



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO “

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ALICIA ALVA JUÁREZ

ASESORA: M. EN C. IDALIA CARMEN ÁVILA MIYASAWA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTTLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

MR. C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTTLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
FES de la FES Cuauttlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que, con respecto al Trabajo de Tesis

Características del Síndrome Metabólico.

Que presenta la pasante: Alicia Alva Juárez
Con número de cuenta: 067540743 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, cargamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPRITU"
Cuauttlán (Guad.) Mex. a 19 de Octubre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FILMA
PRESIDENTE	M. en C. Cecilia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	Q. Araceli Hernández Re-trin	
SECRETARIO	Q. F. E. René Darrión Santos	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Nájera	
2do. SUPLENTE	L.A. Miriam Álvarez Velasco	

Atte. a sus señalamientos y solicitudes, se remite con este documento el voto aprobatorio. Profesor(a) (o) (s) (a)

HRM/10007

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a DIOS con el nada es imposible, todo lo podemos alcanzar.

A mis padres Alicia y Raúl por brindarme siempre todo su apoyo, gracias por estar conmigo en todo momento, los amo.

A mis hermanos Gabriela y Raúl por alentarme, aconsejarme y apoyarme siempre, los amo.

A mi gran compañero de vida mi esposo Luis, siempre que te necesito estas ahí en el momento y lugar preciso, te amo.

Este trabajo se los dedico a mis otros dos grandes amores a mis hijos, Luis por haber sido el motor que me impulsaba a seguir adelante y por disponer de un tiempo que te pertenecía, Israel dale a cada día la posibilidad de ser el mejor.

A mi mami Virgen que desde el cielo compartes mi felicidad.

A mi tío Enrique por mostrarme el camino.

A mi cuñado Fabián cuando te necesite me apoyaste.

A mis sobrinos Faby, Rulis, Danis y Mauri, el tiempo vuela y alcanzarán sus metas.

A mi nueris Ilse gracias por tu tiempo y tú gran apoyo, a Ary pese a la distancia aquí haz estado alentándome en todo momento, las quiero mucho.

Y a todos los que con sus buenos deseos me impulsaban a seguir, gracias.

A la mujer, que me guio en este gran reto, por compartirme sus conocimientos, por su paciencia, tolerancia y gran ser humano.. Profesora Idalia, con todo mi cariño mil gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
OBJETIVO GENERAL	vi
OBJETIVOS PARTICULARES	vi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. HISTORIA DEL SÍNDROME METABÓLICO	3
3. CAUSAS DEL SÍNDROME METABÓLICO	5
3.1. DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA Y ATROSCLEROSIS.....	5
3.2. AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	7
3.3. HIPERGLUCEMIA.....	8
3.4. DIABETES MELLITUS TIPO II.....	10
3.4.1. Enfermedad renal.....	10
3.4.2. Neuropatía.....	10
3.4.3. Retinopatía.....	10
3.4.4. Diversas complicaciones.....	11
3.5 OBESIDAD.....	12
3.5.1. Índice de masa corporal.....	14
3.5.2. Circunferencia de cintura.....	16
3.6. ESTADO PROINFLAMATORIO Y PROCOAGULANTE.....	18
4. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO	20
4.1. ESTRÉS OXIDATIVO.....	20
4.2. PRINCIPALES FUENTES DE RADICALES LIBRES EN EL ORGANISMO....	21
4.3. LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO.....	23
4.4. IMPLICACIÓN DE LA OBESIDAD Y LA FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN	

LA PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	27
4.5. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO.....	28
4.6. RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	29
4.7. LA INFLAMACIÓN EN EL SÍNDROME METABÓLICO.....	31
4.8. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO.....	32
5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	34
5.1. CRITERIOS PROPUESTOS POR LA OMS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	34
5.2. CRITERIOS PROPUESTOS POR EL PANEL DE EXPERTOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE EDUCACIÓN DEL COLESTEROL SOBRE DETECCIÓN EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LOS ADULTOS (NCEP ATP III).....	36
5.3. MODIFICACIÓN DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES (IDF).....	37
5.4. MODIFICACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DEL CORAZÓN (AHA) CON EL INSTITUTO NACIONAL DEL CORAZÓN, PULMÓN Y SANGRE DE LOS ESTADOS UNIDOS (NLHBI).....	40
6. COMPLICACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	43
6.1. OBESIDAD.....	43
6.2. HIPERTENSIÓN.....	43
6.3. DISLIPIDEMIAS.....	45
7. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	47

8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO	54
8.1. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	54
8.1.1. Plan de entrenamiento físico.....	56
8.1.2. Tratamiento farmacológico de la obesidad.....	56
8.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	58
8.2.1. Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	58
8.3. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	62
8.4. TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA.....	63
9. DISCUSIÓN	66
10. CONCLUSIONES	71
11. GLOSARIO	72
12. REFERENCIAS CONSULTADAS	76

ABREVIATURAS

AAEC= Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.

ADA= Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association).

AHA= Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)

AGL= Ácidos grasos libres.

ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

ATP III= Panel de Tratamiento para el Adulto III (Adult Treatment Panel III). o

Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos.

CETP= Proteína transferidora de ésteres del colesterol.

DHA= Ácido docosaheptaenoico.

DM= Diabetes Mellitus.

ECVA= Enfermedad Cardiovascular Arteriosclerótica.

EGIR= Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (European Group for Study of Insulin Resistance).

ENSA= Encuesta Nacional de Salud.

EPA= Ácido eicosapentaenoico.

ERN= Especies reactivas de nitrógeno.

ERO= Especies reactivas de oxígeno.

FDA= Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration).

GPx= Glutación peroxidasa.

GSH= Glutación reducido.

HbA_{1C} = Hemoglobina glicosilada.

HDL= Lipoproteína de alta densidad (High Density lipoprotein).

HDL-C= Lipoproteína de alta densidad- colesterol.

H_2O_2 = Peróxido de hidrógeno.

HOCL= Ácido hipocloroso.

HOMA= Modelo homeostático (Homeostasis Model Assessment).

HTA= Hipertensión arterial.

IDF= Federación Internacional de la Diabetes (Internacional Diabetes Foundation).

IDL= Lipoproteína de densidad intermedia.

IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IL= Interleucina.

IMC= Índice de masa corporal.

IRH= Hiperemia isquémica reactiva

IRS= Sustrato receptor de insulina.

LDL= Lipoproteínas de baja densidad (Low density lipoprotein).

LPO= Productos de peroxidación lipídica

MAPK= Cinasas de proteína activa por mitógenos.

NCEP= Programa Nacional de Educación en Colesterol (National Cholesterol Education Program).

NFK β = Factor Nuclear Kappa beta.

NLNBI= Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (National Heart, lung, and Blood Institute).

NO= Oxido nítrico.

NO_2 = Dióxido de nitrógeno.

N_2O_3 = Trióxido de dinitrógeno.

N_2O_4 = Tetróxido de dinitrógeno.

OMS= Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).

O_2^- = Superóxido o Hiperóxido.

OH⁻ = Hidroxilo.

ONOO⁻ = Anión peroxinitrito.

PAI-1= Inhibidor del activador del Plasminógeno.

RI = Resistencia a la Insulina.

RO[•] = Radicales alcohilos.

ROO[•] = peroxilos.

SM= Síndrome Metabólico.

SOD= Superóxido dismutasa.

SVCAM-1= Molécula-1 de adhesión celular vascular soluble.

TAA= Tejido adiposo abdominal.

TAV= Tejido adiposo visceral.

TAG= Triacilglicéridos.

TNF α = Factor de Necrosis Tumoral alfa.

TRC= Transporte reverso de colesterol.

VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad (Very low density lipoprotein).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1 Desarrollo de la placa de ateroma.....	7
Figura 4.1 Panorama Fisiopatológico del síndrome metabólico.....	24
Figura 4.2 La vía de señalización de la insulina y su deterioro en la resistencia a la Insulina.....	26
Figura 4.3 Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico.....	27
Figura 5.1 Diferentes patrones de distribución de grasa corporal.....	36
Figura 8.1 Algoritmo de tratamiento.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1 Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de la Diabetes.....	13
Tabla 3.2 Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos.....	14
Tabla 3.3 Clasificación del sobrepeso y obesidad OMS. Ginebra, 1997.....	15
Tabla 3.4 Clasificación de sobrepeso y obesidad basada en la NOM-174-SSA1-1998.....	15
Tabla 3.5 En población pediátrica.....	16
Tabla 3.6 Clasificación de sobrepeso y obesidad asociada al perímetro abdominal y riesgo cardiovascular.....	17
Tabla 5.1 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (NCEP ATP III).....	37
Tabla 5.2 Diagnóstico del síndrome metabólico. Criterios de la IDF (International Diabetes Federation).....	38
Tabla 5.3 Valores de circunferencia abdominal indicándose la especificidad étnica.....	40
Tabla 5.4 Criterios utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico.....	42
Tabla 7.1 Recomendaciones nutrimentales para la población en general.....	49
Tabla 7.2 Pasos que pueden contribuir a iniciar y mantener con éxito un programa de actividad física.....	50
Tabla 7.3 Beneficios específicos de la práctica de la actividad física.....	51
Tabla 8.1 Fármacos empleados en el tratamiento de las distintas patologías comprendidas dentro del síndrome metabólico.....	55
Tabla 8.2 Características principales de los antidiabéticos orales.....	60
Tabla 8.3 Principal indicación de los antihipertensivos.....	63

OBJETIVO GENERAL

Integrar las características del Síndrome Metabólico mediante la descripción de sus causas, de sus criterios diagnósticos, de sus signos y síntomas, así como de sus complicaciones para considerar el manejo de su prevención.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Detallar los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del Síndrome Metabólico, explicando cada uno de ellos para establecer la posibilidad de su presentación.
2. Precisar la importancia clínica del Síndrome Metabólico mediante la descripción de sus complicaciones, y de esta manera mostrar cómo se puede reducir el riesgo cardiovascular.
3. Proponer diversas estrategias de prevención del Síndrome Metabólico, a través de los diferentes tratamientos que existen para evitar el consecuente riesgo cardiovascular.

1. INTRODUCCIÓN

El término de Síndrome Metabólico (SM), también conocido como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome X, Síndrome X Plus entre otros; es reconocido como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

El SM presenta hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, estados proinflamatorios y protrombóticos. ^(13, 58) La importancia de conocer el Síndrome Metabólico radica en el conocimiento temprano de los factores de riesgo para identificar a los sujetos que se encuentran en peligro de padecer diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular. Para diagnosticar al SM este debe cubrir tres de cinco criterios tomados del programa de tratamiento en el adulto III (ATP III) que son los siguientes: ^(25, 26)

- 1.-Obesidad: Perímetro de cintura
 - Mujeres > 88 cm
 - Hombres > 102 cm
- 2.- Hipertriacilgliceridemia > 150 mg/dL
- 3.- HDL-C
 - Hombres < 40 mg/dL
 - Mujeres < 50 mg/dL
- 4.- Hipertensión arterial: 130/85 mm Hg o diagnóstico previo
- 5.- Diabetes o glucosa anormal de ayuno > 100 mg/dL

Existe un debate en relación a la definición más apropiada y se consideraron varios elementos, inclusive sus componentes y las cifras, la definición debe tener sobre todo, una utilidad tanto en la práctica clínica como en la investigación clínica.

De los tres intentos recientes por definir al Síndrome Metabólico se incluye el reporte de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) de 1999, el del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) también en 1999, y la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol y el Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos conocido también como Panel de Tratamiento para el Adulto No. III (ATP III) en el 2001. ⁽⁶⁰⁾

El primero (WHO), realmente no fue diseñado para ser definición, más bien son recomendaciones o guía para mejoras sobre el futuro; el segundo (EGIR) propone que se use este criterio para sujetos no diabéticos, para usarse en estudios epidemiológicos con puntos de referencia como: hipertensión, triacilglicéridos elevados, Colesterol HDL bajo y obesidad. El EGIR sugiere que el nombre más apropiado sería “Síndrome de Resistencia a la Insulina”, ubicando en el centro de la discusión a la resistencia a la Insulina.

El tercero, el ATP III lo diseñó para ser más sensible a la vinculación con la práctica clínica y tiene dos objetivos:

1. Reducir las causas (Obesidad y la inactividad física)
2. Tratar los factores de riesgos lipídicos y no lipídicos, para facilitar el diagnóstico y la intervención preventiva.

Hoy en día sabemos que las enfermedades crónicas no transmisibles no vienen solas, por lo cual la prevención de las enfermedades cardiovasculares, alteraciones cardiometabólicas, o síndrome metabólico son el mayor reto de la salud pública del siglo XXI, pues además de que son las principales causas de mortalidad mundial, tienen un impacto devastador por las grandes pérdidas en años de vida saludable, calidad de vida, incapacidad laboral, costos económicos, sociales y familiares.⁽³⁰⁾

Por tal motivo se pretende que con este trabajo se tenga un mayor conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, preventivos y terapéuticos del síndrome metabólico, ya que esta entidad representa actualmente un problema de salud pública en México y otros países latinoamericanos.

2. HISTORIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Para 1936 ya se conocía el término “insulino-resistencia”, pero fue G. Reaven quien en 1988 describió la asociación de intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hipertriacilgliceridemia y disminución del Colesterol HDL como Síndrome X.^(52, 29, 17) El nombre de “Síndrome Metabólico” comenzó a utilizarse en la década de los 70.

Los primeros estudios retrospectivos publicados por las compañías de seguros de vida detectaron la existencia de una estrecha relación entre el grado de obesidad y la esperanza de vida, de entre éstos destaca el publicado por la Metropolitan Life Insurance (aseguradora americana), donde se puntualiza que los adultos entre 40 y 60 años con exceso de peso mayor de 30% aumenta el riesgo de mortalidad, que para los hombres será 42% y para mujeres será 36%.

Posteriormente con el estudio de Framingham (era el nombre del pueblo en Massachusetts, cuyo objetivo fue identificar factores o características que contribuyeran a enfermedades cardiovasculares), se pone de manifiesto que sólo con un 20% de sobrepeso ya pone en riesgo de muerte a dichos sujetos. Sin embargo, la obesidad no actúa sola, ya que también con el paso del tiempo y el daño a diferentes tejidos, se le relaciona con la hipertensión arterial, las hiperlipoproteínemias, la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus; situaciones que son determinantes en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.⁽³⁷⁾

En México estudios realizados sobre la prevalencia del síndrome metabólico en trabajadores del IMSS de enero a julio del 2006, arrojaron por lo menos tres de los criterios para considerarse con este síndrome los cuales fueron: glucosa en ayuno elevada, hipertriacilgliceridemia e hipertensión; la obesidad fue el componente del síndrome más frecuente en la población estudiada, predominando en el sexo femenino.⁽⁵²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), El Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) y el Programa de Tratamiento de Adultos III (ATP III), desarrollaron un criterio diagnóstico para detectar anomalías metabólicas junto con la resistencia a la insulina, como conjunto se le llamó Síndrome Metabólico.⁽⁶⁰⁾

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) señala que más de 6 millones podrían tener síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la OMS y 14 millones si se utilizan los criterios del ATP III, por lo que es uno de los principales problemas de salud en nuestro país.⁽⁶⁸⁾

El motivo por el que se desarrolló este criterio diagnóstico fue por la necesidad de frenar, de alguna manera la epidemia de obesidad y diabetes mellitus que en Norteamérica se viene

dando desde 1990, pero que actualmente es un problema mundial de salud, influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos.⁽²⁶⁾

3. CAUSAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

La dislipidemia aterogénica con lipoproteína de alta densidad (HDL) baja y triacilglicéridos elevados, aumento de la presión arterial, hiperglucemia, obesidad abdominal, estado protrombótico y estado proinflamatorio, son en conjunto factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular y Síndrome Metabólico. ⁽³²⁾

3.1. DISLIPIDEMIA ATEROGENICA Y ATEROSCLEROSIS

La dislipidemia aterogénica se presenta con niveles elevados de triacilglicéridos en suero, niveles elevados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés) y disminución en los niveles de colesterol HDL.

Información reciente señala una participación importante de la función de las HDL en la patogenia de la aterosclerosis, más allá de los valores de HDL-C. Las partículas de HDL son heterogéneas en estructura, metabolismo intravascular y actividad antiaterogénica. La reducción de HDL-C presente en el Síndrome Metabólico, frecuentemente se asocia a partículas de HDL con distribución anormal de sus subclases, composición química alterada, reducción en sus propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes y con menor capacidad para promover el flujo del colesterol. La deficiencia en el número de partículas y la disminución de la actividad antiaterogénica favorecen la aterosclerosis acelerada.

El efecto protector de las HDL contra la aterosclerosis está mediado por varios mecanismos, uno de los más importantes es el transporte reverso de colesterol (TRC); en este proceso, el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL hacia el hígado, órgano en el que el colesterol es reutilizado o es excretado en la bilis. Además de su importante participación en el TRC, las HDL tienen otras funciones ateroprotectoras que incluyen actividad antioxidante, antiinflamatoria y antitrombótica; el resultado de estas acciones permiten mantener la integridad endotelial, facilitar la relajación vascular, inhibir la adhesión de células sanguíneas al endotelio, reducir la agregación plaquetaria y la coagulación. ⁽⁵⁷⁾

La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias grandes e intermedias en la que surgen depósitos de grasa llamados placas ateromatosas en las superficies internas de las paredes vasculares; un importante factor que provoca la aterosclerosis es el incremento de la concentración plasmática de colesterol en forma de lipoproteínas de baja densidad. La concentración plasmática de estas lipoproteínas de baja densidad, ricas en colesterol, aumenta en distintas circunstancias como cuando se ingiere grasa saturada con la alimentación diaria y en los casos de obesidad e inactividad física.

La arteriosclerosis, en cambio, es un término general que alude al engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos de cualquier tamaño.

Una anomalía que se puede detectar muy temprano en los vasos sanguíneos, es la lesión del endotelio vascular, ésta, a su vez, aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y reduce su capacidad para liberar óxido nítrico y otras sustancias que ayudan a evitar la adhesión de macromoléculas, plaquetas y monocitos al endotelio. Una vez que ocurre el daño del endotelio vascular, empiezan a acumularse en la zona de lesión los monocitos y los lípidos circulantes, en su mayoría, lipoproteínas de baja densidad, (ver Figura 3.1.A), los monocitos atraviesan el endotelio, pasan a la íntima de la pared vascular y se diferencian a macrófagos que posteriormente ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas, lo que explica su aspecto espumoso. Estas células espumosas macrofágicas se agregan a las paredes vasculares y forman una estría grasa visible.

Con el tiempo, la estría grasa crece y une; los tejidos fibrosos y el músculo liso circundantes proliferan hasta dar placas cada vez mayores, (ver Figura 3.1.B), además, los macrófagos liberan sustancias inflamatorias que inducen una mayor proliferación del músculo liso y el tejido fibroso en la cara interna de la pared arterial. Los depósitos lipídicos más la proliferación celular adquieren, a veces, un tamaño tal que la placa sobresale dentro de la luz arterial y reduce mucho el flujo de sangre hasta obstruir, en ocasiones, toda la luz, incluso sin llegar a la oclusión, los fibroblastos de la placa acaban depositando tal cantidad de tejido conjuntivo denso que la esclerosis se intensifica y las arterias se vuelven rígidas e inflexibles. Más adelante, se precipitan sales de calcio junto al colesterol y otros lípidos de las placas, produciéndose calcificaciones, duras como el hueso, que convierten las arterias en tubos rígidos. Ambos estadios finales de la enfermedad corresponden a la esclerosis o endurecimiento de las arterias. ⁽³³⁾

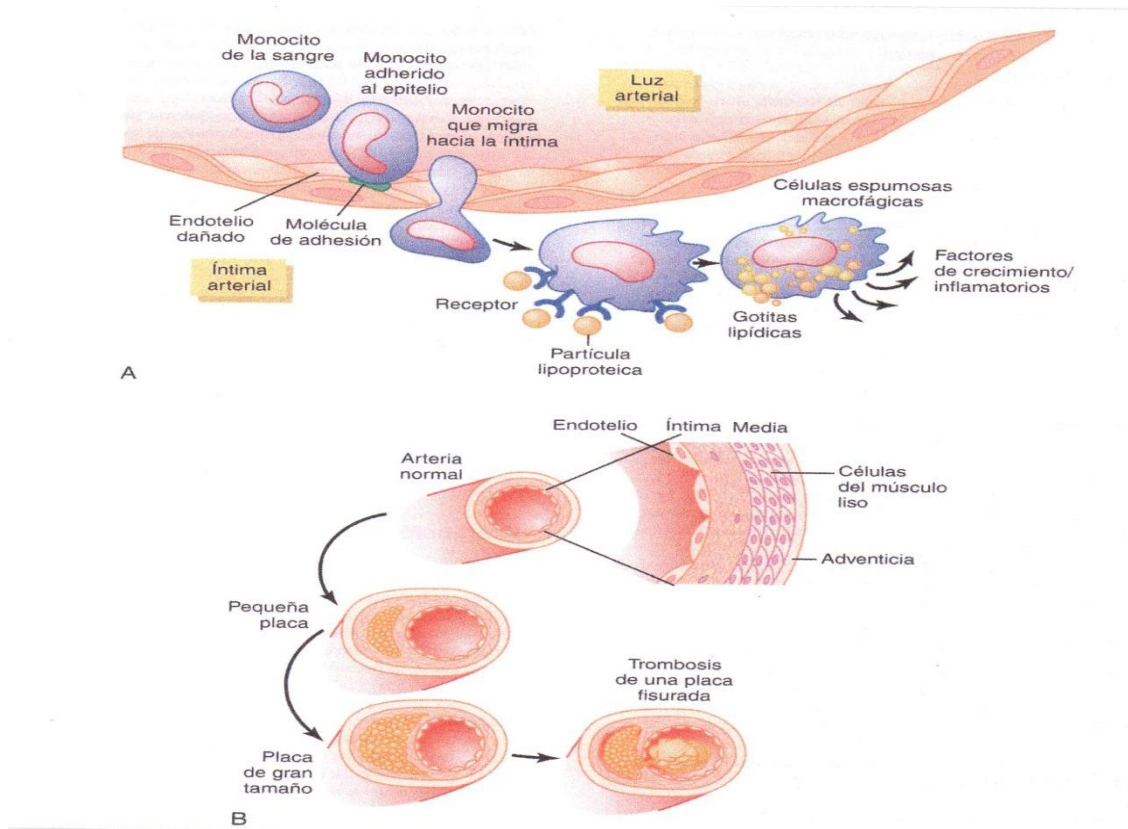


Figura 3.1 Desarrollo de la placa de ateroma

Figura 3.1.A Adherencia de un monocito a una molécula de adhesión de una célula endotelial dañada de una arteria. El monocito migra, a continuación, a través del endotelio hasta la capa íntima de la pared endotelial y se transforma en un macrófago. El macrófago ingiere y oxida después las moléculas de lipoproteínas transformándose en una célula espumosa. Las células espumosas liberan sustancias que determinan inflamación y crecimiento de la íntima. **Figura 3.1.B** La acumulación adicional de macrófagos y el crecimiento de la íntima hacen que la placa aumente de tamaño y acumule lípidos. Al final la placa puede obstruir el vaso o romperlo, con lo que la sangre de la arteria se coagula y se forma un trombo. (Guyton and Hall, Tratado de Fisiología Médica, 11ª Edición Elsevier Saunders, 2006; 850-851.)

3.2. AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es factor de riesgo de primer orden para las principales complicaciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares.⁽⁷¹⁾

Los trastornos metabólicos desempeñan un papel clave en la aparición y permanencia de la HTA, pero además modifican el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HTA y pueden modificar la estrategia terapéutica. La frecuente asociación entre HTA y la diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente descrita, pero la interrelación con la obesidad u otras situaciones de riesgo, como las alteraciones del metabolismo de la glucosa, hacen pensar que la base de esta asociación epidemiológica podría responder a vínculos fisiopatológicos

comunes. De hecho en sujetos sin DM la presencia de HTA se asocia con la alteración del metabolismo hidrocarbonado o dislipidemias en la mayoría de los casos; la resistencia insulínica, la inflamación o la disfunción endotelial, son algunos de los posibles mecanismos para este hecho, así como el exceso de grasa y el aumento de peso durante la edad adulta. El síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular que engloba todas estas situaciones y, además, la HTA desempeña un papel clave en su manejo clínico. ^(19,34)

La prevalencia nacional promedio en la población para hipertensión arterial es de 30.05% lo que representa 17.0 millones de personas con esta enfermedad, esta prevalencia está relacionada principalmente con la edad; de todos los pacientes que cumplen los criterios para ser diagnosticados como hipertensos, 61% no lo sabe. La prevalencia de hipertensión sistólica-diafásica se encuentra en 34.2%, con hipertensión diafásica pura en 46.1% y con hipertensión sistólica pura en 5%. A partir de los 40 años de edad la hipertensión sistólica empieza a incrementarse hasta alcanzar una prevalencia de 7% en el grupo de 65 a 69 años de edad. ⁽³⁰⁾

3.3. HIPERGLUCEMIA

Un incremento en la glucosa plasmática desarrolla posteriormente el SM, la glucosa elevada se da de diferentes formas, como lo es la intolerancia a la glucosa; esta anomalía es detectada con una prueba de tolerancia a la glucosa que se realiza en personas cuya glucemia venosa en ayuno se encuentra entre 100 a 125 mg/dL; ⁽²⁴⁾ y se lleva a cabo dándole al paciente una toma de 75 gr de glucosa vía oral, transcurridas dos horas después de la ingesta se toma una glucemia venosa resultando anormal un valor entre 140-199 mg/dL, por lo tanto los niveles que se encuentren por debajo de 140 mg/dL serán considerados como normales. ⁽³⁰⁾

El diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 2, es realizado con una glucosa en ayuno resultando ≥ 126 mg/dL, o ≥ 200 mg/dL dos horas después de haber recibido una carga de glucosa.

Los niveles de glucosa en el rango diabético causan enfermedad macrovascular (aterosclerosis) y enfermedad microvascular. El menor incremento en la glucosa plasmática (tolerancia a la glucosa / glucosa en ayunas), no causa directamente enfermedad cardiovascular, aunque está asociado con la elevación de riesgo de presentarla. Todos los niveles con incrementos, como intolerancia a la glucosa, glucosa elevada en ayunas y diabetes mellitus tipo II, están asociados a factores de riesgo metabólico y considerados como componentes del Síndrome Metabólico. ⁽²¹⁾

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha propuesto el término glucosa en ayunas dañina, para describir las concentraciones de glucosa plasmática entre 110 y 125 mg/dL y

se le considera estado pre diabético. ⁽³⁰⁾ Ya que la glucosa en ayunas mayor de 125 mg/dL indica diabetes mellitus tipo 2, una situación que incrementa los riesgos de enfermedad cardiovascular, como se mencionó anteriormente; el modelo homeostático para valorar resistencia a la insulina (HOMA) se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia en ayunas (mg/dL)}}{405}$$

Este modelo ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos para la estimación de la resistencia insulínica. ⁽²⁷⁾

Valor Normal: HOMA \leq 2.5

Si el valor obtenido es menor a 2.5, no existe Resistencia a la insulina.

La Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (POTG), que se realiza en aquellos pacientes cuya glucemia venosa en ayuno se encuentra entre 100 a 125 mg/dL, mencionada anteriormente, la cual se lleva a cabo dándole a la persona una toma de 75 gr de glucosa vía oral, pasados los primeros 30 min después de la ingesta se hace otra toma venosa y de la misma forma para los 60, 90 y 120 min.

POTG	GLUCOSA	INSULINA
Ayuno	< 126 mg/dL	< 10 mUI/mL
30 min.	< 200 mg/dL	40-70 mUI/mL
1 hr.	< 200 mg/dL	50-90 mUI/mL
2 hrs.	< 140 mg/dL	6-50 mUI/mL

Si a las 2 hrs. De la postcarga la insulina es > 60 mg/dL es Resistencia a la insulina

Valor Normal en examen de POTG
 Glucosa a los 120 min. \leq 140 mg/dL
 Insulina a los 120 min. \leq 60 mg/dL

Actualmente la valoración del control glucémico se apoya en una prueba de gran utilidad conocida como hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), la cual proporciona una medida de la concentración media de glucosa en sangre durante las 6-8 semanas precedentes al día de la prueba, es decir el tiempo de vida de una molécula de hemoglobina. El valor se encontrará elevado en pacientes con un mal control de su diabetes mellitus. ⁽²⁴⁾

Valor Normal de HbA_{1c}: menor de 5.7%
 Prediabetes HbA_{1c}: 5.7% - 6.4% Diabetes HbA_{1c}: 6.5%

3.4. DIABETES MELLITUS TIPO II

La diabetes mellitus tipo II y sus complicaciones se están convirtiendo en uno de los problemas de salud más importantes en el mundo. ⁽⁶²⁾ Cuando se recibe la noticia de que se padece diabetes mellitus tipo 2, quizá no se sepa cómo esta enfermedad puede causar serios problemas en varias partes del cuerpo; la razón es que la diabetes mellitus tipo 2 daña nervios y vasos sanguíneos; teniendo complicaciones microvasculares como la neuropatía, nefropatía y retinopatía; y complicaciones macrovasculares, cuando hay niveles elevados de glucosa en sangre pueden provocar un endurecimiento de las arterias que puede desembocar en un ataque cardiaco, infarto o mala circulación en los pies. Las enfermedades cardiacas son una de las principales causas de muerte en nuestro país; los adultos con diabetes tienen una probabilidad 4 veces mayor de padecer alguna enfermedad cardiaca que los pacientes que no la padecen. Sin embargo con un buen control de la glucosa sanguínea, muchas de estas complicaciones pueden ser prevenidas. ⁽³⁸⁾

3.4.1. Enfermedad renal

La nefropatía diabética es ahora la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal; ⁽⁶²⁾ un alto nivel de glucosa en la sangre puede hacer que los riñones funcionen en exceso, lo que puede hacer que dejen de hacerlo debidamente. Los riñones son órganos asombrosos, dentro de ellos hay millones de diminutos vasos sanguíneos que actúan como filtros, su función es eliminar productos de desecho de la sangre, a veces este sistema de filtrado deja de funcionar debidamente; y los riñones fallan, pierden su capacidad de filtrar los productos de desecho, lo que resulta en nefropatía; una vez que los riñones dejan de funcionar debidamente es necesaria la terapia sustitutiva mediante diálisis o trasplante. ⁽⁷⁾

3.4.2. Neuropatía

Una de las complicaciones más comunes de la diabetes es la neuropatía diabética; puede ser dolorosa y causar algún tipo de discapacidad; algunos síntomas se producen cuando se pierden fibras nerviosas. Si la pérdida de fibras nerviosas afecta las fibras motoras, puede causar debilidad muscular. Si la pérdida de fibras nerviosas afecta las fibras sensoriales, puede causar pérdida de la sensibilidad y si afecta las fibras autónomas, puede causar la pérdida de las funciones que normalmente se realizan como la digestión. Los nervios dañados o en proceso de curación también pueden provocar los síntomas de la neuropatía, que incluyen picor, hormigueo, ardor, dolor o pinchazos agudos. ⁽⁷⁾

3.4.3. Retinopatía

Es un término general que se utiliza para todos los casos de afecciones de la retina provocadas por la diabetes, existen dos clases principales de retinopatía: no proliferativa y proliferativa; la retinopatía no proliferativa: es la forma leve y común, por lo general no

produce efecto alguno sobre la visión y no requiere tratamiento; en este tipo de retinopatía los capilares se hinchan y forman bolsas, no se produce pérdida de visión alguna, en esta etapa es posible que las paredes de los capilares pierdan la capacidad de controlar el paso de sustancias entre la sangre y la retina. ⁽⁷⁾

En la retinopatía proliferativa: los vasos sanguíneos están tan dañados que se cierran, por lo tanto, comienzan a formarse nuevos vasos sanguíneos en la retina, esos nuevos vasos son débiles y pueden perder sangre, lo que impide la visión, esa afección se denomina hemorragia vítrea; los nuevos vasos sanguíneos también pueden provocar el crecimiento de tejido dañado, cuando este se encoge puede deformar la retina o sacarla de su lugar, esta alteración se llama desprendimiento de retina. ⁽⁷⁾

3.4.4. Diversas complicaciones

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 pueden tener muchos problemas diferentes en los pies, generalmente conocido como “pie diabético”, incluso los problemas normales pueden empeorar y llevar a complicaciones severas; como lo son las llagas, suelen ocurrir en la parte anterior de la planta del pie o la planta del pulgar, en los lados del pie generalmente se deben a zapatos que no quedan bien, estas llagas si se descuidan pueden infectarse, lo que a su vez puede resultar en la pérdida de la extremidad o amputación, debido a que las personas con diabetes mellitus tienen enfermedad arterial periférica, que reduce el flujo sanguíneo a los pies. ⁽⁷⁾

La diabetes mellitus tipo 2 puede afectar cualquier parte del cuerpo, incluida la piel, de hecho, a veces éstos problemas son el primer indicio de que la persona tiene diabetes mellitus; incluyen infecciones con bacterias y hongos. Otros problemas de piel se presentan particular o solamente en personas con diabetes; incluyen dermatopatía diabética, necrobiosis lipóidica diabética, ampollas diabéticas y xantomatosis eruptiva. ⁽⁷⁾

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 pueden desarrollar enfermedad periodontal, debido a la alta concentración de glucosa en saliva, lo que causa el crecimiento de bacterias en la boca; esto puede desencadenar problemas en las encías (rojas e inflamadas, encías sangrantes) y como consecuencia la pérdida importante de piezas dentales. ⁽⁵⁰⁾

También a la diabetes mellitus tipo 2 se le ha considerado como un factor de riesgo para la disfunción sexual en hombres (impotencia) y mujeres aunque la evidencia en las mujeres no es tan notoria (pueden experimentar pérdida de sensación alrededor de la vagina, o resequedad y falta de lubricación). ⁽³⁹⁾ Se ha demostrado que la prevalencia es mayor en mujeres menopáusicas y que la presencia del síndrome metabólico puede estar vinculado a desarrollar la disfunción sexual femenina y estudios que se han llevado a cabo muestran que los niveles altos de triacilglicéridos están vinculados a un mayor riesgo de presentar la disfunción sexual femenina. ⁽⁴⁵⁾

3.5 OBESIDAD

Algunos autores proponen definir la obesidad como una enfermedad propiamente dicha, debido a que si la hipertrofia y la acumulación del TAV (Tejido Adiposo Visceral) ocurren durante un balance calórico positivo, las consecuencias patogénicas pueden tener un efecto desfavorable sobre otros órganos o sistemas como músculo, hígado y páncreas, que puede conducir a resultados clínicamente adversos. ⁽¹²⁾ El TAV se reconoce como el principal depósito de grasa asociado a las consecuencias metabólicas de la obesidad. Se le implica como el tejido que da inicio a la resistencia a la insulina debido a que un incremento en el flujo de los ácidos grasos libres (AGL), tanto en el sistema portal como en la circulación general, tiene efectos sobre la captación de glucosa a nivel celular y en el metabolismo glucídico intracelular. El tejido adiposo puede ser patogénico debido a las consecuencias adversas que por sí sólo conlleva la acumulación de la masa de grasa o por sus efectos, debido a su actividad endocrina e inflamatoria, ya que puede generar o ayudar a producir factores inflamatorios, protrombóticos y fibrinolíticos. Un niño o adolescente con sobrepeso es probable que se convierta en un adulto obeso, a menos que sobre él se realice una intervención activa.

Además, el 40% de los niños y niñas de 7 años y alrededor del 70% de los adolescentes con obesidad, mantienen esa condición en la adultez por lo que la obesidad en la adolescencia constituye un importante predictor de la obesidad en el adulto. ⁽¹⁾

La presencia de grasa ectópica (es la grasa que se deposita alrededor de los órganos) ha sido vinculada con la aparición de factores de riesgo cardiometabólico, estos cambios metabólicos se relacionan con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular Arteriosclerótica, (ECVA).

El aumento de la cantidad de la grasa abdominal no ha demostrado ser elemento causal de resistencia a la insulina, ni tener resistencia a la insulina se deba al aumento de la cantidad de la grasa abdominal, pero se considera, que la obesidad induce el desarrollo de resistencia a la insulina. ⁽³²⁾

La Federación Internacional de la Diabetes (IDF), consideró que había la necesidad urgente de la creación de una herramienta sencilla y universalmente aceptada cuya aplicación en la práctica fuera suficientemente fácil y que no dependiera de parámetros que sólo se pueden aplicar en los contextos de investigación. Este objetivo dio lugar a la propuesta de la IDF respecto a la elaboración de una nueva definición, en la que la obesidad central representa un requisito necesario (Tabla 3.1) y en la que, por primera vez, se ofrecen valores umbral para definir la obesidad que son diferentes en los distintos grupos étnicos. ⁽⁷²⁾

Tabla 3.1. Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de la Diabetes. ⁽⁷²⁾

Obesidad central	
<i>Perímetro de la cintura*</i> : con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos	
Más dos de los factores siguientes:	
Aumento de los triacilglicéridos:	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) <i>o</i> tratamiento específico de esta alteración lipídica
Disminución del HDL-c	$< 1,03$ mmol/L (40 mg/dL) en los varones $< 1,29$ mmol/L (50 mg/dL) en las mujeres <i>o</i> tratamiento específico de esta alteración lipídica
Aumento de la presión arterial	Sistólica: ≥ 130 mmHg <i>o</i> bien diastólica: ≥ 85 mmHg <i>o</i> bien <i>tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente</i>
Incremento de la glucemia	Glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) <i>o</i> bien <i>diabetes tipo 2 diagnosticada previamente</i> <i>Si la glucemia en ayunas es $> 5,6$ mmol/L o > 100 mg/dL, se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para para definir la presencia del SM.</i>

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

*Si el índice de masa corporal (IMC) es > 30 , se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

En la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 hrs. Se pueden añadir como un hallazgo complementario.

La nueva definición de la IDF (obesidad central o perímetro de la cintura) ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico. Esta consideración tiene la ventaja añadida de que la simple determinación del perímetro de la cintura representa una primera prueba de detección del síndrome que se puede realizar de manera sencilla y muy barata en cualquier parte del mundo. En la definición se han incorporado los valores umbral del perímetro de la cintura referido a los distintos grupos étnicos (Tabla 3.2), dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población. ⁽⁷²⁾

Tabla 3.2. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos. ⁽⁷¹⁾

Perímetro de la cintura	
País/grupo étnico	(como parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm Mujeres ≥ 90 cm
México	Varones ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La Clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

3.5.1. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga L.A.J. Quetelet por lo que también se conoce como índice de Quetelet; aunque el IMC es aceptado para clasificar a la obesidad y sobrepeso, no diferencia entre la composición muscular versus grasa.⁽³⁰⁾

Se calcula según la expresión matemática: $IMC = \text{masa}/\text{estatura}^2$

donde la masa o peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros: kg/m^2

Ejemplo: Adulta de 34 años de edad, pesa 54 kg y mide 1.54 m

Paso 1. Se multiplica la estatura x la estatura. $1.54 \times 1.54 = 2.37$

Paso 2. Se divide el peso sobre el valor obtenido en el paso anterior $54 \div 2.37 = 22.78$

Paso 3. $IMC = 22.78$

A continuación se presentan las siguientes Tablas, 3.3 y 3.4.

Tabla 3.3. Clasificación del sobrepeso y obesidad OMS. Ginebra, 1997. ⁽³⁰⁾

Clasificación		IMC (kg/m ²)
Bajo peso		< 18.5
Normal		18.5 – 24.9
Sobrepeso		25.0 – 29.9
Obesidad	Grado I	30.0 – 34.9
	Grado II	35.0 – 39.9
	Grado III	> 40.0

Tabla 3.4. Clasificación de sobrepeso y obesidad basada en la NOM-174-SSA1-1998

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Desnutrición	< 18
Peso normal	18 a 24.9
Sobrepeso	25 a 26.9
Obesidad I	27 a 29.9
Obesidad II	30 a 39.9
Obesidad III	40 o más

Observando las tablas anteriores se puede determinar el grado de sobrepeso u obesidad que tiene la adulta del ejemplo anterior, resultando un **peso normal** en ambas tablas.

En población pediátrica, la IDF ha propuesto que para sospechar una entidad similar al síndrome metabólico, debe existir obesidad, es decir, IMC mayor a la centila 95 (esta medida se encuentran en gráficas que manejan los pediatras) más dos criterios adicionales (Tabla 3.5).
(26)

Tabla 3.5. En población pediátrica ⁽²⁶⁾

a) Federación Internacional de Diabetes (IDF)

Obesidad: IMC mayor a la centila 95 para una población dada.

Además, dos o más de los siguientes criterios:

- | | |
|-----------------|-------------------------------------|
| 1. Prepúberes: | Cintura mayor a la centila 90 |
| 2. Púberes: | Cintura mayor a la centila 90 |
| | a. Triacilglicéridos > a centila 90 |
| | b. HDL-C < a la centila 10 |
| | c. TA > 130/85 |
| | d. Glucosa en ayuno > 100 mg/dL |
| 3. Postpúberes: | Cintura > 94 cm en varones |
| | a. Cintura > 80 cm en mujeres |
| | b. HDL < 40 mg/dL en varones |
| | c. HDL < 50 mg/dL en mujeres |
| | d. TA > 130/85 |
| | e. Glucosa en ayunas > 100 mg/dL |

Fuentes:

OMS: Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553

ATP III. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

IDF adultos. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.

Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf

IDF niños. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-2061.

3.5.2. Circunferencia de cintura

El riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas con el índice de masa corporal es independiente del generado por la distribución central de grasa (grasa visceral), lo cual se relaciona clínicamente con la circunferencia de cintura, las dos variables juntas confieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y metabólicos; el riesgo se ha demostrado en varios estudios poblacionales, ya que los pacientes con grandes circunferencias padecen más enfermedades cardiovasculares y su calidad de vida es menor en relación con los pacientes con circunferencia normal, en población sana, con sobrepeso e incluso con obesidad grado I. La grasa visceral se define como circunferencia de cadera en hombres mayor a 102 cm y en mujeres mayor a 88 cm. ⁽³⁰⁾

En la Tabla 3.6, se demuestra la relación entre el índice de masa corporal de acuerdo con la clasificación de OMS y el perímetro abdominal y el riesgo cardiovascular.

Tabla 3.6. Clasificación de sobrepeso y obesidad asociada al perímetro abdominal y riesgo cardiovascular ⁽³⁰⁾

	IMC (kg/m ²)	Perímetro-Abdominal-Perímetro	
		< 102 H	> 102 H
		< 88 M	> 88 M
Bajo peso	< 18.5		
Normal	18.5 - 24.9		
Sobrepeso	25.0 – 29.9		Alto (RCV)
Obesidad		Riesgo cardiovascular (RCV)	
Grado I	30.0 – 34.9	Alto	Muy alto
Grado II	35.0 – 39.9	Muy alto	Ext alto
Grado III	> 40.0	Ext alto	Ext alto

IMC = Índice de masa corporal

PC = Perímetro abdominal (cm)

< 102 en hombres y < 88 en mujeres se considera normal

>102 en hombres y > 88 se considera incremento de grasa visceral

H = hombres, M = mujeres

Se demuestra como al incrementar el perímetro abdominal considerado como incremento en la grasa visceral (hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm) el riesgo de eventos cardiovasculares mayores es alto a pesar de tener sobrepeso, muy alto con obesidad grado I y extremadamente alto con obesidad grado II en adelante; en comparación con los pacientes con perímetro abdominal normal en los que el riesgo alto aparece con la obesidad grado I y es extremadamente alto sólo con la obesidad grado II.

La medición recomendada por la OMS se realiza en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, aunque otros autores sugieren realizar esta medida en el punto más angosto del abdomen. Se puede expresar que en términos del riesgo de complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad, este se encuentra incrementado con los puntos de corte propuestos por la ENSA 2000 (H ≥ 94 cm, M ≥ 80 cm) y sustancialmente incrementado con los puntos de corte del ATP (H ≥ 102 cm y M ≥ 88 cm).⁽³⁰⁾

Enfermedades asociadas con la obesidad:

- Diabetes mellitus tipo 2

- Enfermedades gastrointestinales como colelitiasis y coledocolitiasis
- Enfermedad hepática grasa no alcohólica
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia
- Cáncer
- Manifestaciones articulares como la osteoartritis
- Manifestaciones endocrinológicas
- Manifestaciones dermatológicas

3.6. ESTADO PROINFLAMATORIO Y PROCOAGULANTE

Estos estados no forman parte de los criterios diagnósticos empleados para el síndrome metabólico, pero se encuentran asociados a este síndrome, ya que se encuentran estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, activan al Factor Nuclear kappa beta (NF-kB), el cual modula la transcripción de citocinas proinflamatorias como Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), entre otras, proteínas como la Proteína Quimiotáctica de Monocitos (MCP-1), Proteína Inflamatoria de Monocitos (MIP-1), Proteína C Reactiva (PCR), entre otras y varias moléculas de adhesión (Moléculas de Adhesión Intercelular ICAM-1) relacionadas a la inflamación y al estrés oxidativo, causando la expresión clínica del síndrome metabólico.

En cuanto a la Proteína C Reactiva, se ha informado que cuando este biomarcador de inflamación es medido en sangre mediante una prueba de alta sensibilidad, constituye un fuerte predictor independiente de futuro infarto al miocardio en hombres aparentemente sanos y asintomáticos, y que la magnitud de esa situación es similar al del colesterol y al de la presión sanguínea. Otros estudios adicionales confirman su utilidad para predecir isquemia, una condición en la que la medición de los lípidos sanguíneos son menos efectivos.

El estado procoagulante en el síndrome metabólico se hace presente, al establecerse dos condiciones: 1) la que promueve la coagulación por aumento del fibrinógeno y del factor de coagulación VII y 2) por disminución de la fibrinólisis, asociada al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1. Adicionalmente, en personas con síndrome metabólico se han descrito elevados niveles séricos de fibrinógeno, junto al aumento de los valores de PCR y leucocitos.

El PAI-1 se sintetiza principalmente en las células hepáticas, endoteliales y en menor cantidad en los adipocitos, y regula el sistema fibrinolítico evitando la transformación del plasminógeno

a plasmina, la cual constituye la principal enzima involucrada en la destrucción del trombo. Las concentraciones séricas del PAI-1 se encuentran incrementadas en la obesidad, presentando una fuerte correlación con la insulinemia, la hipertrigliceridemia y con el IMC; los niveles elevados de PAI-1 generan un desequilibrio hacia un estado procoagulante por alterar la fibrinólisis, lo cual eleva el riesgo cardiovascular; los elevados niveles séricos de PAI-1 son considerados un factor de riesgo para accidente cerebrovascular, infarto y muerte súbita.⁽¹⁾

4. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

En la fisiopatología del síndrome metabólico (SM) se implican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos; el vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica, favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso; este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática. ⁽⁴²⁾

El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la resistencia insulínica, que desembocan en las alteraciones características del SM: hipertriacilgliceridemia e hipocolesterolemia HDL; la hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina. ⁽⁴²⁾

Además de las repercusiones en el desarrollo de la aterosclerosis, últimamente se han relacionado con el SM y la resistencia insulínica con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y el síndrome del ovario poliquístico. ⁽⁴²⁾ Es decir, estudios recientes proponen que el SM puede resultar de diferentes mecanismos fisiopatológicos que pudieran estar participando simultáneamente. Entre ellos destaca el estrés oxidativo (EO), que se produce cuando se altera el balance entre los mecanismos antioxidantes y la producción de moléculas pro-oxidantes. El estrés oxidativo estimula la producción de citosinas, como interleucina IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), IL-8, IL-18, entre otras; que inician una respuesta inflamatoria y con ello una alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. El incremento en la secreción de pro-oxidantes, se sugiere es el responsable de la generación de resistencia a la insulina en el músculo esquelético, tejido adiposo y de la alteración en la secreción de insulina por las células del páncreas. Al acumularse las moléculas pro-oxidantes en el organismo causan daño e inducen la activación de vías específicas, ambos eventos conllevan a proliferación, disfunción, adaptación o muerte celular. ⁽¹¹⁾

4.1. ESTRÉS OXIDATIVO

El organismo mantiene un balance de óxido-reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidantes, que incluyen más de 60 genes antioxidantes. ⁽²⁰⁾ La pérdida de este equilibrio conlleva a un estado de estrés oxidativo, caracterizado por un aumento en los niveles de radicales libres (RL), que no alcanza a ser compensado por las defensas antioxidantes, lo que conduce al daño, muerte celular y tisular. ⁽¹¹⁾

Los radicales libres son compuestos pro-oxidantes generalmente derivados del oxígeno, por lo que se les denomina especies reactivas de oxígeno (ERO). Las principales especies reactivas de oxígeno son el radical y anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácido hipocloroso (HOCl) y el radical hidroxilo (OH). ⁽¹¹⁾

4.2. PRINCIPALES FUENTES DE RADICALES LIBRES EN EL ORGANISMO

1. NADPH oxidasa. Esta enzima se encuentra asociada a la membrana plasmática y utiliza NADH o NADPH como donadores de electrones para generar O_2^- . Esta enzima se localiza principalmente en neutrófilos, monocitos, macrófagos, fibroblastos de la adventicia, células de músculo liso vascular y células endoteliales.
2. Xantina oxidoreductasa. Es una molibdoflavoenzima ampliamente distribuida en diferentes especies. Esta enzima es inducida por citosinas inflamatorias y se ha asociado con la reperfusión isquémica miocárdica. La xantina oxidoreductasa utiliza xantina o hipoxantina para originar ácido úrico. Existe en dos formas, xantina deshidrogenasa dependiente de NAD^+ que produce NADH y urato; y puede ser transformada en xantina oxidasa, oxígeno dependiente que origina al radical O_2^- y/o H_2O_2 y urato.
3. Óxido Nítrico Sintetasa. Esta enzima endotelial es un homodímero que tiene sitios de enlace para NADPH, FAD y FMN (dominio reductasa) y para zinc, tetrahydrobiopterina, hemo y L-arginina (dominio oxigenasa) en cada monómero. En ausencia de cualquier cofactor, esta enzima se desacopla y reduce al oxígeno molecular (O_2) en lugar de transferir electrones a la arginina, generando O_2^- en lugar de citrulina y óxido nítrico.
4. Mieloperoxidasa. Esta es una enzima H_2O_2 oxidorreductasa que cataliza la conversión de cloro (Cl) a ácido hipocloroso (HClO). Este sistema puede originar 3-clorotirosina, clorohidrinas de colesterol y ácidos grasos, así como radicales tirosil que pueden participar en la oxidación secundaria de las LDL. Sus fuentes fundamentales son los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y los macrófagos. Ha sido aislada de fluidos orgánicos como la saliva, líquido sinovial y semen.
5. Lipooxigenasas. Son enzimas dioxigenasas que catalizan la inserción estereoespecífica de O_2 en ácidos grasos poliinsaturados. La 12 y 15-lipooxigenasa oxigena ácidos grasos esterificados con colesterol y fosfolípidos.
6. Respiración mitocondrial. Como producto lateral del flujo de electrones a través de la cadena de transporte de electrones, del 1 al 2% del O_2 es convertido en O_2^- . Las enzimas responsables de esta reacción son NADH deshidrogenasa (a nivel del complejo I) y la ubiquinona-citocromo bc1 (a nivel del complejo III). ⁽¹¹⁾

7. Otros oxidantes. A los radicales lipoperoxil se les propone como los principales mediadores de lipoperoxidación. Metales como el hierro y cobre son catalizadores fuertes para reacciones de oxidación en presencia de H_2O_2 .⁽¹¹⁾

Las especies reactivas de oxígeno son capaces de oxidar macromoléculas biológicas como son las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, generándose así otros radicales libres orgánicos, como los radicales alcohoxilos (RO \cdot), peroxilos (ROO \cdot) y sulfoderivados, 10,11 que ocasionan daño, envejecimiento y muerte celular.

Existen otro tipo de especies reactivas de nitrógeno (ERN). Las principales especies reactivas de nitrógeno son el óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno (NO $_2$ \cdot), trióxido de dinitrógeno (N $_2$ O $_3$), tetróxido de dinitrógeno (N $_2$ O $_4$) y el anión peroxinitrito (ONOO $^-$) considerado como uno de los oxidantes biológicos más potentes. Las especies reactivas de nitrógeno pueden dañar células por varios mecanismos como son la inactivación de los distintos complejos de la cadena respiratoria, daño a proteínas y lípidos, inhibición de la síntesis proteica o de ADN, así como la depleción de ATP o del glutatión reducido (GSH).⁽¹¹⁾

La principal fuente de las especies reactivas de nitrógeno en las células de mamíferos es la oxidación enzimática de L-arginina por el óxido nítrico sintetasa. El óxido nítrico es una molécula que funciona en la regulación de distintos procesos en el sistema nervioso, cardiovascular e inmune.⁽¹¹⁾

En un estudio que se llevó a cabo se observó el importante papel que el estrés oxidativo tiene en el síndrome metabólico. Se determinó la relación entre el número de componentes del síndrome metabólico y el grado de estrés oxidativo; en un total de 91 pacientes con síndrome metabólico de los cuales 43 son hombres y 48 mujeres, con edades comprendidas entre 45 y 68 años, los cuales fueron divididos en cuatro grupos en función del número de componentes del síndrome metabólico: sujetos con 2, 3, 4 y 5 componentes de síndrome metabólico (n= 20, 31, 28 y 12, respectivamente). Se midió la hiperemia isquémica reactiva IRH, los niveles plasmáticos de molécula-1 de adhesión celular vascular soluble sVCAM-1, niveles totales de nitrito, productos de peroxidación lipídica LPO, peróxido de hidrógeno H_2O_2 , superóxido dismutasa SOD y glutatión peroxidasa GPx.

Niveles de productos de peroxidación lipídica, de molécula-1 de adhesión celular vascular soluble y peróxido de hidrógeno fueron menores en pacientes con 2 o 3 componentes del SM que aquellos con 4 o 5 componentes de SM. Hiperemia isquémica reactiva, niveles totales de nitrito fueron mayores en los pacientes con 2 o 3 componentes del SM que aquellos con 4 o 5 componentes del SM. Actividades de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa fueron menores en sujetos con 2 componentes del SM que aquellos con 4 o 5 componentes de SM. La circunferencia de cintura, peso, edad, modelo homeostático de evaluación- β , triacilglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y molécula-1 de adhesión

celular vascular soluble fueron significativamente correlacionados con la actividad de la superóxido dismutasa. Todas estas mediciones podrían ser utilizadas como una herramienta predictiva para determinar el grado de estrés oxidativo subyacente en el síndrome metabólico. ⁽⁷⁰⁾

En otro estudio llevado a cabo se evaluó si la calidad y cantidad de grasa en la dieta puede ser modificada cuando al síndrome metabólico se le es asociado con estrés oxidativo, causado por un aumento de la NADPH-oxidasa y una disminución en la expresión de enzimas antioxidantes en el tejido adiposo; resultando que el consumo de grasa mono insaturada reduce el estrés oxidativo en comparación con grasas saturadas; la dieta puede ser una estrategia eficaz para reducir el estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico y sus consecuencias fisiopatológicas. ⁽⁵³⁾

4.3. LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Tradicionalmente, se ha considerado como hipótesis fisiopatológica subyacente al SM la resistencia insulínica, que se define como la disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona. (Figura 4.1). ^(28, 11). Esta alteración se agrega a la lista de entidades endocrinológicas caracterizadas por la aparición de signos metabólicos y clínicos de carencia hormonal parcial o absoluta que tiene lugar en presencia de cantidades normales o aumentadas de la hormona; la resistencia a la insulina tiene una alta prevalencia en la población mexicana y se presenta asociada con algunas situaciones fisiológicas especiales como: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia/bajos niveles de colesterol-HDL y aterosclerosis. ⁽²⁸⁾

La resistencia a la insulina cursa con niveles de insulina aumentados por que el problema en un inicio no está en el páncreas sino en la utilización en la respuesta periférica a esa insulina; es decir nuestro organismo cada vez necesita más insulina para llegar a hacer el mismo efecto. El músculo necesita más insulina para que le bajen los niveles de glucosa, el tejido adiposo necesita más insulina para poder entrar la grasa en el tejido adiposo. Y el hígado también cada vez necesita más insulina para mantener ese estado metabólico. ⁽⁵⁶⁾

Llega un punto en que, no se sabe cuándo ni por qué, en humanos esa capacidad sintética del páncreas que ha estado durante meses o años secretando esa insulina, se agota. Y en este momento se entraría en la situación de diabetes mellitus tipo 2. ⁽⁵⁶⁾

Parece ser que parte de la respuesta de porqué la célula beta deja de funcionar nos la dan los ácidos grasos libres que interviniendo con la mitocondria causando un fenómeno de estrés oxidativo que provocaría un agotamiento de la célula pancreática y entraría en la diabetes mellitus tipo 2.

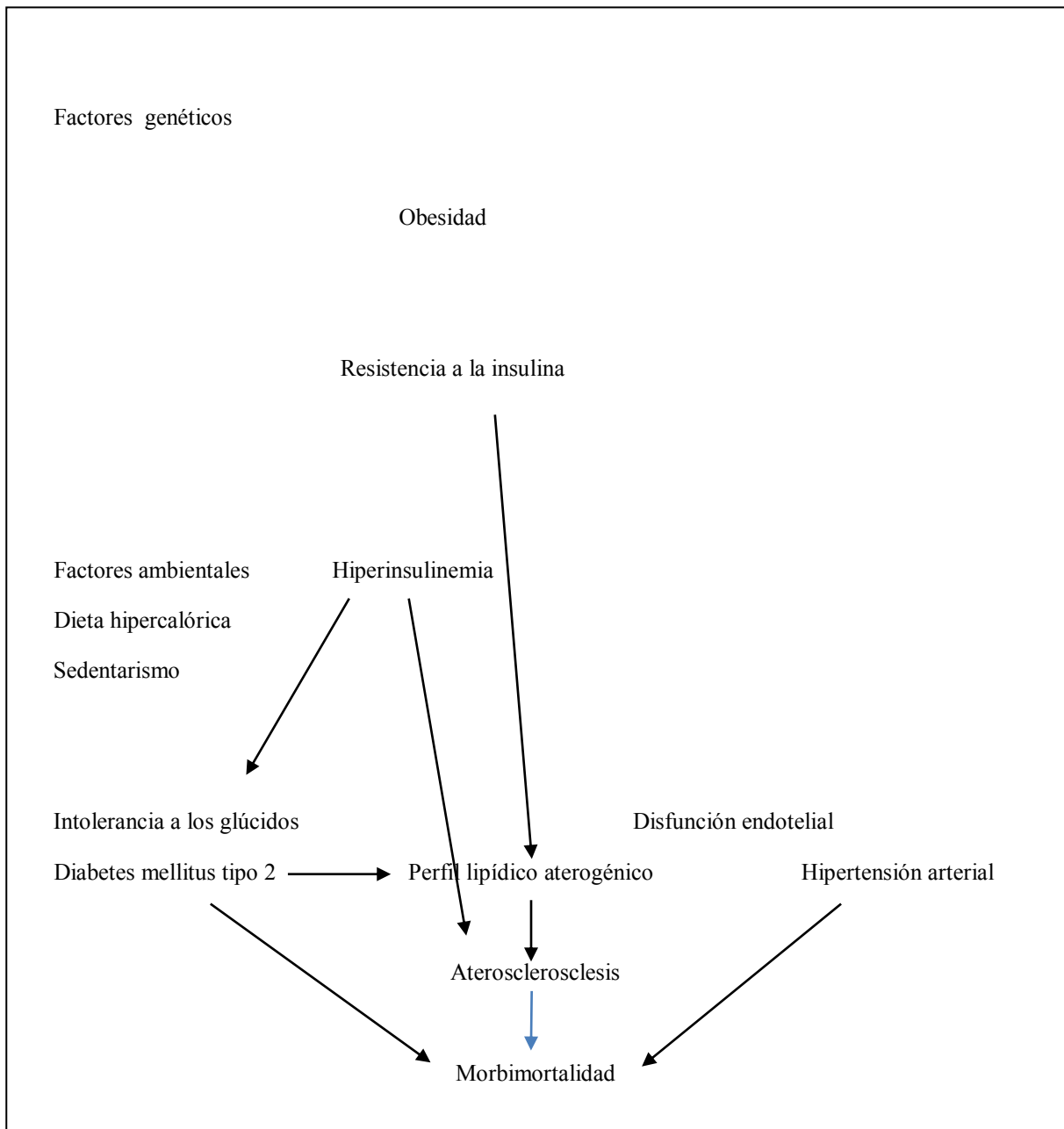


Figura 4.1. Panorama fisiopatológico del síndrome metabólico. ⁽¹¹⁾

Por lo tanto, una idea interesante a mantener es que los ácidos grasos libres pueden ser esos mensajeros de la insulino resistencia. ¿Cómo lo hacen? Los lípidos que se acumulan si no llegan a formar triacilglicéridos se unen a la proteína IRS1 (sustrato receptor de insulina) apagando sus funciones, es decir, vuelven un poco más insensible al tejido. ⁽⁵⁶⁾

Aunque el conocimiento de los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina es todavía incompleto, se han descrito anomalías de la señalización de la insulina. En los tejidos periféricos, incluidos el músculo esquelético y el hígado, en condiciones normales, la insulina inicia su acción uniéndose a su receptor específico de la superficie celular, es decir, el receptor de insulina (IR); la unión de la insulina a la subunidad α extracelular induce cambios de conformación del IR que causan, a su vez, la dimerización de los receptores adyacentes y la activación del dominio de tirosincinasa de la parte intracelular de la subunidad β .⁽⁵⁹⁾

El inicio de la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina fomenta la autofosforilación de la propia subunidad β y la fosforilación rápida de las denominadas “proteínas de acoplamiento”, como los sustratos de receptor de insulina (IRS) 1, 2, 3, y 4 y otras varias proteínas, incluidas las proteínas de homología de colágeno (shc) y la homología de SRC 2 (SH2), que activan a su vez múltiples sustancias intermedias de señalización intracelular (Figura 4.2). Así pues las proteínas sustrato receptor de insulina, *shc* y SH2 desempeñan un papel regulador importante en la cascada de señalización de la insulina.⁽⁵⁹⁾ En su forma fosforilada, estas proteínas se convierten en puntos de anclaje para las proteínas intracelulares que contienen dominios SH2 complementarios. Concretamente, la interacción entre las proteínas IRS-1 y la fosfatidilinositol (IP) 3-cinasa determina la activación de AKT (también denominada proteincinasa B), que desempeña un papel crucial en el mecanismo de acción de la insulina para la translocación de GLUT-4, el transporte de glucosa y la activación de la óxido nítrico (NO) sintetasa “vía de señalización metabólica”. En cambio los efectos no metabólicos, proliferativos, mitógenos y proinflamatorios de la insulina se producen mediante la activación de la Ras (principalmente a través de *shc* y, en menor grado, de proteínas IRS), la Raf y las cinasas de proteína activada por mitógenos (MAPK) “vía de señalización de crecimiento”.⁽⁵⁹⁾

En los animales insulino resistentes y en modelos *in vitro*, se puede demostrar una reducción de la activación de la señalización de la insulina a través de la vía de la IRS-1/PI3-cinasa, que da lugar a una disminución de la captación de glucosa, reducción de la síntesis de NO y reducción de la utilización de glucosa en los tejidos diana de la insulina. La misma reducción del transporte de glucosa se percibe en las células betas pancreáticas, e induce un aumento compensatorio de la secreción de insulina. Sin embargo al mismo tiempo, la vía de la insulina a través de la MAPK se mantiene inalterada. Es fácil comprender que este desequilibrio selectivo de las dos vías de transducción de señal en situaciones como la hiperinsulinemia puede conducir a una señal excesiva de proliferación/fomento del crecimiento, y al mismo tiempo permitir que se mantengan normales el transporte y la homeostasis de la glucosa.⁽⁵⁹⁾

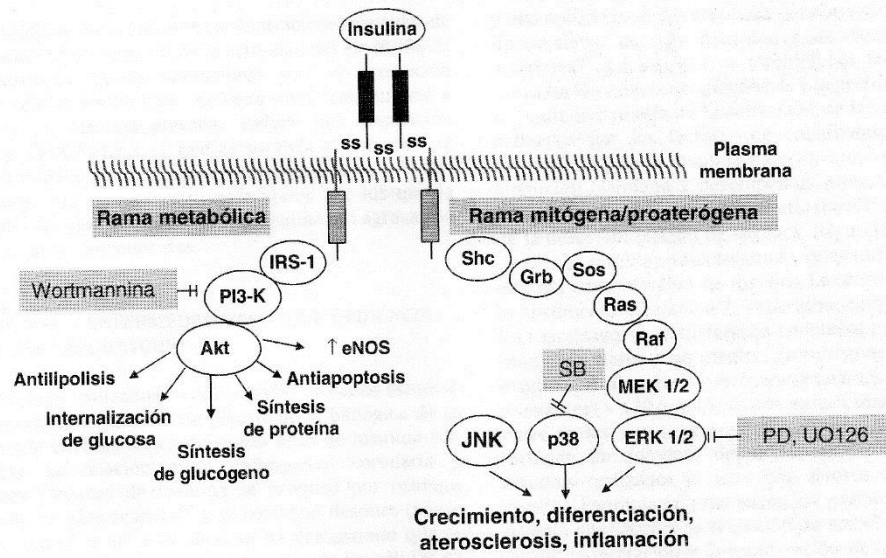


Figura 4.2. La vía de señalización de la insulina y su deterioro en la resistencia a la insulina.

Tras la unión a su receptor de tirosincinasa, la insulina induce la dimerización del receptor y la activación de una cascada de fenómenos de fosforilación que produce dos clases de efectos: a) efectos “metabólicos”, que fomentan el transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y proteínas, la inhibición de la lipólisis, la protección contra la apoptosis y la liberación de óxido nítrico (que se describen de manera amplia como efectos “antiinflamatorios”), y b) efectos de fomento del crecimiento y la diferenciación que conducen a fomento de la inflamación y la aterogénesis (es decir, la señalización de la insulina proinflamatoria y mitógena). Akt: proteincinasa B; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; ERK: cinasa receptora extracelular; IRS-1 receptor de sustrato de insulina 1; JNK: cinasa terminal c-jun NH₂-1; MEK: proteincinasa activada por mitógenos/cinasa receptora extracelular; p38: proteincinasa activada por mitógenos p38; PD (PD98059) y UO126: inhibidores de cinasa receptora extracelular 1/2; PI3-cinasa: fosfatidilinositol (IP)3 cinasa; wortmannina: inhibidor de PI3-cinasa. (59)

La hiperinsulinemia compensatoria estimula diversos fenómenos proliferativos y proaterogénicos en las células endoteliales y del músculo liso vascular. Estos efectos incluyen un aumento de la producción de inhibidor de activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), endotelina, citocinas proinflamatorias y un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión. (59)

La insulina desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de los vasos sanguíneos a través de la activación del NO derivado del endotelio; la insulina aumenta la producción de NO endotelial al activar NOS-III (NOS endotelial) mediante mecanismos postraduccionales rápidos que actúan a través de la vía de señalización de PI3/Akt. En los estados de resistencia a la insulina, la vía de PI3/Akt es inhibida de manera selectiva, y ello lleva a una disfunción endotelial, con el consiguiente aumento del tono vascular e hipertensión, un aumento de la interacción entre las células endoteliales y leucocitos y un estado protrombótico. Esta resistencia a la insulina “selectiva” se ha puesto

de manifiesto en el músculo esquelético de personas obesas y de pacientes con diabetes tipo 2. ⁽⁵⁹⁾

4.4. IMPLICACIÓN DE LA OBESIDAD Y LA FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Hay una estrecha correlación de la obesidad abdominal y los factores de riesgo que definen el SM, especialmente la hipertriacilgliceridemia, así como entre la obesidad y la RI (Figura 4.3)

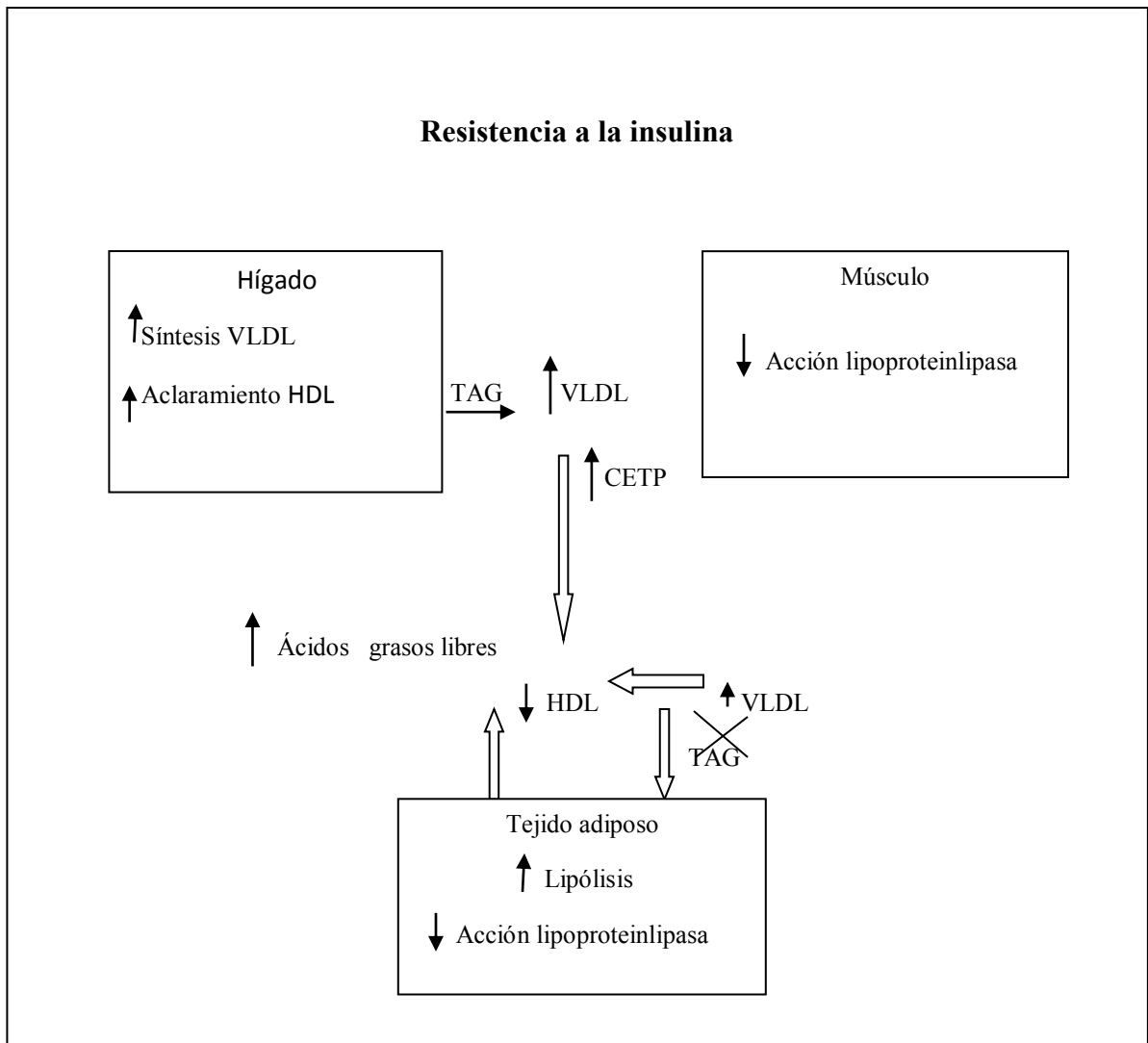


Figura 4.3. Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico. ⁽⁴²⁾TAG = triglicéridos, VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad, CETP = proteína transferidora de ésteres del colesterol.

TAG = triglicéridos, VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad, CETP = proteína transferidora de ésteres del colesterol.

Algunos autores consideran que el almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la resistencia a la insulina es consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triacilglicéridos (TAG) (moléculas básicas de reserva energética).

La tendencia fisiológica es el almacén de TAG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan resistencia a la insulina de dichos tejidos.

El aumento de tejido adiposo intra abdominal o visceral provoca un aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas). Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TAG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertriacilgliceridemias severas, hígado graso y diabetes mellitus tipo 2. ⁽⁴²⁾

4.5. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO.

La dislipidemia en el SM se caracteriza por elevación de TAG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad pequeñas y densas, (pequeñas por que las HDL las hay de tres tipos HDL₁, HDL₂ y HDL₃, siendo estas las más pequeñas ya que tienen un diámetro de 5-10 nm y tienen una densidad de 1.125-1.210 g/mL), lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (Figura 4.3)

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TAG. Hay un transporte continuo de ácidos grasos libres entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TAG puede conducir al hígado graso. ⁽⁴²⁾

En presencia de la resistencia a la insulina, el hiperflujo de ácidos grasos libres al hígado produce aumento de la síntesis de TAG y de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en TAG y apo B. Sin embargo en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa, por lo que no se aclaran los TAG de las lipoproteínas de muy baja densidad y favorece la acumulación de lipoproteínas

de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP por sus siglas en inglés (proteína transferidora de ésteres del colesterol).

Los TAG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelven al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la lipoproteinlipasa.

Las HDL son disipadas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas).

Las LDL también son más aterogénicas por ser más tóxicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima y buena adherencia a los glucosaminoglicanos, y por su mayor susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores basureros de los macrófagos.

El aumento de la liberación de ácidos grasos libres y la síntesis de TAG son los puntos clave en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TAG. ⁽⁴²⁾

4.6. RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los primeros mecanismos sugeridos por los que la hiperinsulinemia produce la elevación de la presión arterial son, el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de membrana celular y la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia el papel del Na^+ de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular. ⁽⁴²⁾

La insulina tiene efectos presores (aumento de la presión en un área) a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio en el túbulo contorneado proximal renal. Así mismo, la insulina puede condicionar una elevación de la presión arterial por diferentes mecanismos. (Vía de señalización metabólica y por la vía de señalización de crecimiento). ⁽⁴²⁾

La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na^+/H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^{+17} .

Estos primeros dos mecanismos pueden no ser la única explicación para el incremento de la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en pacientes con RI e hiperinsulinismo, aunque contribuyen a ello.

La insulina también provoca una alteración de los cationes intracelulares: son numerosos los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana que están regulados por la insulina: estimula la bomba Na^+/K^+ - ATPasa (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y también regula la bomba Ca^{++} ATPasa (que mantiene el Ca^{++} intracelular). Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca^{++} intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada de los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva a un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa.

La insulina tiene acciones vasomotrices, pero su carácter ha sido debatido y es de difícil comprobación: la infusión de insulina sistémica con glucosa para evitar hipoglucemias produce vasodilatación en los miembros, mientras que la infusión local aislada apenas tiene efecto. El hecho es que la insulina produce vasodilatación local, en especial en el músculo esquelético, dependiente de la captación de glucosa que provoca, por lo que cabe deducir que las acciones metabólicas y vasculares de la insulina están acopladas funcionalmente.

Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncógeno c-myc por medio de receptores del factor del crecimiento 1-insulina like (IGF-1) se induce proliferación de las células vasculares de los músculos lisos y modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que incrementan los valores citosólicos de calcio.

La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico.

En los estados de resistencia a la insulina se comprueba que la ausencia de dilatación mediada por insulina no es la que condiciona su escaso efecto metabólico en el músculo esquelético, dado que una vaso dilatación farmacológica independiente del endotelio no mejora la captación de glucosa. Por otra parte, en ratas insulinoresistentes se demuestra una vasoconstricción por endotelina aumentada que contrarresta la respuesta vasodilatadora normal a la insulina. ⁽⁴²⁾

En el sujeto sano, los efectos presor y vasodilatador se compensan, por lo que la infusión crónica de la insulina apenas modifica la presión arterial. En estados fisiopatológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina).

No está totalmente demostrado que la desaparición de la vasodilatación inducida por la insulina contribuya a la hipertensión en los estados resistentes a la insulina mediante un aumento de la resistencia vascular periférica. En la hipertensión desaparece la

vasodilatación inducida por la insulina administrada en dosis suprafisiológicas, lo que no implica que con los valores de acción de insulina normales, sus variaciones modifiquen significativamente las resistencias vasculares periféricas. Todo parece apuntar hacia el hecho de que la RI deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la HTA, por desequilibrar el “tono” endotelial hacia la vasoconstricción. Los efectos presores de la hiperinsulinemia, que contribuirían entre otros a elevar la presión arterial, no se ven compensados por los múltiples efectores vasodilatadores dependientes del endotelio, entre los cuales se encuentra la propia insulina.

Contrariamente a estos razonamientos, se han formulado teorías en las que a partir de la hipertensión o de la disfunción endotelial, el aumento de la resistencia vascular periférica crea un estado resistente a la insulina. La disminución del flujo sanguíneo a los lechos capilares nutricios podría desembocar en RI mediante la reducción del suministro de sustrato a los tejidos diana.⁽⁴²⁾

4.7. LA INFLAMACIÓN EN EL SÍNDROME METABÓLICO

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI: la adipopectina es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia y la resistina, directamente proporcional. La adipopectina es una citosina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.⁽⁴²⁾

Así mismo la leptina también tiene un papel importante en la regulación del apetito y el balance energético, actuando como “adipostato” que regula automáticamente la cantidad de tejido adiposo y la ingesta calórica dentro del escenario metabólico. Con sorpresa se encontró que personas obesas podían mostrar niveles circulantes de leptina elevados y, por ello, se propuso que en estos casos podría existir un estado de “resistencia a la leptina” en una forma similar a la resistencia a la insulina, como se ha descrito en la obesidad y en la diabetes mellitus; por otra parte, estimula la termogénesis periférica. Estudios posteriores han demostrado también su participación en los procesos inmunológicos, en la angiogénesis y en aspectos reproductivos, así como un probable efecto sobre los osteoblastos.⁽⁴¹⁾

El resto de mediadores producidos por los adipocitos (factor de necrosis tumoral- α ; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial. Estas evidencias derivan en parte de los monocitos que residen en el tejido adiposo.⁽⁴²⁾

4.8. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO

La aterosclerosis es un proceso que se caracteriza por la presencia de lesiones asimétricas y focales en la capa íntima arterial y es la consecuencia patológica primaria del SM y está relacionada con diferentes aspectos del mismo que se describen a continuación. ^(36,42)

La acumulación de los lípidos en la capa íntima arterial es un fenómeno central en el desarrollo de la aterosclerosis. La modificación de las LDL en la pared arterial como consecuencia en la captura por parte de los macrófagos, es un fenómeno primordial en la formación de la placa aterosclerótica. ⁽⁶⁶⁾

Mediante dos mecanismos los macrófagos recogen y degradan las lipoproteínas que contienen colesterol: a) Fagocitosis de aquellas células o fragmentos de membranas que contienen colesterol. b) Endocitosis mediada por receptores de lipoproteínas plasmáticas que se encuentran en solución o en complejos en formas insolubles con otros constituyentes tisulares. Esta endocitosis se da con la formación de pequeñas invaginaciones que contienen los receptores proteicos. Los macrófagos producen receptores de membrana que se unen específicamente a las LDL y las internalizan mediante endocitosis mediada por receptores. Luego de la endocitosis, las partículas de LDL se transportan a los lisosomas, donde hidrolasas degradan la apo-B a aminoácidos y fragmentan ésteres del colesterol a colesterol y a ácidos grasos. El colesterol se incorpora directamente a la membrana celular o se re-esterifica y almacena dentro de la célula para uso posterior; los ácidos grasos se usan para hacer nuevos fosfolípidos o triglicéridos. La importancia de los receptores específicos para LDL se ha demostrado con formas mutantes de la proteína receptora de LDL; las personas que presentan esta condición padecen un desorden hereditario denominado hipercolesterolemia familiar. ^(36,51)

Las LDL nativas no causan acumulación lipídica dentro de los macrófagos, primero estas deben ser modificadas por diferentes procesos. La modificación oxidativa se presenta en las células endoteliales, las cuales pueden incorporar LDL nativas ser proteolíticamente modificadas por elastina, plasmina, caliceína o trombina. Las LDL dentro del espacio intimal se exponen a condiciones prooxidantes que las convierten en ox-LDL; en este estado inducen la expresión y secreción de M-CSF, GM-CSF, y G-CSF por parte de las células endoteliales. Igualmente, pueden estimular la secreción de quimioatrayentes específicos de monocitos incluyendo el MCP-1. Así la oxidación de LDL promueve la captura de ox-LDL por parte de macrófagos, lo cual resulta en formación de células espumosas y producción de quimioatrayentes que contribuyen a la perpetuación y progresión de la lesión. ⁽⁵¹⁾

La hipertensión causa engrosamiento, tanto de la capa íntima como de la capa media, contribuyendo a la arteriosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina. ⁽⁴²⁾

La hiperglucemia es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno cuando reaccionan con el oxígeno molecular. También estos productos podrían favorecer la arteriosclerosis (complicación macrovascular), aunque no hay las mismas evidencias fisiopatológicas, ni epidemiológicas. ⁽⁴²⁾

Por otro lado, el estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones en cuanto a la arteriosclerosis. En los últimos años se ha estudiado la implicación de mecanismos inflamatorios en la aterosclerosis y también su influencia en el estado inflamatorio general. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular, están relacionados con la inflamación crónica. Incluso se ha propuesto la leucocitosis como marcador inespecífico de inflamación crónica, que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales superóxido, y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL. ⁽⁴²⁾

Así también los valores de proteína C reactiva (PCR) son un predictor de arteriosclerosis; este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6; algunas de estas citocinas son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos, de ahí otra vía de influencia del SM en la aterosclerosis. ⁽⁴²⁾

5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

La importancia de hacer el diagnóstico del SM radica en que cuando está presente en un paciente es indicador de un elevado riesgo cardiovascular. Por otra parte, cuando coexisten solamente algunos de los factores simultáneamente (no se cumplen todos los criterios para diagnosticar el síndrome) es un alerta para mantener la vigilancia del paciente⁽⁶⁵⁾.

Para diagnosticar el SM varios autores utilizan diferentes parámetros clínicos, en este trabajo nombraremos aquellos más utilizados según las normas estándar.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone en 1998 criterios de clasificación, según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de SM, deben existir al menos uno de los dos parámetros principales y dos de los restantes.^(15,43)

5.1 CRITERIOS PROPUESTOS POR LA OMS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Parámetro principal:

- Intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus tipo 2 (Glucemia de ayuno > 110 mg/dL y/o 2hr post-carga ≥ 140 mg/dL).

Otros parámetros:

- Hipertensión arterial: $\geq 140/90$ mmHg
- Triacilglicéridos: ≥ 150 mg/dL
- HDL-colesterol (HDL-c): Hombres < 35 mg/dL Mujeres < 39 mg/dL
- Obesidad abdominal:
- Circunferencia abdominal (crestailíaca): Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
- O bien Índice de Masa Corporal (IMC): > 30 kg/m²

En el año 2002 la **Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC)** amplió aún más el concepto, sumándole algunas situaciones clínicas como el Síndrome de ovario poliquístico, Acantosis Nigricans, e Hígado graso no alcohólico, entre otros.

Criterios mayores:

- Resistencia a la insulina (medida por insulinemia dependiente de los niveles de glucosa).
- Acantosis Nigricans.
- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > de 88 cm en mujeres).
- Dislipidemia (colesterol HDL < 45 mg/dL en mujeres y < 35 mg/dL en hombres o triacilglicéridos TAG > 150 mg/dL).

Criterios menores:

- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II
- Hiperuricemia
- Hipercoagulabilidad
- Síndrome del ovario poliquístico
- Disfunción endotelial
- Microalbuminuria
- Enfermedad cardíaca coronaria

En el hombre hay un predominio de la grasa visceral, con predominio de lipólisis por sobre lipogénesis. Esto lleva a la movilización de grandes cantidades de ácidos grasos al hígado, teniendo como consecuencia un hiperinsulinismo por alteración del catabolismo de la insulina, hiperglicemia por aumento de la gluconeogénesis, y una hipertrigliceridemia. En la mujer predomina el tejido adiposo fémoroglúteo, que presenta un metabolismo más bajo, almacena energía y sólo la libera en casos extremos como el embarazo y la lactancia. En ella predomina la lipogénesis. Esta obesidad se relaciona más a alteraciones mecánicas y circulatorias (várices, linfedema, etc.) que a enfermedades metabólicas. En la menopausia por predominio de los andrógenos, se redistribuye la grasa hacia la región abdominal y visceral, comenzando a aparecer alteraciones metabólicas propias del hombre. ⁽⁴³⁾ Como se muestra en la Figura 5.1

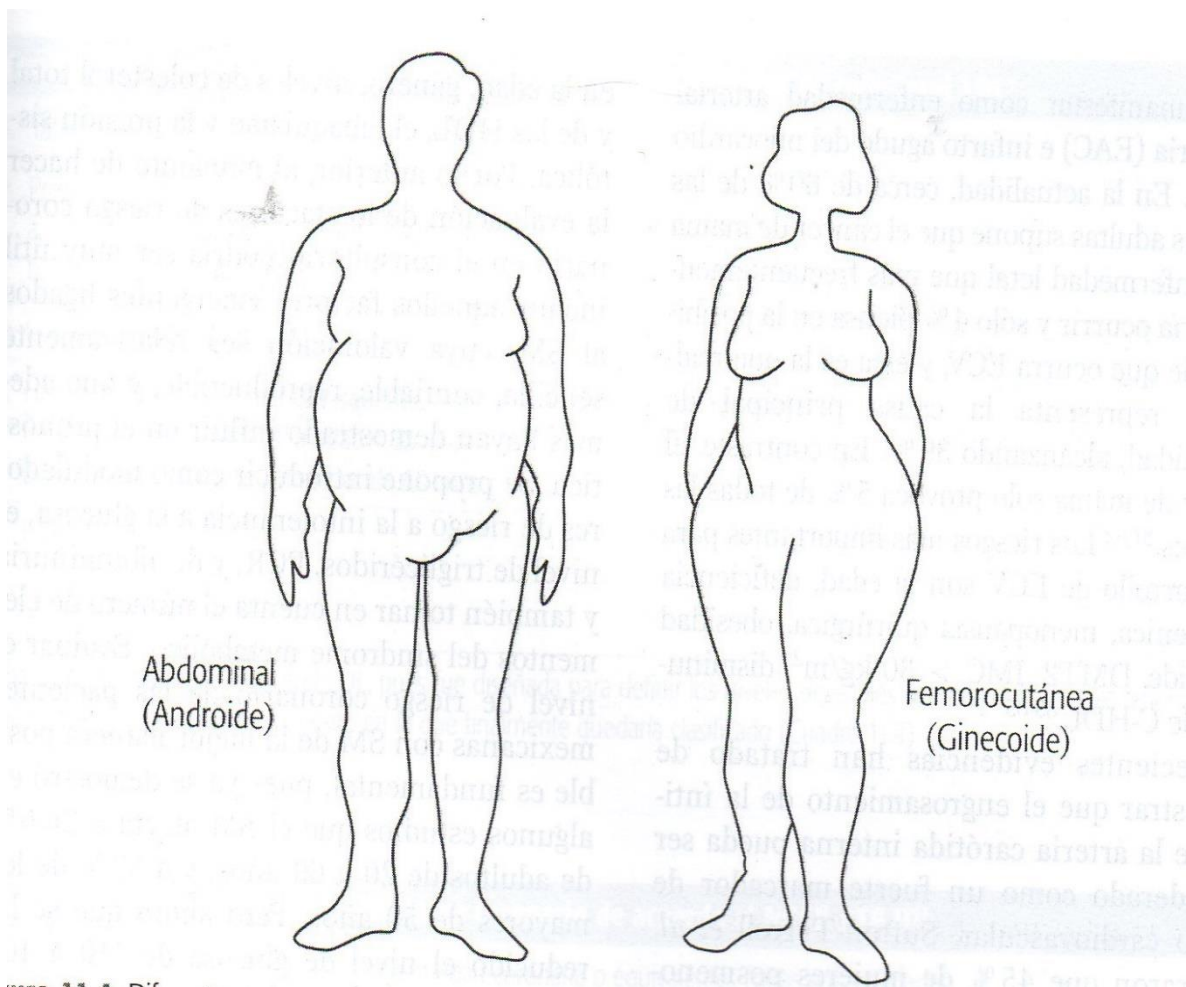


Figura 5.1 Diferentes patrones de distribución de grasa corporal. ⁽³⁰⁾

5.2. CRITERIOS PROPUESTOS POR EL PANEL DE EXPERTOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE EDUCACIÓN DEL COLESTEROL SOBRE DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LOS ADULTOS (NCEP ATP III).

En el 2001, el tercer informe del **Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación del Colesterol sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en los Adultos (NCEP ATP III)** propone la presencia de 3 de 5

criterios clínicos simples. Además pone de manifiesto la importancia de la grasa abdominal en la génesis del síndrome definiendo a la obesidad por un perímetro de la cintura mayor a determinados umbrales y no por IMC (índice de masa corporal). Como se muestra en la Tabla 5.1

Tabla 5.1. Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico (NCEP ATP III)

Obesidad Abdominal
Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm"
Presión arterial = 130/85 mmHg
Triacilglicéridos = 150 mg/dL
HDL-c Hombres < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dL
Glucosa sanguínea en ayunas = 110 mg/dL

"cm de circunferencia abdominal.

Fuente: ^(10,49). Deben estar presentes al menos tres de los criterios anteriores.

5.3 MODIFICACIÓN DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES (IDF)

En el 2005, la **Federación Internacional de diabetes (IDF)** propone una modificación al disminuir los puntos de corte para la circunferencia abdominal con el propósito de asegurar que el diagnóstico de SM se base en la presencia de TA abdominal (Tabla 5.2) y además señala que debe tomarse en cuenta el origen étnico de la persona. ^(65,15).

Tabla 5.2. Diagnóstico de Síndrome Metabólico. Criterios de la IDF (International Diabetes Federation 2006).

Para diagnosticar SM la persona debe tener:	
1. Obesidad central	definida por los valores de la circunferencia abdominal de acuerdo a la especificidad étnica.
2. Dos de los cuatro factores	que se indican a continuación.
Hipertriacilgliceridemia	= 150 mg/dL o en tratamiento para patología lipídica
Disminución de las cifras de Colesterol – HDL	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres o estar en tratamiento por esta Patología.
Aumento de la Presión Arterial	Sistólica = 130 Diastólica = 85 mmHg En tratamiento por HTA
Hiperglucemia en ayunas	Glicemia en ayunas = 100 mg/dL, si el valor es mayor de 100 mg/dL se sugiere hacer CTG. Diagnóstico previo de DM tipo 2

CTG: Curva de Tolerancia a la Glucosa, DM: Diabetes Mellitus tipo 2, si el IMC > 30 kg/m², se supone que hay obesidad abdominal y puede no medirse la circunferencia abdominal. (3)

La importancia de este cambio en los valores de la circunferencia abdominal aún está en discusión pues se aumenta la prevalencia del SM y no está claro que aumente el valor pronóstico de enfermedad cardiovascular en todas las poblaciones.

La revisión de la literatura muestra que, a diferencia de lo que ocurre en los países desarrollados, no hay consenso en cuanto a los valores de referencia para la circunferencia abdominal de las poblaciones indoamericanas, como la nuestra. En el Tabla 5.3 se indican los valores para los diferentes países.

Es interesante señalar que:

- a. Se sabe que el aumento de TA abdominal es el que representa un factor de riesgo cardiovascular y esta variable se estima usando cintura abdominal. Sin embargo, se propone el uso del IMC por lo sencillo de su medición.
- b. En los criterios diagnósticos aprobados hasta hoy en día se indica que se use la circunferencia abdominal; sin embargo hay que recordar que se están discutiendo los conceptos de circunferencia de cintura mínima y circunferencia umbilical. La circunferencia de cintura mínima es el diámetro medido en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca y la circunferencia umbilical es el diámetro abdominal tomado a nivel del ombligo. Estas mediciones podrían ser mejores indicadores de la acumulación de tejido adiposo abdominal.
- c. Actualmente se continúan haciendo estudios para confirmar, con métodos más sofisticados, que la circunferencia abdominal refleja el contenido de tejido adiposo en la zona.
- d. No se propone la resistencia a la insulina como criterio diagnóstico, habiendo sido uno de los primeros indicadores usados con valor diagnóstico del síndrome. Las razones de esta decisión se mencionan a continuación.

Además Reaven señala con insistencia que es necesario recordar que:

- a. Tener resistencia a la insulina NO es equivalente a diagnóstico de SM.
- b. No todos los pacientes con resistencia a la insulina desarrollan SM.
- c. No todos los pacientes que desarrollan SM presentan resistencia a la insulina.
- d. Hay pacientes que NO cumplen los criterios diagnósticos para SM y tienen resistencia a la insulina por lo tanto, tienen un alto riesgo de desarrollar DM2 y Enfermedad Cardiovascular.
- e. El que en un paciente no se cumplan más de tres criterios del ATP III NO indica que el paciente está libre de los riesgos, solamente implica que debe hacerse un seguimiento.

Tabla 5.3. Valores de circunferencia abdominal indicándose la especificidad étnica.

▲ Europeos*	Hombres = 94 cm	Mujeres = 80 cm
En USA: es probable seguir con ATP III	Hombres = 102 cm	Mujeres = 88 cm
Asia del Sur resultados basados en las poblaciones Chinas Malaya y Asiático-Hindú	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
China	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
Japón**	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
Sur América y Centro América	Usar las recomendaciones para Asia hasta Tener nueva información	
África sub-Sahariana	Usar los datos europeos hasta tener nueva Información	
Poblaciones Árabes y del Mediterráneo	Usar los datos europeos hasta tener nueva Información	

*En estudios epidemiológicos futuros en poblaciones de origen europeo, la prevalencia se debe establecer usando los puntos de corte tanto europeo como americano para permitir mejores comparaciones.

**Originalmente se había propuesto otros puntos de corte para la población japonesa pero datos nuevos apoyan el uso de los indicados. ⁽⁶⁵⁾.

5.4 MODIFICACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DEL CORAZÓN (AHA) CON EL INSTITUTO NACIONAL DEL CORAZÓN, PULMÓN Y SANGRE DE LOS ESTADOS UNIDOS (NLHBI).

Recientemente la **Asociación Americana del Corazón (AHA)** en conjunto con el **Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (NLHBI)** han propuesto modificaciones menores a los criterios del ATP III, bajando el umbral de

glucemia a 100 mg/dL e incorporando como criterios los tratamientos para la dislipidemia, la hipertensión arterial (HA) y la hiperglucemia.

En la Tabla 5.4, modificada de Grundy se muestran las distintas formas para el diagnóstico del SM; hasta tanto se determine si la obesidad es una condición imprescindible para el diagnóstico del SM y/o se disponga de mediciones que permitan definir con certeza la insulinorresistencia de un paciente individual, los criterios diagnósticos del ATP III son adecuados para identificar paciente de alto riesgo cardiovascular en la práctica diaria en el consultorio. ⁽³⁾.

Tabla 5.4. Criterios utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico

Medición Clínica	OMS	EGIR	ATP III 3 de los siguientes	AHA/NHLBI 3 de los siguientes	IDF
Insulino Resistencia	GAA, TGA, DM tipo 2 o Disminución de la Sensibilidad a la Insulina Más dos de los Siguietes	Insulina plasmática > percentilo 75 más dos de los siguientes	no	no	no
Obesidad	IMC > 30 y/o Relación cintura Cadera > 0,9 en Varones o > 0,85 En mujeres	Cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres	Cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres	Cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres	Cintura ≥ del umbral definido para cada grupo étnico más dos de los siguientes
Dislipidemia	TAG ≥ 150 mg/dL y/o HDL < 35 mg/dL en Varones o < 39 mg/dL en mujeres	TAG ≥ 150 mg/dL y/o HDL < 35 mg/dL en varones o < 39 mg/dL en mujeres	TAG ≥ 150 mg/dL	TAG ≥ 150 mg/dL*	TAG ≥ 150 mg/dL*
			o HDL < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres	o HDL* < 40mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres	o HDL* < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres
Presión Arterial	≥ 140/90 mm Hg	≥ 140/90 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg*	≥ 130/85 mm Hg*
Glucemia		GAA, TGA o DM tipo 2	Glucemia en ayunas > 110 mg/dL	Glucemia* en ayunas > 100 mg/dL	Glucemia* en ayunas > 100 mg/dL
Otros	Microalbuminuria				

*o en tratamiento con fármacos

AHA/NHLBI: Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Sangre y Pulmón; DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2; GAA: glucemia alterada en ayunas; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; TG: triglicéridos.

6. COMPLICACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO.

A nivel mundial, las enfermedades no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertriacilgliceridemia, daño renal, daño hepático y otras complicaciones asociadas al síndrome metabólico como la apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico; y debido a los hábitos alimenticios, como el consumo de alimentos ricos en calorías que se han producido en los últimos años, la vida sedentaria, falta de ejercicio, el tabaquismo, entre otros, ha dado lugar a desarrollar complicaciones cuando esas enfermedades ya antes mencionadas están mal controladas. ⁽⁴⁰⁾

La insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades crónicas que concurren con frecuencia en un mismo paciente; la diabetes mellitus tipo 2 es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y se asocia a una mayor morbilidad. De hecho 2 de cada 3 personas con diabetes mellitus tipo 2 muere por problemas del corazón o derrame cerebral, también llamada enfermedad cardiovascular. ⁽²³⁾

6.1. OBESIDAD

La obesidad es una acumulación anormal de grasa en el cuerpo, por lo general 20% o más por encima del peso corporal ideal de un individuo y se encuentra entre las enfermedades metabólicas más comunes y perjudiciales de la era moderna, que afecta más del 50% de la población adulta en los Estados Unidos y que está asociada con un mayor riesgo de enfermedad, discapacidad y muerte. ⁽¹⁸⁾

6.2. HIPERTENSION

La hipertensión arterial constituye un serio problema de salud de las personas adultas en todas partes del mundo; ⁽⁴⁸⁾ se comporta como factor de riesgo para padecer las enfermedades que se encuentran entre las más importantes causas de muerte en los países desarrollados y en la mayor parte de los países en vías de desarrollo, como son la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebro vasculares, la insuficiencia cardíaca, la retinopatía y la enfermedad renal crónica. La participación de la hipertensión en el desarrollo de estas afecciones se acrecienta notablemente cuando coexiste con otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, el sedentarismo, aunado a los hábitos alimentarios que tienden a comidas rápidas y alimentos clasificados como chatarra de poco valor nutricional con exceso de sal y grasas saturadas. ^(14,54)

La escasez de síntomas que produce en sus etapas iniciales, unido al daño de la mayoría de los órganos y sistemas del organismo, le han dado el calificativo de “enemigo o asesino silencioso”. La hipertensión es más frecuente en personas sedentarias como los trabajadores de oficina, médicos y otros sujetos con exceso de grasa corporal, y en determinadas familias, también su prevalencia aumenta con el envejecimiento.

La hipertensión en adultos se define como cifras de presión arterial sistólica y diastólica $\geq 140/90$ mm Hg en reposo. Estos valores de presión arterial se deben tomar en estado de reposo (5 minutos) y el paciente no debe encontrarse en estado de excitación, ni haber tomado café o bebidas alcohólicas ni fumado por lo menos 30 minutos antes de la toma de presión. ⁽⁴⁸⁾

La presión arterial se clasifica en adultos ≥ 18 años:

***Normal** $< 120/80$ mm Hg.

***Prehipertensión** 120-139/80-89 mm Hg.

***Hipertensión:**

- Grado I: 140-159/90-99 mm Hg.

- Grado II: 160-179/100-109 mm Hg.

- Grado III: $\geq 180/120$ mm Hg.

La hipertensión arterial sistólica aislada se produce cuando las cifras de presión arterial máxima o sistólica es ≥ 140 mm Hg y la presión mínima o diastólica es inferior a 90 mm Hg. Es frecuente en personas ancianas con arterias escleróticas (endurecidas) y se considera un importante factor de riesgo cardiovascular. ⁽⁴⁸⁾

La hipertensión refractaria o resistente es aquella que no se reduce a menos de 140/90 mm Hg con un régimen terapéutico de 3 medicamentos en dosis máximas y la hipertensión maligna es la forma más grave de hipertensión, donde se produce un daño de los órganos diana como el corazón, el riñón y la retina. Algunos factores pueden dificultar el control de la presión arterial: una edad avanzada; la presencia de diabetes mellitus, de una hipertensión severa, de una enfermedad crónica renal o una obesidad marcada; la presencia al sexo femenino, entre otros. ⁽⁴⁸⁾

La hipertensión de bata blanca se observa en personas con cifras mayores o iguales a 140/90 mm Hg cuando visitan al médico; sin embargo, sus valores de presión son normales cuando esta se la toma personal no médico (vecino, familiar). La importancia de su diagnóstico estriba en que estos pacientes parecen tener un menor riesgo de morbilidad y

mortalidad cardiovascular que los pacientes con hipertensión mantenida y, por tanto, corren el riesgo de recibir un tratamiento innecesario no exento de efectos secundarios. ⁽⁴⁸⁾

La hipertensión arterial como ya se mencionó antes es un enemigo interno que produce pocos síntomas y muchas veces cursa de manera asintomática. Entre sus complicaciones agudas, se encuentra la emergencia hipertensiva, caracterizada por aumentos bruscos de la presión arterial, casi siempre por encima de 220/130 mm Hg, acompañada de trastornos de los órganos diana. Estos pacientes se ingresan en salas de cuidados intensivos ante el grave riesgo de muerte que presentan a causa de encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia ventricular aguda con edema pulmonar, aneurisma disecante de la aorta (dilatación que puede romperse y producir una hemorragia masiva fatal) y, en mujeres embarazadas, eclampsia. ⁽⁴⁸⁾

La hipertensión arterial puede afectar a largo plazo casi todos los órganos y sistemas del organismo, sus efectos sobre el corazón se encuentran entre los más peligrosos. El corazón es una bomba que envía la sangre a todos los tejidos; cuando trabaja con hipertensión se contrae con más fuerza, lo que origina dilatación e hipertrofia (aumento de tamaño). La hipertrofia cardíaca es un “arma de doble filo” que provoca, primero un aumento en la fuerza de contracción y luego una insuficiencia cardíaca al ser incapaz el corazón de suministrar los nutrientes y el oxígeno que requieren las células. Esta complicación denominada cardiopatía hipertensiva lleva irremediamente a la muerte del paciente si no se atiende adecuadamente en sus inicios. ⁽⁴⁸⁾

El daño de los riñones producido por la hipertensión (nefropatía hipertensiva) es una causa frecuente de insuficiencia renal crónica terminal cuando los riñones son incapaces de eliminar las sustancias de desecho del metabolismo y éstas aumentan en sangre. ⁽¹⁰⁾

La retinopatía hipertensiva es una causa importante de disminución de la agudeza visual y ceguera en personas adultas con hipertensión. ⁽⁴⁸⁾

6.3. DISLIPIDEMIAS

El aumento de los lípidos en sangre o dislipidemias, sobre todo del colesterol y los triacilglicéridos, es un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, especialmente la enfermedad arterial coronaria, enfermedad vasculocerebral y enfermedad arterial periférica; ⁽⁵⁵⁾ las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos de los lípidos en la sangre caracterizados por un aumento de los niveles de colesterol o hipercolesterolemia e incrementos en las concentraciones de triacilglicéridos o hipertriacilgliceridemia. ⁽⁴⁷⁾

Las dislipidemias aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas, y en los párpados (xantelasma) y en la piel con la formación de xantomias. El aumento excesivo de los

triacilglicéridos, incrementa las probabilidades de pancreatitis aguda, caracterizada por un intenso dolor abdominal con vómitos que constituye una urgencia médica. Las dislipidemias se convierten en un problema de salud en el mundo y en nuestro país por los graves daños que provoca en los pacientes afectados. ⁽⁴⁷⁾

También la enfermedad hepática grasa no alcohólica es la principal causa de enfermedad hepática crónica, y está fuertemente asociado con el síndrome metabólico, lo que resulta en la inflamación y cirrosis, una complicación que se caracteriza por anomalías en la estructura y la función del hígado. ⁽⁸⁾

7. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los sistemas de salud de los diversos países han incrementado su interés en el SM, hasta el punto de reconocerlo como un problema de salud pública. La prevención es la estrategia principal para disminuir la morbimortalidad cardiovascular y reducir el costo sanitario.

Diversos estudios demuestran que un estilo de vida inadecuado desde la infancia, caracterizado por un aporte calórico elevado dado por un incremento en la ingesta de bebidas azucaradas y de alimentos ricos en grasas, inactividad física y obesidad, sobre todo la abdominal, favorecen el desarrollo del SM.

En América Latina se pone en práctica un plan estratégico que favorezca el desarrollo de programas regionales, pero con una matriz uniforme de acciones en toda Latinoamérica para iniciar la disminución del impacto que el SM representa para los sistemas de salud. Aunque no hay datos de todos los países latinoamericanos, las prevalencias de SM encontradas en los estudios que se han hecho son consistentes entre países y dependen de la definición que se usó, de los rasgos, de edad seleccionados, de la proporción hombres/mujeres y del tipo de población. ⁽¹⁶⁾

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. ⁽²⁹⁾

Este plan estratégico debe incluir las siguientes acciones:

1. Reconocer que el SM es un conglomerado de factores de riesgo y que la conducta de todo médico ante un paciente que tenga un factor de riesgo implica que se debe buscar la posibilidad de que existan otros factores de riesgo cardiovasculares.
2. Modificar los sistemas de salud, desarrollando un modelo de atención integral multidisciplinario homogéneo con lineamientos claros, que permita la identificación del SM para la prevención de diabetes y enfermedades cardiovasculares a través de intervenciones tempranas, sobre todo educando a la población a tener una conducta más saludable.
3. Ampliar los programas de intervenciones en el entorno escolar, laboral e institucional para ayudar a la población a adoptar estilos de vida saludables, especialmente aumentando la actividad física, reduciendo la carga de contenido energético de los alimentos y bebidas y disminuyendo el consumo de grasas saturadas.
4. Comunicar a la población con la mejor de las técnicas de mercadotecnia social:
 - a) Deben ver el contenido energético de los productos que consumen.

- b) Es importante disminuir el tamaño de las porciones que ingieren.
- c) Es mejor beber agua que bebidas azucaradas.
- d) El perímetro de la cintura es un indicador muy confiable de que una persona tiene exceso de peso y sobre todo de grasa abdominal, y debe acudir al médico si en general su perímetro es mayor de 90 cm. ⁽¹⁶⁾.

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.

En la Tabla 7.1 se señalan las características de una alimentación saludable, 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 de la Tabla 7.2 y las medidas de seguridad que se deben tomar; los beneficios metabólicos y hemodinámicos que se logran con el mantenimiento de una actividad física, se señalan en la Tabla 7.3. ⁽²⁹⁾.

Tabla 7.1. Recomendaciones nutrimentales para la población en general. ⁽²⁹⁾.

Grupo de nutrimentos	Recomendados	Limitados
	Todos los días	2 a 3 veces por semana
Cereales y tubérculos	Pan, arroz, pastas, maíz, harinas, cereales, galletas, avena, amaranto, integrales.	Pastas hechas con huevo, galletas Preparadas con aceites vegetales, papa.
Frutas, verduras y Leguminosas	Todas	Verduras y leguminosas preparadas con aceites vegetales.
Leche y sus derivados	Leche, yogur y sus derivados descremados.	Queso fresco o con bajo contenido En grasa, leche y yogur Semidescremados.
Productos de origen Animal	Claros de huevo, pescado blanco, pescado azul, atún, almejas, ostras, pollo y pavo Sin piel y conejo	Tres piezas de huevo entero a la semana, sardina, carne de res, ternera, cordero, cerdo, jamón Magras.
Grasas y aceites	Aceite de oliva, aguacate, aceite de canola Almendras, avellanas, nueces, pepita de girasol.	Aceites vegetales de semillas, cacahuete.
Bebidas	Jugos naturales, agua natural	Té y café, agua mineral.
Fibra	25 a 30 gramos x día o 15 gr/1,000 kcal.	50% insoluble 50% soluble.
Agua	1 ml/cal 1 L/ 1,000 kcal	
Alcohol	El equivalente a 30 gramos diarios de etanol	

Nota: El consumo de edulcorantes está permitido. Hasta la fecha no hay evidencias científicas que impidan utilizarlos

Tabla 7.2 Pasos que pueden contribuir a iniciar y mantener con éxito un programa de actividad física. ⁽²⁹⁾

1. Pensar que la actividad física debe ser parte integral de las actividades diarias.
 2. Fomentar una actitud positiva y exitosa.
 3. Cambiar poco a poco los hábitos de vida, si se desea leer el periódico o ver la televisión, se puede hacer al mismo tiempo que se pedalea en una bicicleta estacionaria.
 4. Estacionar el carro en un lugar lejano, no utilizar las escaleras eléctricas o elevador, puede sacar a pasear a su perro, o realizar pequeños trabajos de jardinería.
 5. Seleccionar actividades que se disfruten (utilizando música), que sean divertidas, de bajo costo, no dolorosas ni extremadamente fatigantes para disminuir la posibilidad de lesiones.
 6. Ejercitarse en lugares fácilmente accesibles bien iluminados y bien ventilados.
 7. Tener una segunda opción de lugar y actividad física, para prevenir interrupciones en caso de problemas climatológicos u otros.
 8. Buscar el apoyo de amigos y familia (una persona puede animar a la otra), sin embargo, se debe buscar una actividad que se pueda realizar incluso de manera individual.
 9. Registrar diariamente las actividades de la sesión y tenerlas a la vista (por ejemplo pegarlas en el refrigerador). En algunos casos se requiere de una bitácora para evaluar los progresos y cambios en la presión arterial, glucosa sanguínea, percepción del esfuerzo y calidad de la recuperación, entre otras.
 10. Vestir zapatos y ropa confortable que permita el movimiento y la respiración para prevenir lesiones.
 11. Establecer entre el médico y el paciente objetivos claros y fomentar que se apegue a ellos, sin plantear metas inalcanzables.
 12. La elección de actividad física debe ser guiada por las preferencias individuales.
 13. Incluir actividades que involucren grandes masas musculares y variarlas para evitar que sobrevenga el aburrimiento tales como caminata, trote, natación, remo, deportes de raqueta, etc.
 14. Adiestrar al paciente en la mayoría de la frecuencia cardiaca como parámetro para determinar la intensidad de la actividad física permitida.
 15. Progresar la dosificación del entrenamiento de acuerdo a las evaluaciones del seguimiento.
 16. Ejercitarse por lo menos tres veces por semana, en caso de desear perder peso deberá hacerlo diariamente. Si se ha estado inactivo, empezar con 10 a 15 minutos por sesión e incrementar poco a poco hasta llegar a 150 minutos por semana, iniciando con actividad física muy ligera o ligera e incrementar progresivamente.
 17. Recomendar al paciente evitar la suspensión del ejercicio por más de 72 horas, ya que los beneficios obtenidos se pierden. En caso de que así suceda, debe retomar el ejercicio con un nivel menor de intensidad, que la del momento de la suspensión
 18. Programar evaluaciones periódicas para verificar los avances en el rendimiento físico.
 19. Alertar al paciente sobre la supresión inmediata del ejercicio en caso de presentar dolor o presión que inicie en cualquier parte del cuello y se corra hacia la cara, mareo, ritmo anormal del corazón, falta de respiración, o náusea, y ponerse en contacto con el médico.
-

Tabla 7.3. Beneficios específicos de la práctica de la actividad física. ⁽²⁹⁾

Alteración	Efectos específicos
1. DM tipo 2	Aumenta la sensibilidad a la insulina
2. Diabetes gestacional	Aumenta la translocación de Glut4, incrementa las concentraciones G6P, Incrementa las reservas de glucógeno Con todo lo anterior se produce lo siguiente: Disminución de la resistencia a la insulina, mejora la tolerancia a la Glucosa. Disminución de las concentraciones de glucosa basales y postprandiales, Así como durante y después de realizar el ejercicio
3. DM tipo 1	Disminuye los niveles de péptido-c Reduce y controla la HbA1c Reduce los requerimientos de hipoglucemiantes orales y de insulina para el control.
4. Hipertensión arterial sistólica	Disminución de la tensión arterial significativa (de la diastólica 6-12, 10-20 y la media 12 mm Hg a los tres meses del entrenamiento). El entrenamiento de ligera intensidad puede disminuir la TA con un mayor impacto en pacientes de la tercera edad que en pacientes de mediana edad. Factores involucrados: Disminución del nivel de norepinefrina plasmática, la relación Na-K sérico. Y el volumen corpuscular medio eritrocitario. Incremento de la prostaglandina E en plasma, la taurina sérica y la excreción. Urinaria de dopamina.
5. Enfermedad Cardiovascular Coronaria (EC)	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. Disminuye la repetición de infarto agudo de miocardio Reduce la vulnerabilidad del miocardio a sufrir una arritmia fatal y los requerimientos de oxígeno Reduce riesgo de trombosis por efectos favorables sobre los mecanismos de coagulación fibrinolíticos Promueve la neocapilarización del miocardio
6. Obesidad	Promueve la conservación del tejido libre de grasa (músculo) simultáneo a la disminución de la masa grasa. Evita la declinación de la tasa del metabolismo basal que se relaciona cercanamente con la tasa de pérdida de peso. Aumento de la oxidación de sustratos durante el reposo, incremento de los niveles de catecolaminas y estimulación de la síntesis de proteínas. Estos efectos son mayores en hombres que en mujeres.
7. Dislipidemias	Incrementa las lipoproteínas de alta densidad (HDL) Puede disminuir las lipoproteínas de baja (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y disminuye la proporción colesterol total/HDL. Disminuye los niveles de triacilglicéridos (TAG). Aumenta la capacidad de oxidar los hidratos de carbono, ácidos grasos no esterificados y la actividad de la lipoprotein-lipasa (LPL) en músculo.

BENEFICIOS DE CAMINAR

Caminar es una excelente manera de ponerse en forma; es un ejercicio fácil y seguro, dentro de los beneficios están los siguientes:

- 1.- Acondicionamiento aeróbico: como caminar es un ejercicio aeróbico, tus pulmones usan mejor el oxígeno, y se fortalecen tu corazón y tus músculos.
- 2.- Ejercicio seguro: caminar es seguro aunque estés bajo supervisión médica, por enfermedad del corazón, diabetes u otras condiciones.
- 3.- Deporte de bajo impacto: tus pies reciben menos impacto que en otros deportes, reduciendo el riesgo de lesión.
- 4.- Manejo de estrés: dormirás mejor y estarás relajado, fresco y alerta
- 5.- Control de peso: caminar puede quemar alrededor de 100 calorías por milla. ⁽²²⁾.

PRINCIPIANTE

Este programa es para quienes nunca han hecho ejercicio, tienen sobrepeso, fuman o tienen más de 40 años. ⁽²²⁾

SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MINUTOS	10	10	15	18	20	20	25	30	32	35
CAMINATAS POR SEMANA	2	3	3	3	3-4	4	4	4	4	4

INTERMEDIO

Este programa es para quienes ya se ejercitan con regularidad. ⁽²²⁾

SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MINUTOS	20	22	25	30	30	35	35	40	42	45
CAMINATAS POR SEMANA	3	3	3	3	4	4	4	4-5	4-5	4-5

8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

En primer lugar deberían realizarse modificaciones en el estilo de vida (disminución de peso, dieta y actividad física) y solamente utilizar tratamiento farmacológico cuando las medidas anteriores sean insuficientes.

La pérdida de peso tiene una importancia primaria en el manejo del síndrome metabólico. Esta reducción del peso debe resultar de una menor ingesta calórica (con disminución de 500-1000 Kcal/día) y de una adecuada actividad física además de las pérdidas energéticas, y de una modificación de la conducta a largo plazo. ⁽⁴⁾

Como regla general, las personas con SM deben adherirse a un contexto de hábitos dietéticos basados en una dieta con baja ingesta de grasas saturadas, (mediante el consumo de lácteos descremados y cortes magros de carnes rojas y que estipule el consumo de pescado x lo menos 2 veces a la semana), ⁽⁶³⁾ grasas trans y colesterol, reducción en ingesta de azúcares simples y aumento en la ingesta de frutas, verduras y cereales; además existe evidencia suficiente de que las dietas con bajo contenido en carbohidratos son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina, controlar el peso, la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular. ⁽⁴⁾

Los fármacos utilizados para el control del SM son varios y diversos en sus principios activos y modos de acción, y se deben prescribir en función del estado clínico y metabólico del paciente, y los efectos farmacológicos que se busquen para cada componente del síndrome a tratar. Dicho esto existen fármacos que se administran protocolariamente a todo paciente con SM, debido al beneficio global que brindan. La Tabla 8.1 muestra tales fármacos, distribuidos según la condición del SM a tratar. ⁽⁶³⁾

Tabla 8.1. Fármacos empleados en el tratamiento de las distintas patologías comprendidas dentro del Síndrome Metabólico.

Condición	
Dislipidemias	Estatinas: Solas o en combinación con niacina o fibratos
Hipertensión arterial	IECA Inhibidores de enzima convertasa de la angiotensina ARA Antagonista del receptor de la angiotensina II Diuréticos de asa: Furosemida Tiazidas Bloqueadores de canales de calcio
Diabetes mellitus tipo 2	Metformina: Como monoterapia o en combinaciones varias
Obesidad	Orlistat (también conocido como Xenical o Alli) Metformina

8.1 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

La obesidad, a diferencia de otras enfermedades como las infecciones, el cáncer y las enfermedades mentales, es una enfermedad progresiva que puede controlarse efectivamente (e incluso revertirse) cuando se encuentra en sus fases iniciales. La detección y tratamiento de las comorbilidades en el sujeto obeso permite construir una relación médico-paciente más adecuada, ya que en la medida que el médico, el nutriólogo, o cualquier otro profesional de la salud, detecte la presencia de alguna de ellas, y el paciente tome conciencia, se favorece la adherencia al tratamiento prescrito. ⁽⁶³⁾

En el plan de tratamiento de los pacientes con SM y otras enfermedades crónicas no transmisibles existen dos pilares que aseguran por un lado una evolución favorable del padecimiento, y por el otro, la prevención de complicaciones: un plan de alimentación y de práctica de ejercicio físico y/o entrenamiento deportivo (ambos personalizados), y la intervención farmacológica (en caso que sea necesaria). Para lograr que el paciente realice cambios en su estilo de vida, y que éstos sean permanentes, se necesita el apoyo por parte de un equipo multidisciplinario, lo cual garantiza el éxito del tratamiento prescrito, siempre

y cuando el paciente se encuentre en el programa de manera voluntaria, sea constante, y se logre mantener la motivación al cambio. ⁽⁶³⁾

8.1.1. Plan de entrenamiento físico

Llegado este punto se debe tener en cuenta que el término “plan de entrenamiento físico” se refiere a la actividad física planificada y estructurada (independientemente de las domésticas y/o recreacionales) que se realiza para mejorar la aptitud física y/o el estado de salud de aquel que la práctica. El ejercicio físico regular y sistemático promueve (y mantiene) la pérdida de peso corporal disminuye la obesidad abdominal, mejora la condición cardiorrespiratoria, y reduce los factores de riesgo cardiovascular, y por extensión, todos los incluidos en la definición del SM, entre ellos, la dislipidemia aterogénica y la resistencia a la insulina. Así mismo el ejercicio físico puede producir sensación de bienestar, y disminución de los indicadores de depresión y ansiedad, lo que contribuye a realzar la autoestima del sujeto, y lo fortalece en su determinación de obedecer el plan terapéutico prescrito. ⁽⁶³⁾

Las recomendaciones actuales sobre la práctica de ejercicio físico para el tratamiento del SM incluyen 30 minutos diarios de ejercicio de moderada intensidad, tales como las caminatas, la natación, la realización de paseos en bicicleta (o en su defecto, la práctica de bicicleta estacionaria o spinning), y/o la participación de deportes de equipo. Las actividades sedentarias deben reducirse al mínimo posible, y el tiempo que se ocupa antes en ellas deberá considerarse una opción interesante para el incremento de la actividad física en el obeso. ⁽⁶³⁾

Otro beneficio atribuible al ejercicio físico es la reversión del desorden lipídico que se presenta en el SM y la diabetes mellitus tipo 2. Se han realizado estudios donde se ha concluido que la reducción de la grasa visceral e intramuscular genera cambios favorables en las concentraciones plasmáticas de las LDL y HDL. El entrenamiento físico, aun cuando no se logre la reducción de la grasa visceral, genera efectos favorables para estos pacientes, al observarse una reducción del NFK β , TNF α , PCR, IL6, fibrinógeno, PAI-1 y leptina; e incremento en la expresión y actividad de las enzimas superóxido dismutasa y sintetasa III del óxido nitroso. ⁽⁶³⁾

8.1.2. Tratamiento farmacológico de la obesidad.

El tratamiento farmacológico contra la obesidad solo está indicado en pacientes con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² o en pacientes con un IMC superior a 27 kg/m² con otras patologías asociadas como diabetes tipo II o Dislipidemias, y que hayan intentado una

disminución de peso infructuosa con medidas dietéticas durante los dos o tres meses anteriores. Las autoridades sanitarias proponen intervenciones culturales, educacionales y, en último lugar, terapéuticas; el uso de estos fármacos solo se justifica como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida. ⁽⁶⁷⁾

Además, los fármacos existentes hoy día no curan la obesidad y su eficacia se prolonga únicamente durante su uso, de manera que cuando se suspende la medicación, se vuelve a recuperar peso. Casi no existe en el arsenal terapéutico fármacos eficaces y carentes de efectos adversos importantes y prácticamente todos los fármacos adelgazantes que se han aprobado han tenido que ser retirados tras un periodo de tiempo de comercialización a veces muy breve. Además, ha habido alertas sobre nuevos efectos adversos descritos en algunos de los actualmente comercializados. ⁽⁶⁷⁾

Actualmente los fármacos aprobados por la FDA son:

A corto plazo (menos de 12 semanas)

*Fentermina: Es un inhibidor del apetito, actúa liberando noradrenalina y dopamina; efectos adversos: estimulación del sistema nervioso central, cefalea, insomnio, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial.

*Dietilpropión: Baja de peso promedio 10 kg en los primeros 3 meses; efectos adversos: boca seca insomnio y estimulación del sistema nervioso central.

Largo plazo

*Orlistat: Altera la absorción de la grasa por inhibición de la enzima lipasa pancreática; efectos adversos: Incontinencia fecal, diarrea, goteo oleoso, flatulencia, dolor abdominal. ⁽⁶⁾

Suplementos para bajar de peso (efectividad no clara):

Ácido linoleico, se necesitan cerca de 8 gr/día

- Té verde
- Ácido hidroxicitrico
- Phusillium
- Hierba de San Juan
- Citrus Aurantium (bitter orange)

Comprobadamente no efectivos:

- Guar Gum
- Chia
- Chitosan

- Picolinato de cromo
- L- carnitina
- Guaraná
- Konjak
- Repollo
- Alginato de sodio
- Poliglucosamina

Existen pocas alternativas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, lo que hace necesario de enfatizar aún más en el cambio del estilo de vida, es decir una alimentación sana, realizar ejercicio físico y apoyar a los pacientes con terapias que permitan el cambio de hábitos. ⁽⁶⁾

8.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad caracterizada por una hiperglucemia crónica, su manejo es complejo y requiere un enfoque individualizado, que incluye la promoción de estilos de vida saludables, la educación sanitaria, el control de las cifras de glucemia y de los factores de riesgo vascular. Uno de los objetivos principales de su tratamiento es la prevención de complicaciones micro y macrovasculares, ya que la morbi-mortalidad de la diabetes está relacionada fundamentalmente con la enfermedad cardiovascular. ⁽⁶⁹⁾

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es el parámetro principal que se utiliza para evaluar la eficacia de las intervenciones, la calidad de la atención a las personas con diabetes y el registro de los fármacos, basándose en que la hemoglobina glicosilada es una medida subrogada válida para predecir el riesgo de complicaciones de la enfermedad. ⁽⁶⁹⁾

8.2.1. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros fármacos. Como se ve en el algoritmo (Figura 8.1), se iniciará habitualmente con un fármaco, planteando en un segundo escalón el tratamiento con dos fármacos. Finalmente puede ser necesaria la insulinización o la triple terapia si el grado del control del paciente lo hace recomendable. ⁽⁴⁶⁾

	Intervención en estilos de vida	Duración de 3-6 meses
Monoterapia	HbA _{1C} 7% * HbA _{1C} 7.5% - 8 %: pacientes ancianos Frágiles, multimorbilidad	
	METFORMINA	Sulfonilurea: si hay contraindicación o intolerancia a la metformina.
Doble terapia	HbA _{1C} 7% * HbA _{1C} 7.5% - 8% pacientes ancianos Frágiles, multimorbilidad	
	METFORMINA+SULFONILUREA (SU)	Si hay riesgo alto de hipoglucemia o intolerancia a SU: Metformina + I-DPP 4 o Pioglitazona.
Insulina/Triple terapia	HbA _{1C} > 8 % * INSULINA basal NPH + Metformina (±SU) _{1, 2, 3}	
Problemas para Metformina	(1° opción si hay hiperglucemia > 9%)	IMC > 35: GLP-1 + (+/- SU o Pioglitazona)
Insulinización 3: SU		
+ Metformina + iDPP4		
Pioglitazona	Mal control según objetivo individualizado * Intensificar tratamiento con insulina	

Figura 8.1 Algoritmo de tratamiento. ⁽⁶⁹⁾

Notas: *Las cifras de HbA_{1C} son orientativas. El objetivo debe individualizarse en función del tiempo de evolución de la enfermedad.

1. Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (glargina o determir).
2. Revisar la necesidad de continuar con sulfonilureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.
3. Si marcada hipoglucemia (HbA_{1C} > 9%): candidato a insulinización.
4. SU: Sulfonilurea, i-DPP-4: inhibidores de dipeptidil peptidasa-4, GLP-1: análogos del glucagón like peptide-1

Si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio del tratamiento farmacológico, los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta usando como medida de eficacia la HbA_{1c}; se recomienda usar metformina como primera opción de tratamiento oral para pacientes con DM tipo 2 en pacientes obesos y no obesos.⁽⁶⁹⁾

Tabla 8.2 Características principales de los antidiabéticos orales.⁽⁴⁶⁾

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Metformina	No	<ul style="list-style-type: none"> * Sin aumento de peso * Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular *Disminución de la Mortalidad y de las Complicaciones macrovasculares en pacientes obesos 	<ul style="list-style-type: none"> * Efectos adversos digestivos * Acidosis láctica * Interfiere en la absorción de vit. B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> * FG < 60 mL/min * Insuficiencia cardiaca severa. Insuficiencia hepática * Insuf. Respiratoria * Alcoholismo * Empleo de contrastes
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> *Glibenclamida (significativo) *Gliclacida (moderado/mínimo) *Glimepirida (moderado) 	<ul style="list-style-type: none"> *Disminución de las complicaciones microvasculares (UKPDS/ADVANCE) 	<ul style="list-style-type: none"> *Aumento de peso *Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de metformina y glitazonas. 	<ul style="list-style-type: none"> *Insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min) *Insuficiencia hepática *Alergia a sulfamidas.
Glinidas	<ul style="list-style-type: none"> *Repaglinida (moderado) *Neteglinida (mínimo) 	<ul style="list-style-type: none"> *No contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada *Reduce la glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> *Aumento de peso *No asociar repaglinida con gemfibrozilo. 	<ul style="list-style-type: none"> *Insuficiencia hepática grave
Tiazolidindionas o glitazonas	No	<ul style="list-style-type: none"> *No contraindicadas en la insuficiencia renal moderada 	<ul style="list-style-type: none"> *Aumento de peso *Edemas 	<ul style="list-style-type: none"> *Insuficiencia cardiaca *Insuficiencia hepática

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
		<ul style="list-style-type: none"> *Pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular *Control glucémico más duradero (frente a metformina o sulfonilureas). 	<ul style="list-style-type: none"> *Incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca *Aumento de fracturas de extremidades en mujeres *Se necesitan 6-12 semanas para valorar el máximo efecto. 	<ul style="list-style-type: none"> *Rosiglitazona: <ul style="list-style-type: none"> -Cardiopatía isquémica -Enfermedad vascular -Combinada con insulina.
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	No	<ul style="list-style-type: none"> *Sin aumento de peso *Reducen la glucemia postprandial *Disminución de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> *Efectos adversos GI *Baja eficacia si dieta pobre en HC *La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura 	<ul style="list-style-type: none"> *Miglitol <ul style="list-style-type: none"> -FG<60 ml/min *Acarbosa <ul style="list-style-type: none"> -FG<30 ml/min *Insuficiencia hepática grave *Enfermedad intestinal crónica
Inhibidores de la DPP-4	No	<ul style="list-style-type: none"> *Sin aumento de peso *Reducen sobre todo la glucemia postprandial 	<ul style="list-style-type: none"> *Se han notificado casos de pancreatitis aguda *Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos. *Vidalgliptina: no indicada con insulina, monoterapia ni triple terapia. 	<ul style="list-style-type: none"> *FG<50 ml/min *Vidalgliptina: <ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia hepática o ALT o AST > 3 veces más alto su valor normal.
Agonistas del GLP-1	No	<ul style="list-style-type: none"> *Disminución de Peso *Disminución de la PA *Mejora de los lípidos *Reducen sobre todo la glucemia postprandial. 	<ul style="list-style-type: none"> *Administración subcutánea *Efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) *Se han notificado casos de pancreatitis aguda. *Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos. *No indicados con insulina, ni en monoterapia ni en triple terapia 	<ul style="list-style-type: none"> *FG < 30 ml/min *Enfermedad gastrointestinal grave

FG: filtrado glomerular; GI: gastrointestinales; HC: hidratos de carbono.

8.3. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Es importante saber que todas las recomendaciones clásicas como restricción de la sal de 5-6 g/día, de alcohol a no más de 20-30g de etanol al día para hombres y no más de 10-20g de etanol al día para mujeres, reducción del peso a menos que este contraindicado se recomienda un IMC de 25 kg/m^2 , del perímetro abdominal menor de 102 cm para hombres y menor a 88 cm para mujeres, el ejercicio físico dinámico moderado al menos 30 min por 5 días a la semana y el cese del tabaco, pueden diferir o prevenir la terapéutica farmacológica. También el ejercicio aeróbico es el más recomendable, puede ser beneficioso el ejercicio de resistencia dinámica (combinar fuerza con movimientos) 2-3 veces por semana. Se recuerda que el tabaco produce un incremento agudo de la presión arterial que puede durar hasta 15 min. ^(44,61)

Estas intervenciones mejoran no solo la presión arterial sino también los componentes metabólicos del síndrome y retrasan la aparición de la diabetes. ⁽⁶¹⁾

Se recomienda prescribir fármacos antihipertensivos con especial cuidado a pacientes hipertensos con trastornos metabólicos cuando la presión arterial sea $\geq 140/90$ mmHg tras un periodo adecuado de cambios en el estilo de vida y para mantener la presión arterial $< 140/90$ mmHg.

Los fármacos reductores de la presión arterial no están recomendados en individuos con síndrome metabólico y una presión arterial elevada normal. ⁽⁶¹⁾

Definiciones y Clasificación de los niveles de presión arterial en consulta (mmHg). Guía de hipertensión ESH/ESC 2013

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal elevada	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado I	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado II	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado III	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

Se mantiene la consideración de que sólo hay 5 grupos farmacológicos válidos para el inicio o mantenimiento del tratamiento: diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), betabloqueantes, antagonistas del calcio, Inhibidores de la ECA, Inhibidores del receptor de angiotensina (ARA II).⁽⁴⁴⁾ La forma de utilizarlos la observamos en la Tabla 8.3.⁽³⁵⁾

Tabla 8.3. Principal indicación de los antihipertensivos. ⁽³⁵⁾

Preferibles en tratamiento inicial	Natriuréticos (diuréticos), calcioantagonistas, IECA, ARA II o IDR
En el tratamiento concomitante de la cardiopatía isquémica	Betabloqueadores
En la mujer embarazada	Alfametildopa
Útiles sólo como tercer o cuarto Fármaco	Alfabloqueadores, vasodilatadores directos

8.4. TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida del paciente como la alimentación correcta, que deben incluir la modificación dietética con restricción de grasas saturadas, (de origen animal como carnes, vísceras, leche entera, queso, huevo, mantequilla, manteca, crema) grasas trans y colesterol dietético, aumento de la fibra, de los esteroles vegetales, la proteína de soya y frutos secos, especialmente nueces.⁽⁹⁾ Con estas medidas se puede conseguir hasta un 27% de reducción del LDL-c, además de realizar actividad física, control de peso, dejar de fumar, etc.; son considerados tratamiento de primera línea para todos los pacientes con dislipidemias. En la mayoría de los pacientes esto mejorará las concentraciones de lípidos sólo modestamente (reducción del colesterol total). La farmacoterapia debe iniciarse de preferencia en la primera visita, en conjunto con los cambios en el estilo de vida en personas de riesgo alto y en aquéllas en quienes los cambios en el estilo de vida no sean efectivos y no alcancen la meta de colesterol LDL.⁽⁵⁾

Los fármacos deben ser recomendados, cuando no se ha logrado que las intervenciones no farmacológicas controlen la enfermedad, es decir, que no se alcanzaron las metas recomendadas de los lípidos séricos. La disminución en dosis y aun la suspensión de los fármacos estarán sujetas a la prescripción médica, de acuerdo al seguimiento del paciente.⁽⁵⁾

La principal recomendación para el tratamiento farmacológico, es que debe ser **permanente** en pacientes que estén fuera de las concentraciones deseadas de lípidos, hasta que el médico lo considere necesario de acuerdo a su nivel de riesgo cardiovascular y sobre las intervenciones no farmacológicas. La razón del tratamiento farmacológico no es sólo la corrección de las concentraciones de lípidos, sino la reducción del riesgo cardiovascular, para aumentar la expectativa y calidad de vida. ⁽⁵⁾

Se recomienda el inicio inmediato del tratamiento farmacológico en pacientes que tengan riesgo cardiovascular alto, pacientes con riesgo intermedio o bajo con concentración de lípidos más de 10% arriba de la concentración deseada y/o con riesgo intermedio o bajo que no alcanzan en 3 meses las concentraciones deseables. ⁽⁵⁾

El tratamiento farmacológico de la dislipidemia desempeña un papel decisivo en el tratamiento del riesgo cardiovascular, mejorando el perfil de lípidos retardando la progresión de la aterosclerosis, estabilizando placas propensas a la ruptura, disminuyendo el riesgo de trombosis arterial y mejorando el pronóstico cardiovascular. ⁽⁵⁾

Los medicamentos empleados en el tratamiento de las dislipidemias son:

- 1.- Estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa).
- 2.- Fibratos (derivados del ácido fibrico).
- 3.- Ezetimiba.
- 4.- Secuestrantes de ácidos biliares.
- 5.-Niacina.
- 6.- Ácidos grasos omega-3.

Estatinas

Las estatinas o inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) inhiben, fundamentalmente a nivel hepático, la síntesis del colesterol y activan la síntesis de receptores LDL y, por ello, el aclaramiento de las LDL, disminuyendo su concentración plasmática. Reducen el LDL-c en un 20-55% dependiendo de la estatina y dosis utilizada. Así, las estatinas actúan normalizando la disfunción endotelial, mejoran la perfusión miocárdica, inhiben la activación de los macrófagos y la proliferación de las células musculares lisas, inducen una disminución de la activación del factor de activación nuclear

NF-kB y por ello de la producción de citosinas, factores de crecimiento y de la proteína C reactiva. Las estatinas son en general bien toleradas; los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, flatulencia, dispepsia, prurito y rash cutáneo. ⁽⁹⁾

Ácido nicotínico (niacina)

Es el hipolipemiante más antiguo de los actualmente disponibles en el mercado, en la actualidad el agente más potente para elevar el HDL-c (aumento del 15-35%) y reduce los triacilglicéridos un 15-50%. La asociación de estatinas y ácido nicotínico debe considerarse en sujetos con hipercolesterolemia primaria o grave que no se controla con estatinas o en hipercolesterolemia con concentraciones bajas de HDL-c. ⁽⁹⁾

Fibratos

Estos agentes eficaces para reducir las concentraciones altas de triacilglicéridos. Son bien tolerados y los efectos secundarios son leves, los más utilizados son benzafibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo. ⁽⁵⁾

Secuestrantes de ácidos biliares

Éstas son resinas de intercambio aniónico, utilizados principalmente como adyuvantes al tratamiento con estatinas para pacientes que requieren más reducción en el colesterol LDL, colestiramina y colestipol; el más reciente es el colesevelam, es bien tolerado y constituye una opción como monoterapia para el descenso leve o moderado aislado en colesterol LDL. ⁽⁵⁾

Ácidos grasos omega 3

Éstos son eficaces en dosis altas (1-2 g/día) en el tratamiento de la hipertriacilgliceridemia, DHA y EPA. ⁽⁵⁾

Ezetimiba

La ezetimiba es un fármaco que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol, disminuye el aporte del colesterol al hígado, conduce una reducción del LDL-c de un 18-20% y una reducción de los triacilglicéridos; la ezetimiba añadida a las estatinas contribuye a potenciar el descenso del LDL-c. ⁽⁹⁾

9. DISCUSIÓN

La importancia de hacer el diagnóstico del síndrome metabólico, radica en que cuando está presente en un paciente, es indicador de un elevado riesgo cardiovascular como se ha venido mencionando. Por otra parte cuando no se cumple con todos los criterios para diagnosticarlo es una alerta para mantener al paciente vigilado.

Generalmente la dislipidemia, la elevación del colesterol total, favorecen la aterosclerosis, por lo que es de suma importancia mantenerlos en niveles normales, así mismo la hipertensión arterial es un factor de riesgo de primer orden para padecer complicaciones cardiovasculares, pero también se asocia con la dislipidemia, la resistencia insulínica, la inflamación o la disfunción endotelial que son algunos de los posibles mecanismos para que se presente, aunado al exceso de grasa y al aumento de peso en la edad adulta.

Un incremento en la glucosa plasmática, cuya determinación y corrección ha demostrado prevenir o retrasar el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2, es detectada con la prueba de tolerancia a la glucosa que se realiza a personas cuyo valor en ayunas es de 100-125 mg/dL a este rango se le ha llamado prediabético por la American Diabetes Association (ADA), ya que los que manejan una glucosa en ayuno mayor a 125 mg/dL indica que tienen Diabetes Mellitus tipo 2. La intolerancia a la glucosa maneja niveles que van de 140-199 mg/dL dos horas después de recibir una carga de 75 gr de glucosa vía oral, por lo tanto los niveles de glucosa que estén por debajo de 140 mg/dL serán considerados como normales.

Actualmente la obesidad abdominal constituye el principal componente del síndrome metabólico por lo que la International Diabetes Foundation (IDF), considero la necesidad de crear el "perímetro de cintura" el cual es común a todos los componentes del síndrome metabólico; quedando dos propuestas una por la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA), Hombres ≥ 94 cm, Mujeres ≥ 80 cm y la otra propuesta por la del Panel de tratamiento para el Adulto III (ATP III), Hombres ≥ 102 cm y Mujeres ≥ 88 cm.

Y otra herramienta, también muy importante es el índice de masa corporal (IMC) que es la asociación entre el peso y talla de un individuo y que las dos variables juntas (perímetro abdominal e IMC) contienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y metabólicos.

En cuanto a los estados proinflamatorio y procoagulante, se les relaciona con la resistencia a la insulina, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, y que además activan al Factor Nuclear Kappa β (NF-K β), Interleucinas (IL-1, IL-6), Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), a la Proteína C Reactiva (PCR), cuyo valor normal en sangre es de 0.6 mg/dL hasta 1 mg/dL ⁽⁶⁴⁾ y que actualmente es el marcador inflamatorio más utilizado en la clínica, así entonces las cifras de 1-10 mg/dL de PCR se consideran como moderadamente elevadas y como muy altas las mayores de 10 mg/dL ⁽⁶⁴⁾ de gran utilidad para predecir un infarto al miocardio, e isquemia; además de los niveles séricos elevados de PCR en personas con

síndrome metabólico, también se encuentran elevados los de Fibrinógeno (valores normales 200-400 mg/dL).⁽³¹⁾ Por otro lado el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), presenta concentraciones séricas elevadas en la obesidad y en el síndrome metabólico, (valor normal del PAI-1 en población sana es de 4-44 ng/mL).⁽²⁾

Para diagnosticar al síndrome metabólico varios autores utilizan diferentes parámetros clínicos, en este trabajo se nombraron los utilizados según las normas estándar.

La OMS propone que deben existir al menos uno de los dos parámetros principales como son: intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 y dos de los parámetros restantes tenemos a la hipertensión arterial $\geq 140/90$ mm/Hg, triacilglicéridos elevados ≥ 150 mg/dL, HDL-C bajo Hombres < 35 mg/dL y Mujeres < 39 mg/dL, obesidad abdominal e IMC mayor a 30 Kg/m^2 .

Además la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC), le sumó otras situaciones clínicas como el síndrome de ovario poliquístico, Acanthosis Nigricans, Hígado graso no alcohólico, entre otros.

El European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), propone los siguientes criterios: Obesidad abdominal, triacilglicéridos ≥ 150 mg/dL, HDL-C bajo Hombres < 35 mg/dL y Mujeres < 39 mg/dL e Hipertensión arterial $\geq 140/90$ mg/dL.

El Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III or ATP III), propone la presencia de 3 de 5 criterios clínicos: Obesidad abdominal, hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg, triacilglicéridos ≥ 150 mg/dL, HDL-C bajo Hombres < 40 mg/dL y Mujeres < 50 mg/dL y Glucosa sanguínea en ayunas ≥ 110 mg/dL.

La International Diabetes Federation (IDF) propone una modificación al disminuir los puntos de corte para la circunferencia abdominal con el propósito de asegurar que el diagnóstico del síndrome metabólico se base en la presencia del tejido adiposo abdominal ya que representa un factor de riesgo cardiovascular y se puede estimar usando la medición de la cintura abdominal y además señala que debe tomarse en cuenta el origen étnico de la persona (como se muestra en la tabla 5.3), sin embargo se propone el uso del IMC por lo sencillo de su medición.

Hay organizaciones que no proponen la resistencia a la insulina como criterio diagnóstico, habiendo sido uno de los primeros indicadores usados.

Recientemente la American Heart Association (AHA) en conjunto con el National Heart, Lung, and Blood Institute (NLHBI) han propuesto modificar los criterios del ATP III, esto es bajar el valor de la glucosa a 100 mg/dL, siendo todos los demás criterios diagnósticos

del ATP III adecuados para identificar al paciente de alto riesgo cardiovascular en la práctica clínica diaria.

Como se ha venido comentando en este trabajo, el síndrome metabólico es cada vez más frecuente a nivel mundial, y es colaborador de enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión, Diabetes Mellitus tipo 2, alteraciones como la hipercolesterolemia e hipertriacilgliceridemia, daño renal, daño hepático y otras complicaciones asociadas al síndrome metabólico como apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico; debido a los hábitos alimenticios, la vida sedentaria, falta de ejercicio, el tabaquismo, entre otros, ha dado lugar a desarrollar complicaciones cuando las enfermedades antes mencionadas están mal controladas.

En la diabetes mellitus tipo 2, sus complicaciones micro y macrovasculares se están convirtiendo en uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial; de hecho 2 de cada 3 personas con diabetes mellitus tipo 2 muere por problemas del corazón o derrame cerebral.

La obesidad se encuentra entre las enfermedades metabólicas más comunes y perjudiciales de la era moderna y que está asociada con un mayor riesgo de enfermedad, discapacidad y muerte. Así como la hipertensión arterial que avanza notablemente cuando coexiste con otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el sedentarismo, y que puede afectar a largo plazo casi todos los órganos y sistemas del organismo, sus efectos sobre el corazón se encuentran entre los más peligrosos.

En cuanto al aumento del colesterol y dislipidemia son un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, debido a que favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, el aumento excesivo de los triacilglicéridos, incrementa las probabilidades de pancreatitis aguda. Con lo que respecta a la enfermedad hepática grasa no alcohólica es la principal causa de enfermedad hepática crónica, y está fuertemente asociado con el síndrome metabólico; lo que resulta en la inflamación y cirrosis del hígado, afectando su estructura y función.

La prevención es la estrategia principal para el manejo del síndrome metabólico encontrándose dos situaciones, primeramente la modificación en el estilo de vida y la segunda la intervención farmacológica.

La disminución de peso tiene una importancia relevante en el manejo del síndrome, esta reducción debe resultar de una menor ingesta calórica, y de una adecuada actividad física, además de una modificación de la conducta a largo plazo, también hay evidencia suficiente de que las dietas bajas en carbohidratos son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina, controlar el peso, la presión arterial y como consiguiente reducir el riesgo cardiovascular.

Se han realizado estudios donde se ha observado que la reducción de la grasa visceral e intramuscular genera cambios favorables en las concentraciones plasmáticas de las LDL y HDL; así mismo la práctica del ejercicio, aun cuando no se logre la reducción de la grasa visceral, genera efectos favorables, como son la reducción del Factor Nuclear kappa β (NFK β), la del Factor de Necrosis Tumoral α (FNT α), Proteína C Reactiva (PCR), Interleucina 6 (IL6), Fibrinógeno, Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y leptina. Es importante mantener un IMC de 25 Kg/m², un perímetro abdominal menor a 102 cm para hombres y menor de 88 cm para mujeres.

Ahora bien el tratamiento farmacológico contra la obesidad sólo está indicado en pacientes con un IMC mayor o igual a 30 Kg/m² o en pacientes con un IMC superior a 27 Kg/m² con padecimientos como la diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemias, y que hayan intentado una disminución de peso infructuosamente, además los fármacos existentes no curan la obesidad y su eficacia dura únicamente durante su uso, de tal manera que cuando se suspende la medicación, se vuelve a recuperar peso.

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), es un parámetro principal que se utiliza para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas de la diabetes mellitus tipo 2; se recomienda usar metformina como primera opción de tratamiento oral, ya que sus efectos más allá de disminuir sus niveles de glucosa, mejoran la función endotelial, disminuye el espesor de la íntima carotídea, como también del colesterol LDL; posteriormente si no se logra controlar la glucosa con la metformina, se dispondrá del tratamiento con dos fármacos, finalmente puede ser necesaria la insulinización, si el paciente así lo requiere.

Se recomienda el manejo de antihipertensivos, con especial cuidado en pacientes hipertensos con trastornos metabólicos cuando la presión arterial sea \geq a 140/90 mm/Hg;

En el tratamiento farmacológico de la dislipidemia se recomienda que deba ser permanente en pacientes que estén fuera de las concentraciones deseadas de lípidos, es decir triacilglicéridos por arriba de 150 mg/dL, colesterol mayor de 200 mg/dL, el HDL-C menor de 40 mg/dL en Hombres y menor de 50 mg/dL en Mujeres, esto es con concentraciones más del 10% arriba de la concentración deseada o por debajo del valor normal como en el caso del HDL-C. Dentro de la terapéutica existe evidencia de que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, hipertensos y con niveles bajos de HDL-C reduciendo el LDL-C en un 20-50 % dependiendo de la estatina (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) y dosis utilizada, también se ha contemplado el uso de fibratos sobre todo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y siendo el Gemfibrozil el protector de las coronarias al disminuir los lípidos elevados, además incrementa el HDL-C, tiene acción sobre los factores trombogénicos disminuyendo el nivel de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y agregación plaquetaria.

Si los pacientes tuvieran elevación de triacilglicéridos y al mismo tiempo hipercolesterolemia, que es una situación muy frecuente, se pueden combinar los fibratos con las estatinas, esta combinación puede provocar síntomas de miopatía, y si esto ocurriera se debe de suspender el tratamiento.

En general todos los fármacos utilizados para el síndrome metabólico según sus respectivos autores, son excelentes opciones de tratamiento y se debe siempre tomar en cuenta el costo beneficio.

Así mismo darle siempre una continuidad al paciente enfocándolo a los diversos especialistas como medicina interna, endocrinología, nutrición, especialista en medicina del deporte y actividad física por mencionar algunos, siempre con la contribución al desarrollo de la salud del hombre y de la sociedad.

10. CONCLUSIONES

Se realizó una investigación bibliográfica en la cual se logró establecer que el síndrome metabólico es una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades y que se puede manifestar inicialmente con hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia y que la presencia simultánea de estos componentes puede dar como resultado un incremento del riesgo cardiovascular.

Para el diagnóstico del síndrome metabólico, se explicaron los criterios que proponen las diversas instituciones internacionales de salud, siendo los criterios diagnósticos del Panel de Tratamiento para el Adulto III (ATP III) los adecuados para identificar al paciente de alto riesgo cardiovascular en la práctica clínica; quedando de manifiesto que no todas las instituciones proponen a la resistencia a la insulina como criterio diagnóstico, así como tampoco los estados proinflamatorio y procoagulante, los cuales se encuentran relacionados con la resistencia a la insulina, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, siendo la proteína C reactiva (PCR) el marcador prototipo de inflamación y considerada como un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular, debido a que se han observado niveles séricos elevados en personas con síndrome metabólico.

La diabetes mellitus tipo 2 con sus complicaciones micro y macrovasculares, se ha convertido en uno de los problemas de salud más importantes en el mundo, sin dejar atrás a la obesidad que se encuentra entre las enfermedades metabólicas más comunes y perjudiciales de la era moderna y de la cual ocupamos los primeros lugares a nivel mundial, coincidiendo con la hipertensión arterial y la dislipidemia, todas ellas descritas en esta investigación y que si están mal controladas desencadenan un riesgo cardiovascular.

Es alentador saber que este síndrome puede prevenirse con eficacia si se actúa contra aquellos factores de riesgo mencionados en este trabajo; entonces con las modificaciones en el estilo de vida se producirán mejoras en la salud del paciente.

Finalmente el tratamiento para las alteraciones que constituyen el Síndrome Metabólico, debe ser multifactorial, es decir el común denominador de todas ellas, debe ser un estilo de vida saludable, aumentando la actividad física, reduciendo la ingesta del alto contenido energético de los alimentos (disminuir el tamaño de la porción que se ingiere) y beber solo agua natural así como el abandono de malos hábitos como fumar y dejar de consumir bebidas alcohólicas; además de ampliar los programas de intervenciones en el entorno escolar y laboral, también comunicando a la población a través de técnicas de mercadotecnia social a que vea el contenido energético de los alimentos que consume, a través de intervenciones tempranas como las ya antes mencionadas y las farmacológicas, y así lograr la normalización o el control de los diferentes parámetros afectados.

11. GLOSARIO

Acantosis Nigricans: Proceso caracterizado por engrosamiento cutáneo e hiperpigmentación pardo-grisácea en forma de placas y con preferencia topográfica por los pliegues.

Angiogénesis: Proceso por el que los organismos producen vasos sanguíneos nuevos.

Apnea: Trastorno común en donde la respiración se interrumpe o se hace muy superficial; estas interrupciones pueden durar desde unos pocos segundos a minutos y pueden ocurrir más de 30 veces x hora.

Arteriosclerosis: Las arterias pierden su elasticidad y se vuelven más gruesas y rígidas.

Aterogénesis: Consiste en el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre, en forma de placas de ateroma, que origina una reacción inflamatoria y la proliferación de las células musculares lisas de la pared.

Aterosclerosis: Enfermedad de las arterias en la cual el material graso se deposita en la pared de estos vasos sanguíneos ocasionando un deterioro progresivo y una reducción del flujo sanguíneo.

Calicreína: Proteasa serina que libera cininas (BQ y CD) actuando sobre los cininógenos.

Cardiopatía isquémica: Enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias, es decir, las encargadas de proporcionar sangre al músculo cardíaco (miocardio).

Circulación esplácnica: Parte de la circulación sistémica que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, así como el bazo, el páncreas y el hígado.

Coledocolitiasis: Presencia de por lo menos un cálculo biliar en el conducto colédoco.

Colelitiasis: Conocida como cálculos biliares.

Comorbilidad: También conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.

Dermopatía diabética: Manifestación cutánea más común de la diabetes mellitus, se manifiesta con máculas hiperpigmentadas atróficas localizadas en la tibia de los pacientes con diabetes mellitus.

Dislipidemia: Alteración de las concentraciones de lípidos en la sangre, (disminución del HDL-C e hipertrigliceridemia).

Dispepsia: Comprende cualquier alteración funcional asociada al aparato digestivo y se refiere al dolor en la parte alta del abdomen, náuseas, hinchazón abdominal, acidez, digestión pesada, eructos, regurgitaciones, etc.

Eclampsia: Presencia de crisis epilépticas.

Elastina: Proteína del tejido conjuntivo con funciones estructurales que a diferencia del colágeno que proporciona principalmente resistencia, confiere elasticidad a los tejidos.

Encefalopatía hipertensiva: Síndrome neurológico agudo, caracterizado por una elevación súbita y severa de la presión arterial, asociada a signos y síntomas neurológicos rápidamente progresivos.

Endocitosis: Proceso por el cual la célula introduce moléculas grandes o partículas, y lo hace englobándolas en una invaginación de la membrana citoplasmática, formando una vesícula que termina por desprenderse de la membrana para incorporarse al citoplasma.

Esclerosis: Endurecimiento del órgano o tejido perdiendo así su elasticidad debido a un incremento de los tejidos conjuntivos.

Fagocitosis: Ingestión de microorganismos o partículas de materia resultantes de la ruptura del tejido por los leucocitos polimorfonucleares, monocitos o fagocitos históricos.

Gluconeogénesis: Formación de nuevas glucosas a partir de sustancias que no son hidratos de carbono.

Hemorreología: Estudio de los efectos del flujo sanguíneo sobre los componentes celulares de la sangre y sobre las paredes de los vasos sanguíneos.

Hígado graso: Acumulación de grasa en las células hepáticas con una inflamación de las mismas, así como diferentes grados de fibrosis (denominada cirrosis). La cirrosis ocurre cuando el hígado sufre bastantes daños, lo que conduce al deficiente funcionamiento hepático, requiriendo posteriormente de un trasplante.

Hiperemia isquémica reactiva: Enrojecimiento en la piel, la zona se pone roja, se siente caliente al tacto debido a que la sangre en áreas específicas de nuestro cuerpo se congestiona.

Hiperplasia: Aumento del tamaño de un órgano o de un tejido, debido a que sus células aumentaron en número.

Hipertrofia: Nombre que se designa al aumento del tamaño de las células de un tejido que lo forma.

Isquemia: Cualquier condición que impida que la sangre alcance los órganos y tejidos del cuerpo. La sangre contiene muchos nutrientes y oxígeno que son vitales para el funcionamiento apropiado de los tejidos y órganos. Sin estos componentes los tejidos comienzan a morir.

Linfedema: Acumulación de líquido linfático, causa hinchazón del brazo, manos, dedos, pecho o espalda.

Lipogénesis: Es la reacción bioquímica por la cual son sintetizados los ácidos grasos y esterificados o unidos con el glicerol para formar triglicéridos o grasa de reserva.

Lipólisis: Proceso metabólico mediante el cual los lípidos del organismo son transformados para producir ácidos grasos y glicerol para cubrir las necesidades energéticas.

Milla: El equivalente a 1609 metros.

Mitógenos: Son factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular.

Morbilidad: Presencia de un determinado tipo de enfermedad en una población.

Morbimortalidad: Aquellas enfermedades causantes de la muerte en determinadas poblaciones, espacios y tiempos.

Mortalidad: Estadística sobre las muertes en una población determinada.

Necrobiosis lipóidica diabética: Dermatitis granulomatosa crónica idiopática que aparece en pacientes mal controlados, se describen como pequeños nódulos elevados, rojo oscuro con un borde bien circunscrito convirtiéndose en placas de borde irregulares y superficie aplanada.

Nefropatía: Enfermedad o patología del riñón.

Neuropatía: Enfermedad del sistema nervioso periférico.

Placas de ateroma: Cúmulo de colesterol en la pared de una arteria.

Plasmina: Enzima que digiere los tapones de fibrina manteniendo en buen estado las paredes vasculares.

Preeclampsia: Complicación del embarazo que se caracteriza por presentar hipertensión arterial elevada (más de 140/90 mmHg), edemas (manos, pies, tobillos y cara hinchados, más de lo que se consideraría como normal), presencia de proteínas en la orina y aumento excesivo de peso.

Prevalencia: La prevalencia de una enfermedad es el número de personas que presentan síntomas o padecen una enfermedad durante un periodo de tiempo.

Resistencia a la insulina: Es una reducida respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina, particularmente a nivel de tejido muscular y adiposo, con una consecuente hiperinsulinemia compensatoria, que inicialmente mantiene los niveles plasmáticos de glucosa dentro de rangos normales.

Retinopatía: Enfermedad no inflamatoria que afecta a la retina.

Termogénesis periférica: Capacidad de calor en el organismo debido a las reacciones metabólicas.

Trombina: Convierte el fibrinógeno circulante en fibrina y activa el factor XIII, el cual entrecruza la fibrina, formando un coágulo.

Xantelasma: Afección que se desarrolla alrededor de los párpados y es bilateral, es decir en ambos ojos y se manifiesta a través de levantamientos grasos en la mencionada región. (Placas amarillas vinculadas al exceso de colesterol esterificado).

Xantomatosis eruptiva: Enfermedad en la que se producen depósitos de material graso amarillento en la piel, se caracteriza por que los valores de LDL-C aumentan con la edad.

12. REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Acosta García E. Vigencia del Síndrome Metabólico. *Acta Bioquim. Clín. Latinoam.* 2011; 45(3): 1-12.
2. Adamczuc Yolanda P, Iglesias Varela Ma. Luisa, Evaluación de polimorfismos genéticos protrombóticos y alteraciones del sistema fibrinolítico en mujeres con historia de complicaciones obstétricas. *Hematología.* 2009; Vol.13 No. 2: 41-48.
3. Alberti G, Zimmet P, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005; 50(3): 31-3.
4. Albornoz López Raúl, Pérez Rodrigo. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.*: 2012; 32(3): 92-97.
5. Alcocer Díaz Barreico Luis, García de León Farías Antonio. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el Primer Nivel de Atención. *Revista Mexicana de Cardiología.* 2013; 24(3): 103-129.
6. Álvarez Verónica. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. *Rev. Med. Clín. Condes.* 2012; 23(2): 173-179.
7. American Diabetes Association. *Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2*; 2013.
8. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extra-hepatic complications of non-alcoholic fatty and liver disease. *Hepatology.* 2013 03 Sept.
9. Ascaso Juan F. Avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(5): 210-219.
10. ATP III, 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16; 285-97.
11. Báez Duarte B.G. y col. Síndrome Metabólico y su relación con estrés oxidativo. *Diabetes.* 2011; 13: 2814-2822.
12. Bays HE, Chapman RH, Grande S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dislipidemia: comparison of data from two national surveys. *Int. J. Clín. Pract.* 2007; 61(5): 737-47.
13. Cabalé VM, Sánchez SD, Flores SA. Prevalencia del síndrome metabólico en dislipidémicos. *Rev. Cub. Med.* 2006; 45(3).

14. Cangas Garcia Sergio Ricel, Hernández García Sandra, García Martínez Aimara y col. Pesquisaje de hipertensión arterial en los adolescentes. Rev. Ciencias Médicas. 2011; Vol. 15 No. 1 Pinar del Rio ene-mar.
15. Carbajal Horacio y Salazar Martín R. Síndrome Metabólico: Aspectos Clínicos. Su tratamiento. Federación Argentina de Cardiología 2008; 1-11.
16. Castello Elías-Calles Lizet, Arnold Domínguez Yuri, Trimiño Fleitas Ángel Alberto y col. Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2012; 50(2).
17. Cerezo Gustavo H, Vicario Augusto, Vainstein Nora, Biasín Eduardo. Características del síndrome metabólico en la consulta cardiológica. Rev. Insuf. Cardiaca. 2008; 3(1): 11-15.
18. Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Verde R. Trastornos Hematológicos después de la cirugía de bypass gástrico: Conceptos emergentes de la interacción entre la deficiencia nutricional y la inflamación. Biomed Res Int. 2013; 2013: 205467.
19. Cordero Fort A, Moreno Arribas J y Alegría Ezquerro E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. Hipertensión. 2006; 23(1): 19-27.
20. Dalmolin RJ, et al Transcriptomic analysis reveals pH-responsive antioxidant gene networks. Front Biosci (Schol Ed). 2012 Jun 1; 4: 1556-67.
21. Fagon T. Lo esencial en sistema cardiovascular. 2ª Edición. España: Elsevier, 2004; 79-84.
22. Flores Díaz de León Amelia. Guía Básica de nutrición GNC; 2012.
23. Flores-Le-Roux Juana Antonia, Benaiges Boix David, Botet Juan Pedro, Insuficiencia cardiaca y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, Medicina Clínica. Mayo 2012; Vol.138 (13).
24. Ganong W. Fisiología Médica. 18ª Ed. México. Editorial Manual Moderno. 2002; 849.
25. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: Salud Pública Méx. 2008; 50(6): 530-547.
26. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Arch. Cardiol. Méx. 2008; (78): 318-337.

27. Garmendia María Luisa, Lara Lydia, Sánchez Hugo y col. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Revista Médica de Chile* 2009; 137: 1409-1416.
28. González Caamaño A.F. Resistencia a la insulina. Sociedad Mexicana de Hipertensión. 2011.
29. González- Chávez A, Alexanderson EG, Alvarado A, Becerra R, Camacho J, Carmona F k. Consenso mexicano de tratamiento integral sobre el síndrome metabólico. *Rev. Méx. Cardiol.* 2002; 13(1): 4-30.
30. González Chávez A, Lavalle González FJ, Ríos González JJ, Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular, Intersistemas, S.A. de C.V. 2006; 2, 31, 89, 90 y 139.
31. González Naranjo Luis Alonso, Molina Restrepo José Fernando. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2010; Vol. 17 No. 1
32. González Rivas Juan Pablo. Síndrome Metabólico ¿Queda espacio para este concepto? *Rev. Venez. Endocrinol Metab.* 2012; 10(1): 20-27.
33. Guyton and Hall, Tratado de Fisiología Médica, 11^a edición Elsevier Saunders, 2006; 850-851.
34. Hainer V, Kunesova M, Beliste F. et al. The eating inventory, body adiposity and prevalence of diseases in a quota simple of Czech adults. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 830-836.
35. Hernández y Hernández H. y col. Guía de tratamiento Farmacológico y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología.* 2011; 22 (Supl.1): 1A-21A
36. Hirose K, Iwabuchi K, Kiyonagi T, Iwahara C, Daida H y Nakayama H. Different responses to oxidized low-density lipoproteins in human polarized macrophages. *Lipids in Health and Disease.* 2011; 10(1) 2-18.
37. Jara Albarán A. *Endocrinología.* 1^a Edición México: Media Panamericana, 2001; 783-787.
38. Katsiki Niki, Athyros Vasilios T, Karagianis Asterios, Mikhailidis Dimitri P. The role of statins in the Treatment of type 2 Diabetes Mellitus: an update. *Curr Pharm Des.* 2013 Sep 12.
39. Kaya Erten Z, Zincir H, Ozcan F, Selcuk A, Elmali F. Sexual lives of women with diabetes mellitus (type 2) and impact of culture on solution for problems related to sexual life. *J. Clín. Nurs.* 2013 Jul 22.

40. Kumar PA, Chitra PS, Reddy GB. El síndrome metabólico y las enfermedades renales crónicas asociadas. *Ap. Endocr. Metab. Disorders*. 2013, 14(3): 273-86.
41. L. Manuel y col. La Leptina, hormona del adiposito, regula el apetito y el consume de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012; 10: 154-157.
42. Laclaustra G.M. y col. Síndrome Metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev. Esp. Cardiol. Supl*. 2005; 5:3D-10D.
43. López Mariela Edith, Sosa Mirna Alicia y col. Síndrome Metabólico, *Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 2007; No. 174-Octubre, 12-15.
44. Marin Rafael, Armaño Pedro, De la Figuera Mariano. Resumen y Comentarios. *Guía Europea de Hipertensión 2013*.
45. Martelli V, Valisella S, Moscatiello S, et al. Prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal woman with and without metabolic syndrome. *J. Sex. Med*. 2012 Feb; 9(2):434-41.
46. Menéndez Torres E, Latita Tejedor J, Artola Menéndez S y col. Recomendaciones para el Tratamiento Farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av. Diavetol*. 2010; 26: 331-8.
47. Miguel Soca Pedro Enrique. Dislipidemias. *ACIMED*, 2009; Vol. 20 No.6:265-273.
48. Miguel Soca Pedro Enrique, Sarmiento Teruel Yamile. Hipertensión arterial, un enemigo peligroso. *ACIMED* 2009 Sep. Vol. 20 No. 3.
49. NCEP 2002. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III, final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421.
50. Ochoa SP, Ospina CA, Colorado KJ, Montoya YP y col. Condición periodontal y pérdida de dientes en pacientes diabéticos. *Biomédica*. 2012 Jan-Mar, 32(1): 52-59.
51. Pacheco MP, Ortega HA, Fernández CA, y Gómez GD. Ezetimiba inhibe la adhesión y la migración de monocitos a través de la ruta de las proteincinasas activadas extracelularmente (P 44/p42 ERK1/2). *Clínica e investigación en Arteriosclerosis*. 2011; 23(4): 160-167.
52. Padierna Luna JL, Ochoa Rosas FS, Jaramillo-Villalobos B, Prevalencia del síndrome metabólico en trabajadores del IMSS: *Rev. Med. Inst. Méx. Seguro Soc*. 2007; 45(6): 593-599.

53. Peña Orihuela P. et al. Antioxidant system response is modified by dietary fat in adipose tissue of metabolic syndrome patients. *J. Nutr. Biochem.* 2013 May 3.
54. Pérez Caballero Manuel Delfín, León Álvarez Jorge Luis, Fernández Arias Manuel Antonio. El control de la hipertensión arterial: Un problema no resuelto. *Rev. Cubana. Med.* 2011; Vol. 50 No. 3 Ciudad de la Habana jul-sep.
55. Pérez M. Armando, Aure Gestne, Contreras Jesús. Condiciones de las complicaciones crónicas y su tratamiento, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2012; Vol. 10 Supl. 1 Mérida Oct.
56. Portero Otín M. Instituto Tomás Pascual. Resistencia a la Insulina: de la fisiología a la patología. 2010.
57. Posadas Romero Carlos. Aspectos Fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Arch. Cardiol. Méx.* 2007; 77(4): 42-47.
58. Quibrera-Infante R, González-Chávez A, Lavalle GF, Ríos GJ. Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular. México: Intersistemas S.A. de C.V. 2004; Vol. (1): 1-6.
59. R. Madonna y R. De Caterina. Aterogénesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012; 65(4): 309-313.
60. Reaven G. El síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. Diferentes nombres, diferentes conceptos y objetivos diferentes. *Endocrinol Metab. Clín. North Am.* 2004; 33(2): 283-303.
61. Rendón Josep, MD, PhD, FAHA. Guía de Hipertensión ESH/ESC 2013. *J. Hypertenses* 2013; 31: 1281-1357.
62. Rodríguez Luis, Martínez D, Castelao A, Górriz JL. Papel fisiopatológico y las implicaciones terapéuticas de la inflamación en la nefropatía diabética. *Mundial de J. Diabetes.* 2012 Jan 15; 3(1): 7-18.
63. Santana Porbén Sergio, Marcos Plasencia Ligia María. Tratamiento del Síndrome Metabólico. *Rev. Cubana Aliment Nutr.* 2012; 22 (1 Supl 2): S41-S51.
64. Sarto Adriana, Rocha María, Martínez Marcelo. Hipofibrinólisis y otros defectos de la hemostasia en mujeres con antecedentes de fallas reproductivas tempranas. *Medicina.* 2000; Vol. 60 No. 4 441-447.
65. Schnell Mercedes, Domínguez Zury y Carrera Carlos. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Anales Venezolanos de Nutrición.* 2007; Vol. 20(2): 92-98.

66. Togno PC y Montor MJ. Esteroides sexuales e inmunidad: papel del estradiol sobre las células dendríticas. *Rincón del Residente*. 2009; 61(6): 521-532.
67. Vega Romero F, Sánchez Calabuig MA, Zaragoza Hernández F. Actualización en el Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*. 2013; Vol. 8: 1-29.
68. Velázquez-Monroy O, Rosas PM, Lara E, Pastelín HG, Attie F, Tapia-Coyer R. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch. Cardiol. Méx.* 2002; 72: 71-84.
69. Villa Itziar, Ezkurra Patxi, Idarreta Ina, Moreno Mikel y col. Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca*. 2013; Vol. 21 No. 9.
70. Yubero Serrano EM. et al. Oxidative stress is associated with the of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp. Mol. Med.* 2013 number of components Jun 21; 45.
71. Yusuf Hawken S, Ounpuus S, Dans T, Avezum A, Lanus F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myo cardiac infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
72. Zimmet P K. George MM Alberti y Serrano Ríos Manuel. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de la Diabetes: fundamento y resultados. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58(12): 1371-6.