapéutico para prevenir la Resistencia a la insulina y la Diabetes Mellitus tipo 2*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 10, No. 3, Julio-septiembre 2002.
25. Raúl A Bastarrachea, Elizabeth Tejero M, Cole Shelley A, Cai Guowen, Michael Proffitt, Anthony G Comuzzie. *Estudios sobre la genética del Síndrome Metabólico y obesidad en un modelo de primates no humanos: potencial relevancia para la investigación clínica y biomédica*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 11, No. 3, Julio-Septiembre 2003.
26. Mercedes González Hita, Blanca Estela Bastidas Ramírez, Bertha Ruiz Madrigal, Sergio Godínez, Arturo Panduro. *Funciones endocrinas de las células adiposas*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 10, No. 3, Julio-Septiembre 2002.
27. *Declaratoria de posición sobre el "uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2"*. Volumen 10, Suplemento 1, Julio-Septiembre 2002.
28. Antonio González Chávez, Luz Ma. Malanco Hernández, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Sandra Elizondo Argueta, José Eduardo Navarro Zarza, Sandra Rosillo Rodríguez. *Inflamación y resistencia a la insulina. Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis*. Revista Mexicana de Cardiología. Volumen 17, No. 2, Abril-Junio 2006.
29. Scout M. Grundy. *Inflammation, Metabolic Syndrome and Diet Responsiveness*. Journal of the American Heart Association, "Circulation" 2003; 108; 126-128.
30. Alfonso Villaseñor. *El papel de la Leptina en el desarrollo de la obesidad*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 10, No. 3, Julio-Septiembre 2002.

31. Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Saúl Salinas Orozco, Rita Angélica Gómez Díaz, Ma. Magdalena Rosso Juárez, Margarita Jiménez Villaruel, Rubén Argüero Sánchez. *Niveles de Insulina y factores de riesgo cardiovasculares en mexicanos hipertensos versus normotensos*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 11, No.1, Enero-marzo 2003.
32. Paul Zimmet, George Alberti, Jonathan Shaw. *Nueva definición de la FID del Síndrome Metabólico (argumentos y resultados)*. Diabetes Voice. Septiembre 2005. Volumen 50, No. 3.
33. Margarita Zamora-Barrón, Carlos Alberto Aguilar-Salinas, Sergio Hernández-Jiménez, Francisco Javier Gómez-Pérez, Juan Antonio Rull-Rodrigo. *Prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 12, No. 1, Enero-marzo 2004.
34. Dr. Carlos Romero. *Hipertensión arterial en la Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico*. Suplemento de la Revista Noticias de Órgano Oficial del Sindicato Médico del Uruguay. Octubre 2006.
35. Raúl Carrillo Esper, Martín De Jesús Sánchez Zúñiga, Sandra Elizondo Argueta. *Síndrome Metabólico*. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM. Volumen 49, No. 3, Mayo-Junio 2006.
36. Antonio González Chávez. *Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Volumen 14, No. 2, Abril-Junio 2006, pp 59-72.
37. José Luis Moragrega Adame, Juan Verdejo Paris. *Hipertensión arterial (Capítulo 1), Definición, causas, clasificación (adultos), epidemiología, prevención primaria*. Revista Mexicana de Cardiología. Volumen 12, No. 1, Enero-Marzo 2001, pp 9-18.
38. Norberto Carlos Chávez-Tapia, Paloma Almeda Valdés, Daniel Motola Kuba, Karla Sánchez, Nahum Méndez-Sánchez. *Síndrome*

*Metabólico, Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica.*  
Revista Medica Sur. Volumen 11, No. 3, Julio-Septiembre 2004.

39. Daniel Zamora-Valdés, Norberto Carlos Chávez-Tapia, Nahum Méndez-Sánchez. *Mecanismos moleculares de Resistencia a la Insulina.* Revista Médica Sur. Volumen 11, No. 3, Julio-Septiembre 2004.
40. Dr. Antonio González Chávez, Dr. Óscar Velázquez Monroy. *Recomendaciones para el diagnostico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico.* Revista Mexicana de Cardiología. Volumen 17, No. 1. Enero-Marzo 2006.
41. Ana Leticia Salcedo-Rocha, Marta Sánchez-Mar, María de la Paz López-Pérez, Hilda T. Preciado-Soltero, Patricia A. Figueroa-Suárez, Vidal A. Narváez-Aguirre, Roberto Rodríguez-García. *Manifestaciones bucales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión y obesidad.* Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2006, 44(3): 203-210.
42. Óscar Gay Zárate, José L Castellanos, Laura Díaz Guzmán. *Series de Medicina Bucal. Exámenes de laboratorio auxiliares en el manejo de paciente diabético.* Revista de la Asociación Dental Mexicana. Volumen 60, No. 3, Mayo-Junio 2003.
43. Elba Cardozo, Germán Pardi. *Consideraciones a tomar en cuenta en el Manejo Odontológico del paciente con Diabetes Mellitus.* Acta Odontológica Venezolana. Volumen 41, No. 1, 2003.
44. Dr. Iván Alberto Manotas Arévalo. *Protocolo de manejo del paciente diabético en odontología.* Revista de la Facultad de Ciencias de Salud. Universidad del Magdalena. 2º Semestre del 2005. Volumen 2, No. 2.  
[www.imbiomed.com](http://www.imbiomed.com).

45. . *Correspondencia entre la formación académica del estomatólogo relacionado con pacientes especiales y la práctica estomatológica integral*. Revista Cubana de Estomatología. 2001; 38(3): 181-191.
46. Dra. María Leonor González Arrieta, Dr. Antonio Salvador Galindo Fabián. *Morbilidad relacionada con la anestesia odontológica*. Revista de la Asociación Dental Mexicana. Volumen 52, No. 1, Enero-Febrero 2000, pp 33-35.
47. Dra. Laura María Díaz Guzmán, Dr. José Luis Castellanos Suárez, Dr. Óscar Gay Zárate. *Selección de los anestésicos locales adecuados para los pacientes hipertensos*. Revista de la Asociación Dental Mexicana. Volumen 60, No. 2, Marzo-Abril 2003, pp 76-78.
48. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw Hill. Decima Edición. Volumen II, 2003. pp 1698-1710.
49. [www.facmed.unam.mx/deptos/anatomia/computo/digestivo/pancreas.htm](http://www.facmed.unam.mx/deptos/anatomia/computo/digestivo/pancreas.htm)