

Sedentarismo vs ejercicio en el síndrome metabólico

Sedentary vs. Active lifestyle in metabolic syndrome

JOHN DUPERLY • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El síndrome metabólico ha logrado reunir, de acuerdo con las últimas definiciones, un grupo fundamental de factores de riesgo cardiovascular con el fin de plantear un manejo integral y proponer estrategias preventivas. El papel prioritario de la actividad física, tanto en la prevención como en el manejo de los diferentes componentes del síndrome metabólico ha sido demostrado ampliamente en la última década, hasta el punto de proponer al sedentarismo como la base fisiopatológica principal para este importante grupo de alteraciones metabólicas. El ejercicio es esencial en la prevención y manejo del sobrepeso y la obesidad. Los estudios muestran una especial importancia del ejercicio en la estabilización del peso corporal después de una reducción inicial, gracias a una menor reducción en el metabolismo basal, mejor oxidación de las grasas, y un balance energético favorable. Adicionalmente el ejercicio logra modificar significativamente factores de riesgo cardiovascular como la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión arterial favoreciendo así una menor morbilidad y mortalidad en el paciente con síndrome metabólico. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 133-136*)

Palabras claves: *obesidad, actividad física, factores de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina.*

Summary

According to the most recent definitions, metabolic syndrome encompasses a group of fundamental cardiovascular risk factors in order to promote an integral approach to management and the use of preventive strategies. The primary role of physical activity both in terms of prevention and management of the different syndrome components has been demonstrated widely in the past decade, to the point of proposing that a sedentary lifestyle is the main pathophysiological basis for this important group of metabolic alterations. Exercise is essential in the management and prevention of excess weight and obesity. Studies point to the important role of exercise in stabilizing body weight after an initial reduction because of a lower reduction in basal metabolism, improved fat oxidation and a favourable energy balance. Additionally, exercise contributes to a significant change in cardiovascular risk factors such as insulin resistance, dislipidemia and blood hypertension, thus reducing morbidity and mortality in

patients with metabolic syndrome. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 133-136*)

Key words: *obesity, physical activity, cardiovascular risk factors, insulin resistance.*

Introducción

La creciente prevalencia de obesidad en el mundo y sus implicaciones para la salud pública han llevado a considerar el problema del sobrepeso y del síndrome metabólico como una epidemia del siglo XXI tanto en los países industrializados como en muchos países latinoamericanos como Colombia, México, Argentina, Brasil, Uruguay y Chile. El sedentarismo por su parte parece jugar un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento del sobrepeso, por lo cual se considera actualmente que el aumento del gasto calórico a través del ejercicio debe hacer parte de todo programa de prevención y manejo de la obesidad y del síndrome metabólico.

Hace ya 13 años William C. Roberts, editor de una de las revistas de cardiología más importantes del mundo, publicó un editorial titulado: “*un agente hipolipemiente, antihipertensivo, inotrópico positivo, cronotrópico negativo, vasodilatador, diurético, anorexígeno, reductor de peso, catártico, hipoglicemiante, ansiolítico, hipnótico y con propiedades antidepresivas*”. Muchos médicos descubrieron con sorpresa que no se trataba de un desarrollo revolucionario de la industria farmacéutica, sino de un arma preventiva y terapéutica al alcance de la humanidad desde hace miles de años: el ejercicio físico. La evidencia epidemiológica y experimental acerca de los beneficios del ejercicio físico regular para el mantenimiento y la recuperación de la salud son tan abundantes que la misma Organización Mundial de la Salud se ha preocupado por dictar recomendaciones a todos los gobiernos del mundo para incrementar los niveles de actividad física regular como estrategia masiva de salud pública. Jeremy Morris, autor de los primeros

Dr. John Duperly: Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C.
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

trabajos epidemiológicos para el estudio de la relación entre mortalidad cardiovascular y actividad física, hace ya más de 30 años en Inglaterra, sigue considerando, después de un cuidadoso análisis de la literatura, que se trata de la “mejor inversión en salud pública” para la prevención de la enfermedad coronaria en la actualidad. Otros epidemiólogos como Powell, Blair, Paffenbarger, Siscovik y Powell, de gran trayectoria en el área de la actividad física y la salud, han realizado estimativos sobre el impacto que el sedentarismo tiene sobre la mortalidad por enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer concluyendo que sería posible reducir hasta en 30% la mortalidad por estas enfermedades si la gran mayoría de la población dejara el sedentarismo para adoptar un estilo de vida más activo.

En la práctica clínica, frecuentemente se subestima el valor del ejercicio, probablemente debido a algunas dificultades conceptuales. Muchos pacientes, nutricionistas y médicos han tenido la frustrante experiencia de no obtener modificaciones en el peso corporal después de una o varias sesiones de ejercicio. Debido a la alta densidad calórica del tejido graso, cabe recordar que la magnitud del déficit energético necesario para la reducción de peso es muy alta. Para lograr una reducción de 1 kg de peso corporal es necesario dejar de consumir cerca de 7.000 kcal o gastar 7.000 kcal por medio de actividad física. Ambas alternativas resultan a primera vista prácticamente imposibles. Si se pretende alcanzar un déficit energético suficiente para reducir 1kg de peso exclusivamente por medio del ejercicio, esto correspondería a cerca de 100 km de trote suave, 150 km de caminata o 200 km de bicicleta, para una persona de 80 kg, manteniendo una ingesta calórica constante.

Naturalmente, estas cargas de ejercicio representan una meta prácticamente inalcanzable, en especial para el paciente obeso. Si esta meta se desea alcanzar en pocos días, probablemente generará la frustración mencionada. Sin embargo, si se planea crear un pequeño déficit calórico diariamente, por ejemplo, a través de una combinación de restricción calórica moderada en la dieta y 30 minutos de actividad física de baja o mediana intensidad, fácilmente se obtendrá un déficit calórico de 350 kcal al día, 7.000 kcal en 20 días o 70.000 kcal (10 kg) en 200 días (siete meses), si se logran mantener a largo plazo estas modificaciones en el estilo de vida. Por tratarse de un sistema biológico, estos cálculos están sujetos a multitud de variables genéticas y metabólicas que explican la gran variabilidad en la reducción de peso con programas de intervención de características similares tanto en la dieta como en el ejercicio.

La importancia de los programas de actividad física ha sido demostrada especialmente en el mantenimiento de los logros alcanzados a través de dietas hipocalóricas. Con frecuencia se observa durante o después de una reducción de peso, una estabilización del peso corporal, en el mejor de los casos, y por lo general una ganancia de peso hasta regresar en menos de un año a valores aún superiores al inicial a pesar de una severa restricción calórica. Es allí

donde el ejercicio y la terapia psicológica son armas terapéuticas necesarias para lograr cambios del comportamiento y mantener la reducción de peso o estabilizar el peso corporal.

El síndrome de resistencia a la insulina constituye la alteración metabólica de mayor importancia en la obesidad y está íntimamente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipercoagulabilidad. El papel del músculo esquelético en las alteraciones de la sensibilidad a la insulina es fundamental. Se ha demostrado, que la alteración en el depósito de glucosa a nivel muscular, en pacientes con diabetes tipo 2, es de mucho mayor magnitud que la alteración en la producción hepática de glucosa. Se ha calculado igualmente, que la disminución en la captación hepática de glucosa en los pacientes diabéticos contribuye tan sólo en un 10% a la alteración en la captación global de glucosa. Adicionalmente, se han podido demostrar trastornos en la captación de glucosa en una extremidad, en estudios con “clamp” hiperinsulinémico, en pacientes obesos no diabéticos y pacientes diabéticos tipo 2.

Por otra parte, se han documentado en individuos obesos y diabéticos alteraciones en el metabolismo no oxidativo de la glucosa bajo estimulación con insulina, en especial a nivel de la síntesis de glucógeno muscular y en la glicólisis no oxidativa. Las alteraciones bioquímicas a nivel del músculo esquelético, que explican el trastorno en el metabolismo de la glucosa en individuos obesos y diabéticos, están relacionadas con el glucotransportador GLUT 4, con la tirosin-kinasa del receptor de insulina y con trastornos enzimáticos a nivel de la hexokinasa II (HK), la piruvato deshidrogenasa (PDH) y la glucógeno sintetasa (GS). Adicionalmente es posible que la captación de glucosa se vea afectada por alteraciones de membrana debidas al aumento en la lipólisis y los trastornos en el metabolismo lipídico frecuentes en el paciente obeso. Igualmente se ha encontrado una estrecha correlación entre el tipo de fibra muscular y la sensibilidad a la insulina. La densidad capilar y las características metabólicas de las fibras aeróbicas o tipo I han mostrado una correlación positiva con la sensibilidad a la insulina. Por el contrario, las fibras musculares tipo IIB, de predominio glicolítico, han mostrado menores concentraciones de enzimas mitocondriales (citrato sintetasa), menor capacidad de captación y oxidación de la glucosa, menor densidad capilar y por tanto menor sensibilidad a la insulina.

El ejercicio físico ha demostrado ampliamente su efecto favorable sobre el metabolismo de los carbohidratos tanto a nivel epidemiológico como experimental, modificando así un aspecto central del riesgo cardiovascular del paciente obeso y diabético. Grandes trabajos epidemiológicos prospectivos realizados tanto en mujeres como en hombres han podido demostrar una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos físicamente activos, aun después de controlar los factores de riesgo más impor-

tantes como índice masa corporal (IMC), distribución del tejido adiposo e historia familiar de diabetes. Igualmente, se han realizado estudios transversales en ambos sexos, encontrándose mayores niveles de insulinemia basal en individuos sedentarios que en deportistas. En los hombres de mayor edad esta relación persiste, aun después de corregir los factores de riesgo ya mencionados. Existe una correlación positiva entre el consumo de oxígeno máximo (VO_2 max), como indicador de la capacidad aeróbica y la captación tisular de glucosa como reflejo de la sensibilidad a la insulina, independientemente de la edad y del peso corporal. La edad parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina, en especial cuando se asocia a menores niveles de actividad física y obesidad.

Adicionalmente, han sido estudiados en numerosos trabajos experimentales los efectos de la actividad física sobre los trastornos metabólicos característicos de la resistencia a la insulina. Como primer aspecto vale la pena resaltar una mayor afinidad de los receptores para insulina a nivel muscular, como respuesta al entrenamiento físico.

Un segundo efecto metabólico, quizás el más importante descrito hasta el momento, es la síntesis y expresión aumentada de la proteína transportadora de glucosa (GLUT4) a nivel de la célula muscular como respuesta al ejercicio. Se ha podido demostrar, tanto un incremento en los niveles de mRNA para GLUT4 a nivel intracelular como una mayor expresión de esta proteína a nivel de la membrana celular después del ejercicio físico. Estos efectos han sido documentados experimentalmente en animales y humanos de diferentes edades, como respuesta no sólo al ejercicio de tipo aeróbico sino también como resultado de un entrenamiento de fuerza. Es interesante resaltar que estos cambios se evidencian en el músculo esquelético después de pocas contracciones y desaparecen rápidamente después de pocos días de reposo muscular.

Por otra parte existen numerosas adaptaciones metabólicas y ultraestructurales en especial a nivel del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Se han documentado una mejor capacidad oxidativa tanto para la glucosa como para los ácidos grasos, debido a una mayor población y tamaño de mitocondrias ricas en enzimas oxidativas y transportadores de membrana. Estas adaptaciones en la utilización de los sustratos energéticos como la glucosa y los lípidos se acompaña de incrementos en la capilarización y el contenido de mioglobina para garantizar una optimización en el aporte de oxígeno al tejido muscular. Dentro de las adaptaciones bioquímicas vale la pena resaltar el incremento en la actividad de la hexokinasa II encargada de fosforilar la glucosa como primer paso fundamental para la mayoría de sus vías metabólicas y la activación de la piruvato deshidrogenasa, reguladora primordial de la glicólisis y el ciclo de Krebs.

El tercer cambio metabólico de importancia se encuentra a nivel de la síntesis de glucógeno muscular regulada por la actividad de la glucógeno sintetasa. Esta vía

metabólica no oxidativa de la glucosa se ve favorecida como resultado del entrenamiento aeróbico y de fuerza. La rata de resíntesis de glucógeno muscular posterior al ejercicio depende, entre otros del tipo de ejercicio, del aporte de oxígeno a la mitocondria, de la disponibilidad de glucosa y de los niveles tisulares de insulina y sus hormonas contrarreguladoras. El ejercicio intenso, de corta duración es capaz de producir incrementos en la síntesis de glucógeno muscular mucho mayores que el ejercicio aeróbico de baja intensidad, probablemente debido al reclutamiento preferencial de fibras rápidas, a los mayores niveles de insulina y glucosa, y seguramente a niveles intracelulares mayores de intermediarios metabólicos como el lactato. El incremento en la actividad de la glucógeno sintetasa como respuesta al ejercicio aeróbico ha sido demostrada tanto en animales como en humanos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

El impacto de la actividad física sobre el metabolismo de los lípidos y en especial sobre las lipoproteínas circulantes ha sido estudiado en multitud de trabajos. Los estudios epidemiológicos han mostrado un mayor impacto del ejercicio regular sobre los lípidos en aquellos individuos con alteraciones mayores, dependiendo de las características específicas de cada programa. Vale la pena resaltar que en algunos grupos de mujeres jóvenes no existen diferencias significativas entre sedentarias y entrenadas. Igualmente, parecen ser necesarios volúmenes elevados de actividad física para lograr cambios significativos en algunos grupos de mujeres. Se han demostrado incrementos en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) muscular, captación de VLDL y producción de HDL en el tejido muscular entrenado, así como incrementos en el mRNA, masa proteica y actividad de la LPL como resultado del entrenamiento aeróbico en individuos sedentarios. Los efectos del entrenamiento sobre la LPL a nivel del tejido adiposo son aún controvertidos y dependen del sexo, el grado y tipo de obesidad y las características del ejercicio. Adicionalmente, se ha encontrado una capacidad aumentada de remoción para los triglicéridos plasmáticos, tanto en sanos como en hipertriglicéridémicos, después de un programa de entrenamiento aeróbico regular. El entrenamiento regular de tipo aeróbico es capaz de inducir además una multitud de adaptaciones metabólicas que facilitan la oxidación de las grasas a nivel mitocondrial. Se ha logrado documentar especialmente un incremento en las reservas y oxidación de los ácidos grasos de origen intracelular. Los efectos de la actividad física potencian los efectos favorables de la restricción calórica sobre las lipoproteínas.

Referencias

1. American College of Sports Medicine - Position Stand: Appropriate Intervention Strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**: 2145-2156.
2. **Leermakers EA, Dunn AL, Blair SN** Exercise treatment of Obesity. *Medical Clinics of North America* 2000; **2**: 415-434.
3. **Roberts WC**. An agent with lipid lowering, antihypertensive, positive inotropic,

- negative chronotropic, vasodilating, diuretic, anorexigenic, weight-reducing, cathartic, hypoglycemic, tranquilizing, hypnotic, and antidepressive qualities. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 261-262.
4. WHO/ FIMS Committee on Physical Activity for Health. Exercise for Health. *Bulletin of the World Health Organization* 1995; **73**: 135-136.
 5. Morris JN. Exercise in the prevention of coronary heart disease: today's best buy in public health. *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26**: 807-814.
 6. Powell K, Blair S. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26**: 851-856.
 7. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark KH, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; **262**: 2395-2401.
 8. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing WL, Hsieh C. Physical activity, all cause mortality, and longevity of college alumni. *N Eng J Med* 1986; **314**: 605-613.
 9. Powell KE, Caspersen CJ, Koplan JP, Ford ES. Physical Activity and Chronic Disease. *Am J Clin Nutr* 1989; **49**: 999-1006.
 10. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; **273**: 402-407.
 11. Pollock ML, Gaesser G, Butcher J, Després JP, Dishma R, Franklin B, Garber C. ACSM Position Stand: The recommended quantity and quality of Exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; **6**: 975-991
 12. Roberts SB, Savage J, Coward WA, Chew B, Lucas A. Energy expenditure and intake in infants born to lean and overweight mothers. *N Eng J Med* 1988; **318**: 461-466
 13. Hagan RD, Upton SJ, Wong L, Whittam J. The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1986; **18**: 87-94
 14. Wood PD, Stefanik ML, Dreon DM, Williams PT, Superko HR, Terry RB, Haskell WL. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting a compared with exercise. *N Eng J Med* 1988; **319**: 1173-1179
 15. Wood PD, Stefanik ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Eng J Med* 1991; **325**: 461-466
 16. King AC, Frey-Hewitt B, Dreon DM, Wood PD. Diet vs. Exercise in weight maintenance: The effects of minimal intervention strategies on long term outcomes in men. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 2741-2746
 17. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; **49**: 1115-1123
 18. Miller WC, Kocejka EJ, Hamilton. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 1997; **21**: 941-947
 19. Lichtman SW, Pisarska K, Berman E. Discrepancy between self reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Eng J Med* 1992; **327**: 1893-1898
 20. Grilo CM, Brownell KD, Stunkard AJ. The metabolic and psychological importance of exercise in weight control. In: Stunkard AJ, Wadden TA (eds): *Obesity: Theory and Therapy*. Raven Press, New York, 253, 1993
 21. Ross R, Rissanen J. Mobilisation of visceral and subcutaneous adipose tissue in response to energy restriction and exercise. *Am J Clin Nutr* 1994; **60**: 695-703
 22. Duperly J. Über den Einfluss der Bewegungstherapie auf Insulin und Leptin bei Übergewicht. Dissertation Sportwissenschaft, German Sports University at Cologne, 1998
 23. Jéquier E, Schutz Y. Energy expenditure in obesity and diabetes. *Diab/Metab Reviews* 1988; **4**: 583-593
 24. Ballor DL, Keesey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991; **15**: 717-726
 25. Poehlman ET, Melby CL, Goran MI. The impact of exercise and diet restriction on daily energy expenditure. *Sports Med* 1991; **11**: 78-101
 26. Skender ML, Goodrick GK, Del Junco DJ, Reeves RS, Darnell L, Gotto A. Comparison of 2-year weight loss trends in behavioral treatments of obesity: diet, exercise and combination interventions. *J Am Diet Assoc* 1996; **96**: 342-346
 27. Frey-Hewitt B, Vranizan KM, Dreon DM, Wood PD. The effect of weight loss by dieting or exercise on resting metabolic rate in overweight men. *Int J Obes* 1990; **14**: 327-334
 28. Bouchard C, Tremblay A. Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes* 1990; **14**: 49-58
 29. Bouchard C, Déprés JP. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res* 1994; **2**: 400-410
 30. Ballor DL, Keesey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 1991; **15**: 717-726
 31. Brehm B. Elevation of metabolic rate following exercise. Implications for weight loss. *Sports Med* 1988; **6**: 72-78
 32. Bassett D. Skeletal muscle characteristics: Relationships to cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26**: 957-966
 33. Woo R, Garrow JS, Sunyer-Pi FX. Effect of exercise on spontaneous caloric intake in obesity. *Am J Clin Nutr* 1982; **36**: 470-477
 34. Donnelly JE, Pronk NP, Jacobsen DJ, Jakicic M. Effects of a very-low-calorie diet and physical training regimens on body composition and resting metabolic rate in obese females. *Am J Clin Nutr* 1988; **47**: 995-1000
 35. Ballor DL, Katch VL, Becque MD, Marks CR. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance *Am J Clin Nutr* 1988; **47**: 19-25
 36. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-1607
 37. Reaven GM, Litnell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 1996; **334**: 374-381

Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico

The role of adipocytes in metabolic syndrome inflammation

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, LINA PATRICIA PRADILLA,
YALIL BRACHO, GRUPO VILANO • BUCARAMANGA

Resumen

Tradicionalmente considerada una célula de poca actividad metabólica, el adipocito es reconocido como un importante actor de procesos metabólicos, hormonales e inflamatorios. Al momento es bien conocida su capacidad secretora de citoquinas pro-inflamatorias, secreción de péptidos reguladores del peso corporal y del gasto energético (adipocitoquinas), y de sustancias vasoactivas como la angiotensina II (ATII). Los marcadores inflamatorios generados por el adipocito son la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Estas sustancias participan en la fisiopatología del síndrome metabólico, una patología de alta prevalencia tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo y son objeto de revisión en este artículo. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 137-140)

Palabras claves: *síndrome metabólico, obesidad, adipocitoquinas, inflamación.*

Summary

The adipocyte, traditionally considered as a cell with little metabolic activity, is now recognized as an important player in metabolic, hormonal and inflammatory processes. Its ability to secrete pro-inflammatory cytokines and to produce peptides in charge of regulating body weight and energy expenditure (adipocytokines) as well as vasoactive substances such as angiotensin II (ATII) is well known. The inflammatory markers produced by the adipocytes include C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL6) and tumor necrosis factor alpha (TNF α). These substances participate in the pathophysiology of the metabolic syndrome, highly prevalent both in developed as well as in developing countries, and are the main focus of this review. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 137-140)

Key words: *metabolic syndrome, obesity, adipocytokines, inflammation.*

con la participación de señales extracelulares y factores de transcripción intrínsecos entre ellos: c-myc, c-fos, c-jun, PPAR- γ , C/EBP α entre otros (1). El aumento de masa grasa blanca puede darse por hiperplasia de células adiposas o por la hipertrofia de los adipocitos ya existentes. Sin embargo, la función que cumplirá el adipocito maduro parece depender de su localización. El adipocito subcutáneo posee características morfológicas y funcionales diferentes al adipocito de localización intraabdominal. El adipocito visceral es de mayor tamaño y tiene mayor capacidad secretora de citoquinas, asociada probablemente a las características que comparte con células del sistema inmune del sistema monocito/macrófago. Los preadipocitos tienen capacidad de fagocitar y pueden transformarse a células similares a macrófagos en respuesta a distintos estímulos (1), además de compartir proteínas similares como la NADPH oxidasa ligada a la membrana (2). Los preadipocitos mantienen su capacidad de diferenciación a lo largo de la vida, en presencia de estímulos nutricionales y hormonales adecuados. La diferencia en las funciones de los adipocitos según su localización fue evidente al observarse que la liposucción de grasa subcutánea no mejora los parámetros de insulinorresistencia como sí lo hace la pérdida total de peso con pérdida de grasa visceral (3). Tampoco se encontró beneficio sobre las concentraciones de marcadores inflamatorios tales como IL-6, PCR, TNF α y adiponectina.

Participación del adipocito en el metabolismo, regulación endocrina e inflamación

Desde el punto de vista metabólico, los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la mayor reserva energética del cuerpo, superando al glucógeno, por

Introducción

Múltiples estudios utilizando cultivos celulares sugieren al fibroblasto como la célula precursora de los adipocitos,

Dr. Patricio López-Jaramillo: PhD; Dres. Lina Patricia Pradilla y Yalil Bracho; Grupo Vilano. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

contar con una estructura más compacta, mayor densidad energética y naturaleza hidrofóbica. La lipogénesis a partir de la glucosa cuenta en menor medida al depósito de triglicéridos. Las mayores fuentes son los quilomicrones provenientes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático. Los triglicéridos son hidrolizados por la lipoproteinlipasa (LPL), enzima sintetizada en múltiples tejidos, principalmente en tejido adiposo y músculo estriado. La acción de la LPL sobre quilomicrones y VLDL libera ácidos grasos que pueden ser captados por los adipocitos. La insulina y el cortisol son las principales hormonas reguladoras de la expresión y actividad de la LPL. La insulina estimula la actividad de la LPL en el tejido adiposo en condiciones anabólicas, mientras en el músculo estriado y cardíaco, la actividad se mantiene alta o se aumenta en condiciones catabólicas. El cortisol parece actuar sinérgicamente con la insulina en la inducción de la LPL en el tejido adiposo *in vitro* y su efecto es claro en los casos de síndrome de Cushing. Por otro lado, la LPL es inhibida por la testosterona, hormona de crecimiento, catecolaminas y factor de necrosis tumoral, entre otros.

El papel del tejido adiposo como órgano endocrino surge desde la década del 80, a partir del reconocimiento de su participación en el metabolismo de esteroides sexuales y la producción de adiposina (4). En 1994 con la identificación de la leptina se confirmó la función endocrina de los adipocitos (5). Desde entonces se han descubierto gran cantidad de péptidos con acciones hormonales, reguladores del gasto energético, de la sensación de saciedad y participan en el metabolismo de macronutrientes.

La leptina (del griego leptos, delgado) se secreta a partir del tejido adiposo de acuerdo con el estado nutricional y a la masa grasa corporal, proviniendo en su mayoría de la grasa subcutánea (6). Su expresión y secreción es estimulada por la insulina, glucocorticoides, TNF α y estrógenos, y es inhibida por actividad β 3 adrenérgica, andrógenos, ácidos grasos libres, hormona de crecimiento y agonistas PPAR- γ (7). Sus efectos sobre la ingesta y gasto energético son mediados por vías hipotalámicas, mientras otros efectos ocurren por acción directa sobre tejidos periféricos incluyendo músculo y células β -pancreáticas (8). Inicialmente se consideró la leptina como una hormona anti-obesidad, pero luego se determinó que los pacientes obesos tenían altos niveles circulantes de la hormona y que era más probable la existencia de un estado de leptinorresistencia, cuyos mecanismos aún no se han aclarado totalmente (8). La leptina interactúa con otros sistemas hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, gonadas, tiroides, etc. Otros efectos de la leptina incluyen regulación de la función inmune, hematopoyesis, angiogénesis y desarrollo óseo (9).

La adiponectina, cuyo mRNA se expresa exclusivamente en el tejido adiposo, mantiene una concentración plasmática inversamente proporcional a la masa grasa corporal, especialmente en casos de obesidad visceral. Tam-

bién se reduce su concentración en pacientes diabéticos, con enfermedad coronaria y en sujetos hipertensos (10). Se han documentado propiedades antiaterogénicas de la adiponectina, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina) a través del bloqueo de la activación del factor nuclear κ B (11). Otras adipocitoquinas identificadas son la resistina, la visfatina y el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina, cuyas funciones no están totalmente definidas.

Diversas citoquinas proinflamatorias se han identificado a partir de células adiposas, entre ellas PCR, IL6 y TNF α . Un hallazgo relevante constituyó el aislamiento de mRNA de PCR en adipocitos. Ratones *knock-out* para adiponectina mostraron mayores concentraciones plasmáticas de PCR que los ratones silvestres y se demostró una fuerte correlación negativa entre mRNA de adiponectina y mRNA de PCR en el tejido adiposo humano, lo que sugiere que el aumento de la concentración de PCR puede explicarse parcialmente por un estado de hipoadiponectinemia (12). La IL6 se correlaciona con el índice de masa corporal y se ha determinado su producción en los adipocitos viscerales en relación 3:1 comparada con las células adiposas subcutáneas. La IL6 se origina también en células inmunes, estroma vascular, endotelio y monocitos, participando como un mediador inflamatorio. Contribuye al aumento en la concentración de triglicéridos en los sujetos obesos al disminuir la producción de LPL y aumentar la secreción hepática de triglicéridos. Su síntesis aumenta concomitante con los de TNF α , otra de las citoquinas inflamatorias que se encuentran elevadas en pacientes con síndrome metabólico. Se ha propuesto que IL6 participe en el aumento de la concentración de angiotensinógeno en el adipocito especialmente visceral. El TNF α es producido principalmente por monocitos, linfocitos, adipocitos y músculo. Ejerce sus acciones a través de dos receptores de membrana (TNFR1 y 2), los cuales sufren proteólisis de su porción extracelular al interactuar con su ligando, dando origen a las fracciones solubles del receptor. Se reportó sobreexpresión del mRNA de la forma soluble del TNFR2 en tejido adiposo, inducida por ácidos grasos libres y triglicéridos y una correlación con el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera (14). TNF α es capaz, además, de suprimir la LPL a nivel de RNAm y proteico y de estimular la producción de endotelina 1 y angiotensinógeno en adipocitos cultivados (15).

La demostración de la existencia del sustrato para la producción de ATII en el adipocito (16) lo convierten en una célula tanto productora como efectora de ATII. Aunque la mayor parte del angiotensinógeno se produce en el hígado, su mRNA fue aislado también en adipocitos especialmente aquéllos de localización visceral. La ATII estimula la actividad de NADPH oxidasa, generando anión superóxido, el cual afecta directamente la función endotelial, aumenta la expresión y actividad de moléculas de adhesión

celular, favoreciendo la adhesión de monocitos y plaquetas a la superficie endotelial (17). Además, la ATII posee actividad procoagulante debida a que estimula la formación de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (18). El mecanismo por el cual la ATII derivada del adipocito se asocia a insulinoresistencia no se ha aclarado. Sin embargo, el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina sugieren no sólo una reducción del riesgo de desarrollo de diabetes, sino también en la capacidad de reducir los niveles de PCR (19-21).

Papel de los productos de secreción del adipocito en enfermedad cardiovascular

Se conoce de tiempo atrás la asociación entre altas concentraciones de PCR y enfermedad cardiovascular. En múltiples estudios se observó que los pacientes con manifestaciones ateroscleróticas como infarto agudo de miocardio y angina inestable presentan aumentados niveles de PCR, demostrándose además que PCR es un buen parámetro no sólo de inflamación sistémica sino que tiene capacidad pronóstica para evolución y riesgo cardiovascular (22). Además, la PCR se ha mostrado como un buen marcador de efectividad de terapias hipolipemiantes como las estatinas, en prevención primaria cardiovascular (23). La asociación entre altas concentraciones de PCR y riesgo de enfermedad cardiovascular está relacionado con el efecto que la inflamación produce sobre la función endotelial. Así, nosotros reportamos mayores concentraciones de citoquinas inflamatorias y PCR en mujeres embarazadas con preeclampsia y disfunción endotelial (24, 25). Igualmente evaluamos el efecto de la obesidad sobre la presión arterial y demostramos que la presión arterial aumenta a la par con el índice de masa corporal y reportamos que la PCR es un factor de riesgo independiente para HTA esencial (26). Recientemente se demostró que el aumento de PCR asociado a obesidad está presente desde la infancia y adolescencia asociado con activación de células endoteliales y plaquetas (27, 28). En niños de peso normal, nosotros encontramos una asociación directa entre la concentración de PCR con la relación peso para la talla y las cifras de presión arterial sistólica (datos no publicados).

El aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en países en vía de desarrollo, tiene un origen multifactorial. En su génesis participan el proceso de urbanización, los cambios en el estilo de vida, en patrones dietarios y del nivel de estrés, procesos todos que favorecen la obesidad y el riesgo cardiovascular. Como se ha expuesto anteriormente, el aumento de tejido adiposo, especialmente visceral, se asocia con mayores concentraciones circulantes de sustancias proinflamatorias y aterogénicas, empezando desde la niñez. Estos resultados resaltan la necesidad de encaminar las políticas de salud hacia la prevención de la obesidad, desde temprano en la vida de los individuos, como intervenciones prioritarias para reducir las ECV.

Agradecimientos

A Cociencias, por el soporte financiero a los proyectos números 6566-04-12914 y 6566-04-10247. Diferencias funcionales del adipocito visceral y subcutáneo.

Referencias

1. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; **278**:9850-55.
2. Krieger-Brauer HI, Kather H. Human fat cells possess a plasma membrane-bound H₂O₂-generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. *J Clin Invest* 1992; **89**:1006-13.
3. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; **350**:2549-57.
4. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; **45**:277-82.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**:425-32.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; **21**:697-738.
7. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**:1407-33.
8. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; **59**:305-31.
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2548-56.
10. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005; **5**:34-9.
11. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; **100**:2473-6.
12. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; **107**:671-4.
13. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:847-50.
14. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; **46**:451-5.
15. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; **15**:163-7.
16. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjoström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:3925-9.
17. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; **346**:1999-2001.
18. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; **95**:995-1001.
19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; **353**:611-6.
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; **359**:995-1003.
21. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, Ioannidis G, Karabinos I, Katostaras T, et al. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; **95**:1386-8.
22. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**:391-7.
23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measure-

- ment of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary event. *N Engl J Med* 2001; **344**:1959-65.
24. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **75**:243-49.
25. Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation* 2002; **105**:E10.
26. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; **19**:857-61.
27. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004; **50**:1762-8.
28. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:3145-52.

Estado protrombótico y síndrome metabólico

Pro-thrombotic state and metabolic syndrome

CLAUDIA LUCÍA SOSSA MELO • BUCARAMANGA

Resumen

La obesidad está acompañada por anomalías en la coagulación y en la fibrinólisis, la grasa visceral es un factor de riesgo cardiovascular importante. Es ahora reconocido que el adipocito tiene un papel activo en las manifestaciones características de la resistencia a la insulina, y se han identificado varias sustancias producidas por el adipocito tales como el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1), el cual es el más importante regulador de la fibrinólisis, y está elevado en los pacientes con síndrome metabólico, llevando a una disminución de la fibrinólisis y un aumento en la formación de trombina.

La función plaquetaria también está alterada, con incremento en la agregación de las plaquetas y en la generación de trombina.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el estado protrombótico puede promover el desarrollo de arteriosclerosis o participar en el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos, pero se ha considerado que esto es producto de la disfunción endotelial.

La trombosis que ocurre en la placa de ateroma es un elemento clave en determinar la severidad del síndrome, una hipótesis interesante es que la disrupción de la placa es común pero únicamente cuando el trombo es grande por un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes fisiológicos, hay un síndrome coronario agudo. (*Acta Med Colomb* 2005; **30**: 140-143)

Palabras claves: *grasa visceral, hiperreactividad plaquetaria, fibrinógeno, factor Von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1)*

Summary

Obesity is associated with coagulation and fibrinolytic disorders, and visceral fat is a significant cardiovascular risk factor. Adipocytes are now known to play an active role in the characteristic reactions of insulin resistance, and several substances produced by adipocytes have been identified, such as the plasminogen-acti-

vation inhibitor (PAI-1), which is the most important fibrinolysis regulator and is found to be elevated in patients with metabolic syndrome, leading to reduced fibrinolysis and increased thrombin formation.

Platelet function is also altered, with increased platelet aggregation and increased thrombin generation.

The exact mechanism by which the pro-thrombotic state promotes the development of atherosclerosis or contributes to the development of acute cardiovascular events is yet unknown, but it has been suggested that it may be the result of endothelial dysfunction.

The thrombosis that occurs in the atheromatous plaque is a key element in determining the severity of the disease. An interesting hypothesis suggests that plaque disruption is frequent, but it is only when there are large thrombi resulting from an imbalance between physiologic pro-coagulant and anti-coagulant factors that there is an acute coronary syndrome. (*Acta Med Colomb* 2005; **30**: 140-143)

Key words: *visceral fat, platelet hyper-reactivity, fibrinogen, von Willebrand factor, plasminogen-activation inhibitor (IAP-1).*

Introducción

El síndrome metabólico se caracteriza por un conjunto de anomalías como obesidad, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión, microalbuminuria, hígado graso, inflamación y un estado protrombótico.

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo: Profesora Asociada y Coordinadora de especialidades Médicoquirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia. Especialista en Medicina Interna y Hematología. Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas de la Clínica Carlos Ardila Lülle. Bucaramanga, Santander.

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

El alto riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con resistencia a la insulina o diabetes no es explicado completamente por los factores de riesgo convencionales como tabaquismo, hipertensión o hipercolesterolemia, por lo tanto hay un interés creciente en el papel de otras variables hemostáticas, fibrinolíticas e inflamatorias, las cuales han sido asociadas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

La obesidad está asociada con arteriosclerosis acelerada y con aumento en la incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Numerosas observaciones sugieren que esto es debido a la interrelación de los desórdenes metabólicos que frecuentemente acompañan el exceso de peso, los cuales promueven la progresión de las lesiones arterioscleróticas en individuos obesos.

La hipertensión arterial, la dislipidemia, la hiperreactividad plaquetaria, el aumento en los factores procoagulantes, la disminución de la fibrinólisis son una consecuencia del síndrome metabólico y hacen parte de los principales problemas en los pacientes obesos.

El mecanismo por el cual la obesidad conduce al desarrollo de desórdenes metabólicos y vasculares es el desarrollo de la resistencia a la insulina.

La disfunción endotelial es considerada como un elemento clave en el desarrollo de la arteriosclerosis y también ha sido estrechamente asociada con la resistencia a la insulina y la obesidad.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es definida como un pérdida parcial o completa del balance entre factores vasoconstrictores (endotelina y angiotensina II) y vasodilatadores [óxido nítrico (ON), prostaciclina], factores promotores e inhibidores del crecimiento, factores proaterogénicos y antiaterogénicos, y factores procoagulantes y anticoagulantes.

La disminución en la producción de ON desde la L-arginina por la sintetasa de ON es sobresaliente en la resistencia a la insulina y es un marcador en pacientes con diabetes. Nucleótidos cíclicos son los principales efectores de la antiagregación plaquetaria, la hiperreactividad plaquetaria puede ser atribuida en parte a la resistencia a estos agentes vasodilatadores.

Quizás el candidato más atractivo para producir un aumento de la aterogenicidad asociada con las anomalías en la coagulación y la fibrinólisis es la disfunción endotelial.

Hiperreactividad plaquetaria. Activación plaquetaria y el evento aterotrombótico

La función fisiológica de las plaquetas es realizar un coágulo en la zona de lesión dentro del vaso sanguíneo. En condiciones patológicas tales como la arteriosclerosis, la formación del trombo arterial puede limitar el flujo sanguíneo causando isquemia local y progresión de la arteriosclerosis (4)

La activación plaquetaria se inicia con la unión de la plaqueta a sustancias trombogénicas tales como colágeno,

trombina o componentes de la placa de ateroma. Las plaquetas tienen receptores de superficie que pueden unirse a glucoproteínas (GP) de adhesión; entre éstos se encuentra el complejo GPIIb/IX/V, que ayuda a la adhesión plaquetaria al unirse al factor de von Willebrand y al subendotelio en el sitio de la lesión. Estas interacciones plaqueta-endotelio son resistentes al estrés circulatorio impuesto por el flujo sanguíneo y favorecen la unión de la plaqueta a la superficie vascular en el sitio de la lesión endotelial.

Adicionalmente estas interacciones permiten la activación plaquetaria, la liberación de calcio y la fosforilación, que son críticos para regular la secreción de varias proteínas, las plaquetas cambian en forma debido a cambios complejos en el esqueleto y citoesqueleto de la membrana plaquetaria. Y experimentan la liberación de los gránulos y liberación del adenosín 5 fosfato (ADP), tromboxano A2 (TXA2), factor von Willebrand, fibronectina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (IAP-1), trombospondina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, beta-tromboglobulina, y factor 4 plaquetario.

El proceso de activación implica también a un número de receptores plaquetarios para agonistas como el TXA2 y el ADP, epinefrina, trombina colágeno y factor activador de las plaquetas, así como diferentes vías de señales de transducción que incluyen el metabolismo del fosfoinositol, la liberación y conversión del ácido araquidónico en TXA2 y la fosforilación de una serie de proteínas diana. El TXA2 produce vasoconstricción y aumento adicional de los procesos de activación plaquetaria.

El ADP se une a receptores purinérgicos plaquetarios y produce cambios en la conformación del receptor GPIIb/IIIa, sobre la superficie plaquetaria, que facilita su agregación.

La prostaciclina y el ON sintetizados por el endotelio normal inhiben la agregación de las plaquetas y producen relajación del músculo liso para promover el flujo sanguíneo normal.

Las plaquetas activadas expresan P-selectina en la superficie la cual media interacciones de las plaquetas con los leucocitos.

La actividad coagulante de la plaqueta resulta de la exposición de los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de las plaquetas y de las micropartículas plaquetarias, junto con la liberación y activación del factor V plaquetario, y quizás de la exposición de los receptores específicos para los factores de coagulación activados. Por lo tanto la formación del trombo plaquetario está acompañado por la activación de la cascada de la coagulación y la generación de trombina, la trombina a su vez estimula más agregación plaquetaria pero principalmente media la conversión de fibrinógeno a fibrina, y la formación final de un tapón hemostático o trombo.

La formación del trombo puede llevar a obstrucción del vaso sanguíneo dado que el trombo puede expandirse y llevar a una oclusión total del vaso dependiendo del balance

entre los factores que promueven y aquellos que se oponen a la trombosis.

Los factores que aumentan la progresión del trombo son: rupturas de las placas de aterosclerosis grandes, extrusión lipídica, estenosis vasculares críticas, flujo sanguíneo lento, niveles elevados de fibrinógeno, altos niveles de IAP-1 y plaquetas reactivas. Dentro de los factores que limitan la progresión del trombo se incluyen flujo sanguíneo local rápido, ruptura de placas pequeñas con cicatrización rápida, y aumento de la fibrinólisis.

Se han encontrado numerosas anomalías bioquímicas que se correlacionan con la hiperreactividad plaquetaria, principalmente disminución de la fluidez de la membrana de las plaquetas, lo cual puede ser reflejo de cambios en la composición lipídica de ésta. El metabolismo del ácido araquidónico está aumentado con un incremento en la producción del TXA₂ que puede contribuir a la sensibilidad plaquetaria. Un aumento en la movilización de calcio desde los depósitos intracelulares produce un aumento en el calcio intracelular y disminución de la fluidez de la membrana plaquetaria, adicionalmente hay alteraciones en la homeostasis del magnesio intracelular el cual está disminuido, con aumento en la adhesividad y agregabilidad plaquetaria. Las plaquetas de pacientes diabéticos producen menos ON y prostacilina.

En los pacientes con diabetes 1 y 2 hay un aumento de la población de plaquetas que expresan moléculas de adhesión dependientes de activación tales como GpIIb-IIIa, Gp 53 lisosomal, trombospondina, P. selectina. El aumento en la expresión de GpIIb-IIIa en las plaquetas es consistente con el aumento en la unión de las plaquetas al fibrinógeno y con el aumento en la agregabilidad vista en las plaquetas de pacientes con diabetes, finalmente las plaquetas pueden interactuar con constituyentes del plasma como LDLs glicosiladas, complejos inmunes o factor de von Willebrand generando mayor agregación o adhesión plaquetaria (5).

Papel de la coagulación y la fibrinólisis en el síndrome metabólico

La obesidad se asocia a un gran número de anomalías en la coagulación y en la fibrinólisis que inducen un estado protrombótico. El IAP-1 está aumentado en la obesidad y realiza un papel importante en la génesis de las anomalías vasculares.

El estado protrombótico, en el síndrome metabólico, está caracterizado por un aumento del inhibidor del IAP-1 y aumento en los niveles plasmáticos del fibrinógeno, siendo estos dos componentes los más relevantes como factores de riesgo para arteriosclerosis (1,7,9).

El IAP-1 es un factor protrombótico que inhibe la plasmina, evitando la degradación de los coágulos de fibrina; su principal función es promover la acumulación de fibrina en el sitio de la lesión del vaso sanguíneo; sin embargo, también está comprometido en la adhesión y migración celular, en la angiogénesis y la fibrosis, el IAP-1 es importante en la

remodelación tisular especialmente de la pared de los vasos sanguíneos con arteriosclerosis, y en el tejido adiposo. El IAP-1 es producido por el tejido adiposo, siendo la grasa visceral abdominal la más activa en la síntesis del IAP-1, mucho más que el tejido adiposo subcutáneo. Igualmente se ha encontrado sobreproducción del IAP-1 por el hígado graso de pacientes obesos (8).

Estudios en diferentes tipos de sujetos han mostrado una relación significativa entre la grasa visceral y el IAP-1, el cual es independiente de la insulina, sensibilidad a la insulina, triglicéridos, masa grasa total o edad (10).

Aunque tradicionalmente se ha considerado al tejido graso como un depósito de células pasivo, es ahora evidente que el adipocito tiene un papel en las manifestaciones características de la resistencia a la insulina. Se han identificado una variedad de sustancias bioactivas producidas por el adipocito además del IAP-1 como son: leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, renina y angiotensinógeno; a través de la acción de estas proteínas el adipocito tiene un papel protagónico en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la enfermedad vascular (2). El IAP-1 es también un reactante de fase aguda y una variedad de datos soportan la existencia de correulación local de la expresión del IAP-1 por el ambiente inflamatorio, principalmente por el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento beta, y por hormonas como la insulina y el cortisol.

El factor de necrosis tumoral alfa adicionalmente tiene efectos inflamatorios directos sobre el macrófago y las células endoteliales, lo cual promueve el desarrollo de arteriosclerosis.

Los niveles de IAP-1 aumentan con el incremento del grado de obesidad y predice eventos cardiovasculares y mortalidad.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación positiva entre la resistencia a la insulina y variables fibrinolíticas e inflamatorias. Las asociaciones más fuertes son con el IAP-1 y el activador del plasminógeno tisular (AP-t).

Se han encontrado asociaciones fuertes entre IAP-1 y diferentes componentes del síndrome metabólico, tales como obesidad visceral, presión sanguínea, insulina, proinsulina, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, ácidos grasos libres, siendo las asociaciones más fuertes las relacionadas con la insulina y los triglicéridos,

Así también se han encontrado en el síndrome metabólico relación positiva con los niveles elevados de fibrinógeno (especialmente en mujeres), niveles de los factores de coagulación vitamino K dependientes (factor VII, IX, X) y factor de von Willebrand. Sin embargo no se ha encontrado relación con marcadores de activación de la coagulación como dímero D.

Mertens y cols, encontraron un aumento del 40% en los niveles de fibrinógeno en obesos comparados con no obesos (10). En 2.722 hombres no diabéticos sin evidencia de enfermedad de base cardíaca coronaria o enfermedad cerebro-

vascular, se observaron asociaciones específicas entre la resistencia a la insulina y los niveles de proteína C reactiva, viscosidad, hematocrito, factor VII, VIII, IX, factor von Willebrand, AP-t, pero no con el fibrinógeno sugiriendo que la insulina por sí misma puede incrementar los niveles de estas variables (ejemplo: por inducir disfunción endotelial, con aumento de la síntesis y liberación de factor de von Willebrand y AP-1 y IAP-1). Sin embargo influencias específicas de los triglicéridos sobre viscosidad, factor VII, AP-t, de la obesidad sobre PCR, viscosidad, factor IX, AP-t y de la glucosa con viscosidad, factor VIII y AP-t también fueron observadas.

Diferentes mecanismos pueden explicar los niveles altos de fibrinógeno asociados con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina; primero el tejido adiposo produce interleukina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales pueden estimular la producción de PCR y fibrinógeno a nivel hepático, segundo, la obesidad visceral y la resistencia a la insulina están asociadas con aumento de los ácidos grasos libres los cuales también conllevan a aumento en los niveles de fibrinógeno.

No se ha encontrado una relación fuerte entre los niveles de factor de von Willebrand y síndrome metabólico y varios autores consideran que éste no puede ser visto como un verdadero componente del síndrome metabólico.

El fibrinógeno y el factor de von Willebrand pueden reflejar otro estado de la enfermedad asociada con el síndrome metabólico o sus complicaciones tales como inflamación o disfunción endotelial (10).

Manejo del estado protrombótico en el síndrome metabólico

No hay drogas disponibles que tengan como blanco el IAP-1 o el fibrinógeno, una alternativa de tratamiento es la terapia antiplaquetaria, por ejemplo bajas dosis de aspirina reducen los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. De acuerdo con las recomendaciones recientes bajas dosis de aspirina de 70 a 100 mg tienen una relación efectos secundarios/eficacia favorable en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular mayor o igual a 10% a 10 años.

Bloqueadores de los receptores ADP como la ticlopidina y el clopidrogel también pueden ser utilizados, principalmente en prevención secundaria.

A la fecha no hay indicación de manejo con drogas anticoagulantes como prevención primaria en pacientes con síndrome metabólico sin otra patología que lo indique.

Reducción de resistencia a la insulina por pérdida de peso con dieta y ejercicio, metformina o glitazonas disminuye los niveles de IAP-1 posiblemente debido a una alteración en el balance entre adipocitoquinas pro y anti-inflamatorias.

Incremento en el tiempo de actividad física está asociado con reducciones tanto de la PCR y IAP-1 como del fibrinógeno, viscosidad, factor VII, VIII, IX y factor de von Willebrand (3).

La metformina puede aumentar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y promover la fibrinólisis. Los niveles de IAP-1 y fibrinógeno pueden reducirse junto con los niveles de factor VII y factor XIII y hay evidencia *in vitro* que la metformina puede reducir la activación de la trombina y la polimerización de la fibrina, la metformina también reduce la agregación plaquetaria con disminución del factor 4 plaquetario y la beta tromboglobulina.

Las tiazolidinedionas mejoran la reactividad vascular por efectos dependientes e independientes del endotelio, y favorecen la trombólisis con reducción del IAP-1 y del fibrinógeno.

Entre los múltiples agentes antihipertensivos los inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y bloqueadores del receptor II de angiotensina (ARA II) han sido tentativamente implicados con un efecto fibrinolítico por reducir el IAP-1 y el AP-t.

Hay reportes que la expresión del IAP-1 y el AP-t se reduce con las estatinas, y también las estatinas reducen la migración de los monocitos y mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio.

El manejo del síndrome metabólico es complicado por las presentaciones altamente variables del síndrome, y terapias recientes tienden a reservarse para las consecuencias clínicas individuales más que para tratar el síndrome en forma global. No obstante además de sus principales efectos la mayoría de las terapias para el síndrome metabólico han mostrado ofrecer algún beneficio sobre la homeostasis ofreciendo un valor agregado al manejo global del síndrome metabólico y haciendo por lo tanto que algunas sean preferidas sobre otras y por tanto más atractivas sobre el balance protrombótico –antitrombótico.

Referencias

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; **109**:433-38.
2. Reaven GM, Scott EM, Grant PJ, Lowe GD, Rumley A, Wannamethee SG, Stratmann B, Tschoepe D, Blann A, Juhán-Vág I, Alessi MC, Bailey C. Hemostatic Abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; **3**:1074-85.
3. Lowe GDO, Rumley A et al. Hemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1076-8.
4. Stratmann B, Tschoepe D. Hemostatic abnormalities associated and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1078-80.
5. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes care* 2003; **26**:2181-2188.
6. Bailey C. Hemostatic abnormalities associated and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 1083-85.
7. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *American Heart Journal* 2005; **149**:33-45.
8. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2595-600.
9. Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and Long-Term Management of the Metabolic Syndrome. *Obesity Research* 2004; **12**:174S-80S.
10. Mertens I, Van Gaal L. Visceral Fat as a Determinant of Fibrinolysis and Hemostasis. *Semin Vasc Med* 2005; **5**:48-55.

Composición corporal y tratamiento nutricional del síndrome metabólico

Body composition and nutritional treatment in metabolic syndrome

JOHN JAIRO DUQUE OSSMAN • ARMENIA

Resumen

La determinación de la composición corporal y la determinación de la distribución de la grasa corporal es cada vez más importante en la valoración clínica del paciente con síndrome metabólico. De la exploración clínica, el perímetro de cintura (PC) es un parámetro de medida imprescindible por su relación, independiente del índice masa corporal (IMC), con el riesgo cardiovascular asociado a la obesidad y al síndrome metabólico.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, el PC no distingue entre exceso de grasa subcutánea y perivisceral. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la TAC o la RMN permite realizar medidas de superficie de grasa regional, la introducción de otras, como el DEXA (del inglés Dual Energy X-ray absorptiometry), permite una valoración del volumen de la grasa abdominal. Últimamente la BIA (análisis de impedancia bioeléctrica) segmentada octopolar (tanita BC418) determina la composición corporal del tronco y extremidades, pudiendo hacer seguimiento con las diferentes modalidades terapéuticas empleadas.

Tanto el aumento de área grasa como el volumen intraabdominal se correlacionan con diversos factores de riesgo asociados a la obesidad, incluso más que el pc, por lo que cada vez estas mediciones se realizan con más frecuencia en la práctica clínica. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 144-146*)

Palabras clave: *composición corporal, perímetro cintura, bioimpedancia eléctrica, grasa abdominal, resistencia a la insulina, grasa saturada, índice glucémico.*

Summary

Determining body composition and body fat distribution has become increasingly important in the clinical assessment of patients with metabolic syndrome. Among the clinical measurements, waist circumference is of crucial importance because of its relationship – regardless of the BMI – with the cardiovascular risk associated with obesity and metabolic syndrome. However, from the clinical point of view, waist circumference does not distinguish between excess subcutaneous or perivisceral fat. With the advent of new imaging techniques such as CT and MRI, it is now possible to measure regional fat surface, and the use of DEXA enables the assessment of abdominal fat volumes. More recently, segmental octopolar BIA (Tanita BC418) has allowed the determination of

limb and trunk body composition, thus permitting follow-up of the various therapeutic modalities used. Increases in abdominal fat area as well as in intra-abdominal volume correlate with different risk factors associated with obesity, even more so that waist circumference, hence the greater frequency of use of these measurements in the clinic. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 144-146*)

Key words: *body composition, waist circumference, BMI, CT, MRI, electrical bio-impedance, abdominal fat, cardiovascular risk factors, insulin resistance, saturated fat.*

Valoración de la composición corporal

La determinación de la distribución de la grasa corporal es cada vez más importante en la valoración clínica del paciente obeso.

De la exploración clínica, el perímetro (circunferencia) de cintura (PC), es un parámetro de medida imprescindible por su relación, independiente del IMC con el riesgo cardiovascular asociada a la obesidad y al síndrome metabólico.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, el PC no distingue entre el exceso de grasa subcutánea y perivisceral. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como el TAC o la RNM, permite realizar medidas de superficie de grasa regional; la introducción de otras como el DEXA, impedanciometría segmentada, impedancia bioeléctrica regional, permite una valoración del volumen de la grasa abdominal. Tanto el aumento del área grasa abdominal como el volumen de grasa intraabdominal se correlacionan positivamente con diversos factores de riesgo asociados a la obesidad, incluso más que el PC, por lo que cada vez estas mediciones se realizan con más frecuencia en la práctica clínica. En esta revisión se valora la utilidad de los distintos métodos de la distribución de la grasa corporal en pacientes obesos y con síndrome metabólico y su potencial uso clínico.

Dr. John Jairo Duque Ossman: Endocrinólogo. Armenia (Quindío).
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

1. Métodos antropométricos
 - Índice de masa corporal.
 - Medición de pliegues cutáneos.
 - Medición de circunferencias: índice cintura/cadera, perímetro de la cintura, índice cintura/muslo.
 - Diámetro sagital.
2. Métodos de imagen
 - Tomografía axial computarizada
 - Resonancia magnética nuclear
 - Absorciometría dual de rayos X
3. Métodos eléctricos
 - Conductancia eléctrica corporal total
 - Impedanciometría segmentada
 - Impedancia bioeléctrica regional

Como conclusión podemos decir que es cada vez más evidente la importancia de estimar la adiposidad visceral por ser este tipo de grasa el que se asocia con los factores de riesgo cardiovascular presentes en el individuo obeso; que cada vez existen técnicas más precisas y fiables para la determinación de la distribución regional de la grasa y que la elección de un tipo u otro de técnicas va a depender del objetivo de los estudios que vayamos a realizar y de la disponibilidad de cada centro.

En el paciente obeso hay que conocer el contenido de grasa corporal y el contenido graso regional. El uso de técnicas cada vez más precisas está permitiendo el conocimiento de la distribución de la grasa corporal, información que permite establecer cada vez una relación más estrecha de la distribución regional de la grasa y su relación con la salud y la enfermedad.

Las nuevas técnicas espectroscópicas como la RMN y la impedancia bioeléctrica abdominal, sirven también como técnicas de referencia para establecer su correlación clínica con las técnicas de uso habitual como la medida de pc.

Tratamiento nutricional en el síndrome metabólico

El tratamiento dietético del síndrome metabólico tiene como objetivos mejorar la sensibilidad a la insulina y corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas.

Aunque algunos de los nutrientes de la dieta pueden tener influencia en la sensibilidad a la insulina o sobre otros componentes del síndrome metabólico, los principales beneficios se obtienen con la pérdida de peso. En los sujetos obesos con resistencia a la insulina, una dieta con un elevado contenido en hidratos de carbono simples favorece la hipertrigliceridemia y una disminución de las concentraciones de colesterol – HDL. Una mayor ingesta de grasa saturada y ácidos grasos trans se asocia con una disminución en la acción de la insulina, mientras que lo contrario sucede cuando en la dieta predominan los ácidos

grasos monoinsaturados. La cantidad total de grasa puede influir en la sensibilidad de la insulina cuando excede de un umbral de 35-40% del total de la energía diaria.

Las dietas con un elevado contenido en hidratos de carbono y bajo en grasa inducen pérdidas de peso significativas y son el modelo que se ha propuesto para el tratamiento dietético de la obesidad y el síndrome metabólico. No obstante, las dietas ricas en hidratos de carbono con mayor carga glucémica se han asociado con una respuesta alterada de la glucosa, una disminución de la sensibilidad a la insulina e hipertrigliceridemia.

Recientemente, se ha descrito que las dietas con bajo contenido en hidratos de carbono son capaces de disminuir las concentraciones de triglicéridos e incrementar las de colesterol - HDL, así como de mejorar la sensibilidad a la insulina, pero no existe evidencia a largo plazo de que las dietas bajas en hidratos de carbono sean superiores a aquellas bajas en grasa, con restricción energética. Se han propuesto las siguientes recomendaciones nutricionales para el síndrome metabólico que incluye corregir una pérdida mínima de 5-10% del peso corporal, suficiente para inducir efectos clínicamente relevantes, además de asociar también una disminución en la ingesta de grasa saturada (< 7% de la energía) y de ácidos grasos trans (< 2% de la energía), así como un incremento en el aporte de los ácidos grasos monoinsaturados hasta 20-25% de la ingesta energética, siguiendo un patrón de alimentación estilo mediterráneo, de tal manera que la ingestión de la grasa total no necesite ser drásticamente reducida por debajo de 35-40% de la energía. Respecto a los hidratos de carbono, los azúcares simples deben comportar menos de 20% de la ingesta energética desaconsejándose la ingestión de bebidas azucaradas (refrescos y jugos azucarados). El predominio de alimentos con bajo índice glucémico ayudará a controlar la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de lípidos, así como de asegurar un aporte extra de fibra que confiera una mayor sensación de saciedad y una menor ingesta energética. La cantidad de ácidos grasos monoinsaturados junto a los hidratos de carbono debe aproximarse a 60-70% de las calorías totales de la dieta. La ingestión de proteínas debe aportar la cantidad suficiente para mantener la masa magra cuando se sigue una dieta hipocalórica. No hay datos disponibles a largo plazo sobre seguridad para recomendar dietas con un alto contenido en proteínas y bajo en hidratos de carbono (cetogénicas) para el tratamiento de la obesidad o el síndrome metabólico. La reducción de la ingestión de sal (< 6 g de cloruro sódico/día), limitar la cantidad de alcohol ingerida y otras medidas contempladas en las recomendaciones aportadas por el ATP III, contribuirán al manejo dietético del síndrome metabólico.

Bibliografía

1. Després JP, prud'home D. Estimation of deep abdominal adipose tissue from anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 471-7.

2. **Doll's Paccaud F.** Body mass index abdominal adiposity and blood pressures. *Int J Obes* 2002; **26**: 48-57.
3. **Jensen I Katmarzyk.** Body mass index, waist circumference and health risk. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2074-9.
4. **Plourde G.** The role of radiologic methods in assessing body composition and related metabolic parameters. *Nutr Rev* 1997; **55**: 289-96.
5. **Scharfetter H, Schlagert.** Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis. *Int J Obes* 1993; **17**: 187-96.
6. **Van der Rooy', Seidell JC.** Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes* 1993; **17**: 187-96.
7. **Martínez-Bellido MA.** Métodos de valoración de la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso.
8. **Nestel P.** Nutritional aspects in the causation and management of the metabolic syndrome.
9. **Pi-Sunyer.** Fx-glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 2905-85.
10. **Astrup A.** Atrins and other low carbohydrates diets. Hooax an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004; **364**: 897-9.
11. **Rubio MA - Ballesteros.** Tratamiento nutricional del síndrome metabólico. *Rev Esp Obesidad* 2005; **3**: 71-88.

Protección renal y microalbuminuria en el síndrome metabólico

Renal protection and microalbuminuria in metabolic syndrome

JOSÉ JAVIER ARANGO ÁLVAREZ • ARMENIA

Resumen

Desde las primeras descripciones de asociación entre diversas situaciones clínicas tales como: la diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, hasta las afirmaciones hechas por Reaven en 1988, quien sugirió que estas alteraciones eran parte de un mismo síndrome al que llamó síndrome X, hoy en día conocido como síndrome metabólico, han pasado varios años, que nos han enseñado a predecir eventos cardiovasculares; así como han aparecido nuevos componentes de diagnóstico como la microalbuminuria que sin duda alguna predice en forma certera la aparición de daño de órgano blanco, injuria vascular y mortalidad. Revisaremos a continuación los criterios diagnósticos vigentes del síndrome metabólico, la asociación entre los diferentes componentes así como la evidencia que demuestra su importancia en la predicción de eventos cardio-reno vasculares. (**Acta Med Colomb 2005; 30: 146-149**)

Palabras claves: *síndrome metabólico, microalbuminuria, factor de riesgo, enfermedad renal crónica.*

Summary

Several years have ensued since the early descriptions of the association between various clinical conditions such as diabetes mellitus, hypertension and dislipidemia, and Reaven's assertion in 1988 suggesting that all those disorders were part of one same syndrome which he called the X syndrome and which we now call metabolic syndrome. New knowledge has been developed that has helped us to predict cardiovascular events and there are new diagnostic elements such as microalbuminuria, which provides an accurate prediction of the onset of end-organ damage, vascular injury and death. The following is a review of the existing diag-

nostic criteria for metabolic syndrome, the association among the various components, as well as the evidence showing its importance in predicting cardio-renal vascular events. (**Acta Med Colomb 2005; 30: 146-149**)

Key words: *metabolic syndrome, microalbuminuria, risk factor, chronic renal disease*

Definición

El síndrome metabólico es definido por una constelación de factores de riesgo, que incluyen: intolerancia a la glucosa asociada a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, dislipidemia caracterizada por niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL)-colesterol y altos niveles de triglicéridos e hipertensión. La organización mundial de la salud (OMS) y el III panel de tratamiento del adulto (ATPIII) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), tiene desarrollado unos criterios clínicos para la definición del síndrome metabólico (Tablas 1 y 2) (1-3).

La concordancia entre los criterios de la ATP III y la OMS está comprobada con una prevalencia del 23% utilizando la definición de ATP III, comparada con 25.1%, utilizando los criterios de la OMS, en diferentes estudios (4). La escasa diferencia ha sido atribuible a la inclusión directa de personas con resistencia a la insulina, así como los diferentes criterios citados para obesidad en los criterios de la OMS (5).

Dr. José Javier Arango Álvarez: Medicina Interna, Nefrología, Pontificia Universidad Javeriana. Armenia (Quindío).

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

Usando los criterios de la OMS y el ATP III, la prevalencia ajustada del síndrome metabólico en los Estados Unidos es del 24% e incrementa al 44% en personas mayores de 60 años (10).

Definición de microalbuminuria

La velocidad normal de excreción de albúmina es menor de 30 mg/día; se considera que valores por arriba de 300 mcg/día representan una proteinuria franca. La microalbuminuria se define como valores persistentes de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día o índice de albúmina/creatinina de 30 a 300 mg/g de creatinina (12). Estos valores son menores que los detectados en las pruebas de proteínas en la orina con las tiras reactivas comunes, las cuales no resultan positivas, cuando se trata de microcantidades, hasta que la excreción de proteínas excede los 300 a 500 mg/día. (11)

Tabla 1. Criterios clínicos de síndrome metabólico por ATP III

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm. en hombres y 88 cm. en mujeres
Triglicéridos altos	= 150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	=130/85 mmHg
Hiperglicemia en ayunas	=110 mg/dL
<p>Nota: Se hace el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) cuando están presentes tres o más de los factores de riesgo que se describen. Modificado de Grundy SM, Brewes HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference, Circulation 2004; 109: 433-438</p>	

Tabla 2. Criterios clínicos de síndrome metabólico por OMS.

Factor de riesgo	Definición
Resistencia a la insulina Definida por uno de los siguientes criterios Hiperglicemia en ayunas Intolerancia a la glucosa	Diabetes mellitas Tipo 2
Más dos de los siguientes criterios Obesidad	Índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m ² y/o índice de cintura – cadera >0.90 en hombres y 0.85 para mujeres
Hipertensión	>140/>90 mmHg
Microalbuminuria	>20 mcg /min
Triglicéridos altos	>150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	<35 mg/dL en hombres, <39mg/dL mujeres
<p>Modificado de Grundy SM, Brewes HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome : Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference, Circulation 2004; 109: 433-438</p>	

Microalbuminuria como criterio diagnóstico de síndrome metabólico

La microalbuminuria es un criterio clínico para la definición de síndrome metabólico según la OMS (1, 3), esta incrementa en la medida que se presente hiperglicemia en ayunas (5-10%) o diabetes mellitus tipo 2 (25-40%) (6-8), más aún hasta un 7% de la población general puede presentar microalbuminuria como lo demostró el estudio Prevend, con una prevalencia de 16% en diabéticos, 11% en hipertensos y 6.6% de sujetos sin factor de riesgo claro (9, 20).

Microalbuminuria como predictor de riesgo

La microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, injuria vascular, daño renal y enfermedad cardiovascular, considerada un factor de riesgo independiente de morbimortalidad (25). Revisaremos a continuación en forma resumida los estudios que demuestran cómo predice riesgo de dichos eventos, que sustentan su inclusión como criterio diagnóstico de síndrome metabólico.

El estudio Nhanes III (National Health and Nutrition Examination Survey III), la prevalencia de microalbuminuria variaba con el tipo el factor de riesgo: 28.1% en pacientes diabéticos, 12.8% en pacientes no diabéticos con hipertensión, 4.8% en personas sin diabetes o hipertensión (26)

Viberty y colaboradores en 1982 reportaron que la microalbuminuria predecía la nefropatía clínica y las muertes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (13).

Mogansen y colaboradores en 1984 reportaron un incremento significativo en la mortalidad global y cardiovascular en los sujetos diabéticos tipo 2, quienes tenían microalbuminuria (14).

Dinneen y Gerstein confirmaron en un metaanálisis de 11 estudios longitudinales que incluyeron 2.138 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, con seguimiento a 6.4 años; aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 2 (6)

El Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) demostró aumento de la mortalidad y morbilidad (hospitalización por falla cardíaca, mortalidad cardiovascular en los pacientes con microalbuminuria en individuos diabéticos o no) (15).

El DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) demostró una disminución de la incidencia del 39% de microalbuminuria y así de nefropatía clínica, y eventos macrovasculares con un control estricto de la glicemia en diabetes tipo 1 (16).

Agrawal demostró en 11.343 pacientes hipertensos no diabéticos con microalbuminuria, una alta prevalencia de eventos cardiovasculares, comparados con la población sin microalbuminuria: enfermedad coronaria (31% vs. 22%); hipertrofia ventricular izquierda (24% vs. 14%); eventos cerebrovasculares (6% vs. 4%); enfermedad vascular periférica (6% vs 5%) (17).

The European Prospective Study en 2.085 pacientes hipertensos no diabéticos demostró aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria en los sujetos con microalbu-

minuria con un riesgo relativo de 2.3 (IC 1.3 – 3.9), independiente de edad, nivel de lípidos, índice de masa corporal, sexo, consumo de cigarrillo o tensión arterial (18).

Agewall, en el Risk Factor Intervention Study in Sweden demostró cómo la microalbuminuria es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular, en pacientes con diabetes e hipertensión, pero no en sujetos sin diabetes o hipertensión (19).

Hillge analizó 40.548 sujetos sanos, encontrando un aumento de la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular con un riesgo relativo de 1.29 (95% IC 1.18 a 1.40) y de 1.12 (95% IC 1.04 a 1.21) respectivamente en los individuos con microalbuminuria vs. normoalbuminuria (20). En un subanálisis del anterior estudio, Jacobien demostró diferencia de riesgo de mortalidad según el sexo, asociado a microalbuminuria, siendo mayor en los hombres que en las mujeres en todos los grupos de edad (21). Recientemente Geluk demostró en otro subgrupo del estudio Prevend, disminución de la mortalidad cardiovascular en los sujetos con microalbuminuria al ser tratados con estatinas (pravastatina) (22).

Klausen en 2004 planteó redefinir los niveles de microalbuminuria, luego de encontrar en 2.762 pacientes, incremento en la mortalidad cardiovascular asociada a niveles de albuminuria bajos (inferiores a los criterios actuales), independiente de edad, sexo, depuración de creatinina, tensión arterial, nivel de glicemia y lípidos (23).

Romundstad en 5.369 pacientes hipertensos, demostró aumento de la mortalidad global (no sólo cardiovascular) asociada a microalbuminuria con un riesgo relativo de 1.6 para hombres (95% IC 1.0 a 2.6) y de 1.5 para mujeres (95% IC 0.8 a 3.1) (24).

Posibles mecanismos de daño

La microalbuminuria ha sido identificada con daño cardiovascular a través de varias vías biológicas que incluyen:

1. Disfunción renal por alteración electroquímica de la barrera de filtración glomerular, aumento de la presión intraglomerular y alteración en la reabsorción tubular.

2. Aumento de la tensión arterial sistémica relacionada con hipertensión sistólica, aumento de la sensibilidad al cloruro de sodio, y disminución en los patrones circadianos normales de tensión arterial.
3. Aumento en los niveles de lípidos, obesidad central y resistencia a insulina como factores de riesgo que por sí solo causan injuria vascular, aterosclerosis y daño renal.
4. Incremento de mediadores inflamatorios como el factor de von Willebrand, trombosudulina, factor VII activado y proteína C reactiva.
5. Escape transvascular de albúmina que genera aterosclerosis y rigidez de la pared arterial (12, 37, 38).

Microalbuminuria como predictor de otros componentes de síndrome metabólico

La hiperlipidemia es una complicación del síndrome nefrótico (27), así como la proteinuria en rango no nefrótico incrementa los niveles de lípidos (28). Recientemente Shankar demostró cómo la albuminuria predice el aumento en el colesterol total y el colesterol LDL (29).

Liese encontró que la albuminuria predice en forma estadísticamente significativa obesidad central e hipertensión, con riesgo relativo de 3.3 y 4.0 respectivamente (33).

Rowley describió la asociación independiente de albuminuria con hipertensión (RR 6.39), diabetes (RR 3.49), y obesidad abdominal (RR 4.56) (34).

Síndrome metabólico y enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es un problema importante en los Estados Unidos, así como en los considerados países emergentes, de acuerdo con los datos del Nhanes III, 8.3 millones de norteamericanos (4.6%) mayores de 20 años, tienen enfermedad renal crónica (30). La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo mayor para enfermedad renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y muerte prematura (30, 31).

Chen, en un subestudio del Nhanes III, analizó la asociación entre el síndrome metabólico, enfermedad renal crónica

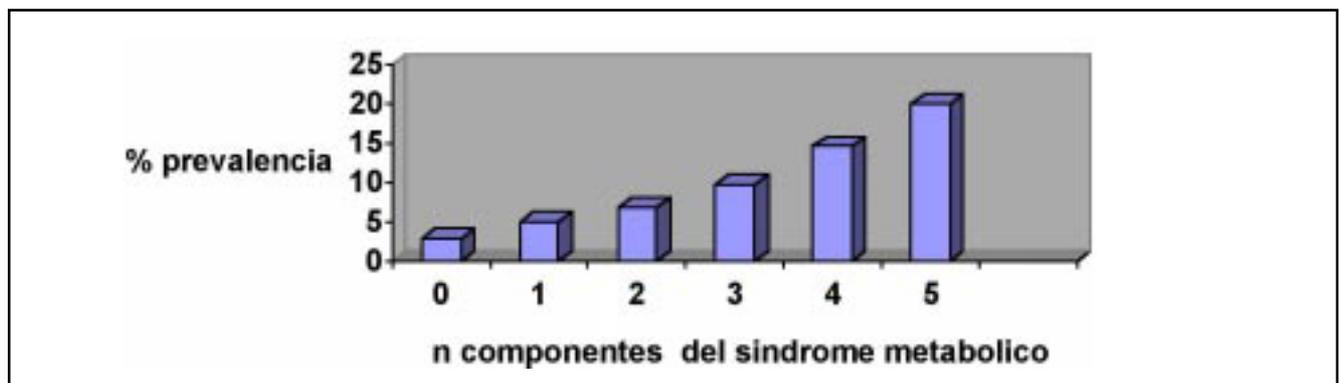


Figura 1. Prevalencia de enfermedad renal crónica y microalbuminuria por número de componentes del síndrome metabólico. (Modificado de Chen J, Muntner P, Hamm L, Jones D, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 167- 174).

ca y microalbuminuria, encontrando mayor índice de enfermedad renal crónica y microalbuminuria en los pacientes con síndrome metabólico comparado con los pacientes sin síndrome metabólico; con un riesgo relativo de 2.60 (95% IC 1.68 a 4.03), adicionalmente entre más componentes del síndrome metabólico, mayor riesgo relativo de enfermedad renal crónica (Figura 1) (32).

Tratamiento de la microalbuminuria con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA) ¿Disminuyen el riesgo?

La evidencia disponible al respecto sugiere las siguientes conclusiones:

1. Estudios comparativos con placebo sugieren un efecto independiente del control del factor de riesgo y disminución de la mortalidad.
2. Los IECA y BRA proporcionan una protección cardiovascular en la población de alto riesgo, con enfermedad cardiovascular o diabetes. Los BRA están asociados con una menor proporción de efectos secundarios
3. Los IECA presentan nefroprotección en diabetes tipo 1
4. Los IECA y BRA presentan nefroprotección y regresión de la microalbuminuria en diabetes mellitus tipo 2 (35).

Referencias

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association. *Circulation* 2004; **109**:433-38.
2. Rodríguez AL, Sánchez M, Martínez L. Síndrome Metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2002; **13**:238-52.
3. Tuttle KR. Renal Manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 861-64.
4. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; **26**: 575-81.
5. Rassman J, Gupta S. The metabolic syndrome modify root causes, treat risk factors. *JAAPA* 2005; **3**:30-6.
6. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1413-18.
7. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 167-74.
8. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; **16**:952-58.
9. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase?. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 10-13.
10. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005; **81**:358-66.
11. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; **5**:219-33.
12. Tagle R, Acevedo M, Vidt DG. Microalbuminuria: Is it a valid predictor of cardiovascular risk?. *Cleve Clin J Med* 2003; **70**:255-60.
13. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; **1**:1430-32.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality - onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; **310**:356-60.
15. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigator. *Diabetes Care* 2000; **23**:B35-9.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**:977-86.
17. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; **14**:223-28.
18. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; **35**:898-903.
19. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997; **80**:164-69.
20. Hillege H, Fidler V, Diercks G, van Gilst W, de Zeeuw D, van Veldhuisen D, et al. de Jong for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; **106**: 1776-82.
21. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Navis G, de Zeeuw D, de Jong P. PREVEND Study Group. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1330-5.
22. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL, Bakker SJ, de Jong PE, Zijlstra F, et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND intervention trial. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1314-20.
23. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; **110**:32-5.
24. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Circulation* 2003; **108**:2783-9.
25. Kopyt NP. Slowing progression along the renal disease continuum. *J Am Osteopath Assoc* 2005; **105**:207-15.
26. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; **61**:2165-75.
27. Warwick GL, Caslake MJ, Boulton-Jones JM, Dagen M, Packard CJ, Shepherd J. Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism* 1990; **39**:187-92.
28. Hirano T. Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; **56**: S22-4.
29. Shankar A, Klein R, Moss SE, Klein BE, Wong TY. The relationship between albuminuria and hypercholesterolemia. *J Nephrol* 2004; **17**: 658-65.
30. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-266.
31. U.S. Renal Data System. USRDS 2002 annual data Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.
32. Chen J, Muntner P, Hamm L, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 167-74.
33. Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Keil U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001; **15**:799-804.
34. Rowley KG, Iser DM, Best JD, O'Dea K, Leonard D, McDermott R. Albuminuria in Australian Aboriginal people: prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2000; **43**:1397-03.
35. Berl T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: the case for AT1 receptor antagonist. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:S71-6.
36. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C Reactive Protein, the Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**:391-7.
37. Kohara K, Tabara Y, Tachibana R, Nakura J, Miki T. Microalbuminuria and Arterial Stiffness in General Population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP) Study. *Hypertens Res* 2004; **27**:471-7.

Síndrome metabólico y riesgo de enfermedad cardiovascular

Metabolic syndrome, diabetes and heart failure

ALONSO MERCHÁN V. • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El síndrome metabólico (SM) es un conglomerado de factores de riesgo, todos ellos asociados con un componente principal causante que es la adiposidad visceral y que identifica a quien lo posee con un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). En los últimos años se ha enfatizado en este síndrome por la alta prevalencia progresiva de obesidad y DM-2 a nivel mundial. Múltiples clasificaciones se han propuesto, que dificultan homologar los estudios y resultados sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Recientemente la Federación Internacional de Diabetes ha propuesto una clasificación que se espera sea la aplicada a partir de la fecha en el mundo. Esta revisión enfatizará en el riesgo de ECV asociado al SM. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 150-154)

Palabras claves: *síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, glicemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa, obesidad visceral, perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol de alta densidad.*

Summary

Metabolic syndrome (MS) consists of a series of risk factors, all of them associated with visceral fat leading to a high risk of developing cardiovascular disease or type II diabetes mellitus. Emphasis has been made on this syndrome in recent years due to the increasingly high prevalence of obesity and type-II diabetes world wide. Multiple classifications have been proposed, making it difficult to standardize studies and outcomes regarding the risk of cardiovascular disease. The International Diabetes Federation has proposed recently a new classification which is expected to be implemented throughout the world. The purpose of this paper is to emphasize the risk of cardiovascular disease associated with metabolic syndrome. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 150-154)

Key words: *metabolic syndrome, cardiovascular disease, diabetes mellitus, abnormal fasting glycemia, glucose intolerance, visceral obesity, waist circumference, hypertriglyceridemia, high-density cholesterol*

Introducción

El Dr. Reaven en 1988 enfatizó con sus publicaciones, en el concepto de riesgo de ECV y diabetes en pacientes con el

Tabla 1. SM: definición de la Federación Internacional de Diabetes. Definición mundial para la práctica clínica (Propuesta para Sur y Centro América).

Obesidad central (perímetro abdominal: H \geq 90 ; M \geq 80 cm Más dos de las siguientes variables
• Triglicéridos \geq 150 mg/dL o en tratamiento hipolipemiente
• HDL-C < 40 (H) o < 50 (M) mg/dL o en tratamiento hipolipemiente
• PA \geq 130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
• Glicemia plasmática en ayunas \geq 100 mg/dL

llamado, hoy día, SM (1). Desde entonces, múltiples clasificaciones han propuesto diferentes variables y valores para los factores de riesgo que lo componen (2-4). La clasificación más usada en nuestro medio, por lo práctica, es la del Programa Nacional de los Estados Unidos sobre Educación en Colesterol, III Panel de Tratamiento para Adultos (NCEP-ATPIII) (4). En los países europeos predomina la clasificación EGIR (3) que es una modificación de la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2). La falta de unificación en la clasificación dificulta homogenizar los resultados sobre riesgo cardiovascular. Con las nuevas investigaciones sobre SM, principalmente en lo concerniente a adiposidad visceral y valores normales de glicemia, la Federación Internacional de Diabetes ha propuesto una definición, como propuesta para aplicar en la práctica clínica en forma universal y así facilitar las investigaciones (documentos aún no publicados en revistas) (Tabla 1).

Importante observar que el perímetro abdominal propuesto para Sur y Centro América son los anotados en la Tabla 1. En el 2003, en Colombia, se publicó como 88 cm. el perímetro abdominal que identifica riesgo cardiovascular (5).

Síndrome metabólico, riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular

El SM está asociado con un incremento del riesgo tanto para DM-2 (6,7), como para ECV (8-21), entendiéndose

Dr. Alonso Merchán V.: Bogotá, D.C.
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

con este término, al conjunto de patologías como el infarto de miocardio (IM), angina, evento cerebrovascular (ECV), enfermedad arterial periférica, revascularización y mortalidad por estas causas. Es difícil precisar el riesgo de ECV, secundaria al SM en forma universal, por la falta de unificación en la definición escogida en el estudio, las variables utilizadas, la variabilidad en el riesgo ajustado, la población analizada, el tipo de estudio (prospectivo, corte transversal, subestudio, etc.). La mayoría de resultados pertenecen a los tres últimos años. De manera resumida se analizarán los resultados de los siguientes estudios:

A. Se ha demostrado mayor porcentaje de obstrucción en las arterias coronarias en pacientes con SM (8) y este compromiso es directamente proporcional al número de componentes del SM (9).

B. Cuando se analiza **morbilidad** hay cinco estudios que analizan el riesgo relativo (RR) para eventos coronarios mayores (IM, angina, muerte súbita), ECV, enfermedad coronaria (IM, angina, revascularización, isquemia). La Figura 1 esquematiza los RR. En un subestudio del 4S y del AFCAPS/TexCAPS, de los pacientes con síndrome metabólico, a cinco años y utilizando la clasificación del NCEP-ATPIII, el RR en general fue de 1.5 para eventos coronarios mayores, IM fatal y no fatal o ECV, con intervalos de confianza que hacen significativos sus resultados (10).

Resultados similares utilizando la clasificación de la OMS, muestra el estudio Botnia en población finlandesa y Suiza (11). El RR para enfermedad coronaria (EC), IM, ECV encontrado fue de 3, 2.6 y 2.3 respectivamente en un seguimiento a siete años y todos con valor de p significativo. El RR para mortalidad cardiovascular fue de 1.8, igualmente significativo. En el estudio Nhanes III (12), el RR para IM o ECV aislados o para la asociación IM/ECV, es de aproximadamente dos, con IC95% significativos, utilizando la definición del NCEP. El alto riesgo de ECV en el diabético que además presenta SM, lo muestra el estudio *Verona Diabetes Complications* (13), que encuentra un RR significativo de 4.9 ($p=0.03$) con la asociación SM + DM. En mujeres, el Estudio Británico del Corazón y la Salud (14), demostró un RR (IC95%) de 1.53 (1.3-1.9) para enfermedad coronaria (IM, angina). Este riesgo fue similar utilizando la clasificación de la NCEP u OMS y para la glicemia > 100 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, triglicéridos (TG) > 150 mg/dL o cintura > 88 cm (Figura 1).

C. Cuando se analiza el RR para **mortalidad** de origen coronario, cardiovascular o total, secundaria al SM, hay cinco estudios que se resumen en la Figura 2. El estudio Decode (15) es un importante metaanálisis de 11 estudios de cohortes, prospectivos, de Europa (posiblemente el único metaanálisis a la fecha sobre SM), que aplicaron la clasificación modificada de la OMS (EGIR), con seguimiento a 8.8 años, y que incluyó 6.156 hombres y 5.356 mujeres. El grupo con SM, mostró un RR

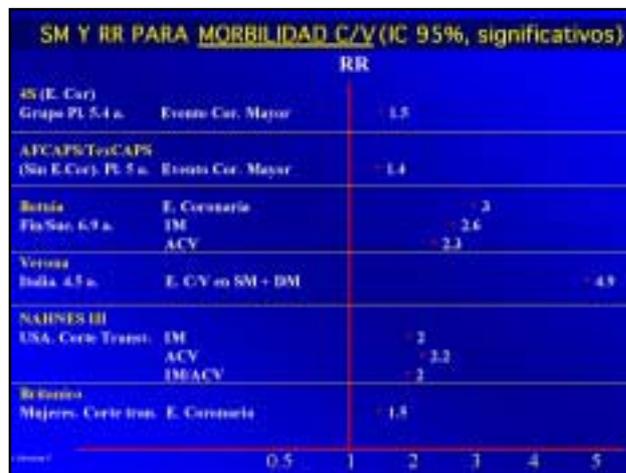


Figura 1. Síndrome metabólico y morbimorbilidad asociada.

(IC95%) para mortalidad total de 1.4 (1.2-1.8) para hombres y de 2.3 (1.6-3.2) para mujeres. Similar comportamiento se observó para mortalidad cardiovascular. Demuestra este estudio que el SM en mujeres tiene un riesgo mayor de mortalidad que en hombres. Datos similares del comportamiento del SM en mujeres lo aporta el Estudio del Corazón de San Antonio (Texas) (16), que incluyó un alto porcentaje de mexicanos. En este análisis el RR (IC95%) para mortalidad cardiovascular en mujeres con SM fue de 4.6 (2.4-9.2) y de 1.8 (1.1-2.9) para hombres, cuando se aplicó la clasificación del NCEP-ATPIII y menor el RR cuando se aplicó la clasificación de la OMS. Se dedujo de este análisis que la clasificación del NCEP-ATPIII es más predictiva y aplicable (16). El estudio prospectivo a 11 años de la Dra. Lakka HM, realizado en 1.209 hombres finlandeses (17), demostró en el grupo con SM un RR (IC 95%), del 3.8 (1.7-8.2) para mortalidad por enfermedad coronaria, un RR de 3.6 (1.2-6.4) para mortali-

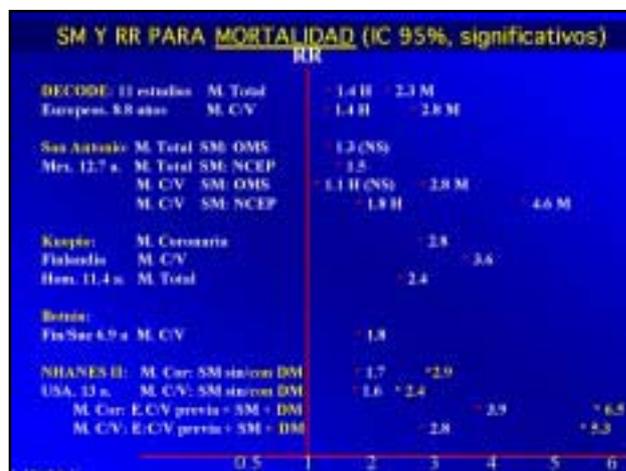


Figura 2. Síndrome metabólico y mortalidad.

dad por ECV y un RR de 2.43 (1.6-3.6) para mortalidad por todas las causas. En el estudio Botnia (11), el RR para mortalidad cardiovascular fue de 1.8, igualmente significativo. El estudio Nhanes II (18), analiza mortalidad y encuentra un RR (IC 95%) para mortalidad coronaria, cardiovascular y total de 1.7 (1.1-2.5), 1.6 (1.2-2.1), 1.2 (NS) respectivamente, en el grupo con SM y sin DM-2; pero al asociarse el SM a la DM-2, este RR es superior en todas las causas de mortalidad y si se asocia SM, DM-2 y ECV previa, el RR aumenta aún más y significativamente hasta seis para mortalidad por enfermedad coronaria y 5.3 para mortalidad cardiovascular. Este hallazgo enseña que el SM asociado a DM-2 o previa ECV es de peor pronóstico y que por lo tanto se debe ser más agresivo con las metas, por ejemplo LDL-c < 70 mg/dL (Figura 2).

- D. Aunque el riesgo de eventos cardiovasculares se ha asociado con la presencia del SM, también se ha demostrado que la glicemia anormal o la intolerancia a la glucosa, también tienen riesgo para ECV. Este riesgo lo demuestra un metaanálisis de 38 estudios prospectivos (19). Con niveles de glicemia en ayunas entre 97 y 130 mg/dL comparado con el nivel más bajo entre 66 y 90 mg/dL, el RR (IC 95%) para ECV es de 1.27 (1.13-1.43). Con valores de glicemia después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (poscarga) entre 150 y 194 comparado con 69 a 107 mg/dL, el RR (IC95%) para ECV fue de 1.27 (1.1-1.48) (19).
- E. El engrosamiento íntima-media de las arterias carótidas ha sido mostrado indirectamente como predictor de enfermedad coronaria como lo demuestra el estudio ARIC en personas con SM (20). Igualmente la obesidad abdominal se ha asociado con el diámetro de la luz coronaria (21).

Cálculo del riesgo de evento coronario a 10 años para el síndrome metabólico, de acuerdo con las tablas de Framingham

En forma práctica y aplicable, se puede extraer de los estudios sobre riesgo cardiovascular en el SM, las siguientes conclusiones:

- A. El RR de eventos coronarios (IM, angina, revascularización) es significativo entre 1.5 y 2 cuando se encuentra el SM en forma aislada, en personas mayores de 50 años y a 8-11 años.
- B. El RR para mortalidad por enfermedad coronaria se encuentra entre dos y tres ante la presencia de SM en forma aislada; sin embargo, el RR para mortalidad cardiovascular o coronaria puede estar entre cinco y seis respectivamente, cuando se asocia al SM, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular previa.

Hablar de riesgo relativo es útil, pero es más predecible y entendible para el médico o el paciente, referirse al riesgo de eventos coronarios (infarto del miocardio o muerte de origen coronario) a 10 años y expresar este riesgo con

valores menores a 10%, entre 10 y 20% o mayor a 20%. Si se utilizaran las tablas de Framingham para un paciente con SM aislado, es decir, que no se asocie el SM a DM o ECV previa (casos que por definición tienen un riesgo a 10 años mayor a 20%), es posible que el riesgo calculado sea menor a 10%. Esto se explica por no estar dentro de las variables para Framingham el perímetro abdominal o la obesidad, los triglicéridos y las alteraciones de la glicemia en rangos no diabéticos. De otra parte el riesgo de eventos coronarios en las tablas de Framingham van a la par con la edad del paciente y sólo con edades mayores de 50 años en hombres y 60 años en mujeres el riesgo de eventos coronarios empiezan a ser mayores a 10% (22). Por ello en hombres menores a 50 años y mujeres menores a 60 años, no fumadores y sin hipercolesterolemia severa, que tengan SM aislado, el riesgo a 10 años propuesto debe estar entre 10 y 20%, sin necesidad de aplicar las tablas, pues si se utilizaran, el riesgo sería menor a 10%. Recientemente se le ha dado importancia a la PCR-hs, para valorar riesgo cardiovascular en el SM (23-26).

Posibles explicaciones a la asociación SM y enfermedad cardiovascular

Son múltiples las teorías propuestas para explicar la ECV y DM-2 asociadas con el SM. Se sabe que cada uno de los componentes del SM es un factor de riesgo para ECV. Se ha implicado al adipocito visceral y a la resistencia a la insulina como los causantes, aunque para algunos es una manera simplista de explicar la situación. El adipocito visceral al liberar factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 (manifestando PCR-hs), PAI-1, resistina, adiponectina baja y altos niveles de ácidos grasos libres, predispone a la dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, "aterosclerosis", disfunción endotelial, resistencia a la insulina (disglucemia e hipertrigliceridemia) y estado protrombótico. Algunas de las revisiones sobre el tema se anexan en la bibliografía (27-31).

Tratamiento del síndrome metabólico

El tratamiento actual óptimo para disminuir las complicaciones del SM (ECV y DM-2), es con la intervención **multifactorial, simultánea y buscando metas**, de cada uno de los componentes del SM. La Tabla 2 resume las diferentes intervenciones que han mostrado primordialmente retardo en la aparición de DM-2 de novo (32-37). La regresión de casi todos los componentes del SM se ha logrado con cambios terapéuticos en estilo de vida (CTEV) (38) y con cirugía para obesidad (39). La disminución del riesgo de ECV en SM se ha demostrado con estatinas (40), fibratos (41) y con acarbosa (42), aunque la evidencia es derivada de estudios clínicos posteriores. Con acarbosa se ha demostrado reducción del riesgo de IM e hipertensión en obesos con intolerancia a la glucosa (ITG) (42). La recomendación fundamental es insistir en los CTEV (32, 33). Al momento no hay suficiente evidencia para reco-

Tabla 2. Terapias que retardan la aparición de DM-2 y eventos cardiovasculares en el "síndrome metabólico".

Intervención	Estudio	Fármacos
CTEV: Cambios terapéuticos en estilo de vida	FINISH DIABETES PREVENTION DIABETES PREVENTION PROGRAM (+)	
Pérdida de peso	XENDOS CIRUGÍA EN OBESIDAD (+)	Orlistat
Hipoglicemiantes/ Resistencia insulina	DIABETES PREVENTION PROGRAM (+) TRIPOD STOP - NIDDM (*) ROSI/PIOGLITAZONA	Metformina Trogitazona Acarbosa Rosi/Pioglitazona
Antihipertensivos	CAPP FACET HOPE LIFE CHARM VALUE	Captopril Fosinopril Ramipril Losartan Candesartan Valsartan
Hipolipemiantes	4S (+) VA-HIT (*)	Simvastatina Genfibrozil
(*) Reducen eventos cardiovasculares (+) Reducen componentes del SM		

mendar universalmente tiazolinedionas (35, 36), metformina (33, 38), acarbosa (34, 42) u orlistat (37) para retardar la DM-2 o para disminuir el riesgo de ECV, aunque su uso podría estar indicado en algunos casos y dependiente del criterio médico, principalmente en personas que no se adhieren a los CTEV. La aspirina debe estar en todos los pacientes, si no hay contraindicación. El clopidogrel es otra alternativa. Se esperan resultados clínicos con el uso de bloqueadores de receptores de cannabinoides CB1 (rimonabant), los cuales regulan los factores de riesgo asociados con el exceso de grasa visceral.

Conclusiones

El SM ha demostrado ser un riesgo para DM-2 y ECV. El riesgo para ECV es aún más alto cuando se asocia el SM a DM-2 y/o a ECV previa.

Con SM, al utilizar las tablas de Framingham, el riesgo de eventos coronarios a 10 años en personas mayores de 50 años no fumadoras, suele ser de 10-20%. Cuando se tiene más de 50 años, fumador e hipercolesterolémico severo es posible que este riesgo sea mayor a 20%. Por el contrario en menores de 50 años no fumadores pero con SM, el riesgo a 10 años calculado con las tablas, puede ser menor a 10%, caso en el cual se debe ignorar las tablas y predecir el riesgo entre 10 y 20%. Se debe insistir en la prevención de la aparición del SM mediante CTEV. En personas con SM, los CTEV son el pilar del tratamiento. Los fármacos como la metformina, tiazolinedionas, acarbosa y el orlistat, podrían ser útiles en algunas situaciones para prevenir o retardar la aparición de DM-2 o ECV, aunque su evidencia no está completamente aceptada. Las estatinas y los fibratos

han demostrado beneficio en SM y posiblemente el ácido nicotínico o estos hipolipemiantes asociados, son benéficos pero de acuerdo con el perfil lipídico en particular.

Bibliografía

1. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595-1607.
2. **Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation.** Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;**15**:539-553.
3. **EGIR.** European Group for Insulin Resistance. *Diabet Med* 1999;**16**:442.
4. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**:2486-2497.
5. **Perez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Morillo C, Lopez-Jaramillo P.** Utility of the waist circumference as screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;**10**:328-335.
6. **Hanson RL, Imperatore G, et al.** Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;**51**:3120-3127.
7. **Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA.** Metabolic Syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort. *Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-1077.
8. **Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, et al.** Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2003;**14**:207-212.
9. **Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, et al.** Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;**93**:159-164.
10. **Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al.** The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) and the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;**93**:136-141.
11. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen M-R, Groop L.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683-689.
12. **Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al.** Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the III National

- Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;**109**:42-46.
13. **Bonora E, Targher G, Formentini G, et al.** The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. *Diabet Med* 2004;**21**:52-58.
 14. **Lawlor S, Ebrahim, Smith GD.** The metabolic syndrome and coronary heart disease in older women: findings from the British Womens Heart and Health study. *Diabet Med* 2004;**21**:906-913.
 15. **Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al.** Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1066-1076.
 16. **Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP.** National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;**110**:1251-1257.
 17. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;**288**:2709-2716.
 18. **Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al.** Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in USA adults. *Circulation* 2004;**110**:1245-1250.
 19. **Levitan EB, Song Yiqing, Ford ES, et al.** Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? *Arch Intern Med* 2004;**164**:2147-2155.
 20. **McNeil AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al.** Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The Aric Study). *Am J Cardiol* 2004;**94**:1249-1254.
 21. **Silva FA, Lopez-Jaramillo P, Casas JP, et al.** Abdominal obesity is associated with coronary luminal diameter in patients with chest pain. *Diabetes and Metabolism* 2002;**29**:4sO.
 22. **Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, et al.** Identification of coronary heart disease risk. Is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1863-1874.
 23. **Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM.** Should PCR be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;**109**:2818-2825.
 24. **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al.** PCR, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003;**107**:391-397.
 25. **Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al.** PCR, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004;**110**:380-385.
 26. **Malik S, Wong ND, Franklin S, et al.** Cardiovascular disease in US patients with metabolic syndrome, diabetes and elevated PCR. *Diab Care* 2005;**28**:690-93
 27. **López-Jaramillo P, Siva S, Ramírez F, et al.** Síndrome metabólico: diagnóstico y tratamiento. *Acta Med Colomb* 2004;**29**:137-144.
 28. **Marquez-Salom G.** Obesidad e impacto cardiovascular. *Acta Med Colomb* 2004;**29**:144-149.
 29. **Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, et al.** Metabolic síndrome: definition, pathophysiology and mecanismos. *Am Heart J* 2005;**149**:33-45.
 30. **Rosenson RS.** New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2005;**30**:241-280.
 31. **Carr DB, Utzschneider KM, Hull RI, et al.** Intra-abdominal fat is a major determinant of the NCEP-ATPIII criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;**53**:2087-2094.
 32. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2001;**344**:1343-1350.
 33. **Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393-403.
 34. **Chiaison JL, Josse RG, Gomis R, et al.** The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;**359**:2072-2077.
 35. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.** Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic-women. *Diabetes* 2002;**51**:2796-2803.
 36. **Durbin RJ.** Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004;**6**:280-285.
 37. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al.** Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;**27**:155-161.
 38. **The diabetes Prevention Program Research Group.** Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005;**28**:888-894.
 39. **Lee W, Huang MT, Wang W, et al.** Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004;**139**:1088-1092.
 40. **Pyorala K, Ballantyne C, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004;**27**:1735-1740.
 41. **Robins SJ, Rubins HB, Faas FH.** (VA-HIT). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2003;**26**:1513-1517.
 42. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.** Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDDM trial. *JAMA* 2003;**290**:486-494.

Síndrome metabólico y falla cardiaca

Metabolic syndrome and heart failure

EFRAÍN ALONSO GÓMEZ LÓPEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Como resultado del aumento de la edad, el incremento de la población obesa y asociación al síndrome metabólico, la disminución de la actividad física en general, la incidencia y prevalencia global de la diabetes mellitus está creciendo en forma exagerada. Existen un sinnúmero de anomalías biofísicas y bioquímicas

del corazón en falla; en la diabetes, existen cambios dramáticos en el metabolismo energético, los cuales pueden contribuir a la depre-

Dr. Efraín Alonso Gómez López: Medicina Interna Cardiología, Diplomado en Diabetes Tipo 2 Universidad El Bosque, Jefe de Unidad de Cuidados Coronarios y Falla Cardiaca y Trasplantes, Fundación Abood Shaio. Bogotá, D.C.
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

sión en la función contráctil tanto en la falla cardíaca que sigue a un infarto agudo de miocardio, como en la cardiomiopatía diabética. Existen alteraciones en el metabolismo de la glucosa inducida por diabetes especialmente en el transporte de glucosa miocárdica, en la glicólisis y la oxidación de la glucosa, las cuales están todos disminuidos en el paciente diabético.

La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual incluye hipertensión, disfunción ventricular izquierda y falla cardíaca. Y la resistencia a la insulina es un componente fundamental del síndrome metabólico y la diabetes.

Los procesos de adaptación y mal adaptación de los miocitos en el paciente diabético

En estos últimos mal adaptación, tres fenómenos juegan un papel relevante en este proceso: 1) glucotoxicidad, 2) lipotoxicidad y 3) gluco-lipotoxicidad.

Existen otros factores relacionados con el desarrollo de falla cardíaca como lo es la cardiomiopatía diabética el cual requiere un reconocimiento temprano para un tratamiento temprano.

En el tratamiento de la falla cardíaca en el síndrome metabólico se siguen los lineamientos generales del manejo general de falla cardíaca con énfasis en los medicamentos que traen beneficio metabólico en estos pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 154-163*)

Palabras clave: *síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, falla cardíaca, metabolismo cardíaco, adaptación miocárdica y desadaptación miocárdica.*

Summary

As a result of aging, increased numbers of obese people and its association with metabolic syndrome, and the reduction in physical activity overall, the global incidence and prevalence of diabetes mellitus is growing at a very fast pace. There are many biophysical and biochemical abnormalities in the failing heart. In diabetes, there are dramatic changes in energy metabolism that may contribute to a reduction of the contractile function both in heart failure following acute myocardial infarction as well as in diabetic cardiomyopathy. Diabetes also induces alterations in glucose metabolism, especially in myocardial glucose transport, glycolysis and glucose oxidation, which are all present in low levels in diabetic patients.

Insulin resistance is an important risk factor for the development of cardiovascular disease, including hypertension, left-ventricular dysfunction and heart failure. Moreover, insulin resistance is a key component of metabolic syndrome and diabetes.

There are myocyte adaptive and maladaptive processes in diabetic patients. In maladaptive processes there are three factors that play a relevant role: glycototoxicity, lipotoxicity and gluco-lipotoxicity.

There are other factors associated with the development of heart failure such as diabetic cardiomyopathy, which requires early recognition and treatment.

The general management guidelines for heart failure are used for the treatment of heart failure associated with metabolic syndrome, emphasizing those medications that provide a metabolic benefit to patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 154-163*)

Tabla 1. Mecanismos bioquímicos depresores de función celular en el corazón en falla.

1.	Falta de energía
2.	Anormalidades de proteínas, membrana y otras estructuras responsables para:
a.	Acoplamiento excitación-contracción
b.	Contracción
c.	Relajación

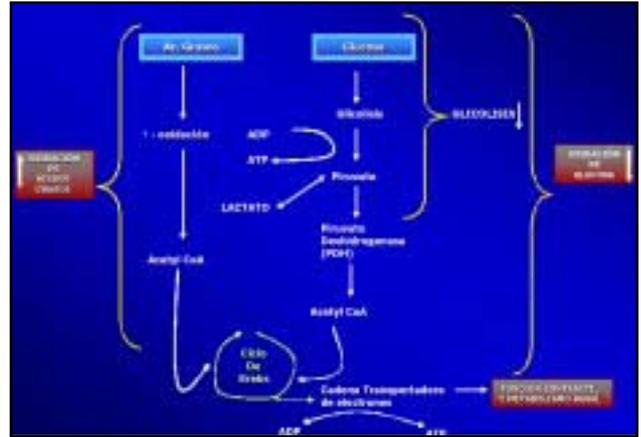


Figura 1. Efectos de la diabetes sobre el metabolismo energético del corazón.

Key words: *metabolic syndrome, type-2 diabetes mellitus, heart failure, cardiac metabolism, myocardial adaptation and maladaptation.*

Introducción

Como resultado del aumento de la edad, el incremento de la población obesa y la disminución de la actividad física en general, la incidencia y prevalencia global de la diabetes mellitus está creciendo en forma exagerada, este incremento muy seguramente, es debido a un incremento casi exclusivo de la obesidad asociada al síndrome metabólico, la cual representa más de 90% de todos los casos de la enfermedad.

La diabetes mellitus es considerada un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, y hasta el 80% de las muertes dentro de este grupo de riesgo, son debidas a enfermedad cardiovascular (1-3).

Aspectos epidemiológicos

Epidemiología de la diabetes mellitus

La Organización Mundial de la Salud ha proyectado, que la prevalencia de diabetes podría duplicarse en los próximos 22 años de una cantidad actual de aproximadamente 150 millones, a una población estimada a ser de 300 millones para el año 2025 (1).

Aspectos fisiopatológicos de la función miocárdica en la diabetes mellitus

Anormalidades biofísicas y bioquímicas del corazón en falla cardíaca

Alteraciones biofísicas y bioquímicas son importantes en el corazón en falla, pero la correlación entre estas alteraciones y la función de bomba, con estos cambios celulares son mucho menos claras. La eyección del corazón puede estar reducida por anomalías en los procesos moleculares responsables de la contracción, y el llenado ventricular puede estar alterado por defectos en el sistema de relajación del corazón. Sin embargo, estas anomalías inotrópicas y lusitrópicas tienen otras causas más importantes como lo son por ejemplo, los cambios en la arquitectura ventricular causados por la sobrecarga crónica, de los cuales, se describen dos mecanismos diferentes (Tabla 1), los cuales dañan el acoplamiento excitación-contracción, deprimen la contractilidad miocárdica y enlentecen la relajación en el corazón en falla.

Anormalidades metabólicas del corazón del diabético

En la diabetes, existen cambios dramáticos en el metabolismo energético, los cuales pueden contribuir a la depresión en la función contráctil tanto en la falla cardíaca que sigue a un infarto agudo de miocardio, como en la cardiomiopatía diabética.

Las cardiomiopatías en ausencia de enfermedad cardíaca isquémica, pueden ser mejoradas por la corrección de la hiperglicemia; se ha demostrado experimentalmente que cambios en el metabolismo energético pueden ser contribuyentes importantes de las cardiomiopatías (4).

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa inducidas por diabetes

El transporte de glucosa en el miocardio, la glicólisis y la oxidación de la glucosa están todos disminuidos en el paciente diabético (Figura 1).

Adicionalmente al metabolismo anormal de los ácidos grasos, la disminución en la captación de glucosa, podría ser el resultado de una disminución en la proteína total GLUT-4, y los niveles de RNA mensajero; acompañando la disminución en el transporte de glucosa hay una reducción en la frecuencia de glicólisis en los corazones de diabéticos (4). Esta disminución en la frecuencia de glicólisis está asociada con una acumulación intracelular de glucosa-6-fosfato, y una disminución en la relación fructuosa-1-6-di fosfato/fructuosa-6-fosfato; la frecuencia de oxidación de la glucosa está también marcadamente reducida en los corazones de los diabéticos; esto es, debido a una marcada disminución de la actividad de la fosfodiesterasa (PDH) y por tanto la frecuencia de oxidación de la glucosa está limitada. Niveles de ácidos grasos libres circulantes elevados y la oxidación de ácidos grasos en el miocardio, son los principales factores responsables para la disminución de la actividad de la fosfodiesterasa miocárdica en pacientes diabéticos (4).

Resistencia a la insulina causa y/o consecuencia de falla cardíaca

La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, que

incluye hipertensión, disfunción ventricular izquierda y falla cardíaca. Contrariamente, la falla cardíaca causa resistencia a la insulina, está asociada con riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (5). Al igual que el desarrollo de enfermedad cardiovascular, debido al daño de la señalización de insulina, resistencia a la insulina en los pacientes con falla cardíaca probablemente es multifactorial. Posibles mecanismos por los cuales la falla cardíaca causa resistencia a la insulina, incluyen la sobreactividad simpática, la pérdida de masa del músculo esquelético, el estilo de vida sedentario, disfunción endotelial con flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos reducido, y un potencial efecto ocasionado por el incremento de las citoquinas circulantes tales como el factor de necrosis tumoral alfa; se forma así, un círculo vicioso en el cual la falla cardíaca y la resistencia a la insulina empeoran uno al otro; si este círculo vicioso, no es roto por el tratamiento de la falla cardíaca, o frenando la resistencia a la insulina, cualquiera de ellas por aparte o en combinación, podrían llevar a las funciones del corazón y los órganos terminales a progresar a un mayor deterioro; sin embargo, esta hipótesis necesita investigación adicional (5).

Las alteraciones en el flujo metabólico dentro de la célula crean señales esenciales para la adaptación del corazón a situaciones tales como la diabetes, por ejemplo; la traslocación del GLUT-4 a la superficie de la célula en respuesta a la insulina ocurre en segundos; se ha demostrado también, que incrementos o disminuciones en la carga de trabajo, cambian los flujos metabólicos en segundos (6), de tal forma que los cambios en los metabolitos son suficientemente rápidos para permitirle a ellos actuar como moléculas de señalización; muchos de estos cambios agudos en el flujo metabólico se cree que tienen la misma cascada de señales de transducción, las cuales están envueltas en la adaptación del corazón a los cambios en su medio ambiente; la fosfatidil-inositol-III-kinasa, el calcio y la protein kinasa C (PKC), todas tienen un importante papel en la adaptación cardíaca, y en regular el metabolismo cardíaco. OKHAS Señalizaciones metabólicas, de tal forma, aportan una nueva dimensión al concepto preexistente de la adaptación cardíaca (Figura 2).

En los procesos de adaptación y mal adaptación del corazón, varios estímulos pueden resultar en una rápida alteración en el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa dentro de los cardiomiocitos, produciendo una variedad de metabolitos.

Estos metabolitos luego actúan como moléculas de señalización esenciales para los procesos de adaptación. Sin embargo, si la intensidad de los estímulos es muy grande, o múltiples estímulos actúan simultáneamente, por ejemplo, sobrecarga de presión, más diabetes, la acumulación patológica de metabolitos, resulta en una mal adaptación metabólica, que conlleva a procesos de iniciación de apoptosis, activación crónica de protein kinasa C (PKC), bloqueo del cambio de sustrato energético dentro del miocito,



Figura 2. Adaptación metabólica del corazón.

generación de especies de oxígeno reactivas y la consecuente disfunción contráctil (6).

Adaptación metabólica del corazón en diabéticos

En esta revisión (6) se ofrece la hipótesis, que la adaptación metabólica del corazón en los diabéticos, en el caso de diabetes tipo 1, se caracteriza por hipoinsulinemia, hiperglicemia e hiperlipidemia, en cambio en la diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina) por hiper-insulinemia inicial, hiperglicemia e hiperlipemia.

La elevación de ácidos grasos no esterificados en la diabetes, resulta en activación del PPAR- α ; esta activación induce la expresión de genes regulados por PPAR- α , tales como FAT, mCPTI, etc. La inducción de genes metabolizadores de ácidos grasos, en combinación con la disponibilidad aumentada de los mismos, está asociada con la



Figura 3. Maladaptación metabólica del corazón.

utilización aumentada de ácidos grasos por el corazón en diabéticos; niveles incrementados de acetil-coenzima A intramitocondrial (debido a un incremento de ácidos grasos y utilización de cetonas corporales), a través de la inducción de la PDK-4, inhibe en forma severa, la oxidación del piruvato; el desacoplamiento de la glicólisis y la oxidación del piruvato lleva a una acumulación de intermediarios glicolíticos especialmente en la fase de hiperglicemia, lo cual resulta en una activación de factores de transcripción, sensores de glucosa y subsiguiente adaptación transcripcional; de tal forma que el metabolismo no se comporta como un observador cuando se hace la expresión genética en el corazón.

Mal adaptación metabólica

Como se observa en la Figura 3, los procesos de mal adaptación metabólica en el corazón, se aprecian en este modelo hipotético que incluye tres grandes mecanismos:

1. Lipotoxicidad.
2. Glucotoxicidad.
3. Glucolipotoxicidad.

Lipotoxicidad

Se expone la hipótesis de que el corazón en su medio ambiente metabólico, eventualmente puede seguir a disfunción contráctil, y se propone la siguiente explicación como secuencia de eventos. Cuando la diabetes progresa, la disponibilidad excesiva de lípidos, y ácidos grasos, así como también su captación, podría exceder la frecuencia de su uso por el corazón, esto resulta en acumulación de lípidos dentro del cardiomiocito. Se ha demostrado previamente, que la progresión de la diabetes está asociada con una disminución dramática en la expresión del PPAR- α ; esto se ha visto que está dado por mecanismos no conocidos; de tal forma que la exposición continuada a altos niveles de ácidos grasos, acompañada por una actividad limitada de PPAR- α , podría acelerar la acumulación de lípidos dentro de células, tales como el cardiomiocito, un fenómeno denominado lipotoxicidad. Esta acumulación que resulta dentro de la célula, incrementa los niveles de ceramide, los cuales pueden inducir a acumulación de especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico inducido y apoptosis, y por consiguiente disfunción cardíaca. Se ha demostrado experimentalmente, que el tratamiento de ratas con tiazolidinedionas específicamente troglitazona, logró reducir la hiperlipidemia, se disminuyeron los depósitos de lípidos intracelulares, los niveles de ceramide, y se redujo la incidencia de apoptosis y la función contráctil fue normalizada (6); la lipotoxicidad, podría ocurrir independientemente de los niveles de ceramide. Otros mecanismos adicionales, por los cuales los depósitos de lípidos podrían estar involucrados en la disfunción contráctil, incluyen la activación crónica de proteinkinasa-C especialmente beta 2 la cual causa cardiomiopatía.

Glucotoxicidad

Así como la acumulación de lípidos intracelulares es deletérea, la acumulación excesiva de metabolitos de la glucosa está asociada con varias patologías, la excesiva toma de glucosa, se conoce que induce resistencia a la insulina en múltiples órganos, incluyendo músculo esquelético, hígado y tejido adiposo; consistentemente con la resistencia a la insulina inducida por glucosa, tanto en corazones hipertrofiados, y en corazones de diabéticos, éstos poseen una sensibilidad a la insulina disminuida (6). Una hipótesis reciente de la resistencia a la insulina inducida por glucosa, está dada por el flujo incrementado a través de la vía de la hexosamina, la cual resulta en un incremento importante de la glicosilación ligada al oxígeno de proteínas específicas envueltas en señales de traducción de la insulina, tales como los receptores para el sustrato de la insulina.

La hiperglicemia crónica está asociada con producto final es de glicosilación avanzada, y generación de especies de oxígeno reactivas; excesiva generación de radicales libres puede afectar la homeostasis de los canales de iones calcio, la función mitocondrial, la activación de los factores de transcripción de DNA e iniciar los procesos de apoptosis.

Glucolipototoxicidad

Se propone la mezcla de la glucolipototoxicidad del miocito cardíaco, como una extensión de la lipotoxicidad, en el cual tanto la glucosa, como la disponibilidad de ácidos grasos libres se presentan en el medio ambiente diabético. Como se ha mencionado anteriormente, la glucosa parece regular a la baja, la expresión de genes metabolizadores de ácidos grasos a través de la represión del PPAR- α , así como la activación del SP-1. Si esta inhibición inducida por glucosa, del metabolismo de ácidos grasos ocurre en un medio ambiente en el cual los ácidos grasos, están en exceso, el depósito de los lípidos dentro de los cardiomiocitos podría estar acelerado; esto resultaría entonces en disfunción cardíaca. Tal fenómeno si es realmente probado debería ser llamado glucolipototoxicidad (6).

Etiología de la falla cardíaca en pacientes diabéticos

1. Cardiomiopatía diabética
2. Hipertensión
3. Isquemia miocárdica
 - a. Enfermedad de arteria coronaria
 - b. Posible microangiopatía diabética
 - c. Posible disfunción endotelial.
4. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático.
 - a. Remodelación cardíaca.
 - b. Incrementada utilización de ácidos grasos libres.
 - c. Inducción de programas de genes fetales.

Factores de riesgo para falla cardíaca en diabetes

La alta prevalencia, y la significativa morbilidad, la mortalidad de la falla cardíaca, demanda una temprana identificación de los factores de riesgo, los signos clínicos para un diagnóstico temprano, y una intervención terapéutica temprana. En pacientes con diabetes, la identificación de los factores de riesgo para disfunción ventricular miocárdica subclínica, podría ser muy importante; definitivamente, los más prominentes factores de riesgo para falla cardíaca tanto en diabéticos como en individuos no diabéticos incluyen:

1. Infarto de miocardio previo (especialmente IAM anterior con onda Q).
2. Angina de pecho
3. Hipertensión arterial
4. Enfermedad valvular
5. Edad avanzada
6. Mayor duración de la diabetes
7. Uso de insulina
8. Aumento del índice de masa corporal
9. Riesgo macro y microvascular asociado con diabetes tipo 2, los cuales están asociados fuertemente con incremento de la presión arterial.

Cardiomiopatía diabética

En las últimas dos décadas la incidencia de diabetes tipo 2 y falla cardíaca congestiva ha sido epidemiológicamente muy importante, dado el importante incremento de ambas condiciones tanto en los países industrializados como en los países en desarrollo. Los pacientes con diabetes son caracterizados por un incremento en la probabilidad de falla cardíaca, reflejando la contribución de la diabetes a la enfermedad cardíaca coronaria y su importante asociación con hipertensión.

En los últimos años estudios de autopsia, epidemiológicos, clínicos y en animales, han propuesto la presencia de una enfermedad cardíaca diabética, como una entidad distinta a la cardiomiopatía que se puede asociar a las condiciones comórbidas que acompañan a la diabetes (10).

También es claro, que la existencia de la enfermedad cardíaca diabética o cardiomiopatía diabética como tal, se aplica a enfermedad miocárdica en pacientes diabéticos no relacionada a hipertensión, enfermedad coronaria o cualquier otra causa conocida de enfermedad cardíaca, y esto por lo tanto se convierte en algo muy controversial.

Evidencia para la cardiomiopatía diabética

Existen datos experimentales, patológicos y epidemiológicos que han demostrado que la diabetes mellitus tiene cambios funcionales y estructurales, independientes de los que tenga relación con hipertensión, enfermedad coronaria, etc.

Estos cambios están relacionados fundamentalmente con:

1. Disfunción diastólica en pacientes diabéticos.
2. Disfunción sistólica.
3. Cambios estructurales en diabetes.

Factores asociados a la cardiomiopatía diabética

El desarrollo de la cardiomiopatía diabética, probablemente está ligada a múltiples factores, estos múltiples factores incluyen:

1. Alteraciones metabólicas
2. Fibrosis miocárdica
3. Enfermedad de pequeños vasos
4. Disfunción autonómica
5. Resistencia a la insulina

Alteraciones metabólicas

De los disturbios metabólicos importantes que contribuyen a la cardiomiopatía diabética encontramos los siguientes:

- a. Alteración en el aporte y utilización de sustratos.
- b. Metabolismos de ácidos grasos libres.
- c. Anormalidades en la regulación de la homeostasis del calcio

Tratamiento de la falla cardiaca en pacientes diabéticos

Las causas fundamentales de la falla cardiaca son similares en diabéticos y en pacientes no diabéticos. Las medidas en términos generales desde el punto de vista no farmacológico también son similares, exceptuando los puntos de enfoque que se dirigirían al control estricto de la glicemia y el mayor control o mayor exigencia en las metas de control de los otros factores de riesgo relacionados con enfermedad coronaria; en pacientes diabéticos desde el punto de vista de medidas no farmacológicas, se recomienda aplicar las medidas dadas por las guías del American Heart Association y el American College que corresponden a las guías aceptadas para el tratamiento de falla cardíaca (7).

Con relación al punto fundamental que tiene que ver con el control glicémico, se ha visto que este control puede beneficiar el metabolismo y la función en los pacientes diabéticos con falla cardíaca por disminución de la oxidación de los ácidos grasos libres miocárdicos, y por un incremento en la utilización de la glucosa. En pacientes con falla cardiaca, el dicloroacetato estimula la piruvato deshidrogenasa, la enzima fundamental que conecta la glicólisis con el ciclo de Krebs; las consecuencias clínicas de esta desviación en la utilización del sustrato metabólico fueron sugeridas por el estudio Digami (11). Un grupo de pacientes diabéticos que tuvieron un infarto agudo de miocardio, recibieron infusión de insulina intravenosa seguida por múltiples inyecciones de insulina subcutánea diarias. El riesgo de mortalidad en estos pacientes que sostuvieron un primer infarto de miocardio y no tuvieron historia previa de falla cardiaca, fue disminuido; aunque los ácidos grasos libres no fueron medidos, pudo haber existido una desviación en la utilización del sustrato miocárdico de los ácidos grasos libres hacia la glucosa; se ha creído que el incremento de los niveles de ácidos grasos libres deprime la contractilidad miocárdica e incrementa el consumo de oxígeno

miocárdico sin un incremento concomitante en el trabajo cardiaco (12, 13).

Un mejor control glicémico mejora la función miocárdica en falla cardiaca por reducción de los ácidos grasos libres en suero y triglicéridos tisulares. En las ratas diabéticas tipo Zucker, la dilatación cardiaca, la contractilidad alterada y la incrementada fibrosis resultan de una sobrecarga de triglicéridos del miocardio. La sobrecarga de triglicéridos ocurre debido a una subexpresión de las enzimas oxidativas de los ácidos grasos libres, por su factor de transcripción, PPAR- α ; niveles de Ceramida (un mediador del apoptosis), se encuentran aumentados. La tiazolidinediona troglitazona demostró que reduce los triglicéridos miocárdicos y los niveles de ceramide, reversando la pérdida apoptótica de miocitos cardiacos y previniendo la degradación de la función cardiaca en ratas obesas (14).

El potencial del control glicémico en la mejoría de los resultados del paciente diabético con falla cardiaca nunca ha sido completamente examinado. Sin embargo, basados en observaciones fisiopatológicas, epidemiológicas y clínicas, el agresivo control glicémico podría ser considerado como parte de un manejo comprensivo para la falla cardiaca en pacientes diabéticos. Adicionalmente a las medidas anteriores, es muy importante el manejo de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 y existe una extensa revisión en la cual se demuestra el impacto especialmente en la disminución del riesgo cardiovascular como uno de los principales factores en la disminución de la falla cardiaca (15).

Diuréticos

Los diuréticos son comúnmente utilizados en falla cardiaca para reducir el volumen y evitar la sobrecarga del mismo.

Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la glucosa y los diuréticos de ASA pueden llevar a una hipocalcemia en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, el uso de diuréticos es mandatorio cuando se trata edema y congestión pulmonar en pacientes con falla cardiaca.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II clara y convincentemente han demostrado que reducen la morbimortalidad asociada con disfunción ventricular izquierda. En el estudio Consensus (8) enalapril redujo la mortalidad por un 30% en pacientes con severa falla cardiaca congestiva; y en los estudios SOLVD, enalapril fue asociado con reducción en la mortalidad y el entrecimiento en la progresión de disfunción ventricular izquierda (9). Sin embargo, estos estudios no fueron lo suficientemente grandes para demostrar si los inhibidores de la ECA podrían influenciar la morbilidad y la mortalidad asociada con diabetes y falla cardiaca.

Varios estudios más recientes han tratado de resolver esta inquietud y han demostrado que los inhibidores de la ECA son definitivamente efectivos en los pacientes diabéticos (17, 18); el GISSI-3 fue un estudio grande diseñado a determinar si el lisinopril, un inhibidor de la ECA, debería reducir la mortalidad cuando es iniciado dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas de un infarto agudo del miocardio (17); el efecto benéfico de la inhibición ECA fue confinado a la población diabética, en la cual lisinopril redujo la mortalidad a seis semanas por casi el 30% comparado con placebo. En el subgrupo de diabéticos, lisinopril no afectó significativamente la mortalidad a seis semanas comparado con placebo (5.6% versus 5.9%). A pesar del gran efecto en la mortalidad en el subgrupo de diabéticos, lisinopril no tuvo efecto en la incidencia de falla cardíaca u otros signos de disfunción ventricular izquierda.

En el estudio Trace (18) pacientes con un infarto agudo de miocardio confirmado y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor o igual al 35%), quienes se presentaron dos a seis días después del infarto de miocardio, fueron aleatorizados a recibir un inhibidor de la ECA (trandolapril) comparado contra placebo. Todas las causas de mortalidad para los pacientes tratados con placebo fue más alta en el grupo de pacientes diabéticos (61%) que en el grupo de pacientes no diabéticos (39%), durante el seguimiento promedio de 26 meses. En los pacientes diabéticos tratados con trandolapril, la mortalidad se redujo a 45% ($P=0.01$), y en los pacientes no diabéticos la mortalidad se redujo a 33% ($P=0.02$). En el grupo de diabéticos, trandolapril redujo la frecuencia de progresión a severa falla cardíaca por un 62% ($P < 0.001$), un efecto benéfico como éste no fue visto en estos pacientes sin diabetes. De gran importancia para la población diabética son los resultados del estudio HOPE, el cual sugiere que los inhibidores de la ECA podrían prevenir la falla cardíaca en pacientes diabéticos. El estudio HOPE fue diseñado a determinar si el inhibidor de la ECA ramipril (10 mg/día) podría prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con una historia de enfermedad coronaria o al menos un factor de riesgo adicional (ejemplo, hipertensión arterial, colesterol de baja densidad elevado). Un total de 3.577 pacientes diabéticos con una edad promedio de 65.4 años fueron ingresados en el estudio, y más de dos tercios tenían una historia de enfermedad cardiovascular, pero ninguno tenía falla cardíaca al inicio del estudio. Durante los 4.5 años del estudio no sólo el ramipril redujo el punto final combinado preespecificado (infarto de miocardio, ACV o muerte cardiovascular) por 25% ($P=0.004$) comparado con placebo, sino que también redujo la incidencia de falla cardíaca por un 20% ($P=0.019$). Sin embargo, la proporción de pacientes requiriendo hospitalización por falla cardíaca no fue afectada por ramipril.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona por bloquear los receptores tipo I de la angiotensina II. En dos grandes estudios con pacientes con falla cardíaca crónica, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II han demostrado que son equivalentes a los inhibidores de la ECA en prevenir morbilidad y mortalidad asociada con falla cardíaca (19, 20). En el estudio Val-HeFT, el valsartan adicionado al tratamiento convencional (el cual debería incluir un inhibidor de la ECA) redujo significativamente el punto final primario de muerte o morbilidad por falla cardíaca por un 13.2% ($P=0.009$) comparado contra placebo (20). Sin embargo, este efecto benéfico fue muy pequeño (cerca del 5%) y no fue estadísticamente significativo en la corte de diabéticos.

El estudio de valsartan en infarto agudo de miocardio (Valiant) comparó captopril a valsartan y a la combinación de captopril más valsartan en 13.703 pacientes con infarto agudo de miocardio complicados por clínica o signos radiológicos de falla cardíaca. Para ambos el subgrupo de diabéticos y la población del estudio total, valsartan fue equivalente a captopril y a la combinación con captopril en la prevención del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o falla cardíaca (21); dos estudios recientes de losartan sugieren que esta clase de medicamentos farmacológicos (bloqueadores de los receptores de la angiotensina II), podrían prevenir la falla cardíaca en diabetes tipo 2. En el estudio Renaal (22) los pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía y no historia de falla cardíaca fueron aleatorizados a recibir losartan o placebo, adicionalmente a la terapia antihipertensiva convencional; en adición al enlentecimiento de la progresión de falla renal sobre los cuatro años de seguimiento del estudio, la incidencia de falla cardíaca se redujo por un 32% en el grupo de losartan ($P=0.005$). En otro estudio, el estudio Life, en donde 1.195 pacientes diabéticos con hipertensión, y signos de hipertrofia ventricular izquierda, fueron aleatorizados a losartan o atenolol, como el agente antihipertensivo primario, y fueron seguidos por un promedio de 4.7 años (23), no sólo la incidencia del punto combinado primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV fue reducido por losartan, sino también las hospitalizaciones por falla cardíaca se redujeron por un 41% ($P=0.0013$). Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II son muy bien tolerados y tienen un excelente perfil de seguridad. A diferencia de los inhibidores de la ECA, la incidencia de éstos no es tan alta comparada contra placebo, y el angioedema se ha reportado muy rara vez. Sin embargo, a pesar de estas ventajas de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, hasta que mayores resultados de estudios clínicos claramente demuestren superioridad o equivalencia a los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II debe-

rían ser reservados para estos pacientes, quienes son incapaces de tolerar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.

Betabloqueadores

Eficacia de los betabloqueadores en falla cardiaca en diabéticos

En la subpoblación de 307 pacientes con diabetes y falla cardiaca en el estudio US Carvedilol Trial, donde todos los pacientes estaban recibiendo terapia concomitante con digoxina, diuréticos y un inhibidor de la ECA, la mortalidad total fue reducida por un 59% (10 versus 4%), y el efecto del betabloqueo en todas las causas de mortalidad fue similar en el grupo de diabéticos y en los 1096 sujetos no diabéticos (24). Los hallazgos favorables con Carvedilol llevaron a la terminación del estudio antes de completar el tiempo total del mismo (11).

En el estudio Merith-HF, donde el betabloqueador fue el metoprolol de larga acción (metoprolol succinato), los pacientes sin diabetes estuvieron mejor que los pacientes con diabetes, aunque ambas poblaciones tuvieron resultados significativamente mejores con betabloqueadores que con placebo. Los resultados del estudio Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial, en pacientes con severa falla cardiaca (clase funcional III y IV), demostraron el beneficio significativo en pacientes con falla cardiaca severa y confirma el hecho de que el betabloqueo con carvedilol en este caso, se debería utilizar en pacientes con falla cardiaca severa, incluidos pacientes con diabetes (25). Durante un seguimiento de 10.4 meses, el tratamiento con

carvedilol en 589 pacientes con diabetes mostró una disminución significativa (35%) en todas las causas de mortalidad, la cual no fue diferente significativamente de la reducción de la mortalidad en los 1.700 pacientes no diabéticos; adicionalmente en los pacientes diabéticos no hubo empeoramiento de la hiperglicemia o la función renal y la incidencia de hipoglicemia fue muy baja (26).

Jones y asociados (27) siguieron un grupo de 2.723 pacientes por tres años, estos pacientes tenían diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria confirmada (un infarto de miocardio entre seis meses y cinco años antes de la entrada al estudio o angina de pecho estable durante los dos años precedentes); aunque los pacientes recibieron betabloqueadores, fueron más probables a tener hipertensión arterial que aquellos que no tomaban betabloqueadores (52% versus 38%, P menor de 0.05), en ambos la mortalidad total y la mortalidad cardiaca estuvo significativamente reducida por los betabloqueadores. La mortalidad a tres años fue del 8.4% en sujetos no tratados con un betabloqueador y de 4.9% en estos tratados con un betabloqueador (P< 0.005). Cuando el efecto de los betabloqueadores en pacientes diabéticos con enfermedad cardiaca coronaria descritos por Jones y colaboradores fue analizado de acuerdo con la clase funcional de la asociación de New York, el efecto benéfico en la mortalidad fue vista en estos pacientes desde clase funcional I a clase funcional III.

El carvedilol podría ser uno de los betabloqueadores preferidos para los pacientes diabéticos después de un infarto agudo de miocardio o con falla cardiaca, debido a su efecto favorable en la sensibilidad a la insulina, y el perfil de lípidos plasmáticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (16, 28-31).

A pesar de la creciente evidencia con relación a la eficacia y seguridad en los pacientes diabéticos con el uso de betabloqueadores, estos continúan siendo prescritos en forma muy baja a pesar de no tener contraindicaciones. En un estudio reciente de casos y controles para evaluar la práctica de prescripción después de un infarto agudo de miocardio por primera vez y el uso de betabloqueadores, se encontró una falla en la prescripción de éstos a pesar de no existir contraindicaciones, esta falta de prescripción fue el doble más común en pacientes diabéticos que en los pacientes no diabéticos (30).

Prevención de la falla cardíaca en pacientes diabéticos

La prevención de la falla cardiaca en pacientes diabéticos, especialmente debería iniciar por buscar medidas terapéuticas ya sea farmacológicas o no farmacológicas, que permitan de alguna forma prevenir o retardar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (32). Existe también clara demostración y soporte científico de reducción en la incidencia de diabetes tipo 2, con intervenciones en el estilo de vida o intervenciones farmacológicas con metformina y

Tabla 2. Terapias establecidas que reducen diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico (Curr Opin Cardiol 2004; 19: 48).

Variable	Intervención	Estudio	Agente	
Síndrome metabólico	Cambios en estilo de vida	Finish diabetes prevention Diabetes prevention Program		
	Pérdida de peso	XENDOS	Orlistat	
	Terapia hipoglicémica	UKPDS 33 TRIPOD	Metformina Troglitazona	
	IECAS	CAPP HOPE FACET	Captopril Ramipril Fosinopril	
	BRA-II	Life Charm	Losartan Candesartan	
	Estatinas	Health Professional's Follow Up Study		
	Ejercicio			
	Antiplaquetarias	Múltiples estudios CAPRIE	Aspirina Clopidogrel	
	B-BLOQUEADORES	Múltiples estudios		
	IECAS	HOPE	Ramipril	
Diabetes tipo 2	BRA - II	LIFE	Losartán	
	ESTATINAS	CARE 48-HPS CARDS	Pravastina Simvastatina Atorvastatina	
	FIBRATOS	VA - HIT	Gemfibrozil	
	NIACINA	Coronary Drug Project	Niacin	
	Evento cardiovascular			

muy especialmente en los pacientes quienes tienen alteración de la tolerancia a la glucosa (33-36).

Las intervenciones farmacológicas desde el mismo momento de la aparición del síndrome metabólico, la cual es una condición fisiopatológica comúnmente encontrada en países en vía de desarrollo y en países desarrollados, nos permite evaluar un sinnúmero de acercamientos terapéuticos que nos permitirían disminuir la incidencia en un acercamiento multifactorial, de estos factores de riesgo y facilitar o retardar el inicio de diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares entre los individuos con síndrome metabólico y diabetes (37). En la Tabla 2 se mencionan las terapias que potencialmente reducen la incidencia de diabetes y eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico.

Los tratamientos que ayudan a la prevención de la falla cardíaca en diabéticos incluyen varios:

1. Control glicémico.
2. Control de la tensión arterial.
3. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
4. Tratamiento específico para la diabetes.
5. Terapias concomitantes de las condiciones comórbidas metabólicas asociadas como hiperlipidemia.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El efecto renoprotector de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II en nefropatía diabética, han sido bien conocidos, adicionalmente los efectos de esta clase de drogas terapéuticas más allá de la reducción de la presión arterial, como la prevención de falla cardíaca en sujetos diabéticos, también ha sido examinado. El estudio Renaal y el estudio IDNT, en sujetos con diabetes tipo 2, hipertensión arterial y nefropatía que venían recibiendo un bloqueador de los receptores de la angiotensina II, losartan o irbersartan respectivamente, tuvieron menor probabilidad de ser hospitalizados por falla cardíaca en comparación con los pacientes con una reducción de la presión arterial equivalente con agentes que no bloqueaban el sistema renina-angiotensina-aldosterona (15, 39).

El UKPDS comparó captopril y atenolol en el desarrollo de falla cardíaca, y reportó que la incidencia de falla cardíaca (seguida después de un infarto agudo de miocardio) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Adicionalmente el componente observacional del estudio también sugirió que los efectos de ambos agentes fueron más allá de lo esperado de la reducción de la presión arterial sola, concluyendo que podría existir un efecto organoprotector adicional de los inhibidores de la ECA y los betabloqueadores, por encima de aquellos que están asociados con la disminución de la presión arterial *per se* (38, 40).

Estos resultados favoreciendo los betabloqueadores, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II,

contrastan con los resultados del estudio LIFE, en el cual los pacientes diabéticos con hipertensión y cambios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda fueron aleatorizados a recibir losartan o atenolol, y a pesar de similar disminución de la presión arterial, la terapia con losartan estuvo asociada con una significativa reducción del riesgo relativo del 41% en las hospitalizaciones por falla cardíaca (41).

Uso de las estatinas en la prevención de falla cardíaca

Un análisis posterior del *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) demostró una reducción significativa del 21% en el desarrollo de subsiguiente falla cardíaca en pacientes con función ventricular presumidamente normal al momento de la entrada dentro de estudio de pacientes quienes venían recibiendo simvastatina para prevención secundaria (42).

Referencias

1. King H, Auberty RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025; Prevalence, Numerical Estimates, and Projections. *Diabetes Care* 1998; **21**:1414-1431
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of Diabetes Burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001; **24**:1936-1940.
3. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987; **36**:523-534.
4. Lopeschuk GD. Metabolic Abnormalities in the diabetic heart. *Heart Failure Review* 2002; **7**:149-159.
5. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetics: Part I General concepts. *Circulation* 2002; **105**:1727-1733.
6. Young ME, McNulty P, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetics: Part II potential mechanism. *Circulation* 2002; **105**:1861-1887.
7. Jesup ML, Noble RJ, Packer M, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American college of cardiology/American heart association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 2101-2113.
8. The CONSENSUS trial study group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study . (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; **316**:1429 - 1435.
9. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 14A - 19A.
10. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. 1974 Diabetic Cardiomyopathy. *JAMA* 1974; **229**:1749-1754.
11. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized Trial of Insulin-Glucose Infusion Followed by Subcutaneous Insulin Treatment in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction. (DIGAMI Study): Effects on Mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 57-65.
12. Malmberg K. Prospective Randomised Study of Intensive Insulin Treatment on Long Term Survival After Acute Myocardial Infarction in Patients with Diabetes Mellitus: DIGAMI(Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; **314**:1512-1515.
13. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Effect of Insulin Treatment on Cause-Specific one-year Mortality and Morbidity in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: DIGAMI (Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Eur Heart J* 1996; **17**:1337-1344.
14. Zhon YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart Disease in Obese Rats: Implication For Human Obesity. *Proc Natl. A Cod Sci USA* 2000; **97**: 1784-1789.
15. Cusi K. Cardiovascular Risk Management in type 3 Diabetes: From Clinical Trial to Clinical Practice. *The Endocrinologist* 2001; **11**:474-490.
16. Nesto RW. Pharmacological Treatment and Prevention of Heart Failure in the Diabetic Patient. *Rev Cardiovasc Med* 2004; **5**: 1-8.
17. Zonetti G, Lakini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE- inhibitor

- Lisinopril on Mortality in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: Data from GISSI-3 Study. *Circulation* 1997;**96**:4239-4245.
18. **Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Looben L, et al.** Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Trondolopin on Mortality and Morbidity in Diabetic Patients with Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. TRACE Study Group. *J AM Coll Cardiol* 1999; **34**: 83-89.
 19. **Pitt B, Poole-Wilson PA, Sepal R, et al.** Effect of Loserton Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symtomatic Heart-Failure: Randomized Trial- The Loserton Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; **355**: 1582-1587.
 20. **Cohn JN, Tagnoni G.** A Randomized Trial of the Angiotensin Receptor blockers VALSARTAN in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; **345**:1667-1675.
 21. **Pfeffer MD, McMurney JJ, Velasquez EJ, et al.** For the VALsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigator. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893-1906.
 22. **Brenner BM, Cooper ME, Dizeeuw D, et al.** Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861-869.
 23. **Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al.** Risk of New-onset Diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertens* 2002;**20**:1879-1886.
 24. **Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al.** The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1349-1355.
 25. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.** Effect of Carvedilol on Survival in Serene Chronic Heart Failure. *N.Engl J Med* 2001;**344**:1651-1658.
 26. **Mohagi P.** Should Physicians Avoid the Use of Beta-Blockers in Patient with Heart Failure who have Diabetes? Results of COPERNICUS Study. *Circulation* 2001; **104** (Suppl):754.
 27. **Jones M, Reicher Reiss H, Boyko V, et al.** Usefulness of Beta-Blockers therapy in patients with non-insuline dependen Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BiP) Study Group. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 1273-1277.
 28. **Guiugliano D, Acampore R, Marfelle R, et al.** Metabolic and Cardiovascular Effects of Carvedilol and Atenolol in non-insuline dependent Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 955-959.
 29. **Bell DS.** Treatment of Heart Failure in Patients with Diabetes: Clinical Update. *Ethn Dis* 2002; **12**: s1-s8.
 30. **Younis N, Burnham P, Patwele A, et al.** Beta-Blocks prescribing differences in patients with and without Diabetes following a first Myocardial Infarction. *Diabet Med* 2001;**18**: 159-161.
 31. EXPERT Consensus Document on a-adrenergic Receptor Blockers- The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Task Force Members. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1341-1362.
 32. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease. Prevention or Delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**: S47-S54.
 33. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with Lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**:393-403.
 34. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.** Prevention of Type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance for the Finnish Diabetes Prevention Study Group
 35. Center for Disease Control and Prevention primary Prevention Working Group.Primary prevention of type 2 diabetes Mellitus by lifestyle intervention: Implications for Health Policy. *Ann Int Med* 2004;**140**:951-957.
 36. **Eyre H, Robertson RM, Kahn R.** Preventing Cancer, cardiovascular Disease and Diabetes. A common agenda for the American Cancer Association, Diabetes Association, and The American Heart Association. On BEHALF of the ACS/ADA/AHA collaborative writing committee. *Diabetes Care* 2004;**27**:1812-1824.
 37. **Rosenson RS, Reasners CH. A.** 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.
 38. **Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al,** Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes UKPDS 36: Prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:412-419..
 39. **Berl J, Hunsicker LG, Lewis JB, et al.** Cardiovascular outcomes in the Irbesartan diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt Nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;**138**:542-549.
 40. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of Atenolol and Captopril in reducing Risk of Macrovascular and Microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS-39. *BMJ* 1998;**317**:713-720.
 41. **Lindholm LH, Ibsen H, Dahllof B, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension Study (LIFE):A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002;**359**:1004-1010.
 42. **Kjekshus J, Pedersen TR, Olson AG, et al.** The Effects of Simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249-254.

Obesidad y síndrome metabólico

Obesity and metabolic syndrome

CARLOS OLIMPO MENDIVIL • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que se asocian a la resistencia a la insulina. El tejido adiposo, como órgano endocrino activo, produce varios mediadores que afectan directa e indirectamente la sensibilidad a la insulina en varios tejidos. En la presente revisión se examinan los mecanismos fisiológicos de la acción insulínica, y la forma como se pueden ver afectados por la acción de varias hormonas de origen adipocitario, incluyendo leptina, factor

de necrosis tumoral alfa y adiponectina. (*Acta Med Colomb* 2005; **30**: 163-167)

Palabras clave: *síndrome metabólico, adipocito, leptina, adiponectina, hipertensión.*

Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.: Profesor Adjunto e Investigador, División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

Summary

Metabolic syndrome comprises a series of alterations associated with insulin resistance. The adipose tissue, as an active endocrine organ, produces several mediators that act both directly and indirectly on insulin sensitivity in several tissues. This paper is designed to review the physiological mechanisms of insulin activity and the way in which they may be affected by the action of several hormones originating in the adipose tissue, including leptin, tumor necrosis factor alpha and adiponectin. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 163-167)

Key words: *metabolic syndrome, adipocyte, leptin, adiponectin, hypertension.*

Introducción

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones presentes en diferentes sistemas orgánicos, pero asociadas todas a un mismo fenómeno fisiopatológico: la resistencia a la insulina.

Se define resistencia a la insulina como una respuesta tisular inferior a la esperada, en presencia de concentraciones normales o supranormales de insulina. Por supuesto, la resistencia a la insulina puede darse en todos los tejidos blanco de la insulina; sin embargo, los actores más importantes en la génesis del síndrome metabólico son: tejido adiposo, músculo esquelético, hígado, páncreas y cerebro.

Para aproximarnos a la compleja interrelación entre estos órganos y así comprender la relación entre obesidad y síndrome metabólico, tocaremos los siguientes puntos:

1. Adiposidad y componentes clave del síndrome metabólico:
 - Adiposidad y tensión arterial
 - Adiposidad y lípidos séricos
 - Adiposidad y metabolismo de carbohidratos
2. ¿Cómo actúa la insulina?
3. ¿Cómo puede la adiposidad afectar la acción de la insulina?

Adiposidad y componentes clave del síndrome metabólico

Adiposidad y tensión arterial

A nivel poblacional, existe una relación directa y lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, tanto en hombres como en mujeres (1). Algunos de los posibles nexos que explican la asociación entre peso corporal y tensión arterial están dados a través de la resistencia a la insulina: el incremento en la adiposidad se acompaña de mayor secreción de hormonas que promueven la resistencia a la insulina (que se revisarán más adelante), y la resistencia a la insulina ocasiona elevación de la tensión arterial por:

- Menor efecto vasodilatador de la insulina (2).
- Retención de agua y sodio, como consecuencia de la hiperinsulinemia. Al parecer a pesar de la resistencia a

la insulina en otros tejidos, los efectos renales de la hormona están preservados (3).

- La resistencia a la insulina se acompaña de disfunción endotelial, lo que ocasiona una menor biodisponibilidad de óxido nítrico y por tanto un tono vasoconstrictor (4).
- Las neuronas del tallo cerebral que regulan el tono simpático eferente hacia las arteriolas (principal determinante de la resistencia vascular periférica), son inhibidas por neuronas cuyos somas están en el hipotálamo y que a diferencia de las otras neuronas, poseen unan captación adaptativa de glucosa, estimulada por la insulina. Cuando hay resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, las neuronas hipotalámicas captan más glucosa, y eso hace que disminuya la actividad inhibitoria hacia las neuronas del tallo cerebral. El efecto final es que se incrementa la actividad simpática por desinhibición de las neuronas simpáticas del tallo cerebral (5).

Adiposidad y lípidos séricos

Es bien conocido que el sobrepeso se asocia a niveles elevados de triglicéridos (TG) y niveles disminuidos de colesterol de HDL en sangre (6). Al parecer el nexo se encuentra en la resistencia a la insulina:

- El individuo con cierta predisposición genética y expuesto a un estilo de vida que lo favorece, gana peso y adiposidad.
- Los adipocitos se hacen más grandes y resistentes a la insulina, liberando además mediadores locales que inducen resistencia a la insulina en otras células.
- La acción insulínica en varios tejidos disminuye.
- Como consecuencia de la falta de acción insulínica, la lipoproteinlipasa (LPL-1), presente en el endotelio y encargada de hidrolizar los TG de las VLDL y los quilomicrones, pierde actividad.
- Los TG del plasma no son degradados ni almacenados en tejido adiposo sino que siguen circulando de ahí la hipertrigliceridemia.
- La hipertrigliceridemia activa excesivamente a la PTEC (proteína de transferencia de ésteres de colesterol), que transfiere colesterol de las HDL - LDL a las VLDL -quilomicrones, y transfiere TG de las VLDL -quilomicrones a las LDL - HDL.
- El sobrepeso ha conducido a que las lipoproteínas ricas en TG ahora sean ricas en colesterol, y las lipoproteínas ricas en colesterol, ahora sean ricas en TG.
- Debido a la acción de la lipasa hepática, las LDL y HDL pierden los TG que habían recibido.
- Las HDL son ahora más pobres en colesterol; de ahí el cHDL bajo.
- Las LDL son más pequeñas y proporcionalmente más ricas en proteína; de ahí las LDL pequeñas y densas.

Adiposidad y metabolismo de carbohidratos

El incremento en la adiposidad corporal afecta negativamente la acción insulínica debido a la producción de hor-

monas inductoras de resistencia a la insulina, y deteriora la función de las células beta pancreáticas por inducción de elevación de ácidos grasos libres y lipotoxicidad, así como hiperleptinemia. Los mecanismos de los efectos deletéreos de la adiposidad excesiva sobre las células beta y sobre la acción de insulina se desarrollan más adelante.

¿Cómo actúa la insulina?

Una vez secretada por las células beta del páncreas, la insulina se distribuye a sus tejidos blanco y se une a su receptor en la membrana celular. El receptor de insulina es un receptor con actividad tirosín-cinasa intrínseca, que consta de cuatro subunidades: dos subunidades alfa transmembranales y dos subunidades beta intracitoplásmicas (7). La estructura del receptor de insulina se resume en la Figura 1.

El receptor de insulina puede considerarse una enzima alostérica, con dos subunidades regulatorias (las subunidades alfa), que mantienen inhibidas a dos subunidades catalíticas (las subunidades beta). Cuando la insulina se une a las subunidades alfa, el efecto inhibitorio de éstas cesa y las subunidades beta ejercen su acción catalítica, transfosforilándose entre sí, y fosforilando en tirosina a un grupo de proteínas conocidas como los sustratos del receptor de insulina (IRS, por Insulin Receptor Substrates).

Se conocen cuatro proteínas IRS, de las cuales las más extensamente estudiadas son IRS-1 e IRS-2. IRS-1 es una proteína rica en regiones de unión a tirosinas fosforiladas (regiones PTB, de PhosphoTyrosine Binding), que le permiten unirse al receptor y ser fosforilado por él en sus residuos de tirosina (8). Una vez el IRS-1 es fosforilado, liga y recluta a la membrana celular a dos moléculas de gran importancia en la respuesta biológica a la insulina: PI3K y Grb-2; lo que inicia una cascada de señalización intracelular que culmina con la expresión de todos los efectos fisiológicos de la insulina (9).

Los efectos de la insulina se pueden clasificar en dos grandes grupos: efectos a corto plazo o “metabólicos” y efectos a mediano y largo plazos o “tróficos”. Los principales efectos del primer grupo son:

- Estímulo a la captación de glucosa, mediante el favorecimiento de la traslocación de los glucotransportadores GLUT-4 a la membrana plasmática en músculo y tejido adiposo (10).
- Estímulo a la síntesis de glucógeno e inhibición de su degradación en hígado y músculo (10).
- Estímulo al metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis) (10).
- Inhibición de la gluconeogénesis hepática (10).
- Estímulo a la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (estímulo a la LPL-1 y triglicérido sintasa) (10).
- Inhibición de la lipólisis en tejido adiposo (por inhibición de la lipasa adipolítica u hormonosensible) (10).

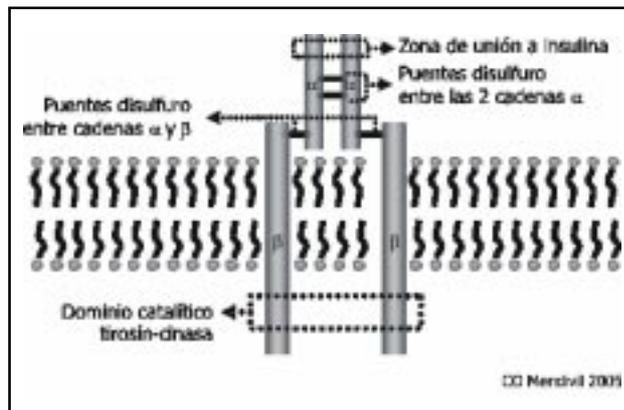


Figura 1. Receptor de insulina

Los principales efectos a intermedio y largo plazos o “tróficos” de la insulina son:

- Efectos sobre la captación/retención de iones y el metabolismo hidroelectrolítico (11).
- Estímulo a la síntesis e inhibición de la degradación de proteínas (11).
- Efectos sobre la expresión génica (transcripción) (11).
- Efectos sobre el recambio del mRNA (11).
- Estímulo al crecimiento, proliferación y diferenciación celulares (11).

¿Cómo puede la adiposidad afectar la acción de la insulina?

El tejido adiposo, más allá de ser un depósito inerte de TG, es un tejido endocrino sumamente activo de cuyo correcto funcionamiento depende el equilibrio metabólico de todo el organismo. Cuando un individuo tiene un balance energético positivo sostenido en el tiempo, ese excedente calórico se almacena inicialmente como TG en el tejido adiposo. Los adipocitos, más que dividirse y generar nuevas células, almacenan más TG por célula, lo que genera adipocitos más grandes (12). La hipertrofia del tejido adiposo hace que los adipocitos tengan características funcionales particulares:

- Menor concentración de receptores de insulina por unidad de área de membrana plasmática, por tanto son menos sensibles a la insulina (13).
- Recordemos que en el interior de los adipocitos se encuentra la enzima lipasa adipolítica, encargada de hidrolizar los TG adipocitarios a glicerol y ácidos grasos libres e inhibida por acción de la insulina. Los adipocitos grandes, al ser menos sensibles a la insulina, tienen una mayor actividad de lipasa adipolítica, y por tanto producen constantemente ácidos grasos libres, que son vertidos a la circulación (12).
- Tienen un patrón especial de secreción endocrina: producen una mayor cantidad de leptina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), y una menor cantidad de adiponectina (14,15).

Leptina

La leptina es una hormona peptídica que es estructuralmente similar a las citocinas, y se produce en proporción a la masa de tejido adiposo. La producción de leptina es mayor en el tejido adiposo subcutáneo que en el visceral (16).

Existen receptores para leptina en el hipotálamo, encargados de regular el apetito y el gasto energético, pero también se expresan receptores de leptina en músculo y célula beta del páncreas (16). En las células beta del páncreas, la unión de la leptina a su receptor ocasiona un aumento en la producción de un grupo de proteínas llamadas SOCS (Supressors Of Cytokine Signaling), especialmente SOCS3 (17). La proteína SOCS3 se une a uno de los sustratos del receptor de insulina (IRS-2) y ocasiona su ubiquitinación (la ubiquitina funciona como un rótulo para las proteínas que deben ser degradadas), IRS-2 es degradado y la célula beta se queda sin uno de sus más importantes factores de supervivencia, lo que conduce a su apoptosis. Ese es uno de los mecanismos por los cuales el incremento en la adiposidad propicia la disminución en la masa de células beta y favorece el desarrollo de prediabetes y diabetes (Figura 2).

La leptina es una señal de adiposidad, que funciona como un estímulo al "lipostato" hipotalámico indicando que ya hay suficiente tejido adiposo y es hora de reducir la ingesta e incrementar el gasto calórico.

Cuando se descubrieron la leptina y su receptor en 1994-96 se pensó que la suplementación externa de leptina podría ser una alternativa terapéutica en el manejo de la obesidad. Sin embargo, cuando se midieron los niveles de leptina en humanos obesos, los niveles estaban usualmente incrementados (18), indicando que el problema no era deficiencia de leptina.

Así pues, el principal efecto de la leptina sobre la acción de insulina es reducirla, pero no generando resistencia a la insulina sino afectando su producción pancreática.

TNF-alfa

El TNF-alfa, inicialmente identificado en macrófagos y llamado caquectina, es producido también por el tejido adiposo y cumple esencialmente una función paracrina (sobre células adyacentes) y autocrina (sobre el propio tejido adiposo) (19). Existen dos tipos de receptores de TNF-alfa, y el tejido adiposo expresa ambos (20).

En algunos estudios se ha encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de TNF-alfa y la resistencia a la insulina, pero en otros no. Sin embargo, ésta aparente contradicción puede deberse a que sólo una pequeña fracción del TNF-alfa que es secretado sale a la circulación general, la mayor parte cumple su acción en el propio tejido adiposo y es degradado *in situ* (20).

El TNF-alfa inhibe las enzimas involucradas en la captación de ácidos grasos, en la captación de glucosa y en la síntesis de triglicéridos, causando por tanto hiperglucemia e incremento en la concentración de ácidos grasos libres en

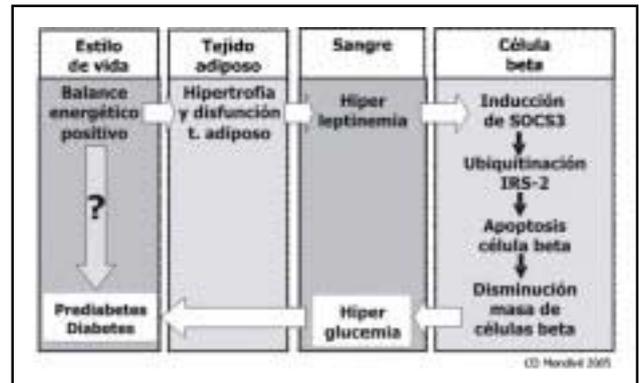


Figura 2. Relación entre adiposidad y alteraciones de metabolismo de carbohidratos.

sangre. Cuando TNF-alfa se une a su receptor en hígado, se estimula la síntesis de colesterol y ácidos grasos, y tanto en tejido adiposo como en hígado, causa resistencia a la insulina, pues activa serina-cinasas (isoenzimas atípicas de proteincinasa C - PKC) que compiten con el receptor de insulina por la fosforilación de sus sustratos (IRS-1 y 2) (10).

Cuando los IRS son fosforilados en serinas y treoninas en lugar de tirosinas, toda la cascada de señalización posterior se afecta y la respuesta efectora a la insulina se inhibe.

El TNF-alfa es, por tanto, la auténtica hormona de la resistencia a la insulina.

Adiponectina

La adiponectina es una hormona similar a las proteínas del complemento, que es producida específicamente por el tejido adiposo y que, a diferencia del TNF-alfa, llega a la circulación sistémica en su mayor parte (21-23). Al igual que leptina, se expresa más en tejido adiposo subcutáneo que en tejido adiposo visceral, y su concentración se incrementa cuando la sensibilidad a la insulina mejora.

Para que tenga adecuada actividad biológica, la adiponectina debe estar hidroxilada y glucosilada, lo cual genera varias isoformas de acuerdo con el grado de hidroxilación y glucosilación. Adicionalmente, los monómeros de adiponectina forman trímeros mediante enlaces disulfuro, dos de estos trímeros se agregan para formar un hexámero, y muchos hexámeros se unen para formar adiponectina de alto peso molecular (24).

Se han identificado dos receptores diferentes de adiponectina: el receptor AdipoR1, que se expresa primordialmente en músculo, y el AdipoR2, que se expresa primordialmente en hígado (25). El Adipo R2 tiene mayor afinidad por la adiponectina completa (full-length), mientras que el AdipoR1 tiene mayor afinidad por una forma corta de adiponectina generada por proteólisis.

Los niveles plasmáticos de adiponectina guardan una fuerte relación inversa con el peso corporal, y una fuerte relación directa con la sensibilidad a la insulina, como se ha

demostrado en estudios epidemiológicos y en estudios con intervención farmacológica para mejorar la sensibilidad a la insulina (26). Diversos factores influyen los niveles plasmáticos de adiponectina, tal como se resume en la Tabla 1 (24).

La adiponectina se caracteriza por poseer efectos biológicos que se podrían llamar “protectores” o “antiaterogénicos”:

- Reduce la producción hepática de glucosa (23, 24).
- Estimula la betaoxidación de ácidos grasos en hígado (23, 24).
- Inhibe la adhesión de monocitos al endotelio vascular (23, 24).
- Inhibe la expresión de receptores basurero (“scavenger”) de LDL en los macrófagos (23, 24).
- Inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas en la pared arterial (23, 24).
- Incrementa la fosforilación del receptor de insulina, y por ende todos los demás efectos insulínicos (23, 24).

En ratones transgénicos ob/ob (sin capacidad de producir leptina), la sobreexpresión de adiponectina induce reducción de triglicéridos plasmáticos, normalización de la glucemia e insulinemia pero, algo muy interesante, el peso corporal se incrementa aún más y llegan a tener niveles de adiposidad sorprendentes (24). Es por este perfil de efectos que se ha comparado al efecto de la adiponectina con el efecto del tratamiento con agonistas PPAR-gamma.

Como hemos podido observar, la obesidad media sus efectos deletéreos como potenciadora del síndrome metabólico primordialmente a través de la inducción de resistencia a la insulina. La lucha contra la obesidad mediante medidas de salud pública, y el desarrollo de nuevos agentes que contrarresten las hormonas adipocitarias nocivas, abre nuevas expectativas en la prevención de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Referencias

1. **Bray GA.** Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2583-89.
2. **Anderson EA, Mark AL.** The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; **21**:136-41.
3. **Reaven GM.** The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**:928-31.
4. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**:1415-28.
5. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.** Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 1996; **334**:374-81.
6. **Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC.** Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; **32**:855-67.
7. **Ullrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, et al.** Human

Tabla 1. Factores que se asocian con los niveles plasmáticos de adiponectina.

Se asocian con niveles altos	Se asocian con niveles bajos
Sexo masculino	Sexo femenino
Delgadez - Normopeso	Sobrepeso - Obesidad
Apropiada maduración adiposa	Lipodistrofia
Insulinosensibilidad	Insulinorresistencia
Tratamiento con agonistas PPAR-gamma	Estímulos inflamatorios
Ausencia de enfermedad cardiovascular	Presencia de enfermedad cardiovascular
Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2

insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 1985; **313**:756-61.

8. **Giovannone B, Scadaferri ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Fusco A, et al.** Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; **16**:434-41.
9. **Ueki K, Fruman DA, Brachmann SM, Tseng YH, Cantley LC, Kahn CR.** Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-Kinase regulates cell signaling and survival. *Mol Cell Biol* 2002; **22**:965-77.
10. **Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E.** Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004; **47**:170-84.
11. **Flakoll PJ, Carlson MG, Cherrington AD.** Acción fisiológica de la insulina. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus, Fundamentos y Clínica*. 2ª edición. México, Mc Graw Hill, 2003. **PAGINAS??**
12. **Kersten S.** Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO rep* 2001; **2**:282-6.
13. **Hotamisligil GS.** Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**:S53-5
14. **Hotamisligil GS.** Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**:S23-7.
15. **Fuschauer M, Paschke R.** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; **46**:1594-03.
16. **Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al.** Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; **47**:913-17.
17. **Brady MJ.** IRS2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2004; **114**:886-8.
18. **Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **95**:763-70.
19. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; **259**:87-91.
20. **Ruan H, Lodish HF.** Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; **14**:447-55.
21. **Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J.** ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; **440**:213-21.
22. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I.** Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**:29-33.
23. **Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR, et al.** Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care* 2003; **26**:2442-50.
24. **Scheffer P.** American Diabetes Association Scientific Sessions Outstanding Scientific Achievement Lecture 2005: Adipose tissue, From fat storage to endocrine organ.
25. **Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al.** Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolism effects. *Nature* 2003; **423**:762-9.
26. **Diez JJ, Iglesias P.** The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; **148**:293-300.

Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico

Orlistat and Sibutramine in the management of metabolic syndrome

CARLOS OLIMPO MENDIVIL A. • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El incremento en la masa adipocitaria corporal se acompaña de deterioro en la sensibilidad a la insulina, y desarrollo de la constelación de alteraciones propias del síndrome metabólico. Por otra parte, la reducción en el grado de adiposidad corporal mejora notablemente estas alteraciones. Existen dos medicamentos actualmente aprobados para el manejo del sobrepeso y la obesidad: orlistat y sibutramina. En el presente artículo se revisan las principales propiedades farmacológicas y clínicas de ambas moléculas, con énfasis en su impacto sobre los componentes del síndrome metabólico. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 168-170)

Palabras clave: *obesidad, síndrome metabólico, orlistat, sibutramina.*

Summary

Increased body fat mass is associated with a reduction in insulin sensitivity and the development of a myriad disorders characteristic of the metabolic syndrome. On the other hand, a reduction in the amount of body fat improves those alterations significantly. There are currently two medications approved for the management of excess weight and obesity: Orlistat and sibutramine. The purpose of this paper is to review the main pharmacological and clinical properties of both molecules, emphasizing their impact on the components of metabolic syndrome. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 168-170)

Key words: *obesity, metabolic syndrome, orlistat, sibutramine*

Introducción

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que tienen como fenómeno fisiopatológico subyacente la resistencia tisular a la insulina.

En el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina genera elevaciones de la tensión arterial, alteraciones del metabolismo lipoproteico, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, inflamación crónica de bajo grado y disfunción endotelial, factores que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (1).

Es bien conocido que la obesidad, y más que la obesidad el incremento en el grado de adiposidad corporal; se correlacionan negativamente con la sensibilidad corporal a la insulina: A mayor índice de masa corporal (IMC), mayor porcentaje de grasa corporal (%GC) y mayor acumulación de grasa abdominal, medida indirectamente mediante el perímetro de la cintura (PC), menor sensibilidad corporal a la insulina.

También se ha demostrado recientemente que las anteriores correlaciones se deben a la actividad endocrina de los adipocitos, que producen varios mediadores que inducen resistencia a la insulina en hígado, músculo y en las células vecinas (2).

Teniendo en cuenta la fuerte asociación entre adiposidad corporal y resistencia a la insulina, los fundamentos para el uso de medicamentos contra la obesidad en pacientes con síndrome metabólico son los siguientes:

- La inducción de un balance energético negativo inducirá reducción de la masa de tejido adiposo, y por tanto de su actividad endocrina.
- A menos mediadores inductores de resistencia a la insulina, mayor sensibilidad corporal.
- Al disminuir la resistencia a la insulina, mejorará la actividad de la enzima lipoproteinlipasa (LPL-1), ello inducirá reducciones de triglicéridos, incrementos de colesterol de HDL (cHDL) y mejoría en el patrón fenotípico de las LDL (partículas LDL menos pequeñas y densas).
- Al disminuir la resistencia a la insulina, habrá menos hiperinsulinemia; ello permitirá que se reduzca la retención hídrica, el tono simpático y la hipertrofia del músculo liso vascular. Todo ello redundará en una menor tensión arterial.
- Al disminuir la resistencia a la insulina, habrá una menor producción hepática de glucosa, así como una mejor

Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.: Profesor Adjunto e Investigador, División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, eso mejorará la glucemia de ayuno y la glucemia posprandial.

- La mayor sensibilidad a la insulina inducirá una disminución en la generación de ácidos grasos libres por parte del tejido adiposo. Esto se traducirá en menor lipotoxicidad sobre las células beta del páncreas y un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a largo plazo.

Teniendo estas premisas en mente, examinaremos la utilidad que los dos medicamentos antiobesidad actualmente aprobados para uso clínico (orlistat y sibutramina) pueden tener en el tratamiento del síndrome metabólico.

Orlistat

Orlistat (tetrahidrolipstatina) es un inhibidor específico de la lipasa pancreática, enzima clave en la digestión de los triglicéridos provenientes de la alimentación.

En condiciones fisiológicas, la totalidad de los triglicéridos aportados por la alimentación son hidrolizados por la lipasa pancreática a 2-monoacilglicerol (2-MAG) y ácidos grasos libres, que penetran libremente al enterocito y son resintetizados a triglicéridos para incorporarse a los quilomicrones e ir al interior del organismo.

La administración de orlistat a la dosis terapéutica (120 mg) inhibe la digestión del 30% de los triglicéridos de la alimentación. Estos triglicéridos no se absorben y son eliminados en las heces fecales, reduciendo de manera importante el aporte calórico de la alimentación (3).

Orlistat no se absorbe a la circulación sistémica, y su mecanismo de acción es enteramente luminal, lo que hace que sus efectos secundarios se presenten sobre todo a nivel gastrointestinal (4). Los efectos secundarios más frecuentes de orlistat son heces oleosas, urgencia fecal y en algunos pacientes meteorismo.

Son usualmente autolimitados (ceden después del primer mes a dos meses de tratamiento) y asociados al consumo copioso de grasas, en ese sentido la terapia con orlistat se constituye también en un adyuvante para conseguir que el paciente se adhiera a su plan dietoterápico.

Eficacia de orlistat

Orlistat es el único medicamento antiobesidad que se ha empleado en un ensayo clínico controlado de cuatro años de duración: el estudio XenDOS (5).

En este estudio se evaluó el efecto de orlistat sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en pacientes obesos, valorando además cambios en el peso corporal, medidas antropométricas y varios factores de riesgo cardiovascular. La pérdida promedio de peso fue de 6,7 kg; sin embargo, es importante tener en cuenta que en el XenDOS se empleó una intervención terapéutica sobre el estilo de vida notablemente estricta (reducción en el aporte calórico de la alimentación de 800 cal/día y recomendación de caminar 1 km/día).

También en el XenDOS, la terapia con orlistat se acompañó de reducciones significativas en el perímetro de la cintura (6,4 cm), la tensión arterial sistólica y diastólica (4,9

y 2,6 mmHg, respectivamente), el colesterol de LDL (12,8 mg/dL), la insulinemia de ayuno (32 pmol/L) y la insulinemia 2 horas poscarga en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (115,4 pmol/L). En general, se encontró un impacto consistentemente positivo sobre los factores relacionados con el síndrome metabólico, en una muestra de pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes, dado por obesidad.

Eficacia de orlistat en pacientes con síndrome metabólico

Hace algunos años el grupo que dirige el Dr. Reaven, pionero de la investigación en síndrome metabólico, adelantó un estudio para evaluar el efecto de la terapia con orlistat en pacientes con síndrome metabólico (definido en aquel momento como las personas con cifras de triglicéridos plasmáticos en el cuartil superior y cifras de colesterol de HDL en el cuartil inferior de una muestra más grande (6). El tratamiento con orlistat se acompañó de reducciones significativas en el peso corporal (8,5 kg) y el colesterol de LDL (9,5 mg/dL).

Un interrogante que en ocasiones manifiesta el cuerpo médico es ¿por qué, si orlistat inhibe la absorción de triglicéridos, no impacta los niveles séricos de triglicéridos y en cambio sí los de colesterol de LDL?

Al respecto es importante recordar que al realizar un perfil de lípidos, el paciente se encuentra en estado de ayuno y por tanto todos los triglicéridos que se determinan están presentes en las VLDL. Las VLDL transportan triglicéridos endógenos, sintetizados en el hígado empleando como materia prima carbohidratos, es por ello que orlistat no los impacta, porque no afecta en absoluto la absorción de carbohidratos. En cambio, el principal sustrato para la síntesis hepática de colesterol son los ácidos grasos, provenientes de los triglicéridos de la alimentación, cuya absorción se ve afectada por la ingesta de orlistat. Es por ello que el principal impacto de orlistat sobre el perfil de lípidos se evidencia en el colesterol de LDL.

Sibutramina

Sibutramina es un medicamento que inicialmente se desarrolló como potencial fármaco antidepresivo (tiene una estrecha relación estructural con la viloxasina), y que funciona como un inhibidor específico de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las terminales neuronales del sistema simpático a nivel central y periférico (7). Es importante resaltar que no estimula la liberación de catecolaminas, ni funciona como un agonista directo de las mismas; su farmacodinamia implica exclusivamente la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina (8, 9).

El antagonismo de sibutramina sobre los receptores de serotonina 5HT 2A y 2C, así como sobre los receptores adrenérgicos beta-1 a nivel central, le brindan propiedades de supresión del apetito (especialmente el ansia de carbohidratos o *carbohydrate craving*) y prolongación de la saciedad posingesta. A nivel periférico, el antagonismo sobre los

receptores adrenérgicos beta-3, especialmente en el tejido adiposo pardo, hace que se incremente la tasa metabólica y por tanto el gasto energético sea ligeramente mayor. En particular, se ha demostrado que sibutramina impide la disminución en la tasa metabólica basal que suele presentarse como respuesta compensatoria del organismo a la pérdida de peso (10).

Aunque posee un mecanismo de acción central, sibutramina no posee potencial de adicción, pues no afecta los circuitos dopaminérgicos de la recompensa, como sí lo hacen anfetamina, mazindol, dietilpropión y fentermina. Tampoco se ha encontrado riesgo de hipertensión pulmonar con el uso de sibutramina, a diferencia de lo encontrado con fenfluramina (10).

Eficacia de sibutramina

La terapia con sibutramina ha sido evaluada en ensayos clínicos de un máximo de dos años de duración, encontrando reducciones significativas del peso que oscilan entre 5 y 6 kg, y que no han sido significativamente diferentes entre la dosis de 10 mg y la de 20 mg (11).

Aunque no se ha ensayado en particular en pacientes con síndrome metabólico, el tratamiento con sibutramina se acompaña de modificaciones positivas en el perímetro de la cintura y el colesterol de HDL en la mayoría de los estudios (10).

La terapia con sibutramina se acompaña de elevaciones pequeñas pero significativas de la tensión arterial (2-3 mmHg) y la frecuencia cardiaca de reposo (4-5 latidos por minuto)

(10), probablemente a consecuencia del incremento del tono simpático. Otros eventos adversos reportados con frecuencia variable incluyen los derivados de su efecto anticolinérgico, como boca seca y estreñimiento, especialmente cuando se emplean dosis superiores a 10 mg/día.

Referencias

1. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**:1415-28.
2. **Fuschauer M, Paschke R.** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; **46**:1594-1603.
3. **Shi Y, Burn P.** Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nature Rev Drug Discov* 2004; **3**:695-710.
4. **Curran MP, Scott LJ.** Orlistat: A Review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 2004; **64**: 2845-64.
5. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L.** Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**:155-61.
6. **Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C.** Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; **87**:827-31.
7. **Stock MJ.** Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 1997; **21**: S25-9.
8. **Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Auerbach SB.** In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **283**:581-91.
9. **McNeely W, Goa K.** Sibutramine: A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; **56**:1093-124.
10. **Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A.** The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**:1016-24.
11. **Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P.** Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; **22**:32-8.

Antihipertensivos en el síndrome metabólico

Anti-hypertensive drugs in metabolic syndrome

DORA INÉS MOLINA DE SALAZAR • MANIZALES

Resumen

El síndrome metabólico tiene dos aspectos básicos que son la base fisiopatológica de las múltiples manifestaciones del mismo: la resistencia a la insulina y el adipocito de la grasa visceral. Los adipocitos resistentes a la insulina poseen todos los elementos del sistema renina-angiotensina. Estas interacciones metabólicas entre el sistema renina-angiotensina del adipocito, la acción de la insulina y la resistencia a la insulina, explican en parte los hallazgos en cuanto a la reducción del riesgo de progresión a diabetes y mejoría en parámetros de resistencia a la insulina de los estudios realizados con IECA y ARA II (UKPDS, HOPE y MICROHOPE, meta análisis del ABCD, CAPP, FACET Y UKPDS, LIFE y

VALUE). Los ARA II pueden actuar en dos vías diferentes, Vía PPAR-gama disminuyendo la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación, y vía angiotensina II disminuyendo la proliferación celular, la hipertensión y la oxidación. (*Acta Med Colomb* 2005; **30**: 170-173)

Palabras clave: adipocitos, obesidad, angiotensina II, inhibición de los receptores AT 1, síndrome metabólico.

Dra. Dora Inés Molina de Salazar: Médico Internista M.D FACP (Hon), Profesora Asociada de la Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Ex presidente ACMI Manizales

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

Summary

There are two basic aspects to metabolic syndrome which constitute the pathophysiological basis for its multiple manifestations: insulin resistance and visceral fat adipocytes. Insulin-resistant adipocytes possess all the elements of the renin-angiotensin system. These metabolic interactions between the adipocyte's renin-angiotensin system, insulin action and insulin resistance, explain in part the findings relating to a reduced risk of progression to diabetes and the improvement of the insulin-resistance parameters in trials using ACE inhibitors and ARA II (UKPDS, HOPE and MICROHOPE, meta-analyses of ABCD, CAPPP, FACET and UKPDS, LIFE and VALUE). The ARA II may act along two different pathways: via the PPAR-gamma by reducing insulin resistance, dislipidemia and inflammation, and via the angiotensin II pathway by diminishing cell proliferation, hypertension and oxidation. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 170-173)

Key words: *adipocytes, obesity, angiotensin II, AT I-receptor inhibition, metabolic syndrome.*

Introducción

La resistencia a la insulina es el eje de las diversas alteraciones que configuran el síndrome plurimetabólico y forman un conjunto de factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la resistencia a la insulina es un factor de riesgo que casi nunca se da solo y se convierte en el común denominador del síndrome plurimetabólico. Hoy sabemos que hay factores genéticos importantes que favorecen la aparición de la resistencia a la insulina y también conocemos que el endotelio vascular es la estructura donde operan los mecanismos que conducen finalmente al compromiso cardiovascular.

El síndrome metabólico tiene dos aspectos básicos que son la base fisiopatológica de las múltiples manifestaciones del mismo: la resistencia a la insulina y el adipocito de la grasa visceral. La resistencia a la insulina se asocia con intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo, LDL pequeñas y densas, hipertensión, disfunción endotelial y estado procoagulante. Es importante resaltar que la disfunción endotelial se produce no sólo por la presencia de cualquiera de estas alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome, sino también por efecto directo de la resistencia a la insulina sobre el endotelio. En estudios experimentales se ha mostrado que el endotelio de vasos de pacientes resistentes a la insulina produce menos óxido nítrico, más superóxido, endotelina, y además, el metabolismo del ácido araquidónico se dirige más a la producción de tromboxano A₂ y prostaglandina H₂, dando como resultado menor respuesta dilatadora y mayor contracción vascular. El adipocito de la grasa visceral es la principal célula endocrina y paracrina en el desarrollo y mantenimiento del síndrome metabólico y sus complicaciones cardiovasculares.

Los adipocitos resistentes a la insulina poseen todos los elementos del sistema renina-angiotensina. El adipocito

tiene tanto receptores AT-I como AT-II, y se ha demostrado que la angiotensina II promueve la expresión de TNF- α , resistina, leptina y adiponectina. Esto convertiría a esta vía metabólica del adipocito en un blanco muy interesante para intervenir farmacológicamente, con el fin de disminuir las complicaciones cardiovasculares que se asocian con la resistencia a la insulina. La angiotensina II por medio de la activación del complejo proteico JAK2 es capaz de inhibir la activación del sustrato de insulina IRS-1 y así impedir su unión al receptor de insulina autofosforilado, lo cual en última instancia disminuye la migración de los GLUT 4 a la superficie celular aumentando la resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que la angiotensina II inhibe la captación de glucosa inducida por insulina en el músculo y en el adipocito, y reduce la producción de glicógeno, este fenómeno puede ser secundario a la disminución en la traslocación de la GLUT 4.

El síndrome metabólico se ha constituido en una epidemia del mundo occidental y su desarrollo está estrechamente relacionado con la globalización, la modernización, la migración y los cambios en el estilo de vida hacia una vida más sedentaria.

El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con síndrome metabólico es la reducción de la morbilidad y de la mortalidad mediante el método menos costoso, riesgoso e incómodo que sea posible. Sin embargo, para poder evaluar la efectividad del tratamiento debe haberse establecido una meta, que actualmente se da en cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica. Si bien se busca evitar las complicaciones, llegar a las cifras propuestas como meta ha mostrado una adecuada relación con la prevención de complicaciones.

La meta en HTA es la cifra máxima que se puede tolerar como resultado terapéutico y por debajo de la cual se ha demostrado una reducción significativa de los principales riesgos asociados con la hipertensión. En hipertensión arterial las cifras meta son 140 mmHg para la presión arterial sistólica y 90 mmHg para la presión arterial diastólica. El objetivo terapéutico es obtener cifras por debajo de estos límites, tan bajo como sea tolerado por el paciente de manera segura y cómoda. Se ha demostrado que llevar la presión por debajo de los límites establecidos de 140/90 mmHg puede ser particularmente útil para evitar eventos cerebrovasculares, para preservar la función renal o evitar su deterioro y para prevenir, detener o controlar la insuficiencia cardíaca.

En pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica la cifra de presión arterial debe ser menor a 130/80 mmHg y en falla renal crónica y proteinuria mayor a 1 gramo, la cifra de presión arterial debe ser menor a 125/75 mmHg.

Por lo tanto una adecuada intervención no farmacológica y farmacológica debe tenerse en cuenta, y analizar porque la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial no llegan a la meta, si es por insuficiente adherencia a los cambios en el estilo de vida, a la medicación o por medica-

mentos, combinaciones o dosis incorrectas. De manera que la decisión correcta debe incluir no solamente el medicamento apropiado sino la dosificación y cantidad adecuada, y las medidas adicionales para control de otros factores. Debe recordarse que la evaluación clínica en la consulta, de la efectividad del tratamiento debe incluir no solamente el control de las cifras sino el control de los factores de riesgo agregados para enfermedades renales, cardíaca, cerebral y vascular. Se ha mostrado por ejemplo que quienes fuman tienen menos protección contra enfermedad cardiovascular cuando se agrega tratamiento farmacológico a la HTA.

Si bien el adecuado manejo en la terapia no farmacológica es importante llevando al paciente a tener estilos de vida saludable, no debe demorarse el inicio de la terapéutica farmacológica en pacientes en riesgo alto.

El tratamiento farmacológico de la presión arterial ha demostrado reducción no sólo de las complicaciones relacionadas con la HTA sino también de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y eventos cerebrovasculares respecto de la mortalidad global. Los efectos benéficos se han podido demostrar tanto en hombres como en mujeres, en todos los rangos de edad (incluso con mejores resultados en aquellos por encima de los 60 años), a través de los diferentes rangos de elevación de las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica y media y virtualmente en todas las agrupaciones étnicas, puras y mezcladas.

Algunos factores que aumentan la severidad de la HTA deben llevar al clínico a iniciar un tratamiento farmacológico más temprano y siempre dirigido al control estricto de la presión, con las metas como objetivo. Tales factores son la historia de enfermedad coronaria previa o actual, la historia de enfermedad cerebrovascular o la agrupación de los factores de riesgo para enfermedad coronaria, cerebrovascular o renal, tales como tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico, historia familiar de enfermedad coronaria prematura o de dislipidemias, historia de enfermedad renal o uso obligado y prolongado de medicamentos que pueden lesionar el riñón o empeorar los factores de riesgo, como corticosteroides o ciclosporina.

En el paciente obeso o con síndrome metabólico la causa de su hipertensión se debe principalmente a aumento del tono adrenérgico y aumento del volumen plasmático, con retención hidrosalina, se benefician principalmente de las medidas de reducción calórica y de peso, ejercicio y restricción de sodio, siendo los medicamentos más útiles en estos pacientes son los IECA y los ARA-II.

Tradicionalmente se contraindicaron los bloqueadores beta en el paciente hipertenso con diabetes, por el riesgo del bloqueo de las manifestaciones de hipoglucemia y por la posibilidad de alteraciones metabólicas. Sin embargo, los resultados del estudio UKPDS no confirmaron estos efectos y mostraron que no hubo diferencias en esos aspectos entre quienes recibieron los bloqueadores beta y los que no los recibieron.

Debe considerarse la posibilidad de que un paciente reciba, en un futuro inmediato, un medicamento con el cual pueda haber interacciones. En el paciente diabético diagnóstico reciente, el uso de anticálcicos no hidropiridínicos puede interferir con las sulfonilúreas que recibirá en un futuro cercano.

El VII JNC recomienda que todos los pacientes, bien sea prehipertensos o hipertensos, deben adoptar las modificaciones de estilo de vida recomendadas, entre las cuales se incluyen el control de peso (mantener índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9), la ingestión baja de sal, la actividad física frecuente, el consumo moderado de alcohol y la dieta rica en frutas, vegetales y baja en grasas saturadas.

El manejo farmacológico se inicia en los estados I y II de HTA o en HTA con indicaciones imperativas, con diuréticos tiazídicos a dosis bajas y si no hay control adecuado adicionar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueadores (B) o calcioantagonistas (CA), según criterio del médico tratante. Si no se logra llegar a la meta planteada se debe usar la combinación de dos o más medicamentos antihipertensivos en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes hipertensos que presentan situaciones especiales como obesidad y síndrome metabólico: la obesidad definida como índice de masa corporal mayor o igual a 30, es un factor de riesgo para el desarrollo de HTA y enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico de acuerdo con NCEP-ATP III y la IDF (Federación Internacional de Diabetes) incluye la presencia de tres o más de los siguientes factores: obesidad abdominal (circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres), intolerancia a la glucosa (glicemia en ayunas \geq 100 mg/dL), PA mayor de 130/85 mmHg, triglicéridos \geq 150 mg/dL y HDL menor de 40 en hombres o menor de 50 en mujeres.

Los pacientes que pertenecen a este grupo deben hacer modificaciones en el estilo de vida y recibir tratamiento para cada uno de los componentes del síndrome metabólico.

En el ATP III el programa de educación nacional de colesterol (NCEP) resaltó la importancia del síndrome metabólico como factor de riesgo múltiple para enfermedad cardiovascular, y lo definió como objetivo secundario de tratamiento después del colesterol -LDL.

El medicamento antihipertensivo inicial en el paciente con síndrome metabólico debe suministrarse en la dosis más baja útil para hacer aumento a medida que se requiera. Con esto se mantienen los costos en el mínimo, se evitan los efectos adversos y se mantiene la opción de aumento de dosis, sin cambio de medicamento.

Se ha observado mejor adherencia en los medicamentos que pueden administrarse una sola vez al día, lo cual debe constituirse en una meta para la selección de medicamento. Secundariamente, la administración dos veces al día le

sigue en posibilidad de cumplimiento. Cuanto más sencilla sea la toma del medicamento mayor será la posibilidad de que el paciente lo tome regularmente.

También deben preferirse aquellos fármacos con una mejor relación de picos (concentraciones máximas en sangre) y valles (períodos de concentración mínima) que facilitan la cobertura total y cifras controladas durante todo el día.

El estudio MRFIT ha mostrado claramente que la pérdida de 5 a 6 kg de peso produce efectos metabólicos y en la presión arterial significativos, aun si el paciente tiene mucho más sobrepeso. El ideal es, llevar al paciente a un IMC de 25 kg/m² o al menos ayudarlo a perder 10% del peso.

En condiciones de hiperglucemia y de productos de glucosilación avanzada (AGEs), se activa la NADPH oxidasa que en el endotelio es una enzima fundamental para la producción del ion superóxido y para activación de los complejos proteicos JAK y STAT; ésta pareciera ser la vía principal de la interacción entre la angiotensina y la acción de la insulina.

Estas interacciones metabólicas entre el sistema renina-angiotensina del adipocito, la acción de la insulina y la resistencia a la insulina, explican en parte los hallazgos en cuanto a la reducción del riesgo de progresión a diabetes y mejoría en parámetros de resistencia a la insulina de los estudios realizados con IECA y ARA II (UKPDS, ABCD, HOPE y MICROHOPE, metaanálisis del ABCD-CAPP-FACET y UKPDS; LIFE y VALUE).

En los estudios preclínicos, desde 1995 se demostró que existe una interacción entre la angiotensina II y los sustratos del receptor de insulina - IRS1 e IRS2, así como en la PI-3 quinasa, lo que podría explicar la asociación de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.

Más adelante, varios estudios mostraron cómo la adición de un ARA II aumentó la fosforilación del receptor de insulina, del IRS1 y la traslocación de GLUT 4.

En el estudio clínico Island, recientemente publicado, además se mostró que irbersartán redujo los niveles séricos de marcadores inflamatorios como IL-6, PAI-1 y mejoró la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Se ha postulado que el mecanismo por el cual el bloqueo de la angiotensina disminuye estas adipokinas y marcadores, como la PCR, es la disminución de la diferenciación de preadipocitos en adipocitos grandes y resistentes a la insulina.

La adiponectina es la única de las adipokinas producidas por el adipocito que tiene efectos benéficos: disminuye las moléculas de adhesión, la adhesión de monocitos, los concentrados de LDL oxidado subintimal, las células espumo-

sas y la proliferación y migración de células del músculo liso vascular; mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos libres (AGL) y la gluconeogénesis. Los niveles altos de adiponectina se relacionan con un riesgo menor de eventos cardiovasculares.

Se ha encontrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina aumenta los niveles de adiponectina.

También en algunos estudios con irbersartán y telmisartán se ha mostrado que el bloqueo de los receptores de angiotensina II induce la actividad de los receptores PPAR gamma en preadipocitos. Este constituiría otro mecanismo por el cual los ARA II contribuyen a la disminución de la resistencia a la insulina.

En conclusión, los ARA II tendrían una ventaja adicional en el proceso de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular cuando se usan en pacientes hipertensos con síndrome de resistencia a la insulina porque estarían actuando por dos vías diferentes, vía PPAR-gamma disminuyendo la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación, y vía angiotensina II disminuyendo la proliferación celular, la hipertensión y la oxidación.

Bibliografía

1. **D'Achiardi RE, Garcia PK, Urrego JC.** Hipertensión arterial: diagnóstico, manejo e impacto de las recomendaciones del Séptimo Comité Nacional Conjunto. *Asociación Colombiana de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular* 2003; 1:13-24.
2. **Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al.** Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91:2488-96.
3. **Cooke JP, Tsao PS.** Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14:653-55.
4. **Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW.** Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74:1141-48.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
6. **Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A.** Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349:454-57.
7. **Lever AF, Ramsay LE.** Treatment of hypertension in the elderly. *J hypertens* 1995; 13:571-79.
8. **Luscher TF.** Angiotensin, ACE inhibitors and endothelial control of vasomotor tone. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:S15-S24.
9. **Natali A, Ferrannini E.** Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:417-29.
10. First International Congress on "Prediabetes" and the metabolic syndrome. Epidemiology, Management and prevention of diabetes and Cardiovascular disease. Berlin, Germany 2005.
11. **Dzau VJ.** Tissue renin-angiotensin system: physiological and pharmacologic implications. *Circulation* 1998; 77 (supl 1): I-1-I-13.
12. **Rojo U, D'Achiardi R, Suárez N, Pineda M, Dennis R, Vélez P.** Hipertensión arterial. *Ira De Bogotá* 2002; 613p. **FALTA EDITORIAL**
13. **Pi-Sunyer FX.** Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004; 12:S174-S80.