

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

INCIDENCIA DE SINDROME METABOLICO EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LA UCCE DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO 2002-2004

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
Martha

DRA. MARTHA E. PASTRANA MENDOZA

ASESORES:

DR. ENRIQUE SHIRAIISHI SAMESHIMA
DR. JOSE MIGUEL ALVAREZ MATA



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F.

2005

M348377



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A ti Papá, por tu amor y comprensión, por siempre creer en mí, por darme ese ejemplo indispensable de justicia y voluntad. Por tu sólido apoyo en la búsqueda de mis objetivos. Por ser siempre mi guía

A ti Ma, por tu dedicación total, porque siempre tienes la palabra precisa, porque la claridad de tu corazón ha sido y seguirá siendo motivo de inspiración en mi vida. Por tener en ti el mejor ejemplo de MADRE y MUJER

A ti Bro (Oscar) por darme la tranquilidad de saber que siempre estás ahí, por apoyarme y por quererme tanto; por abrirme las puertas de tu corazón. A ti Elenita, por darme tanto cariño, por escucharme, porque siempre estás pendiente. A mis sobrinos Oscar y Paulina por su alegría e inocencia. De verdad gracias, los quiero

A ti Her (Daniel) por ser mi compañero, amigo y hermano, por saber que cuento contigo siempre; por esas largas pláticas, por tantos secretos compartidos; por darme siempre una visión distinta y por ayudarme a creer que "puedo". Por ese gran corazón..... Te quiero

PORQUE SIN USTEDES NO LO HUBIERA LOGRADO!!!!

*"Cuando te comprometes profundamente con lo que estas haciendo,
cuando tus acciones son gratas para ti,
y al mismo tiempo útiles para otros,
cuando no te cansas al buscar la dulce satisfacción de tu vida y de tu
trabajo,
estas haciendo aquello para lo que naciste"*
Gary Zukav

*Para ti Abuelo +, porque afortunadamente te tuve.
Porque me enseñaste a confiar en la gente.
Porque con tu abrazo lograbas que yo me sintiera en paz.
Porque a tu lado todo se podía.
Por quererme tanto....
Porque te hubiera gustado verme ahora.
¡Ojalá estuvieras aquí!*

*"Cuando me acerco a alguien que necesita ayuda,
encuentro fuerzas en la certidumbre de que puedo recurrir
a alguien mas grande que yo.
Puedes llamarlo Dios, Energía, Conciencia, Amor, yo lo llamo Dios,
y sintiéndolo con intensidad, tengo la capacidad de hacer
las cosas simples que realmente cuentan"*

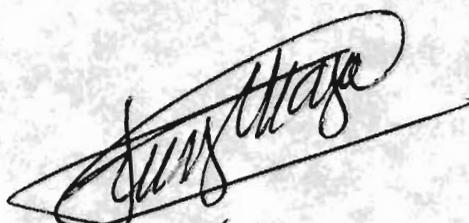
Alice Norman

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Martha Eugenia
Martha Eugenia
FECHA: 22-07-03
FIRMA: 




Dr. Alfredo Sierra Unzueta.




Dr. Francisco Ruiz Maza.


Dr. Enrique Shiraishi Sameshima




Dr. José Miguel Alvarez Mata.

INDICE

OBEJTIVO	2
HIPOTESIS	2
MARO TEORICO	
Historia	3
Concepto	4
Epidemiología	7
Fisiopatología	8
Consideraciones clínicas	10
Resistencia a la insulina y DM2	12
Resistencia a la insulina y Obesidad	15
Resistencia a la insulina y Dislipidemia	25
Resistencia a la insulina e Hiperuricemia	29
Resistencia a la insulina e Hipertensión Arterial Sistémica	31
Resistencia a la insulina, Daño endotelial, Estado de hipercoagulabilidad y Aterosclerosis	39
Prevención primaria	46
Prevención secundaria	53
Cardiopatía isquémica	64
MATERIAL Y METODOS	66
Criterios de inclusión	66
Criterios de exclusión	66
Criterios diagnósticos	67
RESULTADOS	68
CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFIA Y FIGURAS	84

I. OBJETIVO

Mostrar la incidencia del síndrome metabólico en pacientes que presentaron cardiopatía isquémica (primer evento) en la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Español de México del 1º de Enero de 2002 al 31 de Diciembre de 2004

II. HIPOTESIS

El síndrome metabólico es el principal problema de salud pública en México. Sus dos complicaciones principales (cardiopatía isquémica y diabetes mellitus tipo 2) son las dos causas más frecuentes en México desde el año 2000 (1), por lo que es de esperarse que la mayoría de los pacientes que han presentado un primer evento coronario sean portadores del mismo.

La enfermedad coronaria es de 2-5 veces mayor en pacientes portadores e diabetes mellitus tipo 2, pero el tema de discusión continúa siendo si existen factores predisponentes ambientales o genéticos que en común sean el origen de su patogénesis. La resistencia a la insulina, con la hiperinsulinemia compensadora, generan este síndrome que aparentemente es el origen de ambas patologías.

III. MARCO TEORICO

SINDROME METABOLICO

El síndrome metabólico es el principal problema de salud pública en México. Sus dos complicaciones principales (cardiopatía isquémica y diabetes mellitus tipo 2) son las dos causas más frecuentes en México desde el año 2000. En el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, mecanismo que une a la mayoría de los componentes. Sin embargo, varias de las características del síndrome no pueden ser explicadas por esta.

HISTORIA

En 1923 Kylin describió la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la gota como factores de riesgo cardiovascular.

En 1936 Himsworth propuso la existencia de dos tipos de diabetes; la sensible y la insensible a la insulina.

En 1956 Vague describió un tipo de obesidad androide asociada a hiperuricemia y riesgo cardiovascular.

En 1967 Bagdade *et al.* Publicaron las diferencias en las respuestas de insulina en individuos normales y diabéticos con diferente peso.

En 1988 Reaven describió la agrupación de intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y disminución en el colesterol HDL con el "Síndrome X" destacando su asociación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Este síndrome ha recibido diferentes nombres: síndrome plurimetabólico, cuarteto de la muerte, síndrome dismetabólico cardiovascular y más recientemente, en 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) le da el nombre de **SINDROME METABOLICO**

CONCEPTO

La resistencia a la insulina es una condición en la cual, por diferentes factores, la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica para compensar la ineficiencia de la hormona. La hiperinsulinemia por sí misma es capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activar procesos e crecimiento y expresión genética que producen daño orgánico, o bien, afectar procesos de coagulación y reparación.

El binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia se asocian a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardiacos o periféricos, así como a otras patologías, que por su coexistencia fisiopatológica se ha denominado síndrome metabólico. El concepto de resistencia a la insulina es bioquímico molecular. Se atribuyen varias causas de la hormona o del comportamiento de su receptor o receptores específicos. Existe resistencia a la insulina cuando los efectos biológicos de la hormona se manifiestan con menor magnitud. (20)

El síndrome metabólico es un concepto clínico y se define como la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular, en donde el denominador común pudiera ser la resistencia a la insulina pero no es la causa de todos los componentes.

Dos definiciones son las más frecuentemente usadas:

1.- En 1998 la OMS propuso una definición que incluyó cuatro criterios clínicos y la demostración de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina o diabetes.

DEFINICION DE LA OMS DE SX METABOLICO
Dos o mas de los siguientes criterios
<ol style="list-style-type: none">1. Hipertensión Arterial (140/90 mmHg)2. Hipertrigliceridemia (>150 mg/dL y/o HDL <35 mg/dL en hombres o < 40 mg/dL en mujeres)3. Microalbuminuria >20 microgramos/min4. Obesidad: IMC >29.9 y/o relación cintura/cadera elevada (>0.9 hombres y >0.85 mujeres)
Mas la presencia de una de las siguientes condiciones
<ol style="list-style-type: none">1. Diabetes tipo 22. Intolerancia a la glucosa3. Resistencia a la insulina (insulina en ayuno > percentila 75 de la población en estudio)

La segunda fue propuesta por el Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel de Adultos (NCEP), la cual usa criterios al alcance de cualquier médico de primer contacto

DEFINICION DE NCEP-ATP III DE SX METABOLICO
Tres o mas de los siguientes criterios
<ol style="list-style-type: none">1. Hipertensión Arterial (130/85 mmHg) o diagnóstico previo2. Obesidad central (>88 cm en mujeres y >102 cm en hombres)3. Hipertrigliceridemia4. HDL bajo (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres)5. Diabetes o glucosa anormal en ayuno (110 mg/dL)

Una y otras definiciones tienen sus fortalezas y debilidades. Para la OMS el patrón de oro es la glucosa, pero desafortunadamente propone métodos que no son accesibles en toda la práctica clínica. Incluye como alternativas a un valor de la insulina o de HOMA por arriba de la percentila 75 de la población en estudio, esto se calcula:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina en ayuno (mU/ml)} \times \frac{\text{glucemia en ayuno (mg/dL)}}{18}$$

22.5

Para establecer un límite de normalidad de estos parámetros se requieren estudios de muestreo poblacionales; en México, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas demostró que la percentila 75 de la concentración de insulina en la población general corresponde a un valor mayor de 22.5 mU/ml. Sin embargo, este valor carece de utilidad clínica debido a que existe una gran variabilidad en los resultados al medir la insulina en sangre. Por todo lo anterior, la demostración de resistencia a la insulina limita la aplicación clínica de los criterios de la OMS pero aporta un valor predictivo mayor para tener diabetes y cardiopatía isquémica.

En cuanto a la definición del NCEP-ATP III escogió puntos de corte de perímetros de cintura descritos en sujetos caucásicos con comorbilidades relacionadas con la obesidad; pero en población no caucásica, los cortes son demasiado altos, por lo tanto, de aplicase esta definición en México un alto porcentaje de mexicanos afectados no serían considerados anormales y esto produciría una infraestimación de la prevalencia del síndrome en nuestro país. La Encuesta Nacional de Salud demostró que los valores correspondientes en mexicanos son 90 cm en hombres y 84 cm en mujeres. Otro problema de definición es el término "glucosa en ayuno"; esta es una entidad creada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que pretende diagnosticar la intolerancia a la glucosa sin el empleo de una curva oral de tolerancia a la glucosa (110-126 mg/dL), pero existen muchos estudios que demuestran que estas entidades no son equivalentes, ya que la mayoría de los pacientes con intolerancia a la glucosa

tiene glicemias normales en ayuno, por lo cual, a finales de 2003 la ADA modificó el límite inferior a 100 mg/dL, pero esta definición no ha sido incorporada al NCEP-ATP III. El punto de corte de HDL detecta como anormales al 60% de los mexicanos que viven en zonas urbanas. Es difícil aceptar como factor de riesgo una condición tan prevalente en nuestro país. Por último, la mayor limitación de esta definición es su pobre sensibilidad para detectar casos de resistencia a la insulina, defecto que se considera como base del síndrome. Estos criterios tienen sensibilidad de 20%, sin embargo, especificidad del 92%.

Estas definiciones, con todo y sus problemas, se encargan de identificar sujetos con mayor riesgo de presentar diabetes y complicaciones cardiovasculares:

	Evento cardiovascular	Diabetes Mellitus tipo 2
OMS	3.4 (IC 95% 1.3-8.4)	7.1 (IC 95% 4-12)
NCEP-ATP III	2.7 (IC 95% 1.2-6.2)	5.9 (IC 95% 3.5-11)

En uno y otro caso la definición de la OMS tiene un valor predictivo mayor, y esto se debe al requisito de demostrar resistencia a la insulina en personas sin diabetes. Al agregar este componente a la definición de la NCEP-ATP III, el valor predictivo se iguala.

EPIDEMIOLOGIA

Se ha confirmado la presencia de síndrome metabólico en diferentes grupos étnicos incluyendo a la población latinoamericana. La prevalencia varía según la definición que se tenga para los diferentes componentes que lo integra. De acuerdo con la definición de la OMS se presenta en el 15% de los hombres y en el 10% de las mujeres que tienen metabolismo de glucosa normal y en el 64% de los varones y 42% de mujeres que presentan alteración de la glucosa en ayuno o

intolerancia a la glucosa. Hasta el 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen síndrome metabólico. En algunas revisiones se responsabiliza a la resistencia a la insulina del 6% de los casos con enfermedad arterial coronaria no asociada a diabetes y hasta el 45% de los casos asociada a diabetes. Al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 ya existen anomalías vasculares en 50% de los pacientes.

FISIOPATOLOGIA

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que con la participación de factores genéticos y ambientales explican el desarrollo de resistencia a la insulina en los diferentes componentes del síndrome metabólico. En el siguiente cuadro trataré de exponerlos.

FACTORES GENETICOS	COMPONENTE	FACTORES AMBIENTALES	FACTORES METABOLICOS
<ul style="list-style-type: none"> - R de la leptina - R del gen humano beta adrenérgico - Gen R PPAR - Genes de lipasa 	Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta hipercalórica - Inactividad física 	<ul style="list-style-type: none"> - Liberación de ácidos grasos no esterificados - <u>Hiperinsulinemia</u> - FNT - Leptina - Angiotensina
<ul style="list-style-type: none"> - Gen sintasa del óxido nítrico endotelial - Gen de la ECA - Genes de los R de angiotensina 	Hipertensión arterial	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de sal - Inactividad física - Sedentarismo - Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Hiperinsulinemia</u>

<ul style="list-style-type: none"> - Gen del IRS-1 - Gen glucógeno sintasa - R de glucógeno - Gen GLUT 4 	Diabetes Mellitus 2	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta hipercalórica - Inactividad física - Sedentarismo - Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Glucotoxicidad - Lipotoxicidad - <u>Hiperinsulinemia</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Gen apo E - Gen de expresión de proteínas ligadoras de ácido grasos - Gen de expresión PPAR 	Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta alta en grasas - Inactividad física - Sedentarismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipemia posprandial - <u>Hiperinsulinemia</u>

R: receptor, IRS-1: sustrato de receptor de insulina1, GLUT 4: transportador de glucosa 4, ECA: enzima convertidora de angiotensina, PPAR: receptor de activadores de la proliferación de peroxisomas.

Como observamos en la tabla anterior, la hiperinsulinemia resultante y presente en cada uno de los grupos anteriores, parece ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y aterosclerosis a través de mecanismos interrelacionados. La asociación de la hiperinsulinemia con el desarrollo de hipertensión arterial es lo que está hasta ahora mejor estudiado, y lo mencionaré con mayor detenimiento más adelante.

CONSIDERACIONES CLINICAS

El síndrome metabólico, como su nombre lo indica, es una entidad caracterizada por la asociación de varias enfermedades que tienen en común la resistencia a la insulina y la Hiperinsulinemia cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo, según la magnitud, habiendo al inicio una serie de trastornos metabólicos que no cumplen los criterios para definir la presencia de la enfermedad pero que su presencia nos traduce la existencia de resistencia a la insulina y que habitualmente preceden a la expresión clínica de los componentes del síndrome.

Clínicamente, existe una gran variación clínica fenotípica, por ejemplo, puede manifestarse inicialmente con hipertensión y obesidad, y en otras personas con alteración de la regulación de la glucosa o dislipidemia o con cualquier combinación de los ya mencionados componentes del síndrome.

Existen varias entidades que nos hacen sospechar de la presencia y del pronto desarrollo en pacientes con grandes factores de riesgo que es necesario tener en cuenta, ya que debemos recordar, nos estamos enfrentando a un problema de salud pública en nuestro país

La presencia de las siguientes características debe hacernos sospechar la existencia de síndrome metabólico:

1. Hipertensión arterial sistémica
2. Obesidad, sobre todo de distribución central
3. Dislipidemia (Hipertrigliceridemia, HDL bajo)
4. Acantosis nigricans
5. Intolerancia a la glucosa
6. Diabetes gestacional
7. Síndrome de ovarios poliquísticos
8. Gota/Hiperuricemia
9. Hiperinsulinemia

La presencia de las siguientes características justifica el escrutinio para determinar si el individuo es portador del síndrome ya que son marcadores tempranos de la enfermedad:

1. Sedentarismo, menos de 30 min de actividad física por día en por lo menos 5 días a la semana
2. Tabaquismo
3. Multiparidad y menopausia precoz
4. Hiperinsulinemia
5. Tensión arterial normal alta
6. Edad > 45 años o < 45 pero con otras características del síndrome
7. IMC >25 kg/m²
8. Triglicéridos > 150 mg/dL
9. Perímetro de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres
10. Anovulación crónica e hiperandrogenismo
11. Antecedentes familiares de diabetes en la familia: padres y hermanos
12. Hiperglucemia posprandial aislada 140-199 mg/dL

RESISTENCIA A LA INSULINA Y **DIABETES MELLITUS 2**

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La alteración en el metabolismo de la glucosa es uno de los trastornos implicados en la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Este metabolismo depende de 3 factores principales:

1. Capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida
2. Capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática promover el aprovechamiento periférico de la glucosa
3. Capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de insulina.

En la diabetes mellitus tipo 2 se han identificado alteraciones en los primeros dos factores, lo que se conoce como agotamiento de la reserva pancreática y resistencia a la insulina respectivamente. La aparición de estas alteraciones depende de factores genéticos y ambientales que conducen a la progresión de la disfunción metabólica.

En la diabetes tipo 2 hay una combinación de resistencia y deficiencia de insulina, su secreción inicialmente es suficiente para compensar los efectos de la resistencia, situación difícil de mantener de forma indefinida y, finalmente las células beta del páncreas disminuyen su capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina, apareciendo hiperglucemia postprandial, alteraciones de la tolerancia a la glucosa en ayuno y posteriormente el desarrollo de diabetes mellitas con la presencia de hiperglucemia crónica, que por si misma, es decir, por glucotoxicidad reduce la sensibilidad y secreción de la insulina.

La resistencia a la insulina está básicamente sustentada en alteraciones de su receptor y los defectos intracelulares posteriores a la estimulación de éste. Se han dividido para su estudio en tres grandes grupos:

1. Las relacionadas con la actividad del receptor, tirocinasa y proteincinasa.
2. Las involucradas en la cascada de fosforilación y desfosforilación intracelular de la serina, conocidas como MAPcinasa
3. Las responsables del efecto biológico final de la insulina, que involucra a los transportadores de glucosa.

Al parecer existe más de un defecto intracelular responsable de la resistencia a la insulina. Los sitios más involucrados son: los sustratos del receptor de la insulina principalmente 1 (ISR-1), el transportador de glucosa GLUT 4 y las enzimas de la vía de síntesis del glucógeno. De estas, la eficiencia reducida del GLUT 4 implica la alteración del mecanismo más importante de captación de glucosa postprandial (23)

Existe también la teoría de que un aumento de la ECA aumenta la resistencia a la insulina, la cual se refuerza con la observación de que los inhibidores de la ECA, independientemente de su efecto sobre la presión arterial, mejoran el control de la glucemia en pacientes diabéticos e incrementan la sensibilidad a la insulina; por otro lado, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen concentraciones sanguíneas mayores de ECA. Los posibles mecanismos reguladores son los siguientes:

1. A través del SRAA y sus efectos en la homeostasis de potasio
2. A través de la vía de las bradicininas
3. Efectos hemodinámicas de vasoconstricción y vasodilatación

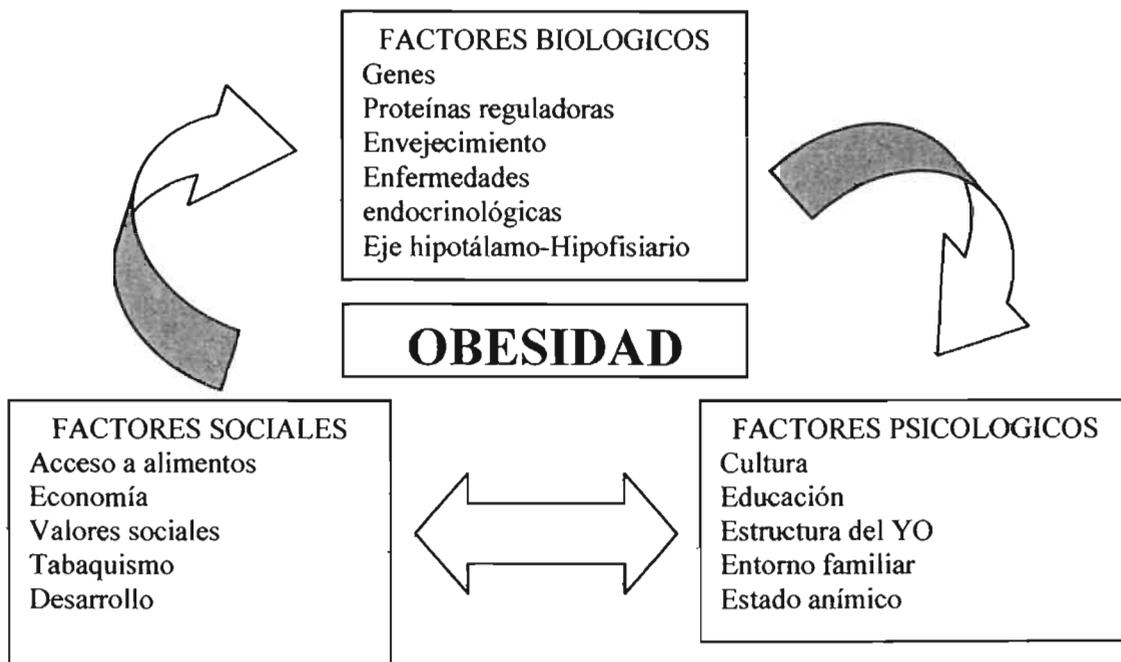
RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

La obesidad debe ser considerada como enfermedad independiente o como parte del síndrome. Se ha descrito un “gen ahorrador” que se expresa principalmente en presencia de sedentarismo, produciendo resistencia a la insulina y obesidad en personas mal alimentadas durante su infancia.

Más del 50% de la población de adultos y casi un tercio de los niños en México tiene sobrepeso y obesidad. Estimado en millones, estaríamos hablando de 32,671 millones de adultos con esta patología. El hecho de tener sobrepeso u obesidad conlleva a un mayor riesgo de morbi-mortalidad. La OMS anunció que existen en el mundo más de un billón de adultos con sobrepeso, de los cuales aproximadamente 30 millones padecen obesidad esto conlleva a un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2. A la coexistencia de ambas entidades se le ha denominado “the twin epidemic”. El 80% de los pacientes con DM tienen obesidad.

El concepto de obesidad varía desde ser una alteración de la composición corporal caracterizada por un exceso hasta el desequilibrio entre el aporte y el gasto energético que es producido por una serie de alteraciones genéticas, bioquímicas, dietéticas y conductuales. Este problema se complica aún más cuando involucramos diversos factores como etnia, hábitos dietéticos y la disminución de la vulnerabilidad a las enfermedades que previamente limitaban la esperanza de vida y que le confieren la oportunidad de ganar peso. La genética parece establecer el escenario de la obesidad, sin embargo, la dieta, el ejercicio y el estilo de vida son los que determinan la magnitud del problema.



En cuanto a la etiología de la obesidad podemos agruparlas dentro de los siguientes grupos:

DIETÉTICAS	<p>Malos hábitos</p> <p>Obesidad hiperfágica progresiva</p> <p>Sobrealimentación</p> <p>Dietas altas en grasa</p> <p>Comidas frecuentes</p>
-------------------	---

NEUROENDOCRINAS	<p>Síndromes hipotalámicos</p> <p>Cushing</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Deficiencia de hormona de crecimiento</p> <p>Trastornos de alimentación</p> <p>Síndrome del comer nocturno</p>
CONDUCTUALES SOCIALES	<p>Factores socioeconómicos</p> <p>Y Variaciones étnicas</p> <p>Restricción desinhibición</p> <p>Trastornos afectivos</p>
IATROGENICAS	<p>Fármacos</p> <p>Daño hipotalámico</p>
SEDENTARISMO	<p>Inactividad (forzada o no)</p> <p>Envejecimiento</p>
GENETICAS	<p>Autosómicas recesivas</p> <p>Autonómicas dominantes</p> <p>Ligadas al X</p> <p>Cromosómicas</p>

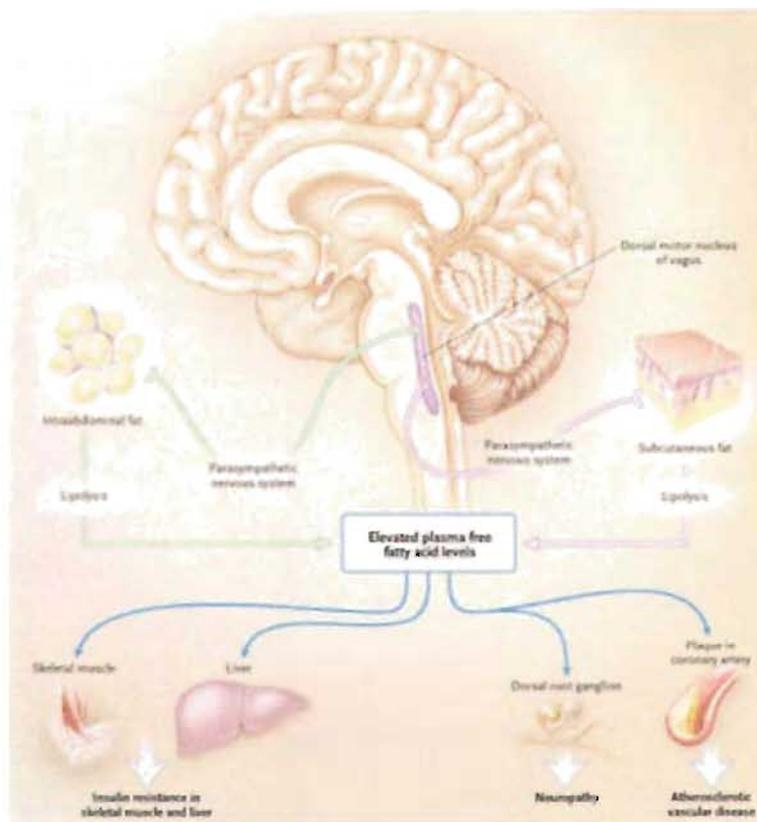
Se han estudiado varias alteraciones genéticas productoras de obesidad en roedores y existen los siguientes resultados

GEN AGOUTI	Sobreexpresión de la proteína agouti	Inhibición de la melanocortina-4 moduladora del apetito
GEN DE LA LEPTINA	Leptina truncada	Hiperfagia Resistencia a la insulina
GEN DEL R-LEPTINA	Delección extracelular	Hiperinsulinemia Resistencia a la insulina
GEN FAT	Ausencia de carboxipeptidasa	Deficiencia de proinsulina
GEN TUB		Estimulación de apetito

Pese al descubrimiento de estas alteraciones, el modelo genético en la mayor parte de los casos de obesidad en humanos es de naturaleza poligénica, es decir, no mendeliana. En el estudio del genoma de la obesidad en humanos, se ha determinado que existen por lo menos 15 genes que se asocian de manera significativa con la grasa corporal o con el porcentaje de grasa corporal y 5 genes relacionados con la grasa visceral abdominal (34), pero en grandes estudios, se han identificado más de 250 genes, marcadores y regiones cromosómicas relacionadas con la obesidad (35). Por lo tanto, en humanos las potenciales interacciones entre múltiples genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la obesidad. La acumulación de grasa corporal requiere del aumento en la relación aporte/gasto energético; sin embargo, la simplicidad de esta premisa se desvanece al incluir el efecto modulador de otras variables fisiológicas como son el desarrollo intrauterino, la función coronal y la fina regulación de los sistemas de retroalimentación que tratan de mantener un constante balance energético. En

un estudio de sujetos obesos y no obesos que fueron sometidos a periodos de restricción calórica y de exceso de calorías, al perder 10-20% de peso corporal, se observó incremento en el gasto energético, situación que retrasaba la ganancia ponderal. Estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo compensador que tiende a mantener el peso corporal. Fisiológicamente existen muchas hormonas y péptidos que actúan en un sistema de retroalimentación integrado por el sistema gastrointestinal, los adipositos y el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal.

Los principales inhibidores del apetito a nivel gastrointestinal son: un segmento del glucagon, la colecistoquinina, la enetostatina, el polipéptido Y; además las contracciones gástricas producen señales de saciedad y de disminución del apetito. Este sistema se ve influido también por concentraciones de glucosa sérica, es decir, cuando la glucosa se reduce en un 10%, se produce un aumento en el apetito. **FIGURA 1**



LEPTINA

El descubrimiento del gen *ob* y su producto proteico (leptina) descubierto en 1994 han establecido nuevas guías en cuanto a la fisiopatología de la obesidad. Leptina, del griego *leptos*, que significa delgado, es producido en el tejido adiposo se piensa que actúa como retroalimentación negativa en los centros cerebrales de la saciedad. El último efecto de esta proteína parece estar relacionada con la regulación de la masa corporal de grasa. Considine y cols demostraron que las concentraciones séricas de leptina en los adipositos de los humanos obesos están elevadas, lo que sugiere una relación directa entre los niveles de leptina, la masa corporal total, la grasa corporal total y las concentraciones basales séricas de insulina, lo cual sugiere que existe una resistencia a la acción de la leptina ya que múltiples estudios en ratones con presencia del gen *ob* mutado, no producen leptina, y cuando se administra de forma exógena, los ratones dejan de comer y disminuyen de peso (36). Esta proteína es secretada por los adipositos en respuesta a la activación de los receptores de insulina, de hormonas adipogénicas, de receptores adrenérgicos y al detectarse cambios en la distribución de grasa. Esta secreción tiene una periodicidad de 7 minutos y una variación diurna. Al liberarse la hormona, estimula a su receptor localizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que induce liberación del neuropéptido, cuyas principales funciones son la supresión del apetito y la estimulación de la función tiroidea, del sistema nervioso simpático y por lo tanto de la termogénesis. Todos estos efectos tienden a limitar la ganancia e peso (37). Por lo tanto el adipocito y el hipotálamo forman un mecanismo de retroalimentación endócrino clásico, en el que la adipogénesis y la lipólisis se revelan como procesos altamente regulados.

Los estudios que han corroborado la existencia de la resistencia a la leptina muestran que se puede llevar a cabo a diferentes niveles, en el transporte de la barrera hematoencefálica, en su receptor hipotalámico y/o en otros circuitos neuronales en los que influye esta hormona, como por ejemplo, alteraciones mediadas por hipertrigliceridemia (38,39)

El tejido adiposo es altamente sensible a los efectos de la insulina, en donde se promueve la captación de triglicéridos. En los pacientes obesos, la producción de ácidos grasos libres aumenta; esto origina que disminuya la utilización de la glucosa como fuente principal de energía, provocando disminución en su captación periférica, lo que condiciona resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundario.

La resistencia a la insulina correlaciona más con la presencia de obesidad central que con el grado de ésta. Posiblemente los factores genéticos y ambientales que condicionan este tipo de obesidad, desempeñan un papel importante (25)

El hiperinsulinismo crónico disminuye el número de receptores de insulina en los órganos blanco, principalmente en tejido adiposo y muscular. Los nutrientes llegan al tejido adiposo para su almacenamiento y el músculo utiliza más grasa y menos glucosa como fuente energética, originando la disminución en la captación y utilización de la glucosa estimulada por la insulina.

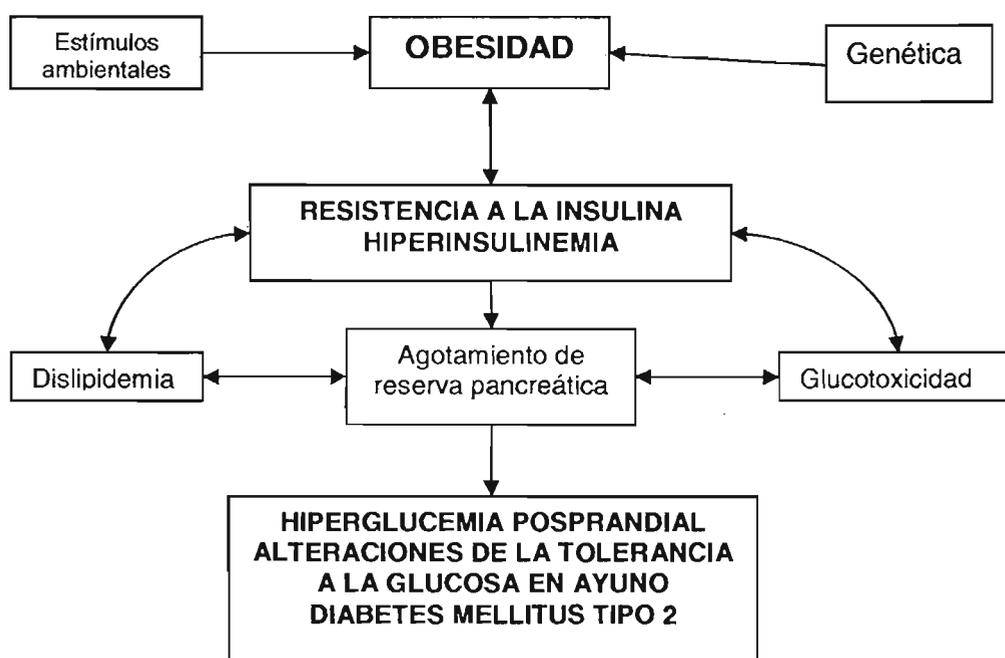
El tejido muscular del obeso tiene una alteración en la síntesis de glucógeno debida a una modificación regulatoria que condiciona menor actividad de la glucógeno sintetasa.

La insulina promueve el almacenamiento de triglicéridos en los adipositos de las siguientes formas:

1. Induce la producción de lipoproteín lipasa, que origina hidrólisis de triacilglicéridos de las lipoproteínas circulantes
2. Favorece el transporte de glucosa hacia los adipositos, aumenta la disponibilidad de la alfa-glicerofosfato que se utiliza en la esterificación de ácidos grasos libres a triacilglicéridos
3. Inhibe la lipólisis intracelular de los triacilglicéridos almacenados

La expresión del factor de necrosis tumoral alfa está aumentada en el tejido adiposo de animales de experimentación obesos, y su neutralización produce mejoría de la sensibilidad a la insulina al aumentar la actividad de los receptores en los tejidos hepático y muscular (26)

El siguiente diagrama muestra la interrelación de la resistencia a la insulina y la obesidad, teniendo como camino final, la producción de alteración en el metabolismo de la glucosa y/o diabetes mellitus tipo 2



Dentro del estudio de la obesidad y del síndrome metabólico, se han utilizado algunas variables antropométricas como la diferencia cintura-cadera, para estimar la proporción de tejido adiposo, debemos recordar que en México estas medidas han cambiado. Actualmente en centros de alto nivel se utilizan técnicas como TAC o RM para distinguir, con altos niveles de precisión depósitos de grasa intra-abdominal o visceral del tejido celular subcutáneo (42).

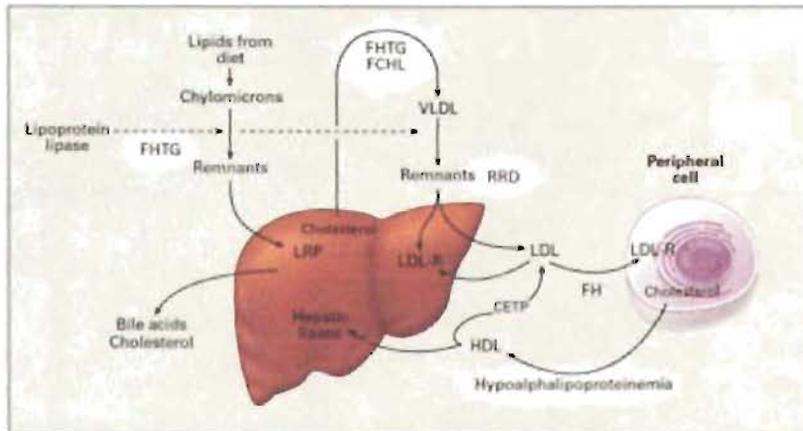
ADIPONECTINA

Existe otra proteína recientemente descubierta que parece también estar en estrecha relación con el índice de masa corporal, es la adiponectina, la cual parece tener una relación inversamente proporcional con el IMC y el índice de grasa visceral y abdominal, y aunque no están bien establecidos los mecanismos por los cuales se expresa la adiponectina, se ha reportado que el TNF alpha es un inhibidor potente de la actividad promotora de la adiponectina (43). Lo valiosos de este descubrimiento es que existen estudios que muestran niveles bajos de adiponectina en pacientes diabéticos que en pacientes control. Pacientes diabéticos con macroangiopatía tienen niveles menores de adiponectina que pacientes sin macroangiopatía (44). También se ha demostrado que los indios Pima tienen niveles de adiponectina menores, y esto se relaciona con la alta prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes. Estos resultados sugieren que la adiponectina juega un papel importante en las acciones de la insulina y que la hipoadinectinemia genera resistencia a la insulina y diabetes mellitus. No está claro si la hipoadinectinemia en los pacientes diabéticos se debe a una causa genética o si es secundaria a la acumulación de grasa visceral. Últimos estudios también ha demostrado que los pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica también tienen bajos niveles de adiponectina. Un estudio de Kaplan-Meyer en pacientes con insuficiencia renal demostró que los sujetos con hipoadinectinemia mueren más frecuentemente de eventos cardiacos en un seguimiento observacional de 4 años (45,46,47) Más adelante se mencionan sus efectos sobre los cambios ateroscleróticos.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y **DISLIPIDEMIAS**

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DISLIPIDEMIA

La siguiente imagen nos hará un recordatorio de los caminos para el transporte de lípidos. **FIGURA 2**



La obesidad, por consiguiente la resistencia a la insulina y la dislipidemia se asocian comúnmente, debido a que es altamente frecuente que exista algún fenotipo de dislipidemia cuando el índice de masa corporal se encuentra entre 25.2 y 26.6. El estudio más grande de la relación entre obesidad y dislipidemia es el NHANES, los informes separados de dislipidemia según el género y grupos étnicos reflejan un patrón común: aumento real de los triglicéridos, LDL y VLDL altos, HDL bajo, los datos de la NHANES demuestran que los niveles de colesterol total y de LDL son mayores en los obesos que en los no obesos. Independientemente del tipo y grado de obesidad existe un efecto dosis respuesta en los lípidos sanguíneos. Entre mayor grasa corporal, existe más riesgo de presentar dislipidemia, sin embargo, gramo a gramo, los adipocitos centrales muestran un impacto más deletéreo cuando se localizan de forma central. En comparación a la periférica, la grasa central produce más resistencia a la insulina y recicla ácidos grasos más rápidamente a través de la lipólisis (40,41). Finalmente el estudio NHANES III también ha demostrado que en los pacientes con síndrome metabólico, la incidencia de obesidad, hipotrigliceridemia e hipercolesterolemia es mayor del 75%.

La obesidad central es la primera causa de resistencia a la insulina y de hiperinsulinemia compensatoria, que a su vez, son las responsables de casi todas las alteraciones de casi todas las alteraciones asociadas con las lipoproteínas. Es importante recordar que va a existir un aumento de triglicéridos ya sea pre y postprandial, disminución de HDL y aumento de LDL.

La hipertrigliceridemia en ayuno es una anomalía frecuentemente encontrada en los sujetos resistentes a la insulina y se asocia frecuentemente con otros elementos de la dislipidemia insulina resistente, tales como disminución de HDL, incremento de ácidos grasos no esterificados, aumento de LDL pequeñas y densas así como incremento en la oxidación de las LDL. Las HDL contienen más triglicéridos y menos apolipoproteína A-1 (APO A-1).

Los niveles de triglicéridos se elevan por el aumento de la producción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, junto con la reducción del metabolismo periférico de las VLDL, lo cual parece ser el defecto principal y crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina, la obesidad y el hiperinsulinismo compensatorio. Casi el 50% de las VLDL son metabolizadas en remanentes de VLDL que son depuradas en la circulación por los receptores hepáticos APO B/E, mientras que el 50% restante se convierten en LDL. Cuando existe resistencia a la insulina, disminuye la conversión VLDL hacia remanentes de VLDL, con lo que se condiciona el aumento de LDL pequeñas y densas más susceptibles de ser oxidadas, y por lo tanto, más aterogénicas (27)

El incremento de los triglicéridos séricos condiciona a su vez, el depósito de grasa en tejido adiposo sobre todo a nivel de vísceras intraabdominales, con disminución de la reesterificación de ácidos grasos libres, favoreciendo el aumento sérico de los mismos, especialmente los de cadena larga; la exposición crónica a niveles elevados de ácidos grasos libres puede inhibir completamente la secreción de insulina debido a que el aumento de la oxidación aumenta las concentraciones intracelulares de acetil coenzima A que inhibe la glucólisis subsecuente, a esto es a lo que llamamos "lipotoxicidad".

A nivel muscular existe, existe mayor depósito de triglicéridos y ácidos grasos, lo que condiciona disminución de la síntesis de glucógeno y de la oxidación de la glucosa con la consiguiente resistencia a la insulina.

Se describe un fenómeno de respuesta alta postprandial de triglicéridos, cuya medición puede discriminar entre resistencia a la insulina y sensibilidad normal a la insulina (28-29). La disminución de las HDL puede ser consecuencia de los altos niveles de triglicéridos. Esta relación inversa puede considerarse como un análogo entre la hemoglobina glucosilada y los niveles plasmáticos de glucosa, de tal forma que es difícil separar cual es la responsable del desarrollo de la aterosclerosis. Se sabe que la dislipidemia causa disfunción endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico, produciendo una disminución en la capacidad de vasodilatación.

La anormalidad principal durante la dislipidemia postprandial es el incremento de los triglicéridos plasmáticos, los cuales están contenidos tanto en los quilomicrones como en las VLDL.

Los mecanismos posibles que contribuyen al aumento de la lipemia postprandial son:

1. Falla para suprimir la producción postprandial de VLDL debido fundamentalmente a la resistencia a la insulina en el hígado
2. Transferencia de apolipoproteínas a lipoproteínas ricas en triglicéridos
3. Reducción postprandial de la actividad de las lipoproteínas
4. Incremento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol
5. Disminución de la depuración de ésteres de colesterol

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERURICEMIA

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERURICEMIA

Aunque la hiperuricemia, no forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, se ha demostrado una correlación significativa entre la resistencia a la insulina y la concentración sérica de ácido úrico, así como una relación inversa con su depuración renal.

El mecanismo fisiopatológico de la hiperuricemia en el síndrome metabólico no es preciso; sin embargo, la hiperuricemia altera la vía glucolítica.

Existen evidencias de que la hiperinsulinemia causa disminución de la excreción de la fracción de urato simultánea a la disminución de la excreción de sodio. La mayoría de los pacientes con gota tienen disminución de la eliminación urinaria del ácido úrico, más que aumento en su producción. Un defecto intrínseco en la actividad enzimática de la gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa regulada por la insulina condiciona la falta de respuesta a la misma, produciéndose la acumulación de sus metabolitos intermedios, entre los cuales está el ácido úrico.

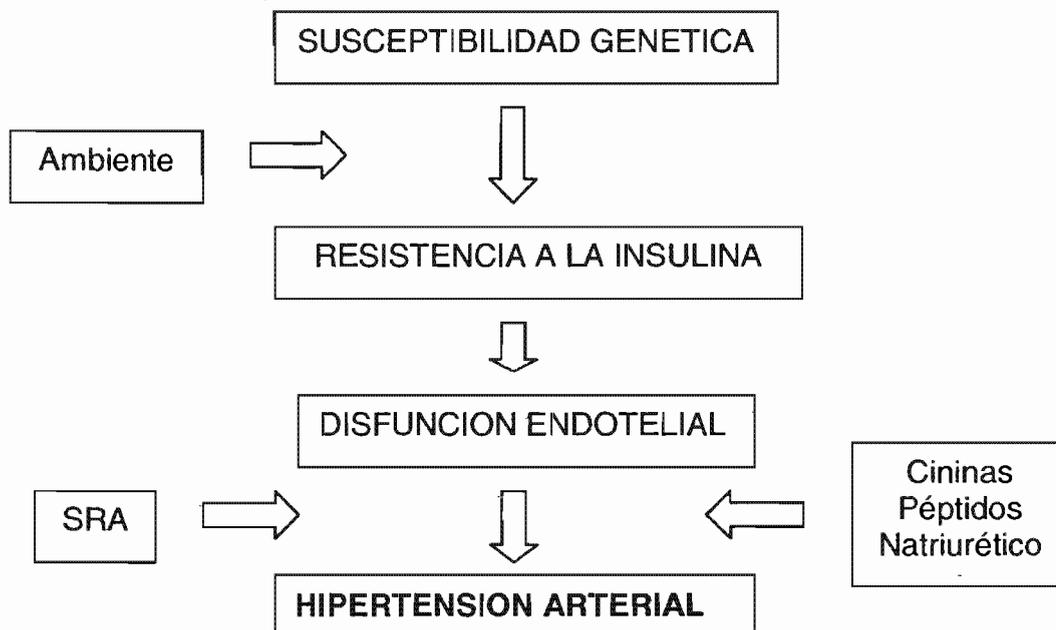
La concentración de triglicéridos se eleva simultáneamente, ya que la disminución de la actividad de dicha enzima favorece la acumulación de glicerol 3 fosfato.

RESISTENCIA A LA INSULINA E
HIPERTENSION ARTERIAL
SISTEMICA

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSION ARTERIAL

La resistencia a la insulina y la resultante hiperinsulinemia son factores que a través de diversos mecanismos favorecen la presencia de numerosas alteraciones, entre ellas la presencia de hipertensión arterial sistémica. Se ha precisado recientemente en pacientes hipertensos, que el solo control de la hipertensión, sin considerar otros factores de riesgo o componentes del síndrome metabólico, disminuye la mortalidad por cardiopatía isquémica en un 18% (14,15,16)

La relación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertensión arterial esencial, sugiere la participación de factores genéticos, que al coexistir con factores ambientales propicios, permite su expresión fenotípica y la manifestación de la enfermedad.



Se ha precisado que la hiperinsulinemia incrementa la presión arterial a través de varios mecanismos como son:

1. Retención renal de Na, efecto antinatriurético
2. Estímulo de la actividad de la bomba Na-H, que ocasiona alcalosis intracelular, lo que activa factores de crecimiento y aumenta la síntesis de colágena y el acúmulo de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C LDL), alterando la función endotelial y contribuyendo a la formación de la capa lipídica.
3. Disminución de la actividad Na-K ATPasa dependiente de Ca, lo que incrementa el calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II.
4. Aumento de la expresión del gen de la endotelina-1 elevando la producción y la activación de ésta en las células endoteliales.
5. Aumento de la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y la densidad de sus receptores con lo que aumenta la síntesis de ADN y ARN y proteínas que inducen hipertrofia miocárdica y vascular que favorecen el desarrollo de aterosclerosis.
6. Activación del sistema nervioso simpático que a su vez causa activación del sistema renina angiotensina, aunque también este sistema puede ser activado por la expresión anormal del angiotensinógeno y otros mecanismos.
7. Crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular por sobreexpresión del gen C-myc.
8. A través de otros diversos mecanismos que involucran la participación de la leptina, vasoceptidasa, óxido nítrico y péptidos natriuréticos.

La insulina tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial ya que condiciona un imbalance entre la producción de óxido nítrico y endotelina-1 a favor de esta última, lo cual produce actividad vasoconstrictora y mitogénica, que contribuye al

desarrollo de hipertensión arterial y aterosclerosis en sujetos con resistencia a la insulina. El mecanismo molecular que propicia esta alteración, involucra el paralelismo que hay en la producción de óxido nítrico y la actividad de los receptores de insulina de la cascada enzimática lo que conlleva al transporte y captación de la glucosa en el músculo. Se ha propuesto que la insulina en términos fisiológicos a nivel intracelular activa el tono vasomotor por dos mecanismos:

- Principalmente por medio de la fosfoinositol trifosfato cinasa PPI-3, activa el sistema enzimático de generación de óxido nítrico, favoreciendo así la vasodilatación.
- En menor magnitud, estimula la vía del sistema enzimático de la proteína cinasa, eminentemente mitogénica, generadora de sustancias vasoactivas, vasoconstrictoras (endotelina-1) y de expresión de moléculas de adhesión (moléculas de adhesión intracelular tipo 1 y moléculas de adhesión celular vascular).

Estos mecanismos se invierten en el caso de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia asociada a hipertensión arterial en el síndrome metabólico, es decir hay una predominante actividad de la proteína cinasa y deficiente actividad de la PPI-3 cinasa.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA E HIPERINSULINEMIA. Por otro lado existen numerosos reportes que sugieren una interrelación entre el sistema renina-angiotensina (SRA) y las acciones cardiovasculares de la insulina. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia causa una regulación a la alta (upregulation) de los receptores AT1 por lo que induce a que la angiotensina II tenga un mayor efecto biológico sobre endotelio y demás órganos blanco. El mecanismo por el cual la hiperinsulinemia interviene en la regulación de los receptores AT1, se explica ante la evidencia de que la insulina y la angiotensina II, modulan las mismas vías de transducción intracelular, señalándose que los niveles elevados de insulina inducen a una mayor síntesis de la proteína mitogénica activada cinasa

(MAP-cinasa) lo que implica un incremento en el proceso transcripcional del RNAm del gen del receptor AT1 (17,18)

La hiperinsulinemia es responsable de diferentes acciones, como son la inducción de la sobreexpresión de los receptores AT1, el crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular, mayor reactividad de estas mismas células a los efectos presores de norepinefrina y angiotensina II, condicionada por el incremento de sodio y calcio intracelular, el incremento de los niveles de LDL, que se sabe también condicionan una mayor expresión del gen de los receptores AT1, una activación del factor transformador de crecimiento B que induce a una mayor expresión de la endotelina, que junto con las acciones propias de la angiotensina II, han sido implicadas como parte de los mecanismos iniciales de disfunción endotelial.

Se ha propuesto que la angiotensina II puede tener un papel en la perpetuación de la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, una explicación sencilla y conocida es que la resistencia a la insulina podría resultar de una reducción en la utilización de la glucosa debido a la presencia de vasoconstricción a nivel muscular, sin embargo, ya en estudios recientes se ha demostrado que la angiotensina II inhibe la fosforilación de la tirosina del sustrato del receptor de insulina-1 (SRI-1) y del fosfoinositol trifosfato trifosfato cinasa lo que conduce a un decremento de la disponibilidad de los glucotransportadores y por otra parte a una mayor reactivación de la MAP-cinasa.

LEPTINA E HIPERINSULINEMIA. La leptina, hormona que se encuentra en los adipocitos, parece estar implicada en la hipertensión de los pacientes con síndrome metabólico. Para explicar la presencia de niveles altos de leptina en pacientes con hipertensión arterial, se han involucrado algunos posibles mecanismos, entre ellos:

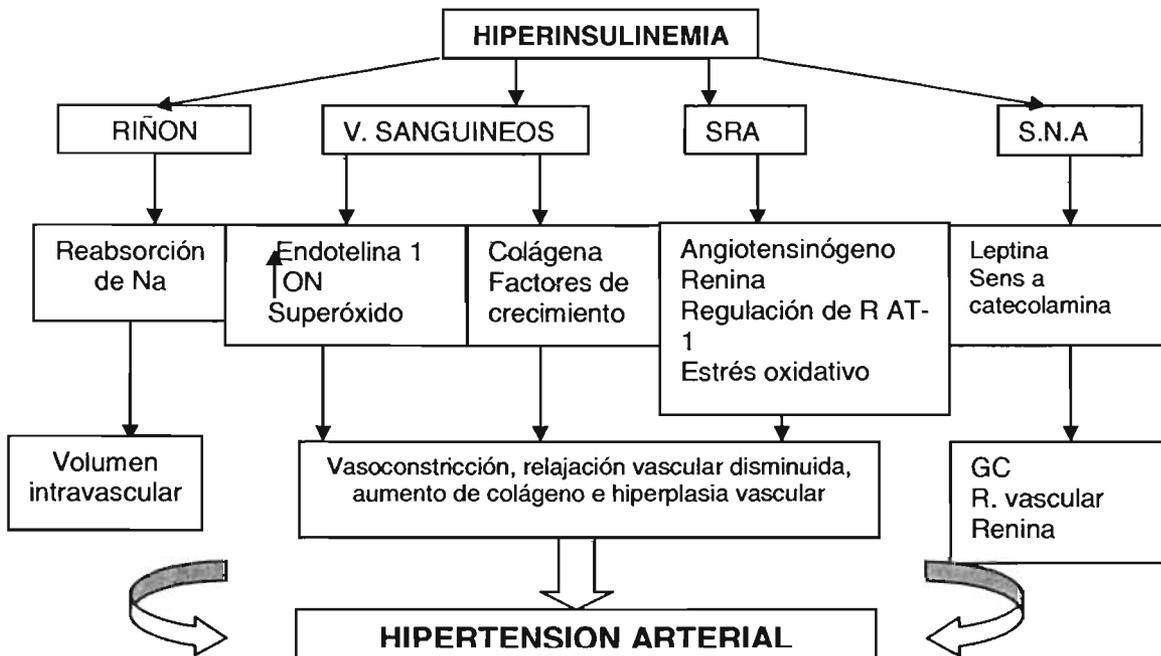
1. Que la hiperinsulinemia presente en ellos, es el estímulo para incrementar la leptina.
2. Por la diferencia en la cantidad y distribución de la grasa en los pacientes normotensos e hipertensos.
3. Como parte de una respuesta compensatoria a la resistencia a la leptina con la que cursan los pacientes hipertensos.

Se ha demostrado que la leptina decrementa los niveles de neuropéptido en el hipotálamo lo cual eventualmente induce a una activación del sistema nervioso simpático, lo que a su vez activa al sistema renina angiotensina.

Se ha demostrado que los familiares de primer grado de los pacientes con hipertensión arterial tienen elevación de los niveles de leptina e insulina, por lo que indudablemente existen diversas vías aún no precisas que expliquen esta interrelación hormonal, siendo necesarios más estudios en esta área.

TEORIA METABOLICA. Es indudable, que de acuerdo a los conceptos antes expresados, la modulación que tiene el SRA sobre la insulina, se suma a la teoría metabólica que se ha involucrado en la génesis de la hipertensión arterial, en donde al parecer ésta se presenta como resultado de un desequilibrio de los mecanismos prohipertensivos y antihipertensivos con los que fisiológicamente cuenta el organismo, condicionado por la hiperinsulinemia, bloqueando o activando diversos factores a nivel enzimático, celular, intracelular, hormonal o de receptor. La sobre-expresión de los AT1 (prohipertensivos), inhibe o limita los efectos antihipertensivos de la activación de los receptores AT2, la hiperinsulinemia, activa al SRA y la angiotensina II a su vez condiciona más resistencia a la insulina, y si bien falta establecer la relación entre la hiperinsulinemia con los péptidos natriuréticos, lo más probable es que la hiperinsulinemia inhiba sus efectos fisiológicos eminentemente antihipertensivos (vasodilatación, natriuresis, diuresis, disminución de la liberación de aldosterona, disminución de las células de crecimiento, inhibición del sistema nervioso simpático, bloqueo del sistema renina angiotensina e inhibición en la producción

de endotelina) y así, se desencadenan en cascada la activación de otras sustancias u hormonas, o se alteran procesos enzimáticos que perpetuarán el imbalance de la producción de vasoconstrictores y vasodilatadores, lo que resulta en mayor formación de los primeros, favoreciendo la disfunción endotelial e hipertensión arterial. Las consecuencias de estas alteraciones conducen a un mayor daño endotelial, que incluye la agregación plaquetaria, liberación de citocinas y factores de crecimiento que inician una respuesta inflamatoria que conducirán al desarrollo de aterosclerosis. (21)



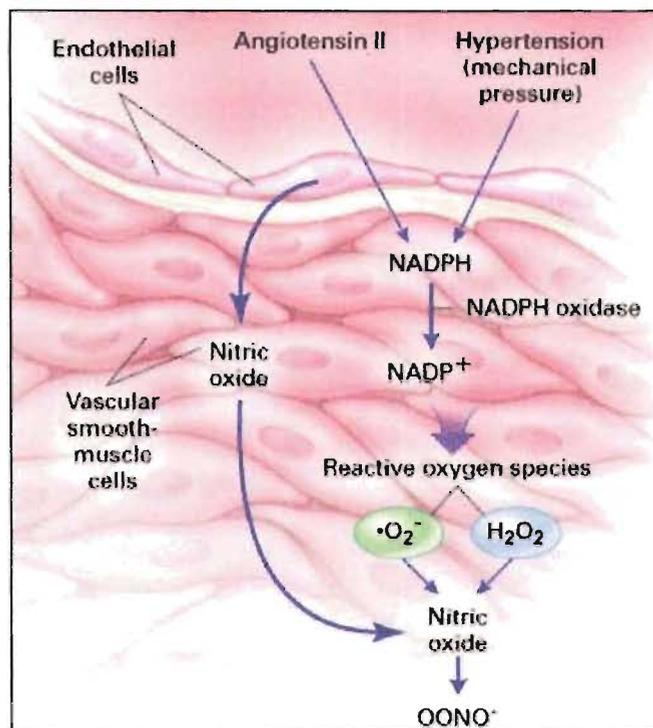


FIGURA 3

El enfoque terapéutico que actualmente se debe tener en todo paciente hipertenso es el de considerar que la resistencia a la insulina es un trastorno que se encuentra involucrado en la génesis de su hipertensión, por tanto, en el estudio clínico del paciente se debe buscar intencionadamente alguna otra manifestación clínica de la hipeinsulinemia, condición que nos permitirá desde un inicio contemplar una terapia mas global (preventiva, de modificación del estilo de vida y farmacológica) con la atención concentrada en la corrección integral de todos los factores de riesgo. En caso de que la opción sea el tratamiento farmacológico, se deberá elegir un fármaco antihipertensivo que mejore, o por lo menos no complique la resistencia a la insulina, aspecto que tendrá que ser primordial para decidir el tipo de fármaco a utilizar. Más adelante se mencionarán las opciones terapéuticas.

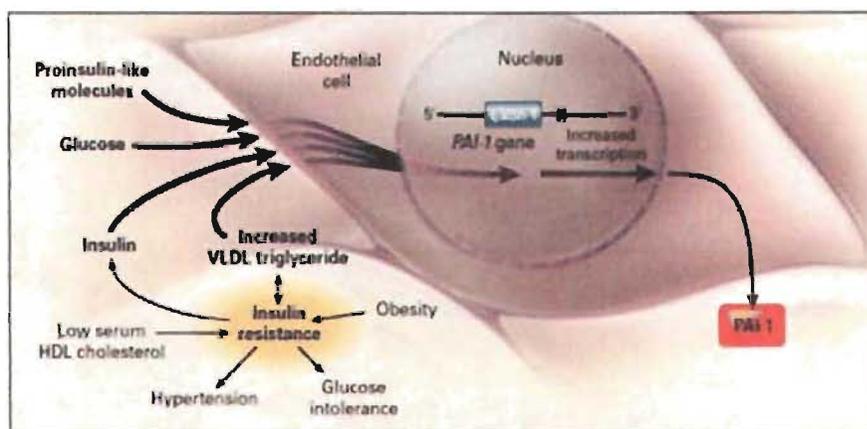
RESISTENCIA A LA INSULINA,
DAÑO ENDOTELIAL, ESTADO DE
HIPERCOAGULABILIDAD Y
ATEROSCLEROSIS

RESISTENCIA A LA INSULINA, DAÑO ENDOTELIAL, ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y ATEROSCLEROSIS

Existen varios factores directos, como la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y otros indirectos productos de los trastornos metabólicos de la homeostasis y hemodinámicas que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis (30,31)

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante promueven la disfunción endotelial, como paso inicial de las lesiones ateroscleróticas.

La hiperinsulinemia aumenta algunos procesos implicados en la aterogénesis, tales como la proliferación de las células del músculo liso, la captación y la esterificación de LDL, la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la sensibilidad del músculo liso al efecto vasoconstrictor de la angiotensina y altera la regulación de los macrófagos, precursores de las células espumosas y favorece la presencia de un estado de hipercoagulabilidad ya que condiciona disminución de la actividad del activador tisular de plasminógeno (tPA), incremento de los niveles séricos del inhibidor tipo I del activador tisular de plasminógeno e inhibición de la fibrinólisis. **FIGURA 4**



Todos estos procesos, se agravan por la participación de mecanismos indirectos, producto del daño provocado por la dislipidemia (lipotoxicidad), hipertensión arterial, y por la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) que en forma sinérgica, incrementan el daño endotelial favoreciendo la progresión de la aterosclerosis (32)

La hiperglucemia crónica altera varios de los procesos que también están implicados en la aterogénesis, por ejemplo, una mayor liberación de sustancias vasoconstrictoras, tales como la endotelina y el tromboxano A₂; disminuye la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y la prostaciclina; aumenta la síntesis de proteínas de la membrana basal como fibronectina y colágena tipo IV; incrementa la permeabilidad del endotelio para proteínas, monocitos y macrófagos; incrementa la adhesividad del endotelio debido a mayor expresión de las moléculas de adhesión de la célula vascular (VLAM-1).

Hay evidencia de que la hiperglucemia posprandial acelera la aterosclerosis en forma más temprana que la hiperglucemia en ayuno, y que además favorece su progresión.

El daño endotelial favorecido por estos mecanismos tiende a un mayor estado de procoagulación, ya que hay además, incremento de la actividad plaquetaria, del fibrinógeno, del factor de Von Willebrand y de la actividad del factor VIII, así como aumento de la síntesis del factor de crecimiento epidérmico, del tromboxano A₂ y del factor de crecimiento de fibroblastos por las células endoteliales.

Los cambios celulares de la aterosclerosis consisten básicamente en los siguientes mecanismos:

1. Adhesión de los monocitos al endotelio por la expresión de las moléculas de adhesión
2. Presencia de macrófagos y oxidación de LDL y proliferación

3. Migración de células de músculo liso por activación del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Inmunohistoquímicamente utilizando anticuerpos anti-adiponectina se demostró que no existe evidencia de adiponectina en la vasculatura de conejos sanos; sin embargo, se detectó fuertemente positivo en las paredes vasculares de los vasos dañados por balones. Debido a que la adiponectina ha mostrado la capacidad de unirse a la colágena subendotelial, como la V, VII y X, el daño, parece ser el camino de entrada de adiponectina a la vasculatura. La adiponectina tiene potentes actividades inhibitorias sobre todos estos mecanismos. Concentraciones fisiológicas han demostrado inhibir fuertemente la expresión de las moléculas de adhesión, inhibe la expresión del TNF alpha y la expresión de los macrófagos, lo cual resulta en un decremento importante de la oxidación de LDL. Adicionalmente, inhibe la proliferación y migración de las células de músculo liso; aparentemente esta inhibición la logra actuando de manera competitiva; cuando existe obesidad visceral/central los niveles periféricos de adiponectina disminuyen y por consiguiente su efecto sobre las lesiones vasculares.

Existe evidencia de que hay una correlación genética importante con la hipoadinectinemia y la presencia de hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 así como con cardiopatía isquémica, lo que corresponde al síndrome metabólico; pero es importante mencionar que la hipoadinectinemia observada en pacientes con obesidad abdominal es mucho más prevalente que la genética, lo cual nos da una mejor expectativa para el tratamiento.

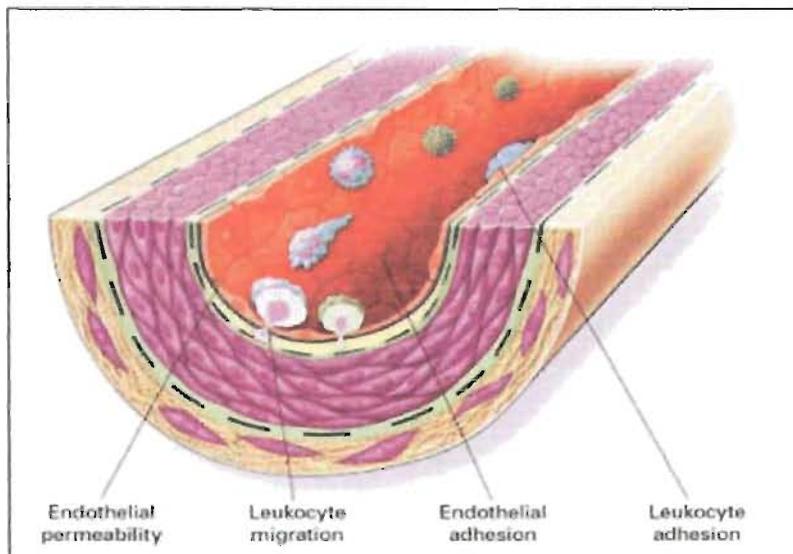
Todas estas alteraciones en conjunto con factores locales tales como el flujo sanguíneo y el sitio anatómico, favorecen el desarrollo de aterotrombosis. Estas anomalías que forman parte del síndrome metabólico, podrían explicar los casos de pacientes con aterosclerosis en aparente ausencia de otros factores de riesgo.

Existen varios tipos de lesiones que son detectadas desde la infancia y que a lo largo de los años y con la coexistencia de factores genéticos y ambientales terminan por convertirse en lesiones avanzadas productoras de enfermedad coronaria.

LESIONES TIPO I: Son detectadas únicamente con microscopio, hay depósitos de lípidos y acumulación de macrófagos de manera aislada, son observadas en niños y adolescentes y tienen bajo riesgo de aterosclerosis.

LESIONES TIPO II: Generalmente ya pueden ser vistas por el ojo humano, son planas y de color amarillo y son llamadas "estrías grasa". El grosor de estas lesiones es menor a un milímetro. Estas lesiones también son encontradas en niños y aparentemente son las que están en camino de ser lesiones complicadas aunque todavía no está perfectamente estudiado el mecanismo.

LESIONES TIPO III: Estas son el puente entre las lesiones mínimas y las avanzadas, son llamadas preateromas o lesiones intermedias. Cuando observamos este tipo de lesiones, podemos encontrar también lesiones tipo I y II en el mismo paciente. No existe compromiso importante del endotelio, pero si se observan macrófagos cargados de gotas de grasa. **FIGURA 5 A**



LESIONES TIPO IV: Son los denominados ateromas, ya existe un defecto endotelial y crecimiento de la matriz extracelular. Generalmente es asintomática, pero cuando la placa se desestabiliza es el momento más peligroso ya que se desencadena la cascada de coagulación y puede ocurrir oclusión del vaso.

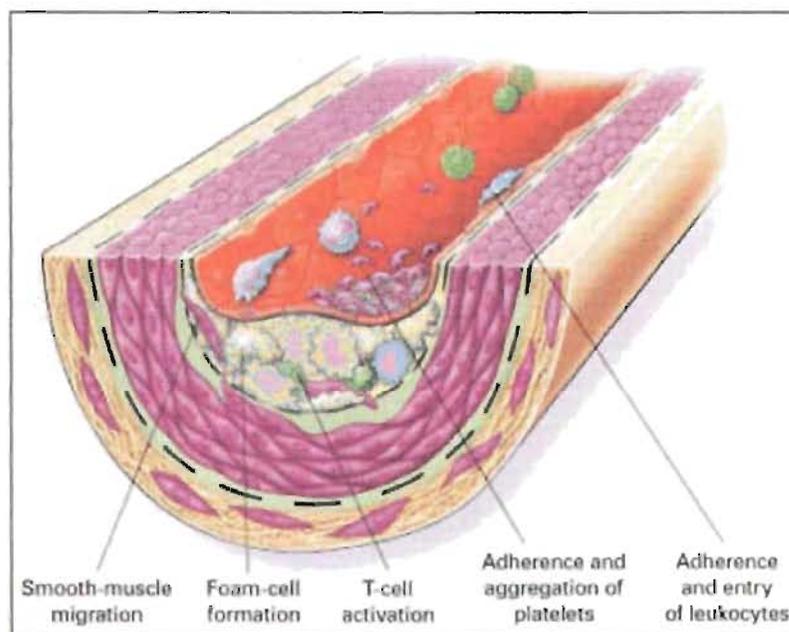
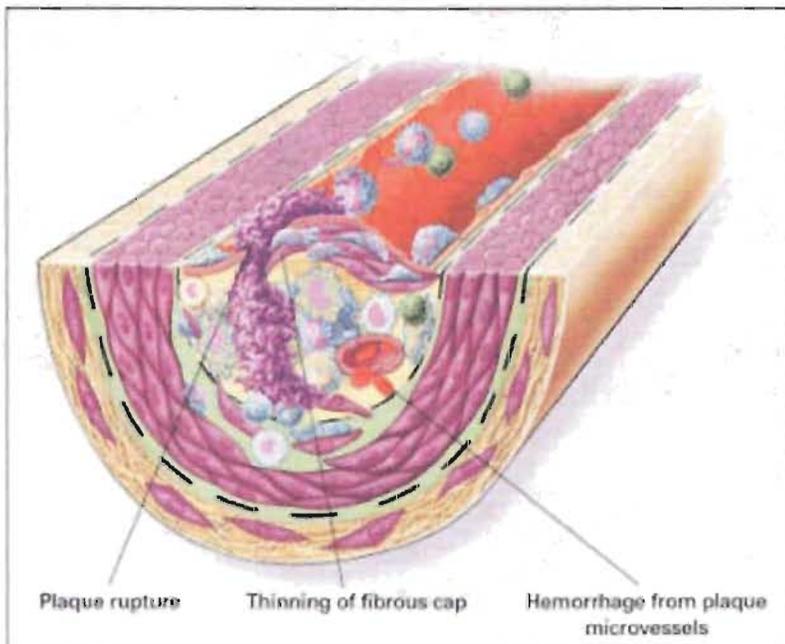
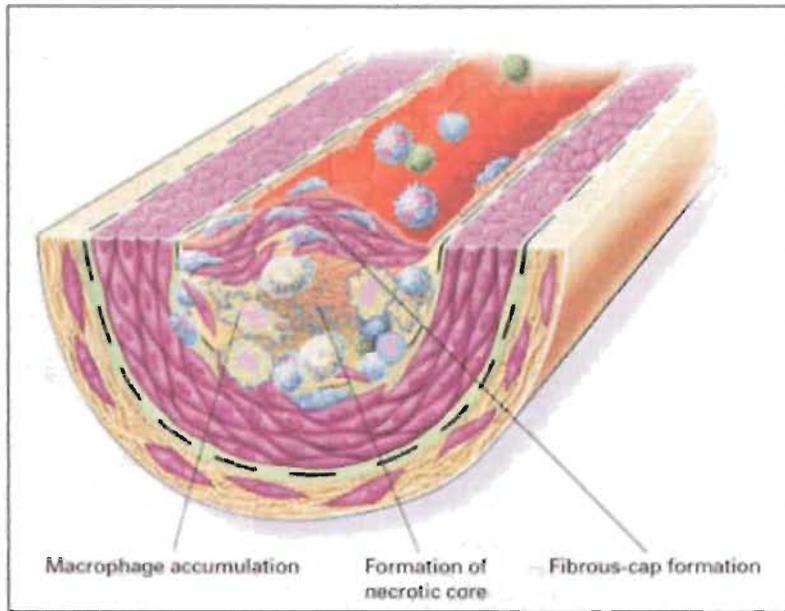


FIGURA 5 B

LESIONES TIPO V, VII, VIII: Estas lesiones están cubiertas por abundante colágena, estas lesiones son completamente susceptibles de romperse y generar lesiones ya complicadas. Esta ruptura dependerá del adelgazamiento y del contenido de colágeno y de la cantidad y acción de las células inflamatorias. La lesión tipo VII se encuentra calcificada y la lesión VIII son lesiones con alto grado de fibrosis



FIGURAS 5 C Y 5 D

PREVENCION PRIMARIA DEL **SINDROME METABOLICO**

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Las primeras medidas serían modificar los factores genéticos que lo originan, pero debido al desconocimiento de este desequilibrio específico, la prevención se orienta hacia la participación de factores ambientales que son los responsables en un 60-90% del síndrome.

Las medidas, como una educación que promueva una alimentación sana, un peso ideal y un estilo de vida que incluya un programa permanente de ejercicio, han confirmado su eficacia a corto y mediano plazo, como se comprueba en el NHANESIII, en donde se informa de la disminución en la prevalencia de la obesidad y la enfermedad coronaria. Se ha encontrado en estudios epidemiológicos que los predictores de mayor importancia en todas las causas de mortalidad, son los niveles de actividad física realizados como parte integral del modo de vida. Hombres y mujeres que tienen un mayor nivel de actividad son 40% menos propensos a morir que los grupos menos activos.

Diversos estudios de intervención que evalúan los efectos de la dieta y el ejercicio han demostrado que una pérdida de peso del 5-10%, con un incremento de la actividad física gastando 1200 Kcal a la semana, puede ser suficiente para mantener un estado saludable en la población general, ya que disminuye el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Las características de una alimentación saludable se señalan en el siguiente cuadro

Grupo de alimentos	Todos los días	2-3 veces por semana
Cereales y tubérculos	Pan, arroz, tubérculos, pastas, maíz, harinas, avena, amaranto	Pastas hechas con huevo, papa, galletas preparadas con aceite vegetal
Frutas, verduras, leguminosas	Todas	Preparadas con aceite vegetal
Leche y derivados	Leche y derivados descremados	Queso bajo en grasa, leche y sus derivados semidescremados
Productos de origen animal	Caras de huevo, pescado blanco, azul, atún, almejas, pollo y pavo sin piel, conejo	Tres piezas de huevo entero a la semana, sardina, carne de res, ternera, cerdo, cordero, jamón, magras
Grasas y aceites	Aceite de oliva, aguacate, almendras, avellanas, nueces	Aceites vegetales de semillas, cacahuates
Fibra	25-30 g/día o 15 g/1000 Kcal	50% soluble 50% insoluble
Agua	1 L / 1000 Kcal	

Una dieta saludable, destacando un incremento de la ingesta de fibra soluble a 20 g/1000 calorías y decremento de la grasa a un 20% del total de calorías, sobre todo de la poliinsaturada y limitando la ingesta de alimentos con alto índice glucémico, es lo más recomendable.

El tipo de actividad física recomendada varía de acuerdo a la edad y a las características de cada individuo, por lo que es necesario valorar al paciente para determinar su riesgo y así recomendar el ejercicio a realizar, la intensidad y las recomendaciones generales. Los beneficios metabólicos y hemodinámicas prácticos que se logran con el mantenimiento de una actividad física son los siguientes:

<p>Diabetes Mellitus 2</p> <p>Diabetes gestacional</p>	<p>Aumenta la sensibilidad a la insulina</p> <p>Aumenta la translocación de GLUT-4</p> <p>Incrementa las reservas de glucógeno</p> <p>Por lo tanto:</p> <p>Disminuye la resistencia a la insulina</p> <p>Mejora la tolerancia a la glucosa</p> <p>Disminución de glucosa basal y postprandial, así como durante y después de hacer ejercicio</p>
<p>Diabetes Mellitus 1</p>	<p>Reduce niveles de HbA1c</p> <p>Reduce requerimientos de insulina para el control</p> <p>Disminuye los niveles de péptido C</p>

<p>Hipertensión arterial</p>	<p>Disminución de los niveles de NE plasmática</p> <p>Disminución del volumen corpuscular medio eritrocitario</p> <p>Incrementa prostaglandina E en plasma</p> <p>Por lo tanto:</p> <p>Disminución significativa de la TA (diastólica 6-12, sistólica 10-20 y media 12 mmHg a los 3 meses)</p>
<p>Enfermedad cardiovascular coronaria</p>	<p>Reduce la incidencia de morbimortalidad de eventos coronarios agudos e insuficiencia cardiaca congestiva, así como claudicación intermitente</p> <p>Disminuye la repetición de infarto al miocardio</p> <p>Reduce la vulnerabilidad del miocardio a sufrir arritmias fatales y los requerimientos de oxígeno</p> <p>Reduce riesgos de trombosis por efectos favorables sobre los mecanismos de coagulación fibrinolíticos</p> <p>Promueve la neocapilarización del miocardio</p>
<p>Obesidad</p>	<p>Promueve la conservación de músculo libre de grasa simultáneo a la disminución de la masa grasa</p> <p>Aumenta la oxidación de sustratos durante el reposo, incrementa los niveles de catecolaminas y estimula la síntesis de proteínas</p> <p>Los efectos son mayores en hombres que en mujeres</p>

Dislipidemias	Incrementa HDL
	Disminuye LDL, VLDL y triglicéridos
	Aumenta la capacidad de oxidar carbohidratos, ácidos grasos no esterificados y la actividad de la lipoproteína lipasa en el músculo

Es importante señalar la prevención primaria de la diabetes tipo 2, la cual puede hacerse a partir del hallazgo de intolerancia a la glucosa y de glucosa en ayuno anormal. La intolerancia a la glucosa es un estado inestable, puede regresar a la normalidad metabólica, mantenerse por años o progresar a diabetes. El grado de obesidad, las cifras de glucosa posprandial, la resistencia a la insulina y la confirmación de la alteración de la alteración en su secreción indican un riesgo alto para esta progresión. Se ha estimado que del 2-14% (promedio 5%) de individuos con intolerancia a la glucosa progresan a diabetes tipo 2 cada año.

Recientes estudios han demostrado que el tratamiento con modificación en el estilo de vida, con una actividad física de 30 minutos, como mínimo 3 días a la semana, aunque idealmente se prefieren 5, en conjunto con una dieta que favorezca una pérdida de peso de entre el 5-10% reduce la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2.

Se han informado de algunos estudios que empleando medidas farmacológicas como sulfonilureas, acarbosa, metformin, orlistat, sibutramina, han modificado la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes. El DPP (Diabetes Prevention Program) reclutó 3234 individuos con intolerancia a la glucosa, los cuales fueron divididos en tres grupos de tratamiento: cambio en el estilo de vida intensivo con dieta y ejercicio, para lograr perder un peso corporal >7%; metformin más cuidados estándares como dejar de fumar, evitar el alcohol, ejercicio y control de peso; y placebo más cuidados estándares antes mencionados, durante un periodo de tiempo de 3 años y los resultados fueron los siguientes: 11% de los

pacientes con placebo desarrolló diabetes por año, 7.8% de los tratados con metformin y solo el 4.8% de los pacientes que fueron sometidos a un cambio de vida estricto. Esto representa un decremento en la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes del 58% cuando se hace intervención con modificación del estilo de vida en forma intensiva y del 31% cuando se utiliza terapia con metformin. De este modo, se confirma que la dieta, el ejercicio, el control de peso y alternativamente el metformin pueden ser utilizados para reducir la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2.

El resultado obtenido con metformin, valida los resultados de otro estudio realizado previamente en China, con el mismo medicamento, e incluye ya terapias alternativas con tiazolidinedionas.

En el estudio STOP, los resultados demostraron un decremento del 26% en la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2 en sujetos tratados con acarbosa.

PREVENCION SECUNDARIA DEL SINDROME METABOLICO

PREVENCION SECUNDARIA DEL SINDROME METABOLICO

Es importante tener un diagnóstico temprano del síndrome metabólico vascular. La presencia de los factores predisponentes o de alguno de los integrantes del síndrome obliga a buscar la posible asociación con los otros componentes. El síndrome es heterogéneo y sus componentes pueden presentarse con el transcurso del tiempo. La prevención secundaria es el tratamiento de cada uno de sus componentes.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Existen varias alternativas y deben ser evaluadas de forma integral aunque haciendo hincapié en el o los componentes del síndrome que predominen.

OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2:

Los pacientes con un índice de masa corporal >27 kg/m², pueden complementar su tratamiento con fármacos para la reducción de peso. Algunos agentes se pueden prescribir sólo por pocas semanas, el mazindol, la fentermina, el dietilpropión y el fenproporex, pierden su efecto sobre el control del apetito en pocos meses. Otros medicamentos como el orlistat que bloquea en forma parcial la absorción de grasa alimentaria, o la sibutramina que actúa en especial sobre el apetito y el gasto energético han confirmado efectos a largo plazo y hay estudios incluso que demuestran la disminución en la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2. La meta en el control de la diabetes, debe ser, no obstante, el control de la glucosa pre y post prandial y no prolongar por tiempo innecesario otras medidas, ya que estudios como el UKPDS han demostrado que un control estricto de los niveles de glucosa pueden causar un retardo o incluso prevenir el desarrollo de las complicaciones en el paciente diabético.

La selección del tratamiento farmacológico considera a los agentes orales para la mayoría de los casos. Todos los fármacos tienen sus limitaciones, algunos, no logran cambio en la glucosa desde el inicio, otros, alcanzan la meta propuesta y la mantienen sólo por algunos años. En estos casos, se ha aceptado la necesidad de agregar agentes con mecanismos de acción complementarios a lo que se le ha llamado, terapia combinada y asta un tercer medicamento o bien su combinación con insulina. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 necesitan de insulina hasta en el 25% de los casos.

Se plantea la conveniencia de seleccionar entre los primeros agentes a los inhibidores de las alfa glucosidasas intestinales (acarbose), a los sensibilizadores de la insulina (metformina, pioglitazona, rosiglitazona) y a los secretagogos de la primera fase de secreción de insulina (nateglinida). Se considera también la posibilidad de asociar desde etapas iniciales a dos agentes con acción sobre la resistencia a la insulina y sobre la glucemia posprandial y con ello lograr un buen control y preservar la función de las células beta del páncreas, pero es necesario recalcar que cada paciente tiene necesidades diferentes y cualquier asociación es válida siempre y cuando se logre el objetivo deseado. Es de señalar, que el UKPDS, con la utilización de metformin en pacientes diabéticos con sobrepeso, demostró reducción en las muertes relacionadas con diabetes y en las complicaciones macrovasculares

HIPERTENSION

DIURETICOS: El uso de diuréticos como las tiazidas a dosis altas contribuirá a generar intolerancia a la glucosa y perpetuar la hiperglucemia, con la consecuente hiperinsulinemia que seguirá activando los mecanismos antes mencionados. Aunado a ello, aumentan las concentraciones de LDL y ácido úrico, existe la teoría de que pueden disminuir HDL. Por otro lado, a dosis bajas aumentan la excreción renal de sodio y agua y disminuyen la reactividad vascular al sodio, efecto antagónico a la antinatriuresis generada por la hiperinsulinemia con lo que debería justificarse su uso; sin embargo, al ser utilizados por periodos

prolongados, también muestran efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa. En pacientes predispuestos se puede precipitar el desarrollo de diabetes, probablemente por hipocalcemia intermitente, aumenta la glucosa en ayuno hasta en un 11%, la insulina plasmática en un 31% y el colesterol total de 15-20 mg/dL. En pacientes diabéticos incrementan la mortalidad cardiovascular en 3.8 veces más.

BETABLOQUEADORES: Los más utilizados son los cardioselectivos sin actividad simpática intrínseca; esta clase de fármacos podrían influir en la disminución de la descarga adrenérgica a través del sistema nervioso simpático, inhibiendo la síntesis de renina y por ende la producción de angiotensinas que activan los receptores AT1, cuya actividad aumentada es uno de los pilares que sustentan la teoría metabólica en la génesis de la hipertensión arterial. Varios estudios han demostrado que a largo plazo aumentan los triglicéridos, disminuyen HDL y alteran la tolerancia a la glucosa, aumentando hasta 4-6 veces el riesgo de desarrollar diabetes.

Es de precisar sin embargo que el UKPDS en donde se utilizó atenolol, demostró su eficacia en el tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos.

ALFABLOQUEADORES: Parece que su efecto vasodilatador y disminución en la resistencia vascular periférica aumentan la captación periférica de la glucosa y con ello la disminución de las concentraciones séricas de glucosa y no intervienen en la descarga adrenérgica producida con la hipoglucemia. Por otro lado tiene efectos benéficos sobre el perfil de lípidos ya que reducen el colesterol total, LDL, triglicéridos y aumentan las HDL. Su uso está limitado por los otros efectos colaterales como cefalea, palpitaciones, mareo ortostático y edema (19)

CALCIOANTAGONISTAS: En varios estudios clínicos no se ha observado que interfieran en el metabolismo de la glucosa, por lo que parecen seguros en el tratamiento de pacientes con hiperinsulinemia. Además, recordando que uno de los efectos de la hiperinsulinemia es la modificación en el transporte de iones a través de la membrana celular incrementando los niveles de calcio citosólico de

los tejidos vasculares o renales sensibles a la insulina, es de esperarse que estos medicamentos inhiban los mecanismos prohipertensivos.

IECA's: Son una estrategia fundamental en el control de la hipertensión arterial según la teoría metabólica, ya que interfieren en la síntesis de angiotensinas que interactúan con receptores AT1 que son los que activan la cascada prohipertensiva. En pacientes con hiperglucemia e hiperinsulinemia, los IECA's han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo esquelético, el mecanismo sugerido es un aumento en el flujo sanguíneo a este nivel. Además de los tejidos ya conocidos a nivel renal, evitan la constricción de la arteriola eferente, con lo cual disminuye la presión glomerular con lo que se evita el daño renal progresivo ocasionado por la hiperglucemia.

En el UKPDS con captopril, en el HOPE y en el MICROHOPE se demostró que en los pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, se redujo la mortalidad cardiovascular asociada a diabetes, además de que se redujo la progresión de neuropatía y retinopatía. Se refiere que los IECA pueden reducir la progresión de la intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2.

BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES AT1: Evita varios de los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia como son la antinatriuresis a nivel renal, la síntesis de factores de crecimiento, las alteraciones en el transporte de iones a nivel de la membrana celular y el aumento de liberación de endotelinas, disminuye la hipertrofia miocárdica, la liberación de vasopresina, la actividad noradrenérgica periférica y del sistema nervioso simpático, la oxidación del LDL e incrementan la síntesis de prostaciclina por el endotelio, también se ha descrito una ligera actividad uricosúrica; es de esperarse que con el bloqueo de los receptores AT1 aumente el sustrato molecular para la activación de los AT2 y con ello se aumente la activación de la cascada antihipertensiva

INHIBIDORES DE LAS VASOPEPTIDASAS: Innovación terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial. Bloquean simultáneamente a la ECA y la endopeptidasa neutra, con lo que se inhibe la producción de angiotensinas como la II, 1-7 y 2-8; bloqueando completamente los substratos para la activación de los receptores AT1 y AT2. Además de que la endopeptidasa neutra metaboliza los péptidos natriuréticos como el B, C y el D, con lo cual disminuye la resistencia periférica y la precarga, se incrementa la capacidad venosas y la natriuresis, hay reducción del tono simpático, inhibición de la liberación de catecolaminas y activación de las terminales vagales aferentes, suprimiendo la taquicardia refleja y la vasoconstricción; además de favorecer cambios estructurales y mejoría en la función miocárdica. Esta clase de medicamentos sería una buena opción en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial y resistencia a la insulina.

HIPOGLUCEMIANTES: La metformina ha demostrado reducción en las cifras tensionales en pacientes diabéticos y obesos como consecuencia de una disminución de la resistencia a la insulina, así como disminución de la hipertrofia ventricular izquierda (22)

DIABETES

El tratamiento de la diabetes, se inicia con actividad física, medidas dietéticas y educación, como lo hemos mencionado ya con anterioridad. Cuando tales medidas no son suficientes se debe iniciar tratamiento farmacológico, para lo cual contamos con lo siguiente:

SECRETAGOGOS: Nateglinida y Meglitinidas, actúan directamente sobre la célula beta del páncreas para incrementar la secreción de insulina, este mecanismo lo logra cerrando los canales de potasio dependientes de ATP, con la consecuente despolarización de la membrana celular, lo que produce entrada de calcio a la célula, lo cual favorece la liberación de insulina.

Controla principalmente los picos de hiperglicemia posprandial; tiene un inicio de acción muy rápido con una vida media muy corta, por lo que produce elevaciones de insulina en el periodo posprandial inmediato, lo que impide la elevación súbita de la glucosa en dicho periodo, con lo cual se obtiene un control más fisiológico de la glucemia, similar a los patrones de secreción de insulina en individuos sanos. Con este tipo de medicamentos evitamos los periodos de hiperglucemia posprandial que están muy relacionados con el incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares.

Se les ha llamado fármacos inteligentes ya que su potencia es mayor con concentraciones elevadas de glucosa y viceversa.

SULFONILUREAS: Aumentan la secreción de insulina por mecanismos diferentes a los secretagogos, aumenta su captación por receptores periféricos. Producen hipoglucemia por lo que deben ser muy controlados principalmente en pacientes ancianos y con insuficiencia renal o hepática, ya que su metabolismo se lleva a cabo por estas dos vías.

INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA: La acarbosa, compite con los carbohidratos por la unión con las alfa glucosidasas, por lo que se retrasa la absorción de carbohidratos simples. Normaliza o reduce los picos de hiperglicemia posprandial, este mecanismo lo logra inhibiendo de forma selectiva, reversible, competitiva y temporal las alfa glucosidasas presentes en el enterocito. Más que un hipoglucemiante es un glucomodulador y también es utilizado en pacientes con problemas de obesidad e intolerancia a la glucosa

BIGUANIDAS: Aumenta la glucólisis anaerobia al inhibir la gluconeogénesis, no tiene efecto sobre el páncreas, mejora la resistencia a la inulina incrementando la acción de la misma en tejidos periféricos además de tener efecto antilipolítico. No producen hipoglucemia. Medicamentos muy útiles en el tratamiento de obesidad y resistencia a la insulina, así como en pacientes diabéticos obesos.

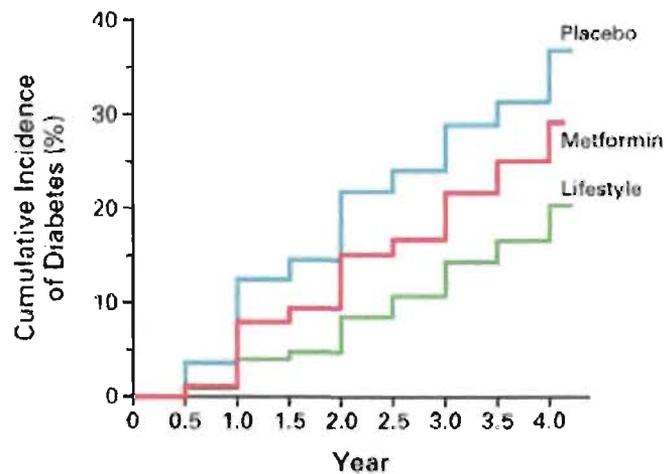


FIGURA 6

TIAZOLIDINEDIONAS: Son medicamentos sensibilizadores de la insulina. Actúan a nivel del núcleo celular de los adipositos y músculo estriado, al estimular a los receptores PPAR y potencial la transcripción de los genes que son activados por la insulina. Mejora la resistencia a la insulina. Existe evidencia clínica de que estos medicamentos son capaces de reducir la liberación de ácidos grasos libres de triglicéridos en pacientes con 52 semanas de tratamiento con rosiglitazona. También existe evidencia de que tanto inhibe la formación de células espumosas, como la proliferación y migración de células de músculo liso vascular, lo cual juega un papel determinante en la formación del ateroma. Este último punto cobra más relevancia cuando se ubica en el contexto del estudio UKPDS, en donde se muestra que ninguno de los tratamientos convencionales para DM2, puede prevenir la aparición de las complicaciones macrovasculares a largo plazo. Por otro lado, tienen un efecto "protector" sobre la función de las células beta del páncreas.

Excelentes medicamentos no solo para pacientes diabéticos sino también para aquellos obesos con resistencia a la insulina y dislipidemia.

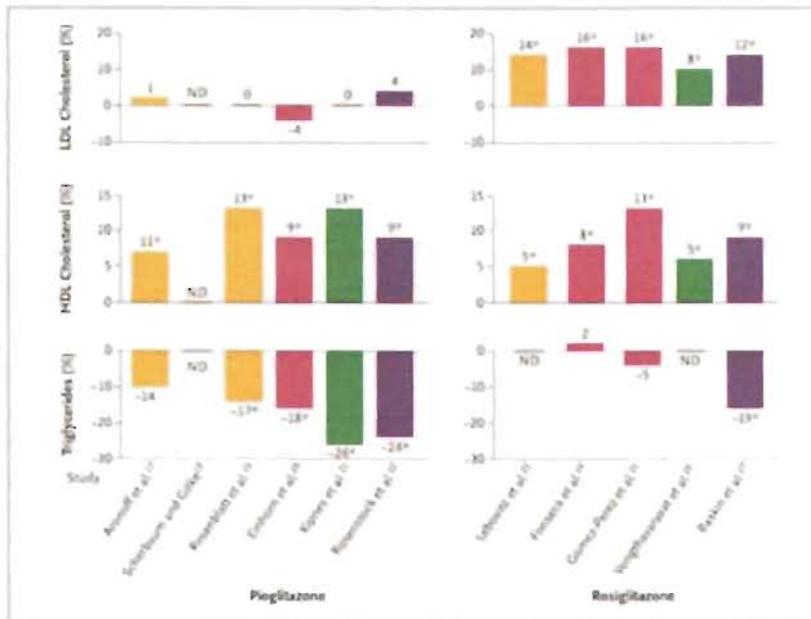


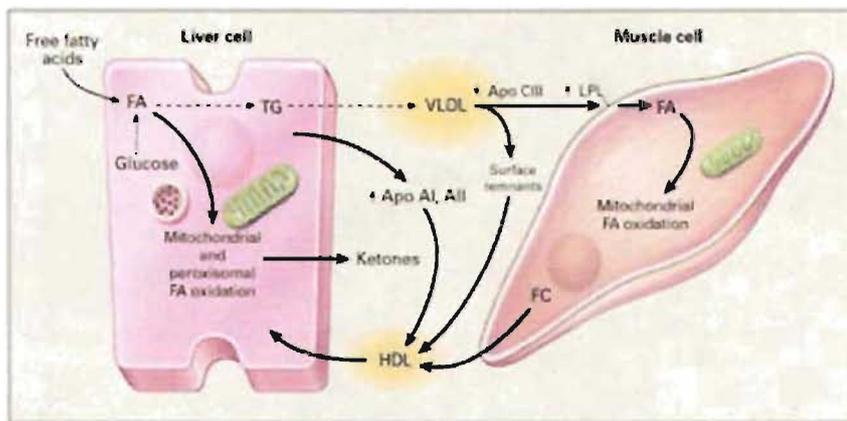
FIGURA 7

DISLIPIDEMIAS

Alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados con dislipidemias pueden corregirlas sin tratamiento farmacológico, este método tiene el mejor índice costo/beneficio, pero desafortunadamente también tiene el mayor índice de fracaso a largo plazo. Es importante que el paciente tome medidas higiénico dietéticas como la suspensión del tabaco, ya que es una de las causas más frecuentes de HDL bajo, es necesario disminuir o evitar bebidas alcohólicas, esto nos permitirá disminuir la concentración de triglicéridos séricos. Por otro lado, la pérdida de peso, independientemente de la causa de la dislipidemia, favorece la disminución de colesterol total. Debemos también recordar que la optimización del control glucémico es indispensable para lograr una buena corrección de lípidos.

FIBRATOS: En general, disminuyen los triglicéridos en un 40%, el colesterol total 18%, LDL 15% y aumentan HDL un 20%. Su efecto principal es modificar la concentración composición de las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL. Actúan sobre los receptores PPAR alfa y regulando la expresión de LDL (51). El mecanismo de acción se encuentra esquematizado en la siguiente figura:

FIGURA 8



ESTATINAS: Son inhibidores competitivos de la HMGCoA reductasa, la enzima limitante en la síntesis del colesterol. Incrementan el catabolismo de LDL y de sus precursores y disminuyen la producción de LDL Apo B. Se ha demostrado que el tratamiento intensivo con este grupo de medicamentos produce una reducción importante de LDL y proteína C reactiva, lo que además de sugerir una relación muy importante entre estos dos biomarcadores muestra una disminución en la progresión de la enfermedad coronaria. (49,50)

Por otro lado, estos medicamentos han demostrado reducir la incidencia de enfermedad arterial coronaria en un 25-60% y el riesgo de muerte en un 30%, también reducen el riesgo de angina y accidentes vasculares (51)

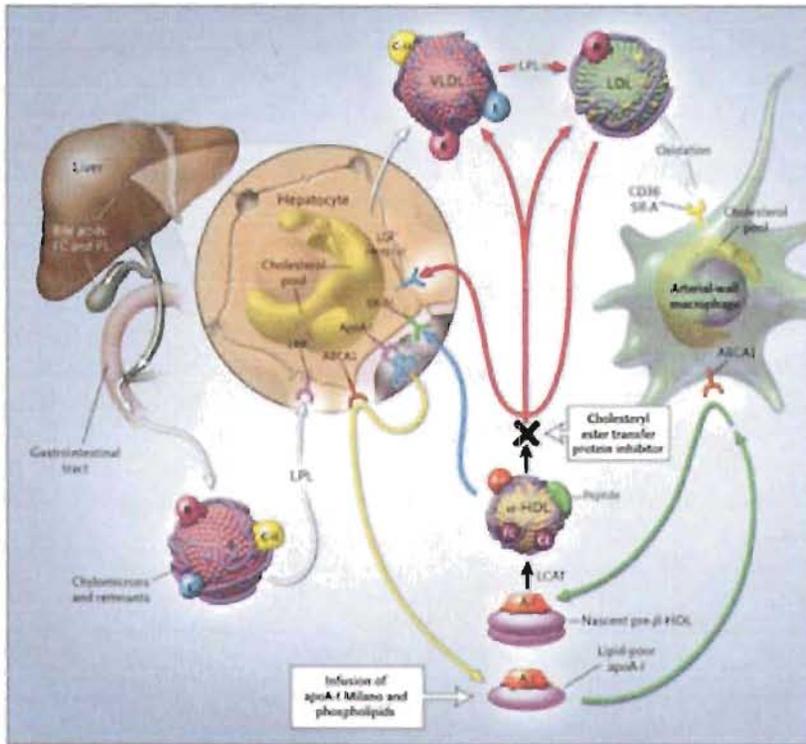
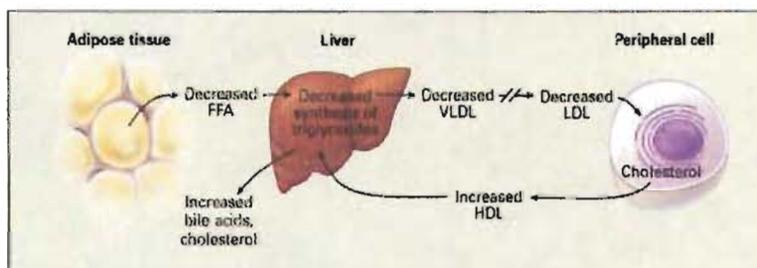


FIGURA 9

ACIDO NICOTINICO: Desde 1955 fue reportada su acción sobre la disminución del colesterol. Su principal acción es inhibir la movilización de los ácidos grasos de los tejidos periféricos, reduce la síntesis hepática de triglicéridos y la secreción de VLDL y también inhibe su conversión a LDL. La habilidad del ácido nicotínico para incrementar las concentraciones séricas de HDL a más de 30% a dosis máximas, supera la de cualquier otra droga (51), desafortunadamente no es una droga bien tolerada. El siguiente esquema nos explica su mecanismo de acción: **FIGURA 10**



CARDIOPATIA ISQUEMICA

La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la aterosclerosis de las arterias coronarias. La cardiopatía isquémica es la enfermedad más común, grave, crónica y de mayor riesgo para la vida en países desarrollados. La aterosclerosis reduce la luz de las arterias coronarias y provoca una disminución absoluta de la perfusión del miocardio en reposo, o limita el incremento apropiado de la perfusión cuando aumenta la demanda de flujo. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos y raras veces, por émbolos coronarios.

Las arterias coronarias epicárdicas, son una de las principales localizaciones de la enfermedad aterosclerótica. Aparentemente los principales factores de riesgo son diabetes mellitus, hipertensión, aumento de LDL, disminución de HDL y tabaquismo, entidades que afectan la función normal del endotelio vascular. Estas funciones son el control local del tono vascular, el mantenimiento de una superficie anticoagulante y la defensa contra las células inflamatorias. La pérdida de estas defensas conllevan a una constricción inadecuada, formación de coágulos luminare e interacciones anormales con los monolitos y las plaquetas de la sangre. Este último fenómeno conduce a la acumulación bajo la íntima de grasa, células y desechos anormales; es decir, placas ateroscleróticas que se desarrollan irregularmente en diferentes segmentos del árbol coronario y que a la larga producen reducciones segmentarias. Se ha observado, que cuando una estenosis reduce el área en un 75%, no es posible un aumento del flujo que satisfaga el incremento de las demandas del miocardio. Cuando el área luminal se reduce en un 80%, el flujo de reposo puede disminuir considerablemente y producir isquemia miocárdica.

La oxigenación insuficiente inducida por la aterosclerosis coronaria puede causar alteraciones transitorias de la función mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio. El desarrollo brusco de la isquemia grave, como ocurre en la oclusión parcial o completa, provoca el fracaso casi instantáneo de la contracción y relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio, causa una isquemia más intensa en esta porción de la pared. La

isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a una insuficiencia cardiaca transitoria y, si se afectan los músculos papilares, a una insuficiencia mitral, que complicará el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse a angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden producir necrosis o cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico típico del infarto agudo del miocardio. La aterosclerosis coronaria es un proceso localizado que causa una isquemia irregular. Como consecuencia, las alteraciones regionales de la contractilidad del miocardio ocasionan discinecias y pueden reducir considerablemente la eficacia de la función de bomba del músculo cardiaco.

Subyacente a estas alteraciones mecánicas, existe una amplia gama de alteraciones del metabolismo, la función y la estructura celular. Cuando está bien oxigenado, el miocardio normal, metaboliza ácidos grasos y glucosa en bióxido de carbono y agua; cuando existe una intensa reducción del oxígeno, los ácidos grasos no pueden ser oxidados y la glucosa se descompone en lactato; el pH intracelular y los depósitos miocárdicos de fosfatos de alta energía, ATP y fosfato de creatina disminuyen. La alteración de la función de la membrana produce una pérdida de potasio y una entrada de sodio en el miocito. De la gravedad y la duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno depende que la lesión sea reversible (0-20 min en caso de oclusión total) o permanente con la consiguiente necrosis miocárdica.

Dentro de la cardiopatía isquémica se encuentran 2 síndromes coronarios agudos, que son la angina inestable y el infarto al miocardio, a los que nos enfocaremos en este estudio.

No corresponde a este trabajo ahondar en la clasificación y tratamiento de la cardiopatía isquémica, sino en reunir los argumentos necesarios para poder demostrar que el síndrome metabólico es una de las principales, o la principal causa para desarrollar cualquier tipo de cardiopatía isquémica y para intentar prevenir en un futuro el desarrollo de ésta, ya que es una de sus principales complicaciones y desafortunadamente se ha convertido en un problema de salud pública en nuestro país y en el mundo.

IV. MATERIAL Y METODO

Retrospectivamente se revisaron un total de 653 expedientes de pacientes ingresados en la unidad coronaria con diagnóstico de cardiopatía isquémica (infarto al miocardio y angina inestable) del 1º de enero del 2002 al 31 de diciembre de 2004, de los cuales solo 310 cumplieron nuestros criterios de inclusión y exclusión para poder ser incluidos en nuestro trabajo.

V. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de 40 – 70 años de edad que estuvieron ingresados en la UCCE del 1º de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2004 con diagnóstico de cardiopatía isquémica.

Las entidades de cardiopatía isquémica incluidas, fueron el infarto agudo al miocardio y la angina inestable.

Primer evento de cardiopatía isquémica.

VI. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes menores de 40 o mayores de 70 años

Pacientes con cardiopatía isquémica o cualquier otra cardiopatía previamente conocida

Pacientes portadores de Insuficiencia renal crónica

Pacientes con alguna enfermedad autoinmune

Pacientes adictos a cocaína

Pacientes consumidores de esteroides

VI. CRITERIOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE SINDROME METABOLICO

Utilizamos los criterios que la Organización Mundial de la Salud estableció para definir Síndrome metabólico

DEFINICION DE LA OMS DE SX METABOLICO
Dos o mas de los siguientes criterios
5. Hipertensión Arterial (140/90 mmHg)
6. Hipertigliceridemia (>150 mg/dL y/o HDL <35 mg/dL en hombres o < 40 mg/dL en mujeres)
7. Microalbuminuria >20 microgramos/min
8. Obesidad: IMC >29.9 y/o relación cintura/cadera elevada (>0.9 hombres y >0.85 mujeres)
Mas la presencia de una de las siguientes condiciones
4. Diabetes tipo 2
5. Intolerancia a la glucosa (glucosa en ayuno >110 mg/dL o curva de tolerancia)
6. Resistencia a la insulina (insulina en ayuno > percentila 75 de la población en estudio)

Obesidad: Índice de masa corporal igual o mayor de 29.9

Alteraciones de la glucosa: Diabetes establecida con o sin tratamiento o que hayan presentado glucosas centrales en ayuno mayores de 110 mg/dL previas al evento agudo.

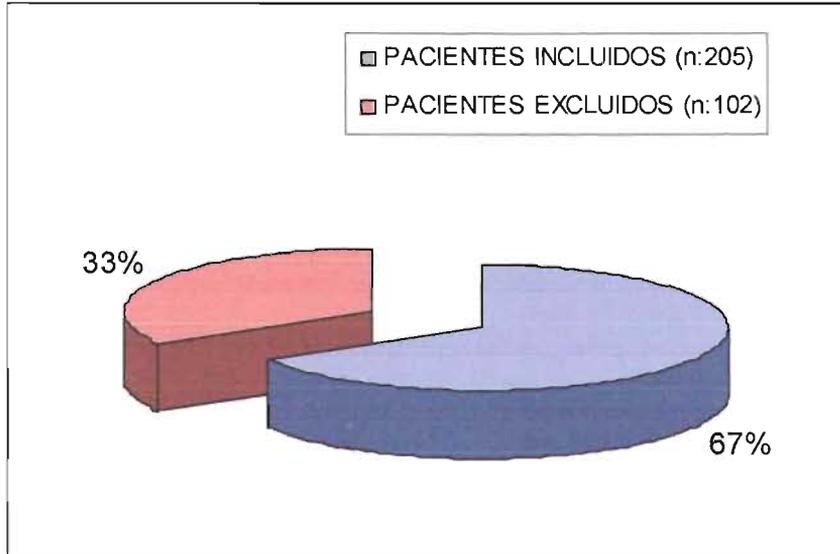
Hipertensión Arterial Sistémica ya establecida, es decir que reciban tratamiento médico o que hayan presentado cifras igual o mayores a 140/90 mmHg previas al evento agudo.

Dislipidemia: Ya sea que estén con tratamiento médico o que tengan cifras de triglicéridos iguales o mayores a 150 mg /dL y/o HDL >35 mg/dL en hombres o > 40 mg/dL en mujeres previas al evento agudo.

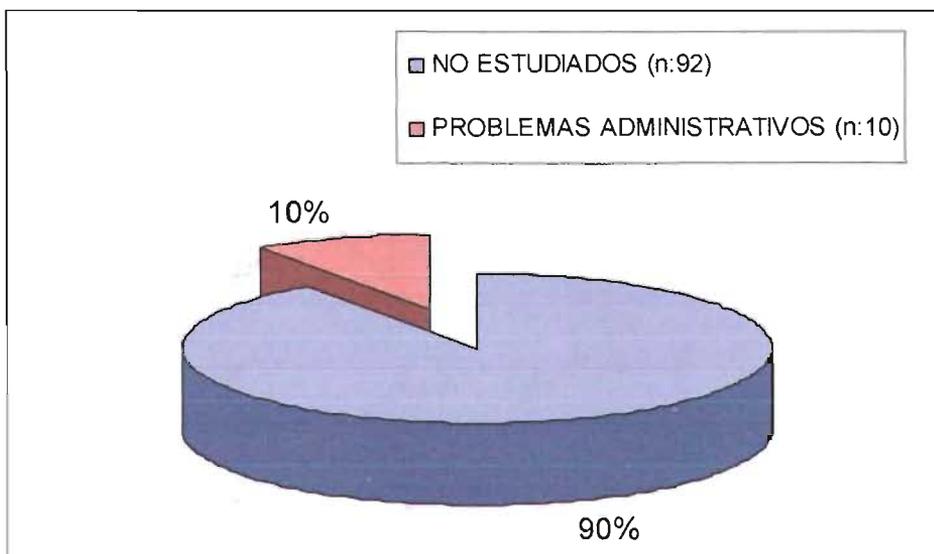
IV. RESULTADOS

De todos los pacientes que presentaron cardiopatía isquémica y fueron ingresados en la UCCE, solo 307 pacientes cumplieron los criterios ya previamente descritos para nuestro estudio. Obtuvimos lo siguiente:

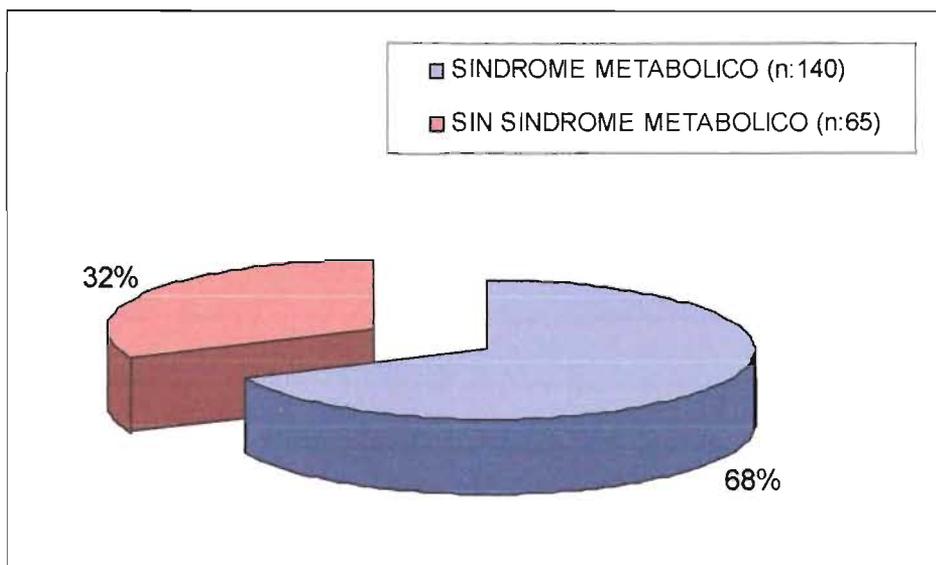
El 33%, es decir 102 pacientes, fueron excluidos por diversas causas:



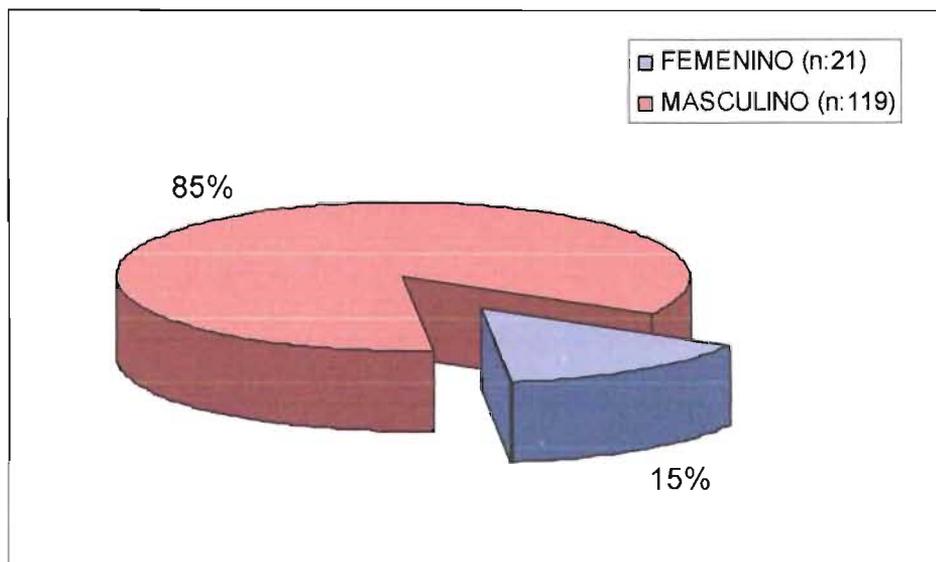
De los excluidos, 90% (92 pacientes) no contaban con perfil de lípidos, o peso, o talla, o glucosa previa y/o cualquier combinación de lo anterior y 10% (10 pacientes) no tuvimos acceso al expediente por problemas administrativos.



Se demostró que el 68% (140) de los pacientes con Cardiopatía Isquémica tuvieron Síndrome Metabólico

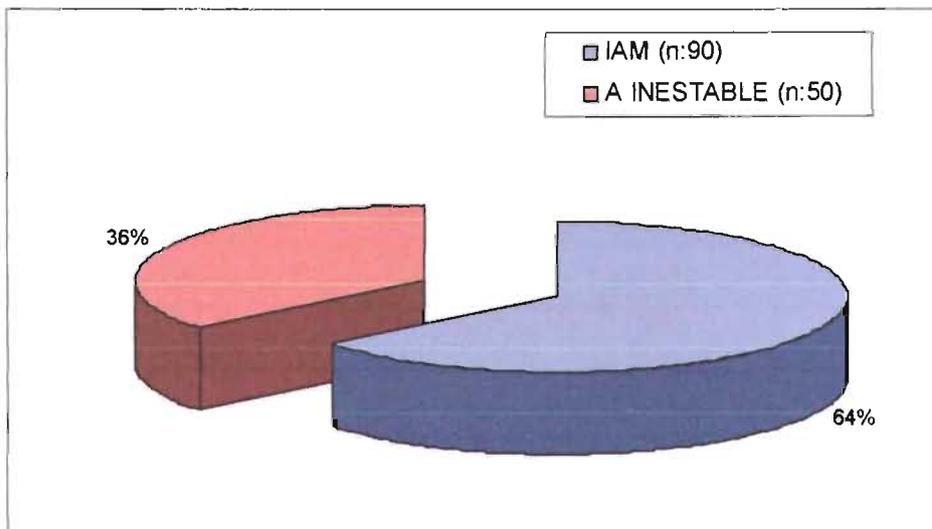


De los cuales 15% (21 pacientes) fueron de sexo femenino y 85% (119 pacientes) de sexo masculino



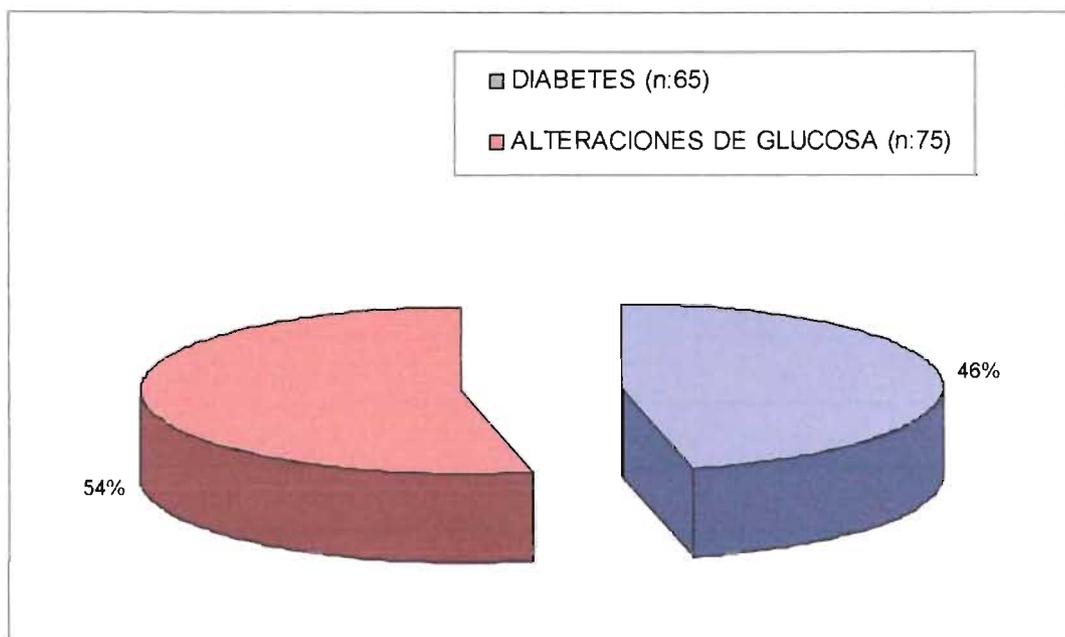
De los 140 pacientes, portadores del Síndrome Metabólico:

El 62% de los pacientes (90) presentó Infarto Agudo al Miocardio; de los cuales 12 pacientes eran mujeres y 78 hombres. El 38% restante (50 pacientes), presentó Angina Inestable; 9 mujeres y 41 hombres

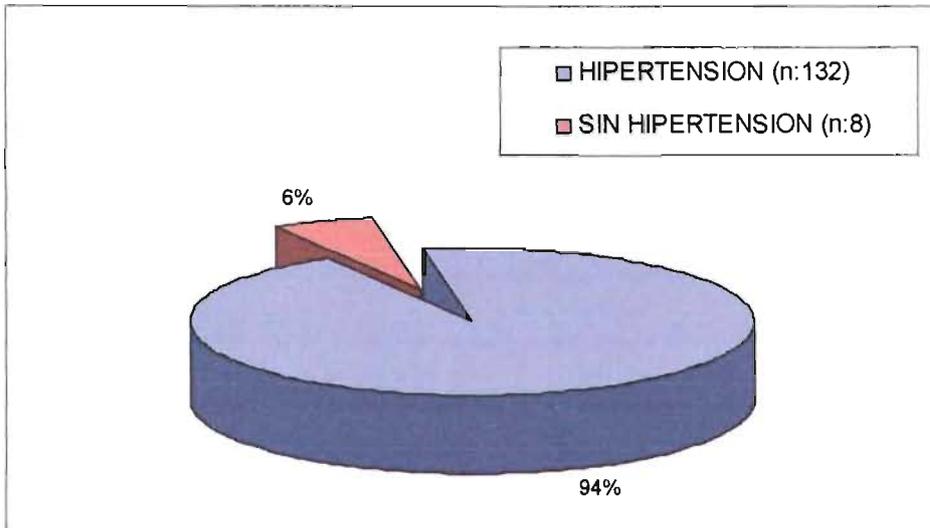


De los 140 pacientes, portadores del Síndrome Metabólico:

El 46% (65 pacientes) eran diabéticos ya conocidos que se encontraban con tratamiento médico y el 54% tenía alteraciones en glucosas en ayuno (>110 mg/dL) sin tratamiento, previas al evento agudo



De los 140 pacientes, portadores del Síndrome Metabólico:
El 94% (132 pacientes) fueron catalogados como hipertensos:

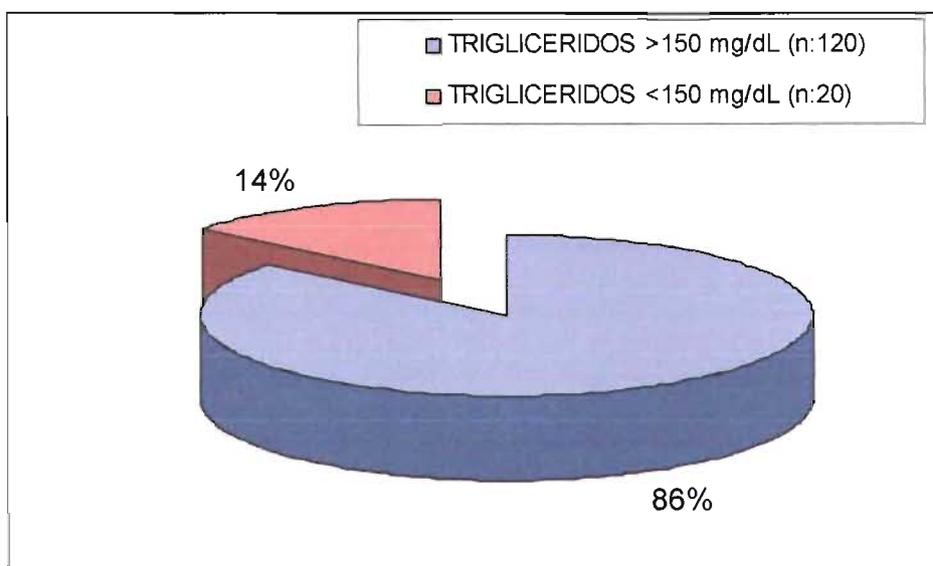


De los cuales 68% (90 pacientes) se encontraban con tratamiento médico y 32% (42 pacientes) había presentado cifras tensionales iguales o mayores a 140/90mmHg en por lo menos 2 ocasiones previas al evento agudo

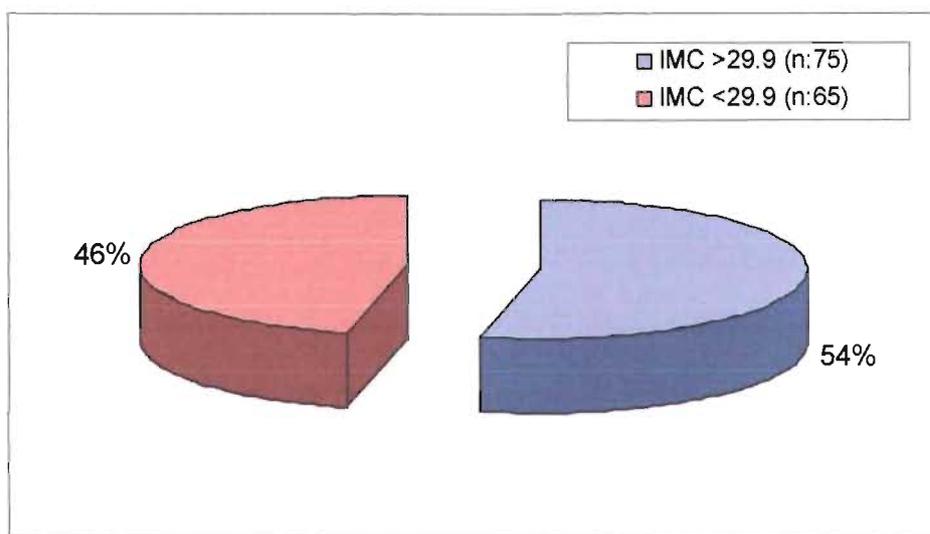


De los 140 pacientes, portadores del Síndrome Metabólico:

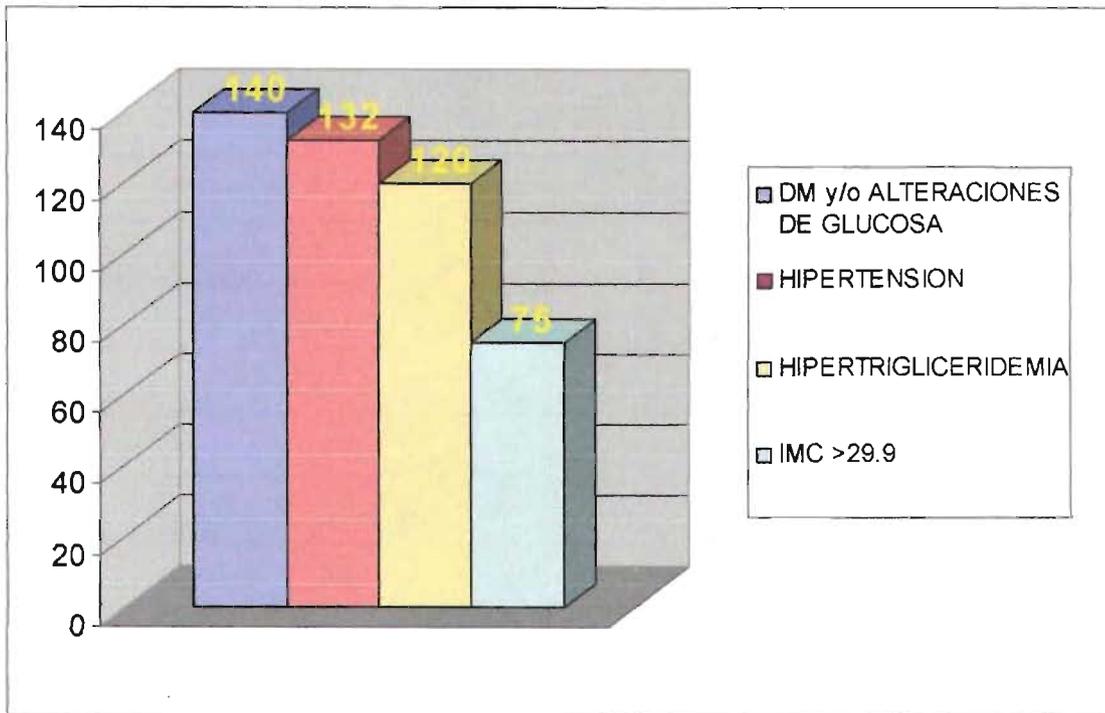
El 86% (120 pacientes) tuvieron Triglicéridos mayores a 150 mg/dL y 14% (20 pacientes) menos de 150 mg/DI



El 54% (75 pacientes) presentó in Índice de Masa Corporal >29.9 y el 46% (65 pacientes) < 29.9

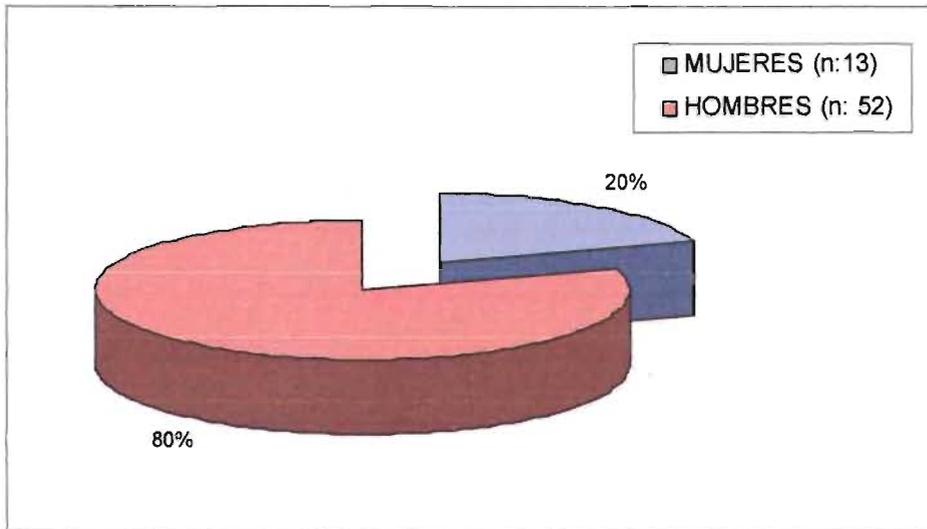


En la siguiente gráfica se muestran todos los componentes utilizados para el diagnóstico de síndrome metabólico y la incidencia de cada uno de ellos en los 140 pacientes portadores del mismo:

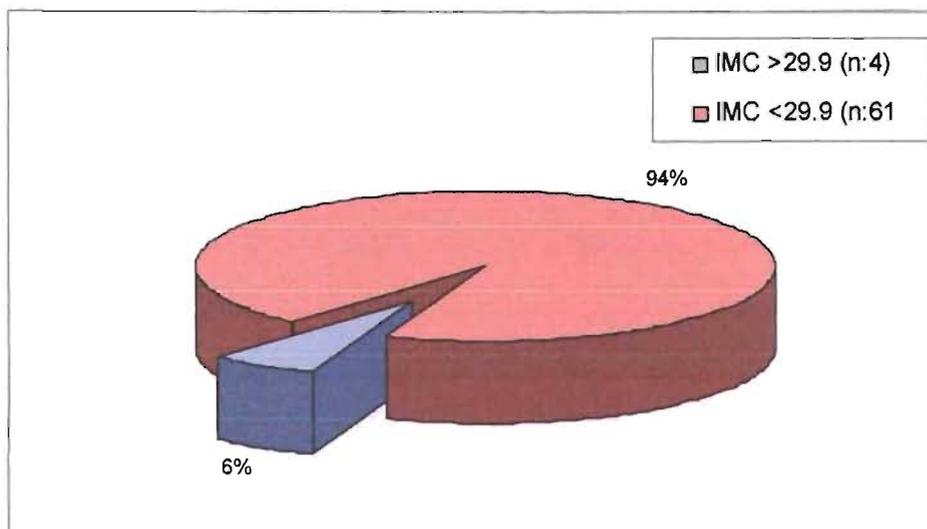


De los pacientes que no cumplieron los criterios para síndrome metabólico, es decir 65 pacientes, obtuvimos los siguientes resultados:

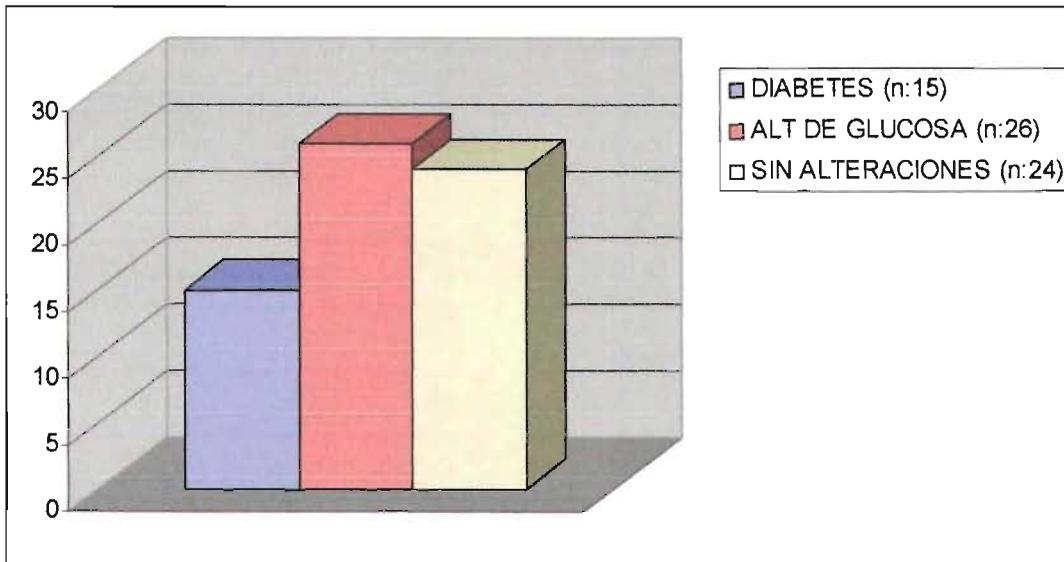
13 pacientes (20%), eran del sexo femenino y 52 pacientes (80%) masculino



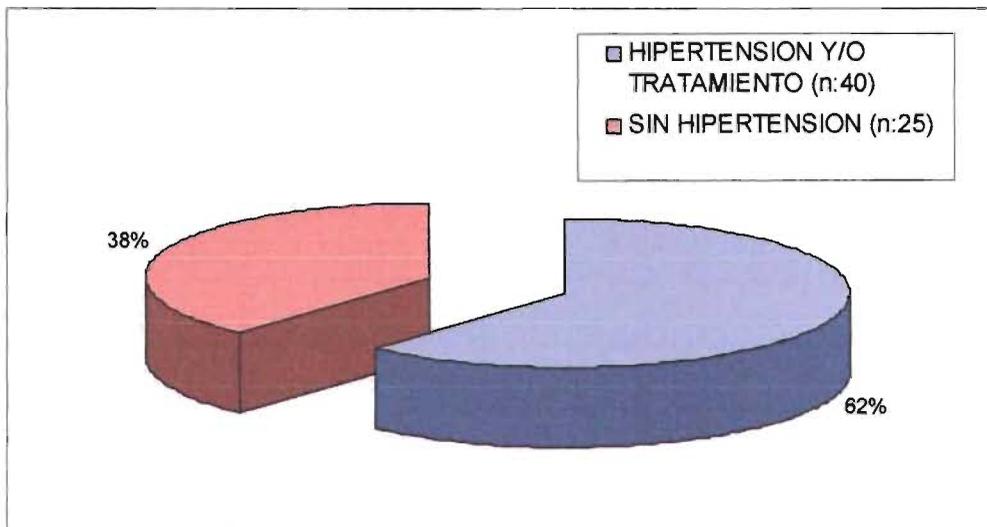
Solo 4 pacientes tuvieron un índice de masa corporal mayor a 29.9, y 61 pacientes tenían índices menores



De los 65 pacientes que no cumplieron criterios para síndrome metabólico; 15 eran diabéticos ya diagnosticados (23%); 26 pacientes tuvieron alteraciones de glucosa (40%) y 25 pacientes (37%) no presentaban ninguna alteración de la glucosa que pudiera ser comprobada.

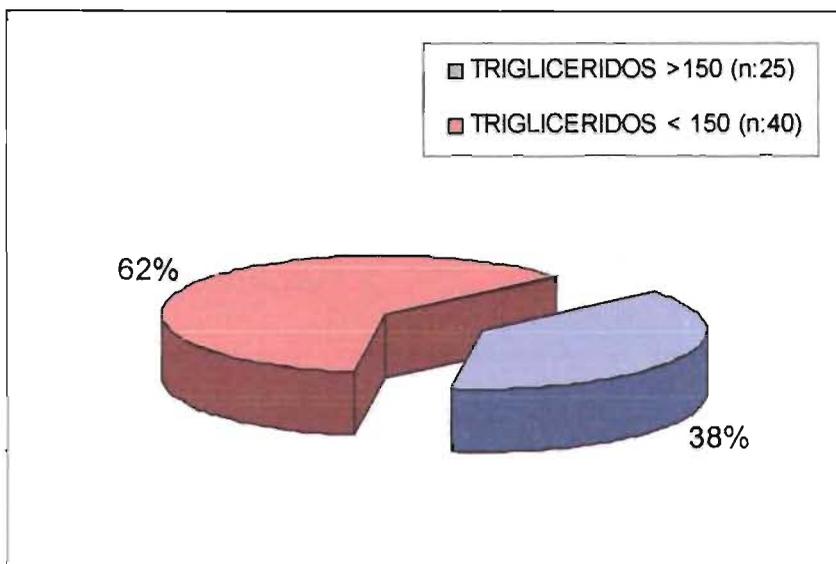


40 pacientes (62%) habían tenido previamente cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg y/o se encontraban con tratamiento médico. El resto, es decir 25 pacientes (38%), no tenía alteraciones de presión

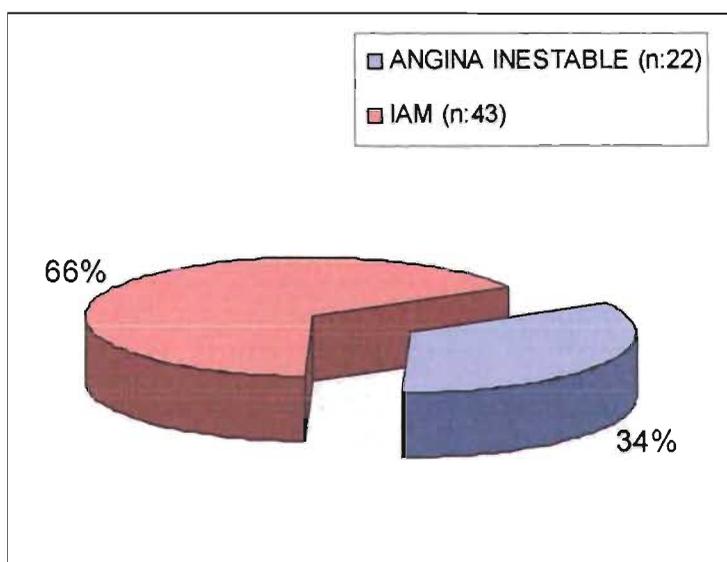


De los 65 pacientes que no tenían criterios para síndrome metabólico:

25 pacientes (38%) tuvieron triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL y el resto, 62%, tenía cifras menores



22 pacientes presentaron Angina Inestable y 43 pacientes Infarto Agudo al Miocardio



CONCLUSIONES

- Desafortunadamente el 33% de los pacientes que tuvieron los criterios para ser incluidos en este trabajo, fueron eliminados ya que no contaban con los estudios mínimos necesarios para ser parte del grupo. Algunos de ellos solo contaban con cuantificación de colesterol y triglicéridos y dividiendo este último entre 17 se estimaba la cantidad de LDL, pero no se medía HDL lo cual actualmente sabemos que es indispensable ya que tiene un efecto “protector” para el desarrollo de cardiopatía isquémica. Dentro de este mismo punto quisiera mencionar que también encontré un número considerable de pacientes que no tenían medida la presión arterial, aún cuando habían acudido a consulta previa al evento agudo; y otro grupo de pacientes, tuvieron que salir del estudio por no tener talla y/o peso. Esto nos muestra que los médicos, ya sea de primer contacto, o especialistas, ya sea Internistas, Cardiólogos o Endocrinólogos, no estamos estudiando de manera apropiada a los pacientes que presentan obesidad, hipertensión, alteraciones de la glucosa en ayuno y/o diabetes establecida.
- Un grupo menor, pero no menos importante (10% de los pacientes excluidos), salieron del estudio por no coincidir los números de expedientes, no ser encontrados en el archivo por nombres o por otras causas dependientes del Archivo del hospital.
- Se demostró que casi el 70% de los pacientes estudiados tuvieron síndrome metabólico como principal factor de riesgo para desarrollar su primer evento de cardiopatía isquémica. Este resultado es comparado al de los grandes estudios desarrollados internacionalmente en donde confirman una incidencia entre el 60-80%.

- El 85% de los pacientes fueron del sexo masculino, de los cuales el 66% presentó IAM y el 34% Angina Inestable. Las pacientes mujeres que presentaron cardiopatía isquémica asociada a síndrome metabólico fueron significativamente menos (21 pacientes mujeres contra 119 hombres), de las cuales el 57% presentó IAM y el 43% tuvo Angina Inestable. No encontré alguna variante que me hiciera pensar que las mujeres presentan menos síndrome metabólico, simplemente la incidencia fue mucho menor aún en el total de pacientes incluidos y no solo en ese 68% que tuvo criterios para diagnosticar síndrome metabólico.
- Las alteraciones de la glucosa y/o diabetes, fue el rubro más prevalente del grupo estudiado, ya que tomando en cuenta los criterios diagnósticos de la OMS, es indispensable que los pacientes tengan alguna alteración de la glucosa para poder ser diagnosticados como portadores del síndrome metabólico. El 46% (65 pacientes) eran ya diabéticos conocidos y se encontraba con tratamiento médico, pero el 54% tenía alteraciones de la glucosa en ayuno, es decir, cifras mayores a 110 mg/dL , previas al evento y **ninguno** de estos, que resultó ser la mayoría, tenía algún tipo de tratamiento farmacológico aún cuando no solo tuviera una cifra elevada. Esto nos lleva a pensar que los médicos **NO** estamos actuando en ese estado dinámico que es la intolerancia a la glucosa, la cual puede regresar a la normalidad o llevarnos al desarrollo de diabetes. Es importante recordar que para este estudio se tomaron las cifras que tanto la OMS como la ATP III estipulan que ya es una alteración de la glucosa, es decir 110 mg/dL en ayuno, pero la ADA, actualmente indica que el punto de corte son 100 mg/dL y a partir de entonces se habla de intolerancia; por lo que pienso que debemos tomar muy en cuenta este periodo metabólico para evitar complicaciones posteriores.

ESTA TESIS NO SALL
DE LA BIBLIOTECA

- La hipertensión fue la segunda condición más prevalente; el 94% de los pacientes (132) fueron catalogados como hipertensos, de los cuales el 68% (90 pacientes) se encontraban con tratamiento médico al momento del evento, pero 32% (42 pacientes) habían presentado cifras tensionales en por lo menos 2 ocasiones previas al evento agudo mayores iguales 140/90mmHg y ninguno de ellos contaba con tratamiento farmacológico. Desafortunadamente desconozco si existían medidas higiénico-dietéticas para el control de la misma, pero si observé que el 70% de estos pacientes que previamente no habían sido tratados fueron egresados con tratamiento antihipertensivo con mas de un medicamento, lo que nos hace pensar que talvez estos pacientes eran candidatos a tratamiento farmacológico desde antes del evento agudo.
- El 86% (120 pacientes) tenían cifras de triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL y 14% (20 pacientes) por debajo de estas cifras. De los pacientes con hipetrigliceridemia el 20% se encontraba con tratamiento farmacológico al momento del evento, pero era a base de estatinas principalmente, con lo cual, en realidad estaban tratando un problema de colesterol más que de triglicéridos. Sabemos que este tipo de medicamentos también tiene un efecto sobre la hipertrigliceridemia, pero aún así no alcanzaban niveles óptimos de los mismos.
- El 54% de los pacientes (75) tenía, al momento del evento agudo, un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 29.9 y el 46% (65 pacientes) menor. Aunque actualmente sabemos que la medición de la cintura y el índice cintura/cadera (ICC) son parámetros mucho más confiables para hablar de resistencia a la insulina, debido a la importancia de la acumulación de grasa abdominal y sus implicaciones metabólicas, la OMS sigue teniendo al IMC dentro de los parámetros para el diagnóstico de síndrome metabólico y nos habla de grados específicos de obesidad. Para el futuro, será indispensable que todos los pacientes sean medidos de la

cintura y cadera para obtener parámetros más fidedignos. Es importante mencionar que ninguno de los 75 pacientes que presentaba obesidad, independientemente del grado, tenía tratamiento farmacológico. Desconozco si existían medidas higiénico dietéticas, pero sí queda claro que si las había, no estaban funcionando.

- En general, el 100% de los pacientes (140) tenía DM2 ya establecida o alguna alteración de la glucosa, 94% (132) tenían hipertensión arterial sistémica con o sin tratamiento médico, 86% (120 pacientes) hipertrigliceridemia >150 y el 54% (75 pacientes) IMC mayor o igual a 29.9. Si recordamos, el 54% tuvieron resistencia a insulina, por lo que podemos concluir que el 100% de los pacientes obesos tienen resistencia a la insulina.
- De los 65 pacientes que no cumplieron criterios para síndrome metabólico; 15 eran diabéticos ya diagnosticados (23%); 26 pacientes tuvieron alteraciones de glucosa (40%) y 25 pacientes (37%) no presentaban ninguna alteración de la glucosa que pudiera ser comprobada. Es decir, más de la mitad también tenían alteraciones de glucosa y ninguno de ellos se encontraba con tratamiento médico.
- 13 pacientes (20%), eran del sexo femenino y 52 pacientes (80%) masculino; nuevamente predominaron los hombres. Esto se confirma con lo publicado en la literatura mundial, en donde también se menciona que aún cuando las mujeres tengan menor incidencia de cardiopatía isquémica, tienen mayor mortalidad. En este estudio no pudimos valorar eso ya que ningún paciente falleció en este internamiento.

- Solo 4 pacientes tuvieron un índice de masa corporal mayor a 29.9, y 61 pacientes tenían índices menores, lo que nos hace pensar, que la obesidad es uno de los principales factores de riesgo, ya que es la principal causa de resistencia a la insulina.
- 40 pacientes (62%) habían tenido previamente cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg y/o se encontraban con tratamiento médico. El resto, es decir 25 pacientes (38%), no tenía alteraciones de presión. Los 65 pacientes, fueron egresados con tratamiento antihipertensivo.
- 25 pacientes (38%) tuvieron triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL y el resto, 62%, tenía cifras menores
- En este estudio no se demostró que tipo de cardiopatía isquémica predomina con la presencia o ausencia de síndrome metabólico ya que en ambos grupos predominó la presencia de Infarto al Miocardio. Probablemente este hecho, esté en relación cuantitativa y no cualitativa, pero para eso se necesitarán estudios más específicos como medición de APO B, colesterol no HDL, HbA1c y, por supuesto, hacer exploraciones físicas más detalladas.

- A manera de recomendación, quisiera mencionar que todos los médicos de primer contacto o especialistas, tenemos la obligación de hacer una valoración integral de nuestro paciente, en el cual se incluyen mediciones tan básicas como peso, talla y cintura; además, claro, de signos vitales en donde se incluya TA y estudios de laboratorio como glucosa central y perfil completo de lípidos. Es necesario recordar que el síndrome metabólico ES YA un problema de salud pública no solo en nuestro país, sino a nivel mundial y sus principales complicaciones (DM 2 y Cardiopatía isquemia) son la primera causa de muerte, por lo que estamos obligados a buscar datos que puedan estar relacionados con este síndrome en todos los pacientes y sobre todo en aquellos que tengan antecedentes o que cumplan con algún criterio. Solo de esta manera, podremos actuar de manera preventiva ante este problema que aparentemente nos involucra a todos.

BIBLIOGRAFIA

1. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13(1):4-30
2. Aguilar CA, Rojas R, Franco A, et al. El Síndrome Metabólico: Un concepto en evolución. *Gac Med Mex* 2004; 140(2):41-47
3. Rosenson R, Reasner CH. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:480-487
4. Yki-Järvinen. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118
5. Weiss R, Dziura J, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescent. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374
6. Rosmond R. Alterations in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Metabolic Syndrome. *The Endocrinologist* 2001;11:491-497
7. Larkin M. Metabolic Syndrome. *The Lancet* 2001;357:1594
8. Wood AJJ. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346(8):591-602
9. Mein Ch, Caulfield MJ, et al. Genetics of essential hypertension. *Hum Mol Gen* 2004;13:169-175
10. James Ph, Rigby N, et al. The Obesity epidemic, Metabolic Syndrome and Future Prevention Strategies. *Eur J Card Prev Reh* 2004;11(1):3-8
11. Malik Sh, Wong N, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality from Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250
12. Kayikcioglu M, Pазsin S, et al. Benefits of Statin Treatment in Cardiac Syndrome X. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005
13. Widlansky M, Gokce N, et al. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1149-1160
14. Ferranini E, Natali A. Essential Hypertension, Metabolic Disorders and Insuline Resistance. *Am Heart J* 1991 ; 4 :1274-1282
15. Manicardi V, Camellini L, et al. Evidence of an Association of High Blood Pressure and Hiperinsulinemia in Obese Man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1302-1304
16. Cardillo C Nambi S, et al. Insulin Stimulates both Endothelin and Nitric Oxid Activity in the Human Forearm. *Circulation* 1999; 100:820-825
17. Stralfos P. Insulin Second Messengers. *Bioe Ssays* 1997; 19:327-335
18. Nickening G, Bohm M. Interaction Between Insulin and AT1 Receptor: Relevance for Hypertension and Arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (Suppl): 135-139

19. Hamich C, Ciaven E, et al. Effect of Alpha Blocker Doxazosin on Insulin Action in Essential Hypertension. *J Am Diabetes* 2000; 149 (Suppl 1): A369
20. González A, Alexanderson G, et al. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999; 10 (1): 3-9
21. González A, Alexanderson G, et al. La Teoría Metabólica en la Génesis de la Hipertensión Arterial. Agentes Antihipertensivos e Implicaciones Farmacoterapéuticas. *Rev Mex Cardiol* 2000; 11 (4): 314-322
22. Giobliano D, De la Rosa N, et al. Metformin Improve Glucose, Lipid Metabolism and Reduces Blood Pressure in Hypertensive Obese Women. *Diabetes* 1993; 16 (10):1387-1390
23. Khan CR. The Insulin Receptor, Insulin Action and Mechanism of Insulin Resistance in Diabetes and Atherosclerosis. *New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. London, UK: Current Science, 1995
24. Torlone E, Rambotti AM. ACE-inhibition Increases Hepatic and Extrahepatic Sensivity to Insulin in Patients with Type 2 DM and Arteial Hypertension 1991;34:119-125
25. Bjorntorp P. Body Fat Distribution, Insulin Resistance and Metabolic Diseases. *Nutrition* 1997; 13 (9):795-803
26. Kern PA. Potential role of TNF alpha and Lipoprotein Lipase as Candidate Genes for Obesity. *J Nutr* 1997; 127 (9): 1917-1922
27. Hanefeld M. The Postprandial State and the Risk of Atherosclerosis. *Diabetic Med* 1998; 14: S6-S11
28. Karpe F. Mechanisms of Postprandial Hyperlipidaemia-Remanants and Coronary Artery Disease. *Diabetic Med* 1997; 14: S60-S66
29. Coppack SW. Postprandial Lipoproteins in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 1997; 14: S67-S74
30. Hue-M, Levin ER et al. Insulin Stimulates Production and Secretion of Endotelin Cells. *Diabetes*. *Diabetes* 1993; 42: 351-358
31. Scherrer V, Saruri C. Insulin as a Vascular and Sympathoexcitatory Hormone: Implications for Blood Pressure Regulation, Insulin Sensibity, and Cardiovascular Morbidity. *Circulation* 1997; 96(11): 4104-4113
32. Steiner G. Diabetes and Atherosclerosis a Lipoprotein Perspective. *Diabetic Med* 1997; 14: S60-S66
33. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 1988
34. Sims EAH. Are the Persons Who are Obese, but Metabolically healthy? *Metabolism* 2001;50:1499-1504
35. Pérusse L, et al. The Human Obesity Gene Map: the 2000 Update. *Obes Res* 2001;9:135-169

36. Considine RV, et al. Serum Immunoreactive-Leptine Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. *N Eng J Med* 1996;334:292-295
37. Ronher F, et al. Obesity, Leptin and the Brain. *N Eng J Med* 1996;334:324-325
38. Rosenbaum M, Nicholson M, Hirsch J, et al. Effects of Weight Change on Plasma Leptin Concentrations and Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3647-3654
39. Banks WA, Coon AB, et al. Triglycerides Induce Leptin Reistance at the Blood Brain Barrier. *Diabetes* 2004;53:1253-1260
40. Ford ES, Giles WH, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults : Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359
41. Nielsen S, Guo Z, et al. Splacnic Lipolysis in Human Obesity. *J Clin Invest* 2004;113(11):1582-1588
42. Després JP, Lemieux I, et al. Treatment of Obesity : Need to Focus on High Risk Abdominally Obese Patients. *BMJ* 2001;322(7288):716-720
43. Matsuzawa Y, Funahashi T, et al. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ;24:29-33
44. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma Concentrations of a Novel Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Agents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599
45. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, et al. Adiponectin and Essential Hypertension. *J Nephrol* 2002;15:507-511
46. Kumada M, Kihara S, et al. Association of Hypoadinectinemia with Coronary Artery Disease in Men. *Arestioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-89
47. Zoccali C, Mallamaci F, et al. Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardiovascular Events Among Patients with End Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;32:47-50
48. McLaughlin T, Abbasi F, et al. Differentiation between Obesity and Insulin Resistance in the Association with C-Reactive Protein. *Circulation* 2002;106:2908-2912
49. Ridker P, Cannon Ch, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* 2005;352:2020-28
50. Nissen S, Tuzcu E, et al. StatinTherapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38
51. Knopp R, Drug Treatment of Lipid Disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511

FIGURAS

1. FIGURA 1: Boden and Hoeldtke. N Engl J Med 2003;349:1966-1967
2. FIGURA 2: Robert H Knopp. N Engl J Med 1999;341:498-511
3. FIGURA 3: James R Sowers. N Eng J Med 2002;346:1999-2001
4. FIGURA 4: Hans Koheler y Peter Grant. N Engl J Med 2000;342:1792-1801
5. FIGURAS 5 A-D: Ross. N Engl J Med 1999;340:115-126
6. FIGURA 6: Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med 2002;346:393-403
7. FIGURA 7: Yki-Järvinen. N Engl J Med 2004;351:1106-1118
8. FIGURA 8: Robert H Knopp. N Engl J Med 1999;341:498-511
9. FIGURA 9: Brewer. N Engl J Med 2004;350:1491-1494
10. FIGURA 10: Robert H Knopp. N Engl J Med 1999;341:498-511