



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO
Y DIABETES TIPO 2**

Autora: Alicia Prieto Sanz

Fecha: Junio 2019

Tutora: Ana Sánchez Pina

1. RESUMEN

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por resistencia a la insulina, obesidad abdominal, bajas concentraciones de colesterol HDL, triglicéridos elevados e hipertensión arterial, todos ellos relacionados con un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otros desórdenes relacionados. Para el diagnóstico de síndrome metabólico, es necesario que los individuos presenten, al menos, tres de estas alteraciones metabólicas por lo que la evaluación del síndrome metabólico debe incluir la medición de la presión arterial, la circunferencia de la cintura, el perfil de lípidos (triglicéridos y colesterol HDL) y la glucosa en ayunas.

Aunque la fisiopatología de esta situación clínica aún no está clara del todo, se sabe que uno de los principales factores implicados en el desarrollo de esta es la resistencia a la insulina que se define como la disminución de la capacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso en una diabetes mellitus tipo 2, cuando esta capacidad compensadora fracasa.

Además, también se reconoce el papel importante del tejido adiposo en estas enfermedades metabólicas pues las alteraciones que se producen en este tejido son claves para el desarrollo de distintas manifestaciones. Así, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 están asociadas con la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de los niveles de ácidos grasos libres lo que da lugar a un estado de inflamación sistémico que potencia el estrés oxidativo en el organismo y favorece la aparición de otros trastornos como hipertensión arterial y un estado protrombótico.

Es por ello que resulta fundamental conocer los mecanismos fisiopatológicos comunes entre el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 pues se prevé que la prevalencia de estos trastornos continuará aumentando en todos los grupos de edad lo que representa un problema importante para la salud a nivel mundial pues se espera que la pandemia, en concreto de la obesidad, resulte en una considerable morbilidad, mortalidad y costes adicionales para los sistemas de atención de salud en todo el mundo.

Se busca así establecer el mejor tratamiento para estas patologías que se basa en una correcta prevención, para lo cual es primordial adquirir hábitos saludables como realizar ejercicio físico, llevar una dieta equilibrada y no fumar. En caso de que la prevención primaria no sea suficiente, existen alternativas farmacológicas que pueden ayudar a tratar cada uno de los componentes del síndrome metabólico por separado.

Palabras clave: síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, tejido adiposo.

2. INTRODUCCIÓN

El término «síndrome metabólico» se utiliza para indicar un estado fisiopatológico en el que diferentes manifestaciones clínicas como hipertensión, glicemia elevada, dislipidemia, acumulación de grasa central, resistencia a la insulina, así como estados protrombóticos y proinflamatorios, se agrupan en el mismo individuo. Este conjunto de desórdenes aumenta la probabilidad de sufrir enfermedades cardio y cerebrovasculares, posiblemente más de lo que predeciría la suma de los factores de riesgo por separado¹. Según la Organización Mundial de la salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de

los vasos sanguíneos. Son la principal causa de defunción en todo el mundo y afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medianos: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países.

Durante las últimas décadas, el síndrome metabólico se ha convertido progresivamente en un importante problema de salud pública tanto en las sociedades ricas como en países en desarrollo. Se está aproximando a las proporciones de epidemia en todo el mundo pues un total de 115 millones de individuos sufren este síndrome en Estados Unidos, Japón, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido, un número que crecerá rápidamente, incrementado por el aumento de la obesidad y de la diabetes¹.

Este aumento en el número de casos está estrictamente asociado a la adopción de un estilo de vida «occidentalizado», caracterizado por una nutrición inadecuada y una falta de actividad física, una combinación de factores que lideran el sobrepeso y la obesidad. De hecho, la obesidad, particularmente visceral o depósitos de grasa que se acumulan sobre todo alrededor de los órganos que componen la cavidad abdominal, parece ser un determinante importante para padecer resistencia a la insulina y ésta a su vez para el síndrome metabólico. Así mismo, la prevalencia de este síndrome depende del género y de varios factores socioeconómicos, étnicos y geográficos¹.

Además, lo que es aún más preocupante es que la prevalencia de este en niños y adolescentes está en aumento en todo el mundo. Esta realidad exige un esfuerzo creciente por parte de la comunidad científica para detectar los mecanismos etiopatogénicos, y, en consecuencia, elaborar iniciativas de intervención para contrarrestar esta crisis de salud cada vez mayor¹, y para apreciar el impacto del problema en la salud de la población debe considerarse que no solo la mortalidad cardiovascular, sino la mortalidad en general, se ve incrementada en las personas con síndrome metabólico².

En conclusión, los datos epidemiológicos que se han ido acumulando durante los últimos años han contribuido a definir el síndrome metabólico como un conjunto complejo de varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular¹.

La diabetes es una enfermedad en la que se presentan concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera persistente o crónica. Existen dos tipos fundamentales de diabetes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo esta última el tipo más común.

Aunque la diabetes tipo 1 puede desarrollarse en adultos, se caracteriza porque tiene mayor incidencia entre los jóvenes y niños. Se basa en que el propio sistema inmunitario del paciente produce una destrucción de las células β del páncreas, lo que origina una deficiencia total de insulina siendo esta la hormona que permite que la glucosa de los alimentos pase a las células del organismo. No se puede prevenir la aparición de este tipo, se caracteriza por ser crónica y requiere la administración de insulina de forma externa, llevándose un control de los niveles de glucosa en sangre a diario.

La diabetes tipo 2 puede afectar a personas de cualquier edad, incluso niños, pero se desarrolla con mayor frecuencia en personas adultas. La obesidad y una vida sedentaria son, entre otros, algunos de los factores que pueden provocar este tipo de diabetes. La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 pueden producir insulina, pero no en las cantidades suficientes que el organismo necesita para su correcto funcionamiento. En muchos casos, y en clara diferencia

con la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 puede prevenirse si se mantienen unos hábitos de alimentación saludables y se combinan con una actividad física moderada, pero requiere administración de antidiabéticos orales en caso de que no se responda a este plan.

Por tanto, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica compleja caracterizada por la hiperglucemia resultante de una inadecuada regulación de la actividad de la insulina, que se desencadena cuando la secreción de insulina por parte del páncreas no puede compensar la resistencia a la misma en los tejidos periféricos¹.

La resistencia a la insulina es la característica fisiopatológica más importante en el estado prediabético, en el que las células diana no responden a los niveles normales de insulina circulante. A nivel molecular, la resistencia a insulina se corresponde con una señalización deficiente de esta hormona en los tejidos diana de la hormona. Además, es un componente clave junto con la obesidad abdominal, la hipertensión, la hiperlipemia y la hiperglucemia del síndrome metabólico, con el resultado final de la posible enfermedad cardiovascular¹.

Así pues, la diabetes es una combinación de secreción de insulina alterada y resistencia a la insulina pues la patogenia de esta enfermedad implica anomalías tanto en la acción de la insulina periférica como en la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas¹.

El resultado general es una deficiencia de insulina en diferentes tejidos que produce deterioro de proteínas, metabolismo de las grasas e hiperglucemia sanguínea. Con el tiempo, debido a la hiperglucemia permanente, se produce un daño en las células β pancreáticas, lo que resulta en una reducción de la secreción de insulina que exacerba aún más esta hiperglucemia³.

En los últimos años, el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es paralela a la incidencia de la obesidad prolongada, en parte porque el tejido adiposo secreta leptina, adiponectina y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que contribuyen a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad³.

La obesidad se define en términos de masa corporal pues se trata de un aumento de la masa corporal, en concreto del tejido adiposo, que confiere un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y metabólicos como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión arterial. Representa un peso excesivo o anormal en relación con la altura de una persona.

Generalmente se produce cuando hay un estado prolongado de desequilibrio energético; un desequilibrio entre el consumo y el gasto de calorías. Este desbalance de energía prolongado en el tiempo resulta en un exceso de peso corporal. Sin embargo, el estudio de la obesidad tiene mayor complejidad pues es una interacción complicada de factores genéticos y ambientales. Alrededor de 60 marcadores genéticos se han implicado en esta enfermedad, de los cuales 32 se consideran altamente asociados con la obesidad³.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo se basa en realizar una revisión bibliográfica sobre la relación que existe entre síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, teniendo en cuenta el estudio de la fisiopatología y los factores de riesgo metabólicos asociados a cada uno de estos trastornos, ya que actualmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se consideran enfermedades como tal y tienen gran influencia en la salud de la población hoy en día.

Asimismo, se estudian las tendencias desfavorables en el estilo de vida de la población pues se prevé un crecimiento del número de personas con síndrome metabólico en un futuro cercano a nivel mundial, por lo que se recalca la importancia de conocer correctamente los mecanismos fisiopatológicos comunes de estas enfermedades para así establecer desafíos de salud pública en la prevención de estas.

Es por ello que resulta importante destacar el papel fundamental del diagnóstico temprano y la educación sanitaria que se debe hacer sobre la población para prevenir los factores de riesgo que llevan al desarrollo de estas enfermedades y evitar así el impacto de estas sobre la enfermedad cardiovascular considerada primera causa de muerte a nivel mundial.

4. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando libros y artículos recientes de interés científico encontrados en diferentes bases de datos especializadas como *PubMed*, *SciELO* y *Science Direct*.

Las palabras clave incluidas para la búsqueda fueron “*metabolic syndrome*”, “*type 2 diabetes*”, “*obesity*”, “*insulin resistance*”, “*cardiovascular risk factors*” ...

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Obesidad

Definición

La obesidad representa un exceso de grasa corporal que aumenta el riesgo de mortalidad, morbilidad y deterioro de la calidad de vida. Existen medidas prácticas de sobrepeso y obesidad como el índice de masa corporal (IMC), medida del peso de una persona en relación con la altura, que nos da una idea del grado de obesidad y se calcula como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², pero inferior a 30 kg/m², mientras que la obesidad está clasificada como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².⁵

Etiología

Las causas del sobrepeso y la obesidad son multifactoriales. Entre los factores clave están las influencias ambientales, culturales, de comportamiento, socioeconómicas, metabólicas y genéticas. Si bien el comportamiento individual y el estilo de vida son importantes, las políticas y las influencias ambientales que permiten y facilitan las elecciones saludables son cruciales⁵.

El balance energético representa el equilibrio entre el ingreso energético proporcionado por el alimento y el gasto de energía del organismo a través de la actividad física. La obesidad se origina por un balance energético positivo producto de la ingesta aumentada de alimentos¹⁰. Por ello, para la mayoría de la población, el determinante más cercano es el desequilibrio entre el consumo de calorías y la actividad física. El consumo excesivo de calorías, junto con una actividad física inadecuada conduce invariablemente al sobrepeso y la obesidad. Así, la moderación en la ingesta de calorías y la actividad física regular son claves para mantener el peso corporal ideal⁵.

Este estado de acumulación lipídica necesita de la capacidad de adaptación por parte del tejido adiposo, incluyendo la formación de adipocitos nuevos, un proceso conocido como hiperplasia

adipocítica. No obstante, la capacidad del tejido adiposo para responder a esta acumulación de grasa tiene sus límites y si se sobrepasa puede aparecer hipertrofia adipocítica que origina adipocitos disfuncionales y una acumulación de macrófagos dentro del tejido adiposo. La infiltración de macrófagos dentro de este tejido, sumado a la presencia de adipocitos disfuncionales, lleva a una producción aumentada de adipoquinas proinflamatorias, que incluyen TNF- α , interleucina 6 (IL-6), inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I) y ácidos grasos libres (AGL) entre otros. Esto resulta en una inflamación crónica subclínica y toxicidad en el tejido adiposo que se propaga como una inflamación sistémica crónica¹⁰.

En este proceso ocurre una acumulación ectópica de grasa en otros órganos o tejidos (hígado, músculo esquelético, corazón y páncreas). Estos órganos no son capaces de acumular lípidos sin la alteración de sus funciones por lo que es posible que aparezca una lipotoxicidad en los mismos, que puede llevar finalmente a la resistencia a la insulina en dichos órganos¹⁰.

Implicaciones para la salud pública

El continuo aumento de sobrepeso y obesidad en todas las edades tiene enormes implicaciones en la mortalidad y en los costes de la atención médica. Además, la obesidad aumenta sustancialmente la morbilidad, reduce la calidad de vida y se sabe que una obesidad prolongada contribuye a una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y a la aparición de un nivel alto de colesterol en sangre, hipertensión arterial, alteraciones en el hígado y osteoartritis⁵.

5.2 Diabetes mellitus tipo 2

Definición e identificación

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad sistémica que se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina, deficiencia relativa de insulina y anomalías metabólicas que se asocian con un mayor riesgo a largo plazo de complicaciones microvasculares y macrovasculares devastadoras. Entre las microvasculares destacan la retinopatía y nefropatía diabética y entre las macrovasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y neuropatía diabética⁵.

Etiología

Los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 incluyen obesidad, inactividad física, comportamiento sedentario, aumento del consumo de grasa e hidratos de carbono e influencia de factores socioeconómicos. El factor de riesgo más importante es la obesidad: cada aumento de una unidad en el IMC produce un aumento del 12% en el riesgo de diabetes⁵.

Implicaciones para la salud pública

Existe un alto riesgo durante toda la vida de desarrollar una diabetes mellitus tipo 2 y además actualmente se estiman unos valores de prevalencia de esta muy elevados que son motivo de gran preocupación por lo que la prevención primaria de la diabetes debe ser una prioridad.

La conversión del conocimiento en la práctica y la garantía de que las mejoras en el manejo de pacientes diabéticos se apliquen ampliamente también debe ser fundamental para prevenir las complicaciones de la diabetes, así como la transmisión de la información adecuada a la población sobre la importancia de tener hábitos saludables como una dieta adecuada y la práctica de ejercicio físico como prevención de los factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad⁵. En los individuos adultos y en especial atención en los niños, como un factor

educacional, se está planteando la nutrición y la salud como una asignatura en la educación primaria y secundaria en los colegios.

Esto es particularmente importante porque la mayoría de los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 también presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular por lo que la prevención y el manejo integrado de toda la información sobre los factores de riesgo para reducir el riesgo cardiovascular global también debe ser una prioridad y así poder reducir las tasas de hospitalización y la morbilidad y mortalidad cardiovascular⁵.

5.3 Síndrome metabólico

Definición y desarrollo histórico del concepto de síndrome metabólico

A fines de la década de 1970, se propuso el término "síndrome metabólico" para identificar un conjunto de factores interrelacionados, que comprenden obesidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, que se asociaron con un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁶.

Sobre las definiciones del síndrome metabólico y los intentos de desarrollar criterios diagnósticos estandarizados todavía existe mucha controversia por lo que seguramente continuará siendo un tema muy debatido¹.

En 1988, Reaven introdujo el concepto de "síndrome X" como la agrupación de trastornos en el metabolismo de la glucosa y la insulina, la dislipidemia y la hipertensión. En su descripción, Reaven no incluyó la obesidad como un componente del síndrome. Propuso que la resistencia a la insulina podría ser el principal defecto del síndrome, argumentando que los sujetos resistentes a la insulina podrían desarrollar síndrome metabólico a pesar de no ser obesos⁷.

El "Grupo de Trabajo de la OMS sobre la Diabetes" propuso una definición del síndrome metabólico en 1998 con una lista de criterios para el diagnóstico clínico. Los criterios incluyeron una medida de la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas (IFG), la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) o la diabetes, la obesidad (IMC > 30 kg / m²), la hipertensión (140/90 mm Hg) y la microalbuminuria⁷.

Una de las definiciones más utilizada frecuentemente del síndrome metabólico fue propuesta en 2001 por el Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP). Propuso un conjunto de criterios similares a los propuestos por la OMS, excepto por el hecho de que el componente clave es la obesidad visceral en lugar de la resistencia a la insulina¹. Esta definición requiere al menos 3 de los 5 factores siguientes: aumento de la circunferencia de la cintura (≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl), colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), hipertensión ($\geq 130/85$ mmHg) y una glucosa en ayunas (≥ 110 mg/dL).

Una característica común de las definiciones de la OMS y de la ATP III es el hecho de que incluyen a personas diabéticas, mientras que la definición del síndrome de resistencia a la insulina adoptada por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), así como la definición de EGIR (Grupo Europeo para el estudio de resistencia a la insulina) tienen como objetivo identificar a las personas con tolerancia a la glucosa alterada excluyendo a las personas con diabetes¹.

La definición de síndrome metabólico por la Federación Internacional de Diabetes (IFD) difiere ligeramente porque recomienda considerar un límite diferente para el perímetro de la cintura en relación con la etnia del individuo; esto se basa en el conocimiento de que las personas de ascendencia asiática pueden tener obesidad abdominal y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en niveles de IMC más bajos en comparación con individuos de otras etnias. Usando la definición NCEP-ATP III, se estimó que la prevalencia de síndrome metabólico entre los adultos de Estados Unidos oscilaba entre el 22 – 34% y hasta el 39% cuando se utilizan los criterios de la IFD⁶.

Los estudios prospectivos de población mostraron que el riesgo relativo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con síndrome metabólico es dos veces más alto que el de la población general y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es cinco veces mayor⁶.

A partir de los aspectos fisiopatológicos descritos anteriormente, parece evidente que la obesidad es el factor clave en el desarrollo de síndrome metabólico y, por lo tanto, ahora veremos con más detalle los principales criterios sugeridos por el panel ATP III. Según este, los factores de riesgo observados en el síndrome metabólico incluyen: resistencia a la insulina, obesidad (especialmente obesidad abdominal), presión arterial alta, bajo nivel de colesterol HDL y triglicéridos elevados. Debe haber al menos tres de los siguientes cinco factores de riesgo metabólico para que una persona sea diagnosticada con síndrome metabólico:



a) **Triglicéridos elevados (≥ 150 mg / dL):** los triglicéridos son la forma más eficiente que tiene el organismo de almacenar energía y se encuentran en los adipocitos, pero también circulan en la sangre⁸.

b) **Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) bajo (<50 mg/dL para las mujeres y <40 mg/dL para los hombres):** el HDL se considera colesterol "bueno" porque ayuda a eliminar el colesterol de las arterias. Limpia las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o colesterol "malo" de la sangre. Cuando no hay suficientes HDL, las LDL pueden circular en la sangre acumulándose en las paredes de las arterias, formando placas que pueden obstruir las arterias dificultando el flujo de sangre a través de ellas por lo que privan a los tejidos de oxígeno. Esto puede llevar a que se presente daño o muerte tisular dando lugar a un ataque cardíaco o cerebral (accidente cerebrovascular)⁸.

Ambos factores (a y b) están relacionados de forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Los factores genéticos y ambientales se han considerado responsables del colesterol bajo de HDL y de los triglicéridos elevados. Por ejemplo, se ha encontrado que fumar cigarrillos, inactividad física y obesidad se asocian con niveles más bajos de HDL,

mientras que las variantes genéticas de lipoproteína lipasa y receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) tienen un efecto en HDL y los niveles de triglicéridos y están asociados con el desarrollo de síndrome metabólico. HDL está muy relacionada con el proceso aterogénico y los efectos antiaterogénicos pueden ser a través de distintos mecanismos como las propiedades antiinflamatorias y la capacidad de protección contra las modificaciones oxidativas de la LDL¹.

c) **Presión arterial más alta de lo normal ($\geq 130/85$ mmHg):** la obesidad a menudo se asocia con presión arterial alta y las anomalías en la glucosa, la insulina y los niveles de lípidos en sangre son comunes en pacientes con hipertensión. Es por ello que la reducción de la presión arterial en pacientes con diabetes o con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular disminuye la probabilidad de eventos de esta enfermedad¹.

d) **Glucosa sérica: nivel de glucosa en sangre en ayunas más alto (> 100 mg/dL).** La glucemia en ayunas entre 100 y 110 mg/dL es un signo de síndrome metabólico. Un nivel de azúcar en la sangre ligeramente alto (entre 100 y 125 mg/dL) puede ser un pronosticador temprano de la diabetes. Alrededor del 85% de las personas que tienen diabetes tipo 2 también tienen síndrome metabólico. Estas personas tienen un riesgo mucho mayor de padecer enfermedades cardíacas que el 15% de las personas que tienen diabetes tipo 2 pero no síndrome metabólico⁸. El estilo de vida y la predisposición genética promueven la resistencia a la insulina que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en muchos estudios¹.

e) **Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres).** Tener una circunferencia de cintura con estos valores o una figura en forma de manzana significa que hay un exceso de grasa alrededor de la cintura (obesidad abdominal), lo que representa un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁸.

Hasta hace poco, la relación circunferencia cintura/cadera y el IMC se consideraban medidas críticas, mientras que los nuevos estudios han demostrado que la circunferencia de la cintura por sí sola está relacionada con un aumento en los eventos de enfermedad cardiovascular, en la resistencia a la insulina y en la grasa visceral.

Con la disponibilidad de diferentes técnicas, ahora es posible distinguir entre la grasa intraabdominal (visceral), que predice con más fuerza el síndrome metabólico y la grasa subcutánea. Esto es muy importante porque se ha demostrado que los individuos con peso normal pueden tener un exceso de grasa visceral y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de complicaciones metabólicas tradicionales, pero también de tener un perfil protrombótico superior y marcadores inflamatorios elevados¹.

COMPONENTE	VALORES SANGUÍNEOS
<i>Triglicéridos elevados</i>	≥ 150 mg/dL
<i>Colesterol HDL bajo</i>	<50 mg/dL para las mujeres <40 mg/dL para los hombres
<i>Presión arterial elevada</i>	$\geq 130/85$ mmHg
<i>Glicemia en ayunas elevada</i>	> 100 mg/dL
<i>Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura</i>	> 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres
<i>Se requieren 3 de los 5 componentes para hacer el diagnóstico.</i>	

Tabla 1. Factores de riesgo metabólicos y valores sanguíneos utilizados para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Pruebas diagnósticas

Para la definición de síndrome metabólico, el paciente debe cumplir 3 de los 5 criterios propuestos (tabla 1). Para el diagnóstico de la obesidad abdominal disponemos de diferentes técnicas. Las actuales técnicas de imagen, tomografía computadorizada (TC) y resonancia magnética (RM) permiten una perfecta diferenciación del tejido adiposo visceral. Se puede hablar de exceso de grasa visceral cuando el área grasa visceral, medida mediante un corte de TC a nivel de las vértebras lumbares L4-L5, es igual o superior a 130 cm². Esta conclusión se extrajo de diversos metaanálisis que concluyen que por encima de 130 cm² de área grasa visceral existe un significativo aumento del riesgo cardiovascular y una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina⁹.

Otra técnica es la impedancia bioeléctrica que mide la resistencia que oponen las células y los fluidos corporales al paso de una corriente eléctrica alterna, a través de unos electrodos dispuestos en la superficie cutánea. Este valor de impedancia bioeléctrica, integrado con el sexo y valores antropométricos seleccionados, como talla, peso, circunferencias corporales y pliegues cutáneos, se utiliza para la predicción de la composición corporal a partir de ecuaciones realizadas mediante técnicas estadísticas que nos permitirán obtener el valor de la masa libre de grasa o el porcentaje de masa grasa. Sin embargo, las técnicas de imagen ven limitado su empleo a escala poblacional por su elevado coste y su limitada accesibilidad⁹.

Entre las variables antropométricas más extendidas figura el índice de masa corporal (IMC). La clasificación empleada actualmente para definir bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad en sus diferentes grados, según el IMC, se basa en los puntos de corte propuestos por la OMS. Un IMC elevado es un buen predictor de trastornos metabólicos asociados, sobre todo si para un determinado IMC concomitantemente medimos el perímetro de la cintura (PC). Se han utilizado diferentes variables antropométricas, con el fin de estimar la dimensión y la distribución del tejido adiposo, siendo el PC el más usado en la actualidad, dado que proporciona una estimación muy válida de la cantidad de grasa abdominal, sencillo de obtener y universalmente aplicable⁹.

Por tanto, el diagnóstico del síndrome metabólico es sobre todo clínico, pues generalmente con una exploración y una analítica básica será suficiente para sospechar o confirmar el diagnóstico. Las pruebas complementarias necesarias en el síndrome metabólico son fáciles de realizar y obtener en cualquier consulta. La exploración del paciente con sospecha de este debe incluir además de la exploración general, peso, talla, IMC, PC y tensión arterial. El análisis de sangre incluirá perfil lipídico (colesterol total, HDL y LDL y triglicéridos) y glucémico (glucosa)⁹.

5.4 Relación entre obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico: mecanismos fisiopatológicos comunes

El origen fisiopatológico del síndrome metabólico no está claro aún, pero la principal hipótesis es que está basado en la resistencia a la insulina y la obesidad como el origen del resto de alteraciones⁹. Junto con estos trastornos, aparecen otros como hipertensión, dislipidemias y estado protrombótico que contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico. Por ello, aquí se describen los principales mecanismos fisiopatológicos asociados con la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Resistencia a la insulina y disfunción pancreática de células β

La resistencia a la insulina se asocia a numerosas anomalías proaterogénicas, entre las que se incluyen un estado dislipidémico aterogénico (concentraciones elevadas de triglicéridos, una

proporción aumentada de colesterol LDL y concentraciones reducidas de colesterol HDL), un perfil protrombótico y un estado de inflamación crónica de bajo grado⁹.

Se considera que la resistencia a la insulina es el aspecto fisiopatológico más importante que vincula la obesidad y las enfermedades cardiometabólicas⁶. Esta se puede definir como un estado en el que se requieren cantidades de insulina mayores a las normales para producir una respuesta biológica normal¹¹. Se trata de una alteración de la acción de la insulina en tejidos diana sensibles a esta (músculo esquelético, hígado o tejido adiposo) lo que conlleva una inadecuada captación de la glucosa por parte de estos tejidos dando como resultado hiperglucemia postprandial⁶.

La insulina actúa mediante la unión a un receptor específico en la membrana celular y se activa una cascada de señales intracelulares¹¹ que estimulan dos vías de acción. La vía PI3K (cascada de reacciones de fosforilación- 3-quinasa) favorece el transporte de glucosa al interior de la célula y la vía de la MAPK promueve el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular. La resistencia a la insulina altera la vía PI3K y disminuye el transporte y la utilización de glucosa. La hiperinsulinemia compensadora estimula la vía MAPK que potencia la acción mitogénica y la migración de las células musculares lisas de los vasos, favoreciendo la aterogénesis¹².

En una primera fase compensatoria de la diabetes mellitus, el estado de resistencia a la insulina provoca una sobreproducción pancreática de insulina, lo que determina una hiperinsulinemia para mantener una concentración adecuada de glucosa en sangre. Sin embargo, con el tiempo se altera la producción de insulina por parte de las células β del páncreas y los niveles de glucosa plasmática comienzan a aumentar. Como consecuencia de esto, se produce una pérdida de la secreción de insulina estimulada por la glucosa, que resulta en la incapacidad de responder rápidamente a los incrementos glucémicos⁶.

La exposición prolongada a la hiperglucemia y el aumento de los ácidos grasos libres circulantes favorecen una inflamación constante de bajo grado, lo que lleva a la liberación incrementada de especies reactivas de oxígeno y, en última instancia, al estrés oxidativo en la célula β siendo este también responsable de dicha pérdida de acción secretora⁶.

Además, una mayor necesidad de insulina, causada por el estado de resistencia, conduce a aumentar la co-secreción de insulina y el polipéptido amiloide de los islotes pancreáticos. La presencia de amiloide en altas concentraciones es tóxica y contribuye a inducir la apoptosis de células β . Así, la hiperglucemia crónica y el empeoramiento de la resistencia a la insulina causan una disminución importante en la masa de células β , lo que finalmente conduce a una diabetes manifiesta⁶.

El tejido adiposo en las enfermedades metabólicas

El tejido adiposo es considerado un reservorio de energía en forma de triglicéridos (TG) y actúa como un órgano endocrino que secreta adipocinas (AK) con actividad biológica que modulan la ingesta y regulan el metabolismo energético, sobre todo el lipídico y, además, participan en los procesos de inflamación y enfermedad vascular¹².

Las alteraciones del tejido adiposo asociadas con la obesidad son claves para el desarrollo de sus distintas manifestaciones. La expansión del tejido adiposo hasta niveles que causan efectos negativos para la salud del individuo aumenta el riesgo de diabetes y complicaciones

cardiovasculares. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina es la conexión entre este aumento del tejido adiposo y las morbilidades asociadas con el síndrome metabólico. Existen dos posibles hipótesis que explican este hecho; la primera sugiere que la expansión de los depósitos grasos se asocia con cambios cualitativos y cuantitativos en las adipocinas producidas y secretadas por el tejido adiposo; la segunda describe que la capacidad de expansión del tejido adiposo es limitada y que pacientes con síndrome metabólico se caracterizan por tener disminuida la capacidad de almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo. El exceso de grasa se acumula en otros órganos, provocando una respuesta tóxica conocida como lipotoxicidad⁶.

○ *Ácidos grasos libres*

El tejido adiposo afecta el metabolismo mediante la liberación de ácidos grasos libres (AGL) siendo estos uno de los factores con efectos nocivos sobre el metabolismo. El aumento de los niveles de AGL se observa en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 y están fuertemente correlacionados con el nivel de resistencia a la insulina⁶. La concentración en sangre de AGL está crónicamente elevada en los individuos obesos por el aumento de la lipólisis debida a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipasa sensible a las hormonas del tejido adiposo⁹ por lo que la resistencia a la insulina también se asocia fuertemente con este perfil lipídico alterado¹⁰.

Este aumento conduce a una mayor producción de glucosa en el hígado y al almacenamiento de lípidos musculares, lo que lleva al estado de resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pues los AGL tienen acción anti-insulina al alcanzar tejidos sensibles a la insulina⁶. Además, este aumento da lugar a una mayor fosforilación de IRS-1 y 2 en los residuos de serina, lo que provoca a su vez resistencia a la insulina.

En resumen, se puede decir que el adipocito tiene un papel clave en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. Los sujetos obesos presentan una menor respuesta a la insulina y una mayor liberación de AGL desde el tejido adiposo hacia la circulación lo que origina un estado de lipotoxicidad que induce resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular, además de deteriorar la secreción de insulina por la célula β ⁹.

Los adipocitos hipertróficos son resistentes a la insulina y tienen disminuida su capacidad de almacenar triglicéridos. Cuando esta capacidad de depósito del adipocito es superada, se produce un depósito ectópico de grasa en el músculo, el hígado y las células beta que origina resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo y un deterioro de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas⁹.

○ *Adipocinas proinflamatorias*

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 están asociadas con la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleuquina-6 (IL-6). Estas citoquinas son producidas por los adipocitos y promueven la resistencia a la insulina pues interfieren con la señalización de la insulina en tejidos sensibles a la insulina, causan disfunción de las células β y, en consecuencia, deficiencia de insulina.

Otras citoquinas como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el fibrinógeno y la angiotensina se producen cada vez más por el tejido adiposo en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. PAI-1 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. Además, estas citoquinas contribuyen al estado protrombótico y proinflamatorio de

la pared vascular y a la acumulación de lípidos formando la placa de ateroma y promueven la disfunción endotelial que deriva en el aumento de la liberación de factores vasoconstrictores perjudiciales y en la disminución de factores vasodilatadores beneficiosos, y, por tanto, concluye en un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular⁶.

○ *Factores protectores derivados de los adipocitos.*

En estos individuos obesos hay además un cambio de la secreción de adipocinas con alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo y mantenimiento de la obesidad y de sus complicaciones como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. En la obesidad disminuye la adiponectina y la leptina aumenta, ambas alteraciones pueden ser los mediadores iniciales de la resistencia a la insulina¹².

La leptina es una adipocina que reduce el apetito y la resistencia a la insulina, junto con la mejora de los trastornos metabólicos asociados con la diabetes mellitus tipo 2. El aumento en la sensibilidad tisular de la insulina por la leptina puede deberse a su acción sobre la oxidación de los ácidos grasos, lo que lleva a una disminución de los ácidos grasos libres en la circulación.⁶ Se sintetiza fundamentalmente en el tejido adiposo subcutáneo, su nivel se correlaciona con los depósitos grasos, ya que aumenta con el índice de masa corporal (IMC) y la masa grasa, y disminuye con el ayuno. Se considera la principal hormona que regula el metabolismo lipídico para una correcta homeostasis lipídica intracelular. Su principal función es informar al sistema nervioso central de la cantidad de grasa corporal, de manera que el metabolismo y la fisiología endocrina se adapten al estado nutricional: estimula la pérdida de peso al disminuir el apetito e incrementar el metabolismo¹².

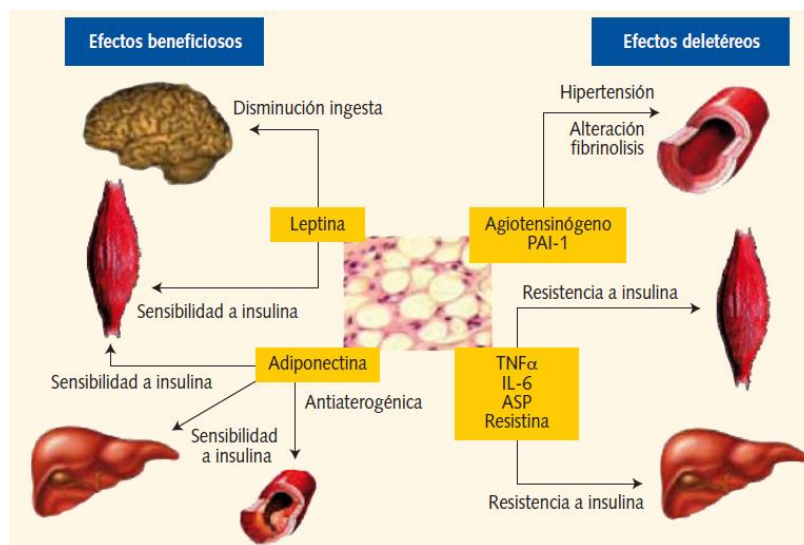


Figura 1. Acción de las adipocinas en distintos órganos. Fuente: Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo, E. Síndrome metabólico. Revista Pediatría de Atención Primaria 2009; 16:259-277.

La adiponectina se secreta exclusivamente en el tejido adiposo. Mejora el control de la glucemia y tiene funciones antiinflamatorias y antiaterogénicas. Actúa sobre receptores hepáticos y del músculo esquelético: estimula la oxidación de los ácidos grasos. Modula la respuesta inflamatoria de las células endoteliales y evita la transformación de macrófagos en células espumosas (crucial para la formación de placas de ateroma). Además, aumenta la sensibilidad a

la insulina, activando los receptores PPAR. El efecto sobre el músculo esquelético es un menor contenido de triglicéridos; uno de los factores que aumentan la sensibilidad a la insulina, y que sugiere que la adiponectina protege de la resistencia a la insulina y de la obesidad¹².

La adiponectina está disminuida en gran variedad de estados patológicos asociados a resistencia a la insulina como la obesidad y diabetes mellitus tipo 2, estando dicha condición asociada a un incremento del nivel de triglicéridos, disminución de colesterol HDL y presencia de partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, contribuyendo al estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral. Estas partículas de colesterol LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las de colesterol LDL normal⁹.

○ *Distribución de la grasa corporal.*

Otro factor crítico involucrado en la resistencia a la insulina y las enfermedades metabólicas es la distribución de la grasa corporal. La sensibilidad a la insulina varía notablemente en individuos delgados y obesos debido a las diferencias en la distribución de la grasa corporal. Los individuos delgados con un tipo más periférico de distribución de la grasa son más sensibles a la insulina que los sujetos obesos que tienen predominantemente una distribución central de la grasa⁶.

Inflamación tisular y sistémica

La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico se asocian con la inflamación tisular en el tejido adiposo, el hígado, el páncreas y el intestino. Los pacientes obesos y con diabetes mellitus tipo 2 muestran un aumento en el recuento de glóbulos blancos, niveles plasmáticos de factores de coagulación (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)), proteína C reactiva (PCR) y citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL -6). La sobreexpresión de estas citoquinas, y especialmente de la proteína C reactiva, contribuye a la inflamación sistémica y la acumulación de lípidos, que a su vez tienen efectos perjudiciales sobre los vasos sanguíneos, lo que conduce a una disfunción endotelial y posible infarto de miocardio⁶.

Aumento del estrés oxidativo

Cuando aumentan los niveles de glucosa y ácidos grasos libres en sangre se produce un incremento en la concentración de acetil-CoA que, a su vez, incrementa la producción de donantes de electrones (NADH) en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Cuando el exceso de NADH no puede ser disipado por la fosforilación oxidativa, aumenta el gradiente de protones mitocondrial y aumenta la transferencia de electrones al oxígeno, formándose así radicales libres (anión superóxido en particular) y se produce estrés oxidativo¹³.

El estrés oxidativo induce disfunción endotelial debido a que el óxido nítrico (NO) regula el tono vascular mediante la activación de la guanilato ciclasa y el aumento del 3'5'-guanosín monofosfato e inhibe la actividad plaquetaria, la adhesión de los leucocitos y la proliferación de las células de músculo liso en el endotelio. Cuando existe una producción excesiva de anión superóxido, la biodisponibilidad del NO disminuye debido a que se produce una inactivación oxidativa del mismo en la pared vascular. De esta forma, se pierden las funciones homeostáticas de las células endoteliales, fenómeno que contribuye a la formación de trombos, crecimiento de la íntima, inflamación y ruptura de las placas de ateroma, estado fisiopatológico conocido como disfunción endotelial. Además, produce un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias y disminución de la expresión de citoquinas antiinflamatorias en los tejidos¹³.

Hipertensión

Numerosos estudios han confirmado la asociación entre obesidad y resistencia a la insulina e hipertensión arterial (HTA), lo que forma parte de los criterios del síndrome metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular¹².

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina pues incrementan la expresión de angiotensinógeno, de angiotensina II (ANG II) y del receptor de angiotensina AT1. Todo esto puede contribuir al desarrollo de la hipertensión, pues la angiotensina II ejerce varios efectos que modulan la presión sanguínea. Ambas condiciones, hiperglucemia e hiperinsulinemia, se presentan en la resistencia a la insulina y en la obesidad¹².

El hiperinsulinismo favorece la hipertensión arterial por varios mecanismos: depósito de lípidos en las arterias, hipertrofia de la íntima del endotelio, vasoconstricción por estimulación del sistema simpático y retención renal de sodio¹². La insulina tiene acciones sistémicas que afectan el sistema nervioso simpático, que participa en la regulación de la presión arterial y la función renal. La hipótesis de la insulina en la hipertensión propone que la hiperinsulinemia compensatoria que ocurre por efecto de la resistencia a la insulina, incrementa la reabsorción de sodio de manera directa mediante el aumento de la reabsorción tubular renal y de manera indirecta sobre la actividad simpática y ambos efectos causan una elevación de la presión arterial¹³.

Los adipocitos poseen la maquinaria enzimática involucrada en el sistema renina-angiotensina y sintetizan angiotensina II. La angiotensina II puede reducir la utilización de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, incrementar la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y en el tejido adiposo contribuyendo de este modo al síndrome metabólico¹⁰. Esto se debe a que la angiotensina II induce un incremento de la aldosterona, sustancia con efectos hipertensores debido a que hace aumentar la reabsorción renal de sodio. Además, la angiotensina II, junto con el TNF- α , glucosa y los AGL, aumentan la producción de PAI-1 en el hígado, que se suma a la superproducción de PAI-1 por parte del tejido adiposo. El PAI-1 impide que se produzca la fibrinólisis y, como consecuencia, conduce a una acumulación excesiva de fibrina, con lo que pueden aparecer lesiones ateroscleróticas¹³.

La leptina juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión arterial, al influir sobre la producción de NO y la natriuresis, y en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente a nivel renal, lo que podría conducir a la retención de sodio, vasoconstricción sistémica y elevación de la presión arterial¹³.

Estado protrombótico

La obesidad se asocia a un gran número de anormalidades en la coagulación y en la fibrinólisis que inducen un estado protrombótico⁴. El estado protrombótico asociado al síndrome metabólico es el resultado de un grupo de alteraciones que involucran a las vías de la coagulación, a la fibrinólisis y a la función plaquetaria, cada una cooperando para favorecer una tendencia trombótica¹⁰. Está caracterizado por un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y de los niveles plasmáticos del fibrinógeno, siendo estos dos componentes los más relevantes como factores de riesgo para aterosclerosis⁴. Además, hay niveles aumentados del factor VIII de la coagulación, del factor von Willebrand, y de Factor Tisular que pueden contribuir a la amplificación de la respuesta trombótica¹⁰.

El PAI-1 es un factor protrombótico producido por el tejido adiposo (principalmente por la grasa visceral abdominal) 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 implicado en la adhesión y migración celular y en la remodelación tisular especialmente de la pared de los vasos sanguíneos con arteriosclerosis por lo que realiza un papel importante en la génesis de las anomalías vasculares⁴.

Diferentes mecanismos pueden explicar los niveles altos de fibrinógeno asociados con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina; por un lado, el tejido adiposo produce IL-6 y TNF- α , los cuales pueden estimular la producción de PCR y fibrinógeno a nivel hepático y el TNF- α adicionalmente tiene efectos inflamatorios directos sobre el macrófago y las células endoteliales, lo cual promueve el desarrollo de arteriosclerosis; por otro lado, la obesidad visceral y la resistencia a la insulina están asociadas con aumento de los ácidos grasos libres los cuales también llevan a aumento en los niveles de fibrinógeno⁴.

Por tanto, el proceso de fibrinólisis está disminuido por un aumento de PAI-1 por lo que la alteración del sistema fibrinolítico se considera que tiene un papel relevante en la tendencia protrombótica asociada al síndrome metabólico. El riesgo trombótico está directamente correlacionado con el peso y una reducción de la resistencia a la insulina periférica puede contribuir a reducir el riesgo trombótico en sujetos obesos¹⁰.

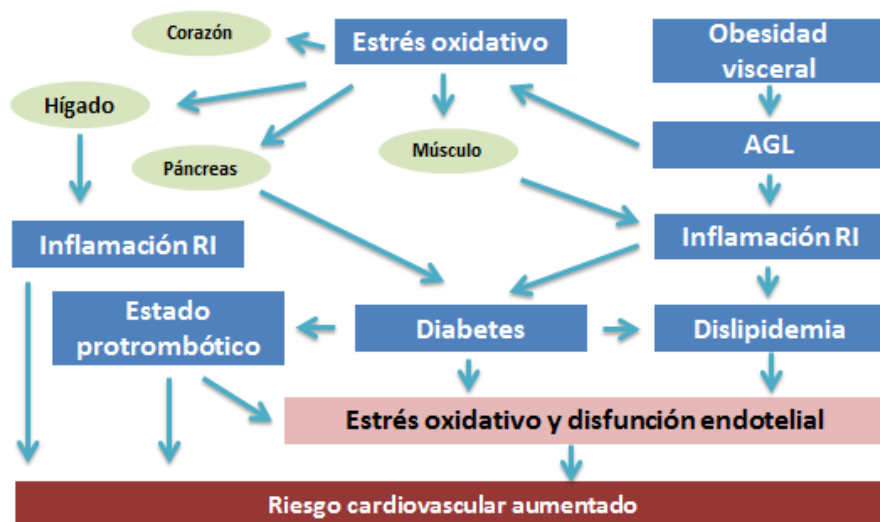


Figura 2. Factores que contribuyen al riesgo cardiometabólico.

5.5 Riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV): estudios y datos epidemiológicos

El síndrome metabólico triplica el riesgo de cardiopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular. El impacto que este tiene en la población adulta sobre la enfermedad cardiovascular y muerte no se manifiesta en la edad pediátrica, aunque el proceso patológico y los factores de riesgo se inicien en ella¹².

El riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardiovascular asociada con síndrome metabólico ha aumentado de 2 a 5 veces tanto en hombres como en mujeres⁸. Según un estudio europeo de cohorte prospectivo, la presencia del síndrome metabólico se asoció con un aumento de 1.4 veces en el riesgo de mortalidad por todas las causas, tanto para hombres como para mujeres, y

con un aumento de 2.3 veces en el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres y 2.8 en mujeres en comparación con los grupos sin la presencia de éste¹⁴.

Los datos de un estudio cardiovascular de Quebec de individuos con varios factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico se caracterizaron por un gran aumento en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en comparación con los individuos que tenían solo uno o ninguno de los factores de riesgo. Por ejemplo, los hombres no diabéticos que tenían LDL de densidad pequeña e hiperinsulinemia tuvieron simultáneamente un aumento de 20 veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular durante 5 años en comparación con los hombres que no tenían ninguna de estas perturbaciones metabólicas⁸.

Otro estudio mostró que el riesgo asociado con la hipertrigliceridemia se modulaba en gran medida por la presencia o ausencia de otros componentes de síndrome metabólico. Por ejemplo, los hombres con niveles de triglicéridos en plasma ligeramente superiores tuvieron un aumento de 3 veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con los hombres con niveles de TG en plasma normales. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumentó 13 veces en los sujetos con hipertrigliceridemia moderada que también redujeron los niveles de HDL y aumentaron las concentraciones de insulina. Por lo tanto, los componentes de síndrome metabólico pueden contribuir significativamente a este mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁸.

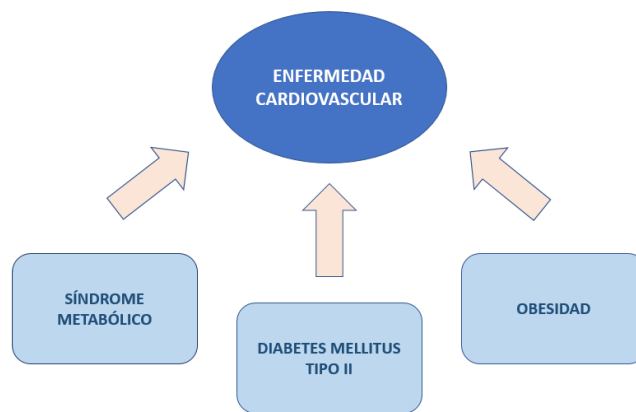


Figura 2. Factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Además, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad en los pacientes diabéticos. Casi el 80% de todas las muertes y la mayoría de las hospitalizaciones en estos pacientes son atribuibles a causas cardiovasculares. Entre los pacientes ancianos y diabéticos, aproximadamente el 40% de todas las hospitalizaciones prevenibles se deben a insuficiencia cardíaca congestiva⁵.

De manera similar, la enfermedad coronaria representa hasta el 44% de las muertes en hombres diabéticos. Aunque se han logrado avances notables en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la letalidad en los diabéticos supera el doble de la tasa en los no diabéticos. Los pacientes diabéticos que no han tenido un infarto de miocardio previo tienen un riesgo tan alto de infarto de miocardio posterior como los pacientes no diabéticos que han tenido un infarto de miocardio previo; esto condujo a la designación de diabetes como un "equivalente coronario"⁵.

Numerosos estudios recientes han demostrado la relación entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular. Como las alteraciones metabólicas tienden a persistir en el tiempo, hay una alta

probabilidad de que los niños obesos se conviertan en adultos obesos con dislipemia, por lo que tienen especial riesgo de aterogénesis y de enfermedad cardiovascular¹².

En un estudio prospectivo, basado en la población entre hombres finlandeses de mediana edad, la circunferencia de la cintura y el IMC como variables continuas se asociaron directamente con el riesgo de cardiopatía coronaria. En promedio, cada aumento de 1 desviación estándar en cualquiera de las medidas aumentó el riesgo cardiovascular en más del 20%¹⁴.

De manera similar, entre los hombres que presentan infarto agudo de miocardio, la mortalidad por todas las causas a largo plazo se asoció con un aumento de la obesidad abdominal. Estos resultados sugieren un posible efecto directo de la obesidad en la mortalidad por todas las causas, pero la amplia evidencia apoya también los efectos indirectos de la obesidad en la enfermedad cardiovascular. Según un metaanálisis de Bogers y col., los efectos adversos del sobrepeso en la presión arterial y los niveles de colesterol podrían representar alrededor del 45% del aumento del riesgo de enfermedad coronaria¹⁴.

Se estima que el 77% de los niños obesos serán adultos obesos y, es probable, que la persistencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular a lo largo de la infancia sea la que confiera dicho riesgo más que la misma obesidad. Estudios realizados en cohortes amplias de individuos observan que a mayor IMC en la infancia mayor riesgo de enfermedad coronaria en el adulto¹².

5.6 Pronóstico y prevención

La evaluación de las tendencias recientes y los cálculos estimados de la cantidad de personas con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 de 2005 a 2050 no son un buen presagio para las enfermedades crónicas en general, y la enfermedad cardiovascular en particular⁵. La prevalencia de síndrome metabólico depende de la edad, el origen étnico y el género¹. Aumenta linealmente desde los 20 años hasta 50 años cuando se estabiliza. Edad avanzada, avances socioeconómicos y tecnológicos y los factores de comportamiento y estilo de vida explican el impacto adverso en las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones⁵.

El aumento dramático y continuo del sobrepeso y la obesidad junto con la prevalencia persistente de la inactividad física, también agravarán esta carga⁵. Se espera que la pandemia de obesidad actual resulte en una considerable morbilidad, mortalidad y costes adicionales para los sistemas de atención de salud en todo el mundo⁵.

Se prevé que las principales complicaciones metabólicas de la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico serán particularmente graves. A nivel mundial, el número de los adultos que tienen diabetes se proyecta que aumentará a 300 millones en 2025. La mayor parte del aumento se verá en el mundo desarrollado; los números aumentarán un 170%. Incluso en los países en desarrollo, se espera que la cantidad de personas con diabetes aumente en un 42%. Además, se proyecta que la mayoría de personas que tendrán diabetes en los países en desarrollo serán más jóvenes (45 a 64 años), mientras que los de los países desarrollados serán mayores (> 65 años). La diabetes se concentrará cada vez más en las zonas urbanas, con la mayor carga de enfermedades entre las mujeres. A nivel nacional y mundial, estas tendencias obligan a prestar atención a las estrategias para combatir los determinantes comunes de estas epidemias⁵.

Una gran cantidad de hallazgos de investigación básica, clínica y de ciencia de la población proporcionan una base sólida para la prevención y el control óptimos de las complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, la identificación de nuevos enfoques para aumentar el

cumplimiento de las directrices existentes y la traducción de la mejor ciencia a la práctica debe seguir siendo un importante objetivo de investigación. De manera similar, se debe hacer hincapié en la investigación sobre la identificación de las mejoras prácticas para una mayor participación en los programas de prevención⁵. Además, se necesitan mayores recursos y esfuerzos de investigación para comprender el síndrome metabólico (su etiología, historia natural, determinantes genéticos y ambientales y resultados clínicos)¹.

Programas de prevención

Los programas efectivos deben abordar todos los entornos de salud pública, incluidas las escuelas, las comunidades, los entornos de atención médica, las empresas, los lugares de trabajo y otros establecimientos de la comunidad. Entre ellos, los programas que incluyen las influencias en los niños y jóvenes y los programas en los centros de educación de éstos y en entornos extracurriculares son tan prioritarios como los que afectan a los adultos obesos en entornos comunitarios⁵.

Además de que los individuos con sobrepeso y obesos necesitan reducir su ingesta calórica y aumentar su actividad física, se debe desempeñar un papel de educación sanitaria para ayudar a estos individuos y prevenir nuevos aumentos en la obesidad⁵.

En el caso de la diabetes tipo 2, diferentes ensayos confirmaron que esta puede retrasarse o prevenirse en personas con prediabetes. En el mayor de estos estudios, el Programa de prevención de la diabetes (DPP) que se basaba en una modificación intensiva del estilo de vida que consistió en 150 minutos/semana de actividad más una pérdida de peso del 7%, dio como resultado una reducción del 58% en la incidencia de la diabetes. Los resultados de este estudio confirman que es posible retrasar o prevenir la diabetes en poblaciones de alto riesgo⁵.

En el desarrollo del síndrome metabólico intervienen una serie de componentes genéticos no modificables, pero también intervienen una serie de factores ambientales que son modificables. La clave para la prevención y el control del síndrome metabólico es la aplicación multifactorial del cambio de comportamiento, intervenciones terapéuticas en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico en sujetos elegibles.

El enfoque principal del tratamiento del síndrome metabólico se basa en controlar los factores de riesgo modificables como tener sobrepeso, llevar un estilo de vida inactivo o consumir una dieta poco saludable. Los cambios en estos factores son clave para reducir el riesgo metabólico⁸:

- **Dieta saludable:** es una parte importante del estilo de vida correcto. Se busca limitar las grasas no saludables y enfatizar las frutas, los vegetales, el pescado y los alimentos integrales. Se ha encontrado que ambos enfoques dietéticos ofrecen importantes beneficios para la salud, además de la pérdida de peso, para las personas que tienen componentes del síndrome metabólico⁸.
- **Aumento de actividad física:** los profesionales sanitarios recomiendan de 30 a 60 minutos de ejercicio de intensidad moderada, como caminar a paso ligero, todos los días⁸.
- **Pérdida de peso:** en general, las personas que tienen síndrome metabólico y tienen sobrepeso u obesidad y pierden el 7-10% de su peso corporal, pueden reducir sus niveles de insulina y presión arterial y disminuir así el riesgo de diabetes⁸.
- **Corrección de las anomalías lipídicas:** aunque las anomalías de los lípidos observadas con el síndrome metabólico (bajo HDL, alto LDL y triglicéridos altos) responden bien a la pérdida de peso y al ejercicio, a menudo se requiere tratamiento farmacológico. El tratamiento debe

estar dirigido principalmente a reducir los niveles de colesterol LDL. Una vez que se alcanzan los objetivos de colesterol LDL reducido, se debe buscar reducir los niveles de triglicéridos y elevar los niveles de colesterol HDL⁸.

- Corrección de los trastornos de la coagulación: las personas con síndrome metabólico pueden tener trastornos de coagulación que facilitan la formación de coágulos sanguíneos. Estos coágulos de sangre suelen ser un factor precipitante para un ataque cardíaco. La coagulación sanguínea excesiva es una condición que a menudo ocurre con el síndrome metabólico⁸.
- No fumar: fumar puede aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca y empeorar otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca. Además, aumenta la resistencia a la insulina y empeora las consecuencias para la salud del síndrome metabólico⁸.

Si no se pueden lograr los objetivos con los cambios en el estilo de vida, también se puede recurrir a medicamentos para disminuir la presión arterial como diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), reducir los niveles de colesterol poco saludables con estatinas, fibratos o ácido nicotínico. Además, el impacto establecido en la reducción del riesgo coronario apoya el uso de estatinas, fibratos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros fármacos antihipertensivos para el control de la dislipidemia y la hipertensión. El nivel alto de glucosa en la sangre se trata con medicamentos orales como metformina, inyecciones de insulina o ambos⁸. Las tiazolidinedionas tienen efectos beneficiosos importantes y demostrables en varios de los componentes del síndrome metabólico pues sensibilizan a la acción de la insulina¹. La aspirina en dosis bajas puede ayudar a reducir el riesgo de coágulos sanguíneos, especialmente para las personas con alto riesgo de enfermedad cardíaca⁸.

6. CONCLUSIONES

Gracias al progreso en el conocimiento de la fisiología del síndrome metabólico y aunque su fisiopatología aún no se conoce totalmente, se sabe que la obesidad y la resistencia a la insulina son probablemente los eventos anteriores al desarrollo del síndrome metabólico. Además, tienen un papel fundamental el estado proinflamatorio, la hipertensión, el tejido adiposo visceral y el cambio en la secreción de adipocinas que se produce en el organismo.

Aunque se conoce que existe un fuerte componente genético detrás del síndrome metabólico, la falta de una definición unificada, así como de estudios genéticos que hayan analizado el síndrome metabólico en su conjunto sobre los componentes individuales, dificultan la obtención de conclusiones claras por lo que sería necesario establecer una definición universal y única para poder realizar un diagnóstico acertado y así obtener datos de prevalencia más fiables que los obtenidos hasta ahora¹.

Sin embargo, es cierto que, con el aumento mundial de la ingesta calórica y la disminución de la actividad física, la prevalencia del síndrome metabólico continuará aumentando en todos los grupos de edad, lo que representa un problema importante para la salud a nivel mundial debido al aumento concomitante de diabetes y enfermedad cardiovascular¹.

Desde el punto de vista de la salud pública, por lo tanto, se debe hacer un gran esfuerzo interviniendo para reducir la prevalencia de síndrome metabólico y, consecuentemente, disminuir la probabilidad de que aparezcan alteraciones cardiovasculares en pacientes de riesgo. Además, dado que los pacientes con síndrome metabólico pueden tratarse eficazmente con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, se debe identificar a los pacientes con alto riesgo¹.

Desde la perspectiva de la investigación, en el futuro habrá que concentrarse en la integración de los factores clave del síndrome metabólico en la práctica clínica para la identificación de individuos de alto riesgo. En particular, se necesitará¹:

- Encontrar un mejor papel para los factores emergentes como los marcadores de inflamación a menudo asociados con el síndrome metabólico, y para la interacción entre los genes y el ambiente. La investigación debe centrarse en los genes candidatos que contribuyen al síndrome metabólico, como los que regulan la lipólisis, la termogénesis, la captación de glucosa en el músculo esquelético y muchos otros.
- Definir el valor predictivo de cada componente en la identificación de sujetos con mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.
- Identificar el papel del síndrome metabólico en otros resultados de salud, además de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, dado que existe evidencia de un aumento en la mortalidad total entre estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuentes JA. The metabolic syndrome at the beginning of the XXIst century. A genetic and molecular approach. 1^a edición. Madrid (España): Elsevier España S.A.; 2005.
2. 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 (21): 2709-16.
3. Shenoy S, Seixas A, Grandner MA. Obesity, diabetes and metabolic syndrome. En: Savard J, Ouellet MC, editores. *Handbook of sleep disorders in medical conditions*. 1^a edición. United Kingdom: Elsevier; 2019. 153-73.
4. Sossa Melo CL. Estado protrombótico y síndrome metabólico. *Acta Med Colomb*. 2005; 30 (3): 140-3.
5. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan V, Giles WH, Vinicor F, Deedwania PC. Obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin*. 2004; 22 (4): 485-504.
6. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome: Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. *Surg Clin North Am*. 2016; 96 (4): 681-701.
7. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome - from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 855-73.
8. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans?. *Biosci Trends*. 2010; 4 (5): 204-12.
9. Villalobos Sánchez A, Millán García G, Narankievicz D. Síndrome metabólico. *Medicine*. 2017; 12 (42): 2485-93.
10. Carvajal Carvajal C. Síndrome Metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017; 34 (1): 175-93.
11. Riobó Serván P. Obesity and Diabetes. *Nutr. Hosp*. 2013; 28 (Supl. 5): 138-43.
12. Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo, E. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 (Supl. 16): 259-77.
13. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr. Hosp*. 2009; 24 (4): 415-21.
14. Koopman RJ, Swofford SJ, Beard MN. Obesity and metabolic disease. *Prim Care: Clin Office Pract*. 2009; 36 (1): 257-70.