

SÍNDROME METABÓLICO: Actualidades y tratamiento

*Dr. Froylán Alvarado Güémez
LBQ., Nut. Luisa Batilde Lima Hernández*

Pontevedra, España. 5 y 6 de junio de 2009

ANTECEDENTES

- Diversas investigaciones clínicas desarrolladas por *Peter y Hales* en 1965 encontraron una **relación entre la concentración plasmática de insulina y el infarto del miocardio**.
- Posteriormente *Stuot y Vallance -Owen* en 1969 probaron lo mismo.

Peter N, Hales CN. Plasma insulin concentration after myocardial infarction. Lancet 1965;1:1144-5.

Stout RW, Vallance-Owen J. Insulin and atheroma. Lancet 1969;1:1078-80.

ANTECEDENTES

- *El síndrome dismetabólico es un síndrome clínico de naturaleza multifactorial, cuyo concepto fue introducido por primera vez en 1966 por Camus.*
- *En 1988 Reaven postuló:*
- *La resistencia al consumo de glucosa por la insulina en el músculo esquelético podría ser la base fisiopatológica para explicar las alteraciones clínicas y metabólicas del síndrome, que denominó “X”.*
- *A partir de la década del 80 del siglo pasado se ha continuado estudiando ininterrumpidamente este Síndrome.*

Camus JP. Goutte, diabetes, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. Rev Rheumat 1966;33:10-4.
Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.

Distintas denominaciones que recibe el Síndrome Metabólico (SM)

- *Síndrome X de Reaven*
- *Síndrome X*
- *Síndrome Metabólico de De Fronzo y Ferrannini*
- *Síndrome Metabólico*
- *Síndrome de resistencia a la insulina*
- *Cuarteto de la muerte*
- *Síndrome dismetabólico cardiovascular.*
Esta es la más reciente de todas.

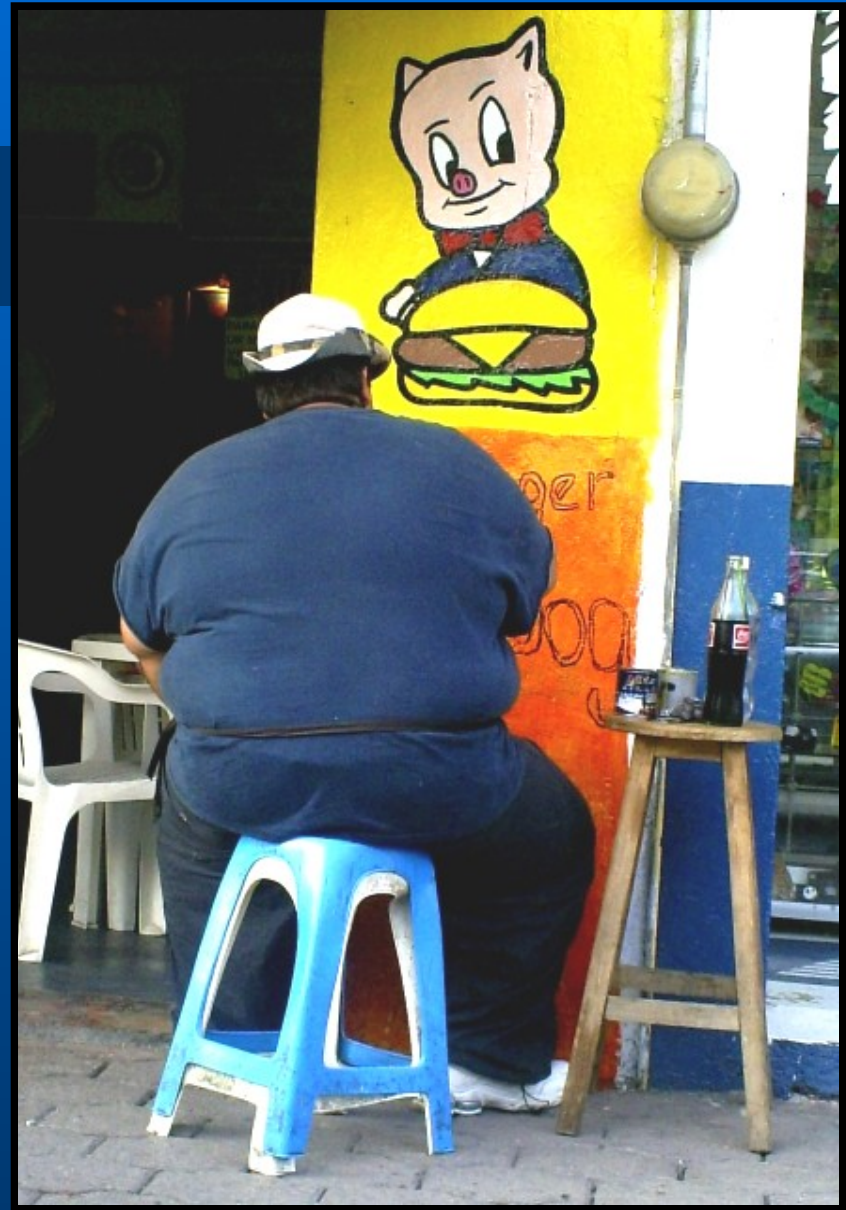
Reaven GM. Síndrome X: six years later. J Intern Med Suppl 1994;736:13-22.
De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted síndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-94.
Fagan TC, Deepwania PC. Cardiovascular dysmetabolic síndrome. Am J Med 1998;105(1A):775-825.

Características principales del SM

- Los elementos que componen el SM frecuentemente se manifiestan de forma ligera, discreta y moderada, pasando inadvertidos para el paciente y el médico de asistencia.
- *Esta afección puede presentarse en individuos obesos y delgados* y se ha informado que uno de cada cuatro norteamericanos, aparentemente sanos, están en riesgo de desarrollar este síndrome.
- En la actualidad es para la población adulta > 40 años un verdadero flagelo silencioso y mortífero al cual muchas veces no se le da importancia, a pesar de su gravedad por el alto riesgo cardiovascular que conlleva.

Síndrome metabólico

Condición con resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, que aumenta la morbimortalidad por aterosclerosis.



Características principales del SM

- En el *Síndrome Metabólico* coexisten alteraciones de tipo clínico, bioquímico y hemodinámico en el organismo.
- *Se asocia con una disfunción endotelial, incluye resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia mixta e hipertensión arterial.*

Características principales del SM

- Al parecer la resistencia a la insulina es la alteración primaria en las distintas situaciones en las cuales hay hiperinsulinismo.
- La dislipidemia de los estados de resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia, se caracteriza por aumento de los triglicéridos (TG), con disminución de la concentración de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Características principales del SM

- La dislipidemia también *incluye la aparición de partículas del LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas*, con aumento de la lipemia postprandial, factores que incrementan el riesgo de cardiopatía coronaria.

Aspectos relacionados con la obesidad

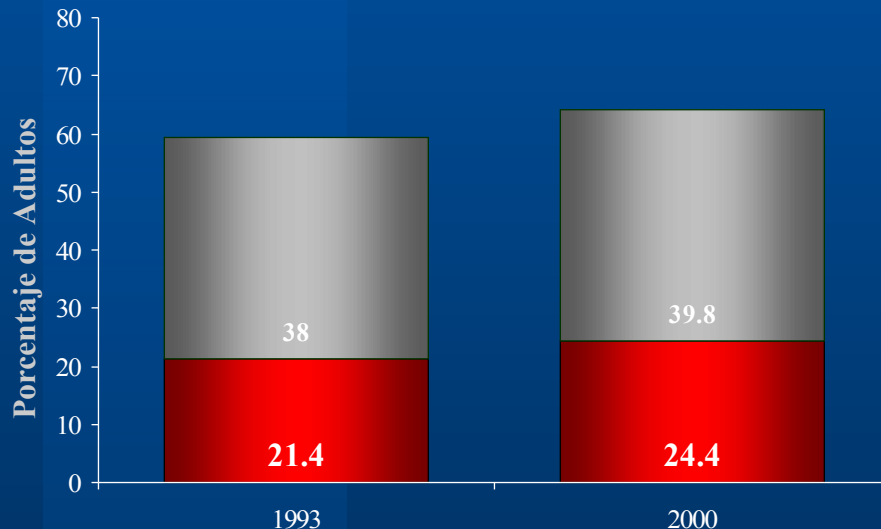
- Entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, las personas tienden a desarrollar una obesidad ligera predominantemente visceral o abdominal.
- Este almacenamiento energético adiposo va inhibiendo la lipasa sensible a hormonas de este tejido, así como las lipasas hepáticas y lipoproteicas, encargadas de degradar los triglicéridos almacenados para ser utilizados en los períodos de ayuno;
- *o sea, que, la tendencia a la obesidad se incrementa marcadamente porque las grasas en lugar de quemarse se almacenan.*

Sobrepeso/Obesidad

- Al menos 300 millones son clínicamente obesos (IMC $>30 \text{ kg/m}^2$)
- >1 billón de adultos a nivel mundial con sobrepeso (IMC $>25 \text{ kg/m}^2$) en 2002
- Las razones para el aumento en la prevalencia de sobrepeso/obesidad:
 - Excesos en alimentación
 - Bajos niveles de actividad física

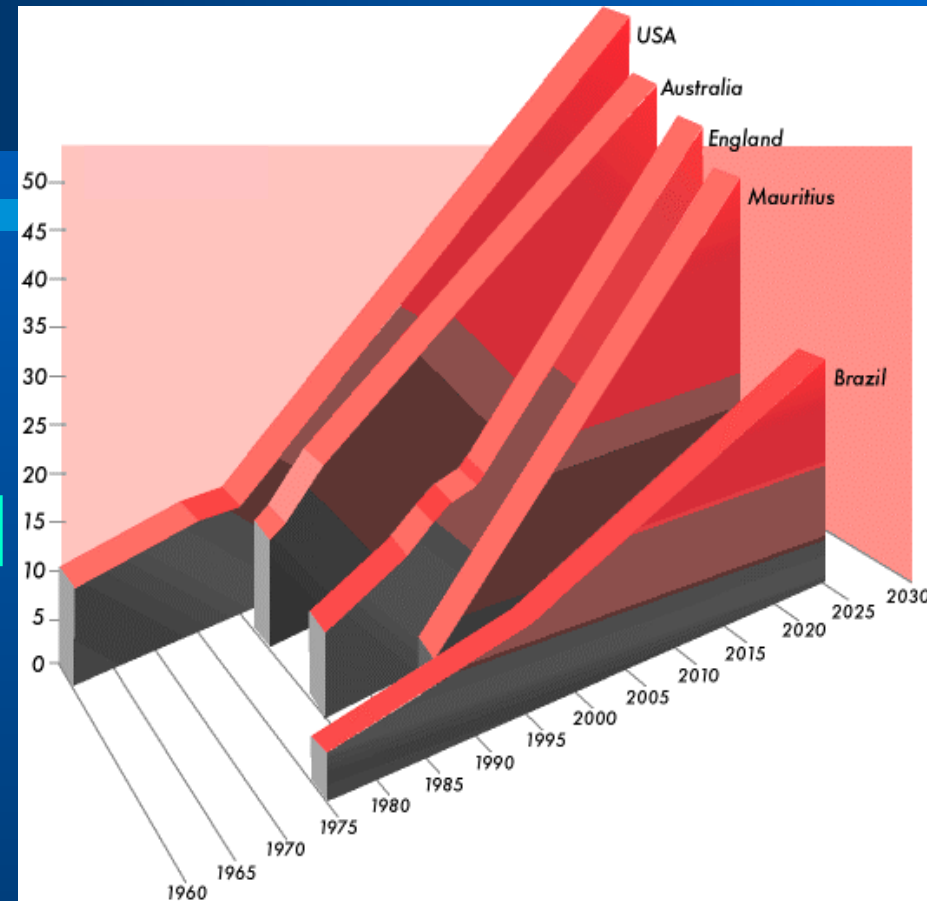


México (1993 – 2000)



ENEC. DGE. Secretaría de Salud. 1993. ENSA 2000.
Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84

Epidemia mundial



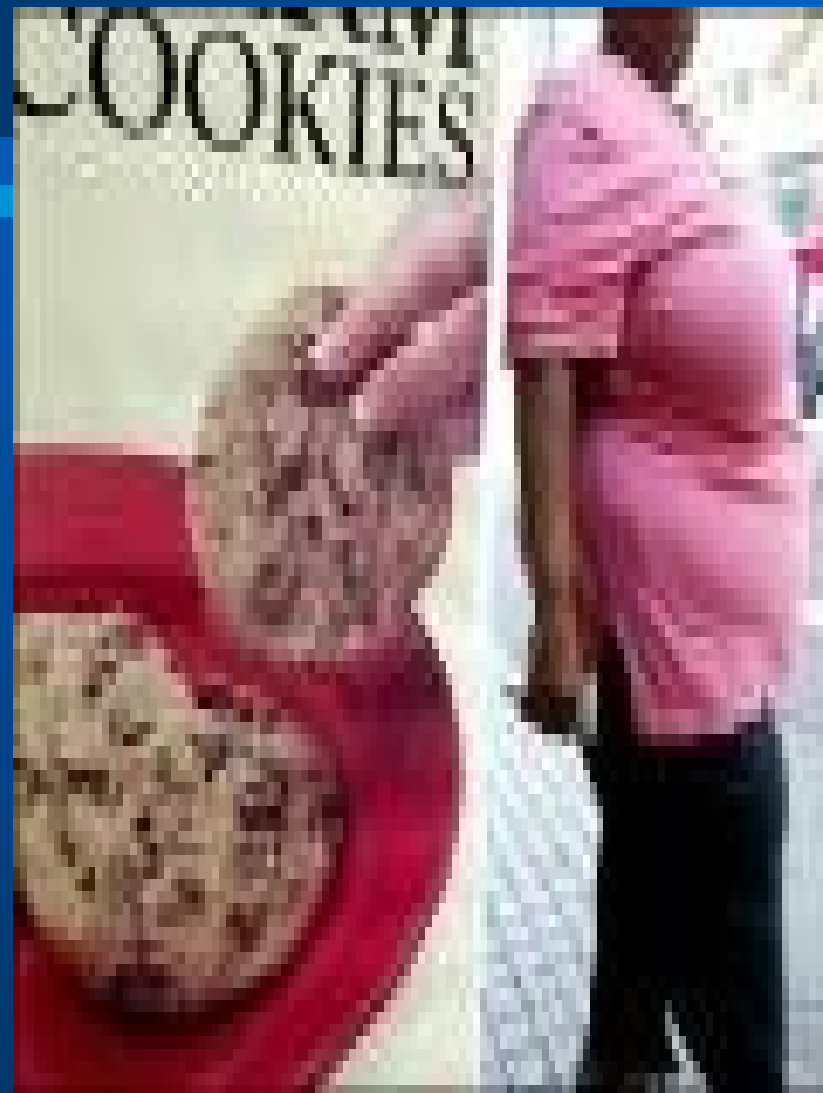
FUENTE: World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health, 2003; International Obesity Task Force

Obesidad in crescendo



La obesidad genera HTA en prácticamente todos los casos y posteriormente dislipidemias y otros trastornos



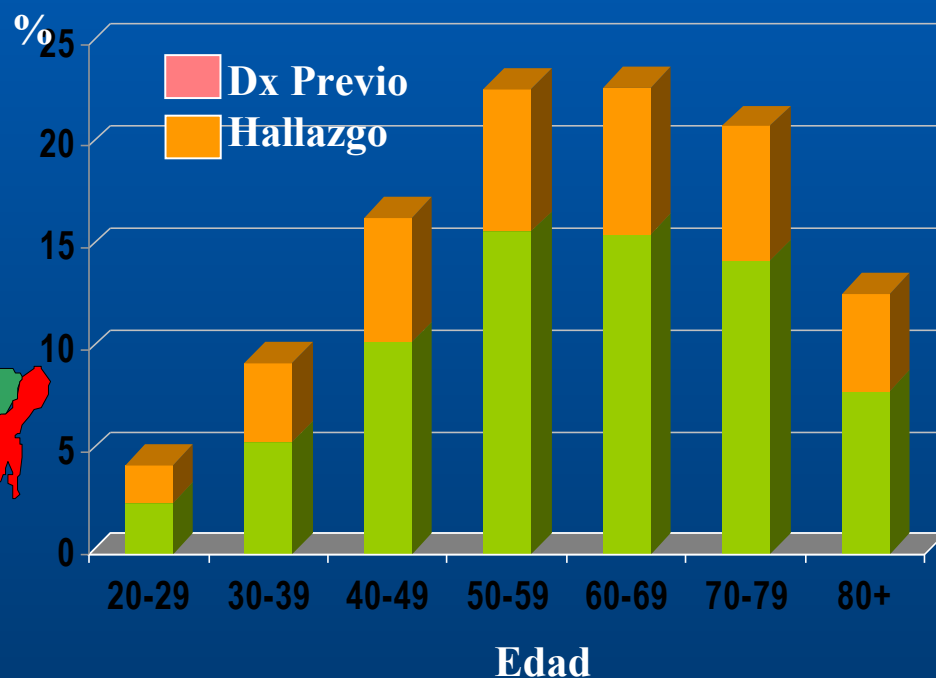
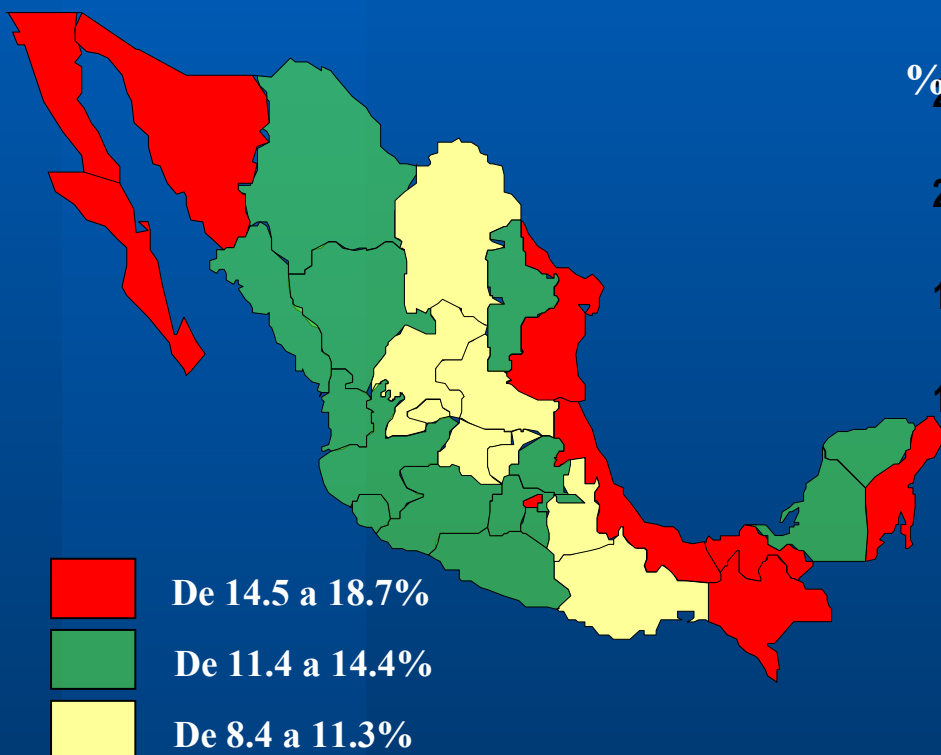


Prevalencia de hipercolesterolemia, según entidad federativa

ENSANut 2006

Promedio nacional 13.3%
5.1 millones de mexicanos

Prevalencia de hipercolesterolemia según
grupo de edad y tipo de diagnóstico.



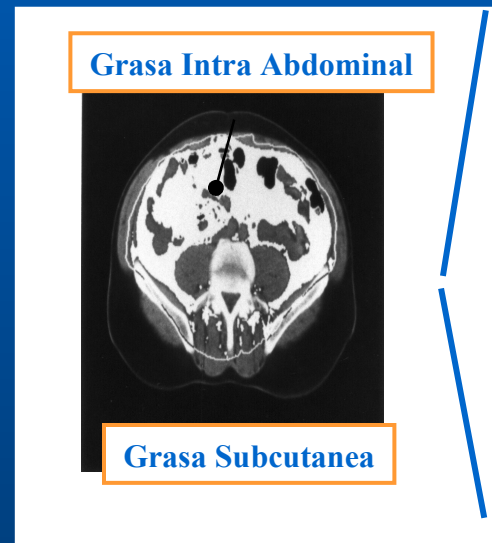
2000: cuatro de cada cinco al momento del estudio desconocía tenerla.
2005: Uno de cada tres lo desconocía

Aspectos relacionados con la obesidad

- **La síntesis de triglicéridos que van a formar parte de las VLDL se mantiene, dando lugar a VLDL ricas en triglicéridos y pobres en el resto de los componentes, lo que las hace muy aterogénicas.**
- **Estas partículas *se transforman en LDL pequeñas y densas, con un alto poder aterogénico* y una vida plasmática larga, de modo que tienen un potencial de daño endotelial muy alto.**

Síndrome Metabólico

Circunferencia abdominal. Marcadores de riesgo



Excelente marcador de la cantidad de grasa intraabdominal .

Al reducir 8.5 cm de cintura abdominal, se pierde de 20 a 40% de la grasa intraabdominal

Otros aspectos bioquímicos importantes

- La insulina actúa como activador de la lipasa lipoproteica (LPL), encargada de degradar los triglicéridos de las VLDL.
- Cuando la estructura de la insulina está alterada, esta enzima no funciona correctamente lo que provoca una hipertrigliceridemia, que contribuye o refuerza el Síndrome Metabólico.

Adiponectina

Proteína circulante específica del tejido adiposo

Llave reguladora del metabolismo de la grasa¹ y de la glucosa²

Los sujetos obesos y con DM 2, tienen niveles plasmáticos de adiponectina disminuidos.

Su disminución se asocia a niveles reducidos de HDL-C, hipertrigliceridemia y partículas pequeñas LDL

Su incremento se asocia con una reducción del peso corporal, y niveles reducidos de insulina, lo que mejora la sensibilidad a la insulina.

1:Yamauchi y cols Nat Med 2002;8:1288-1295. 2:Borg AH. Nat Med 2001;7:947-953. 3: Weyer C y cols J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1930-1935. 4:Matsubara M y cols J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2764-2769. 5:Fruebis J. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2005-2010. 6:Chandarm N y cols. Diabetes Care 2003;26:2442-2450

Obesidad y riesgo cardiovascular

Adiponectina

Dislipidemia
C-total

HTA

C-LDL

C-

HVI

IC

HDL

Triglicéridos

Apo-B

Disfunción
endotelial

**Obesidad
abdominal/visceral**

Resistencia insulina
Intolerancia a glucosa
Hiperglucemia

Diabetes tipo 2

Pro trombosis
Fibrinógeno

PAI-1

Respuesta
inflamatoria

Riñón
Hiperfiltración
Albuminuria

¿Qué es la insulino resistencia?

- La insulino resistencia se describe como una respuesta biológica inadecuada en el organismo, menor a la normal, en presencia de concentraciones fisiológicas de la hormona.
- Puede definirse como una disminución del efecto de la insulina; o sea, una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de la acción biológica de ella, a una concentración de insulina dada, para estimular el consumo normal de glucosa por las células.

¿Qué trae como consecuencia la IR?

- LA CONSECUENCIA INMEDIATA DE LA INSULINO RESISTENCIA ES EL

INCREMENTO DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA PRODUCIÉNDOSE EL HIPERINSULINISMO.

- *No obstante, las concentraciones elevadas de insulina no se acompañen de hipoglicemia.*

¿Qué trae como consecuencia la IR?

- La insulino resistencia y la hiperglicemia son factores dominantes que enlazan las características clínicas del S.M.
- *Conspiran junto a los conocidos factores de riesgo de aterosclerosis en el proceso para desarrollar la enfermedad.*

¿En qué estados fisiológicos se presenta la Insulino resistencia?

- La insulino resistencia, con el consiguiente hiperinsulinismo, se ha encontrado en una serie de estados fisiológicos como:
el embarazo, el ayuno y el envejecimiento.
- En todos estos estados se presenta un desbalance oxidativo o estrés oxidativo franco.

Hiperinsulinismo y R.I.

La consecuencia más importante de esta asociación, es el aumento de la incidencia de accidentes coronarios y cerebrovasculares relacionados con la enfermedad ateroesclerótica.

¿En qué estados patológicos se presenta la Insulino resistencia y el hiperinsulinismo?

Se presenta además en:

La Diabetes tipo II (incluyendo la disminución de la tolerancia a la glucosa)

- *Las hiperlipidemias*
- *La hipertensión arterial*
- *La ateroesclerosis*
- *La obesidad.*

Niveles altos de Triglicéridos en sangre son muy perniciosos:

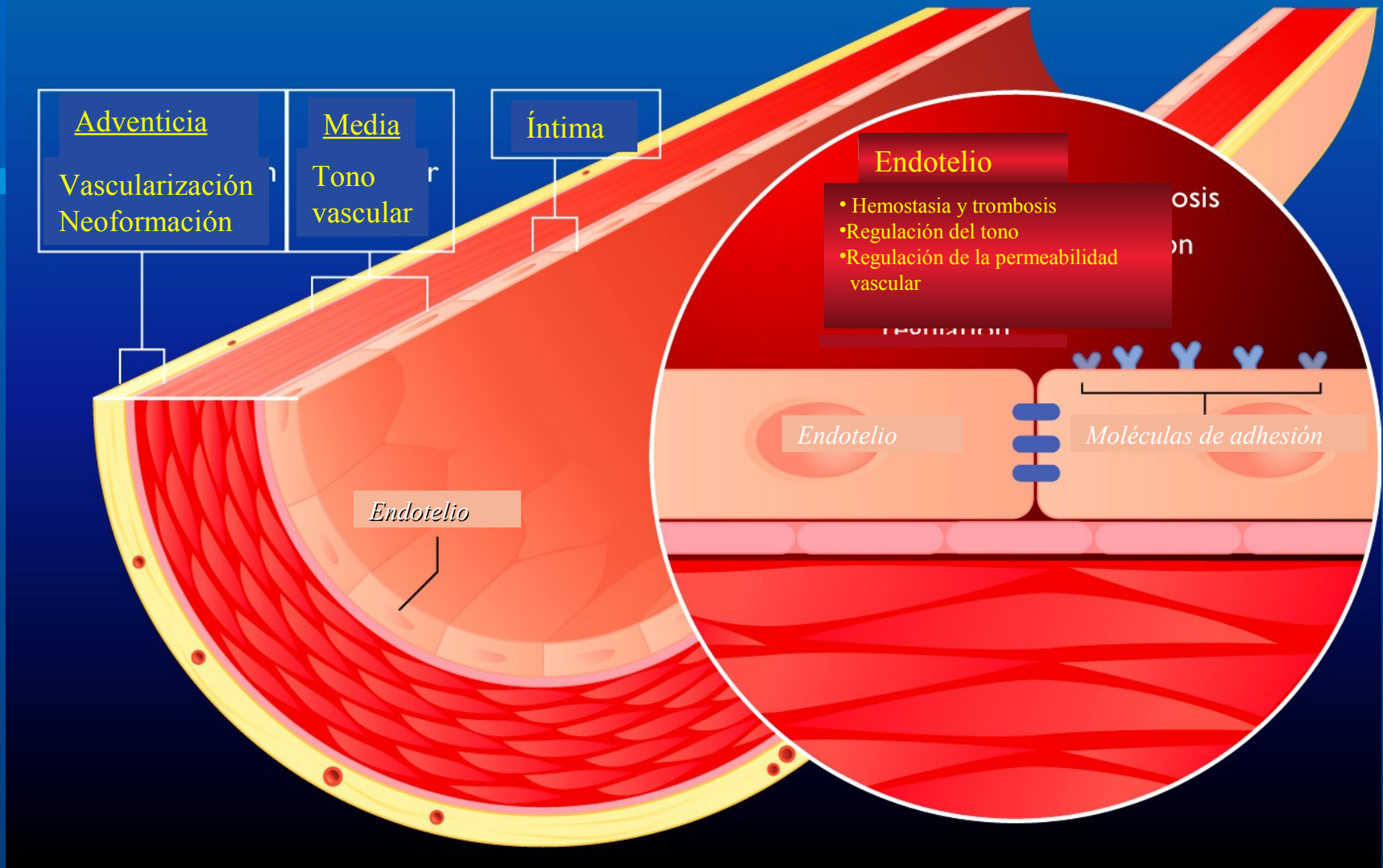
- **Implican:**

- 1) Desencadenamiento de eventos como la disminución de las HDL
- 2) *Oxidación de las lipoproteínas plasmáticas y su remoción por vías no convencionales, lo que a su vez favorece la formación de células espumosas y el depósito de lípidos extracelulares cuando estas células se rompen.*

El Síndrome Metabólico se asocia con...

- *La asociación de concentraciones altas de ácido úrico y de triglicéridos sanguíneos con este síndrome, tiene efectos muy dañinos para la salud.*

Pared arterial: estructura y función



Endotelio Vascular

Funciones normales

- 1- Tono vascular
- 2- Fluido sanguíneo
- 3- Función de barrera
- 4- Crecimiento vascular



Disfunción

- 1- Dism. vasodilatación
 - 2- Pro-trombosis
 - 3- Activación celular,
inflamación,
permeabilidad.
Apoptosis
 - 4- Reparación endotelial
- Permeabilidad

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL (DE)

La célula endotelial pierde la capacidad de producir óxido nítrico y se expresa por vasoconstricción incrementada, y un aumento de sus efectos pro-inflamatorios y protrombóticos.

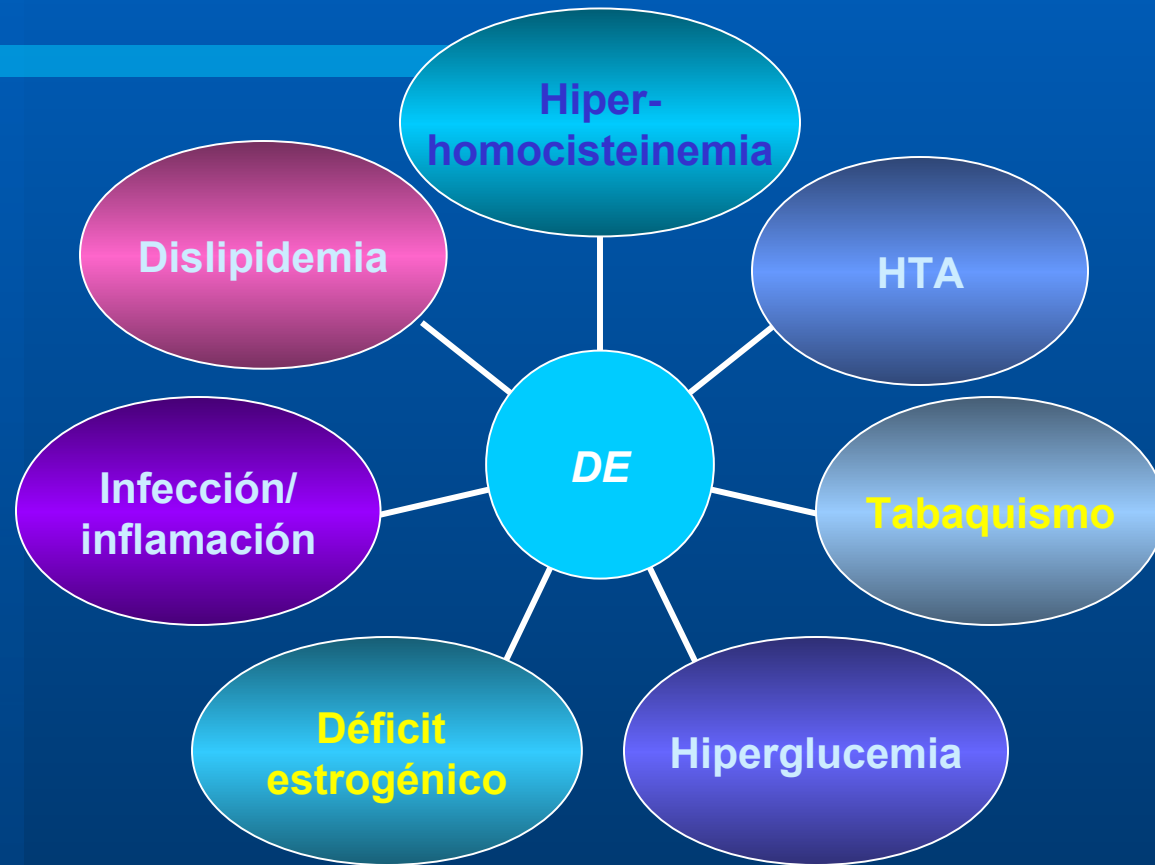
Gocke N, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769-75

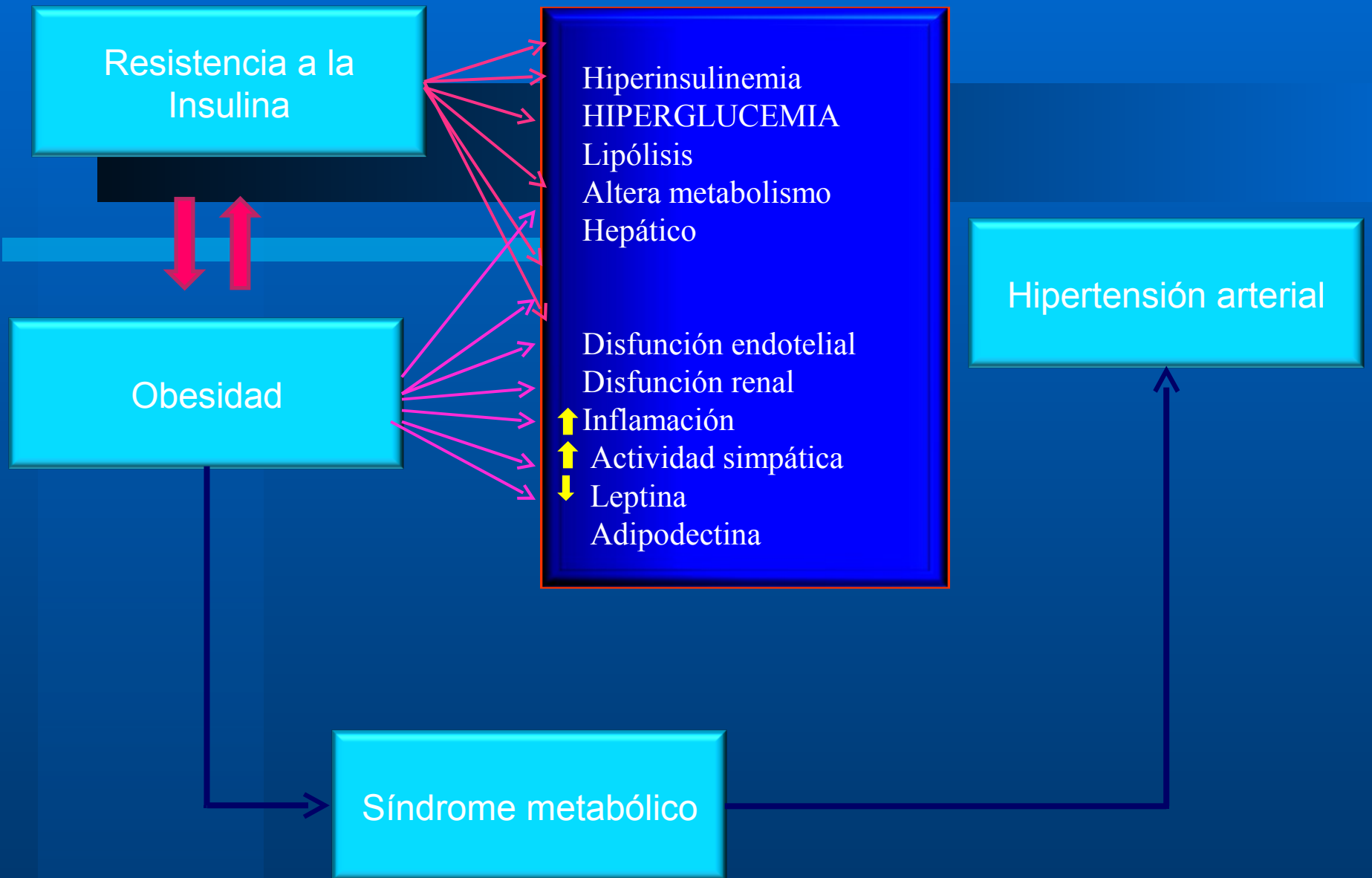
Suwaidi JA, Circulation 2000; 101: 948-54

Widlansky ME; J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1149-60

Factores de riesgo de disfunción endotelial

Contribución etiopatogénica

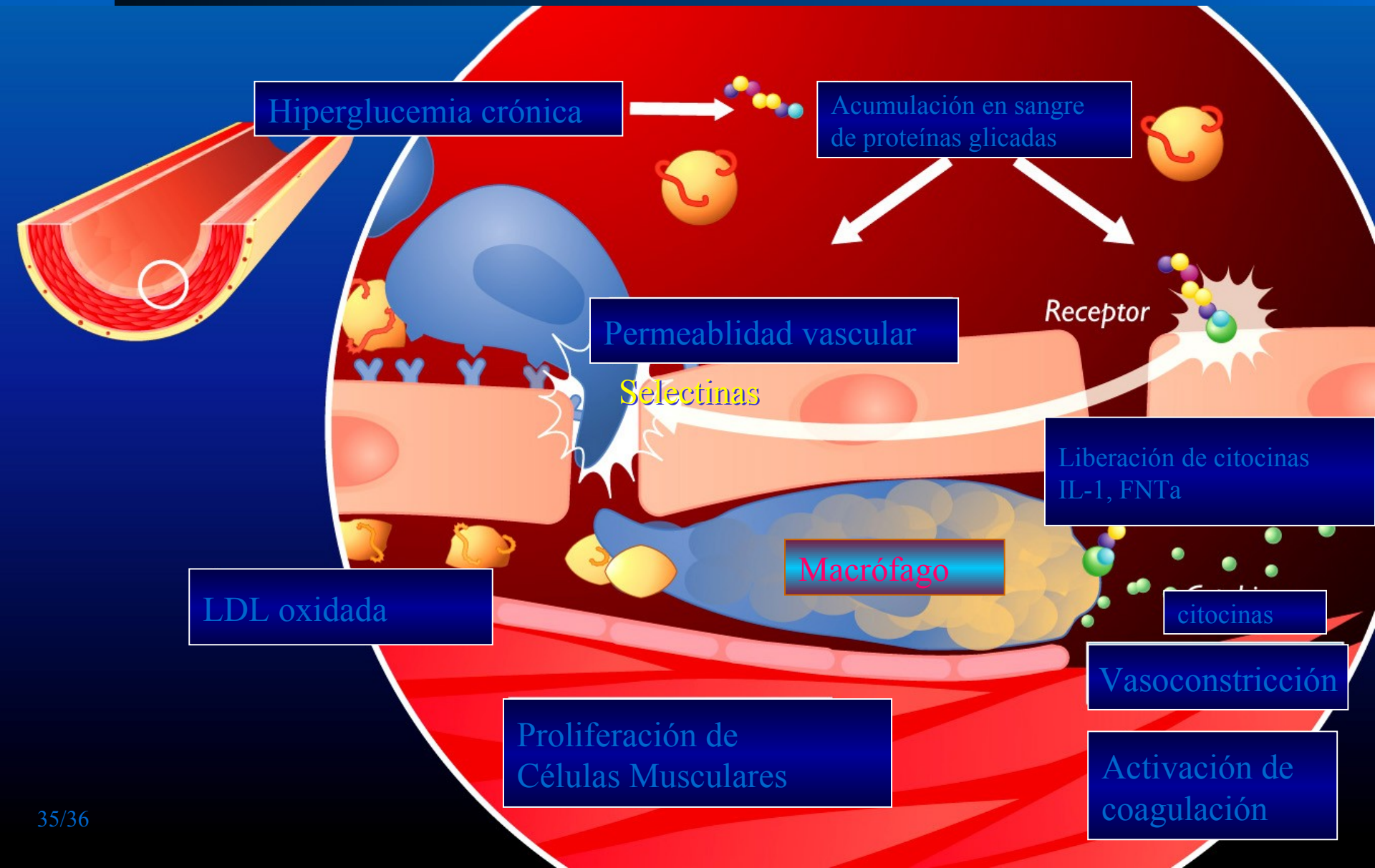




En buen estado de salud y con un nivel antioxidante adecuado:

- Las células endoteliales inhiben la activación plaquetaria, suprimen el crecimiento de células en la íntima arterial, contribuyen al balance entre la trombosis y la fibrinólisis y mantienen un apropiado tono vascular en respuesta a la vasodilatación dependiente del óxido nítrico (ON)

Diabetes y aterosclerosis



Sin embargo, cuando hay estrés oxidativo:

- **Se produce una gran disfunción endotelial mediante la elevación de vasoconstrictores como la endotelina 1, inhibiéndose además el Óxido Nítrico por efecto de los radicales libres y ERO.**
- **El Sistema Cardiovascular pierde posibilidades de su potencial de defensa**

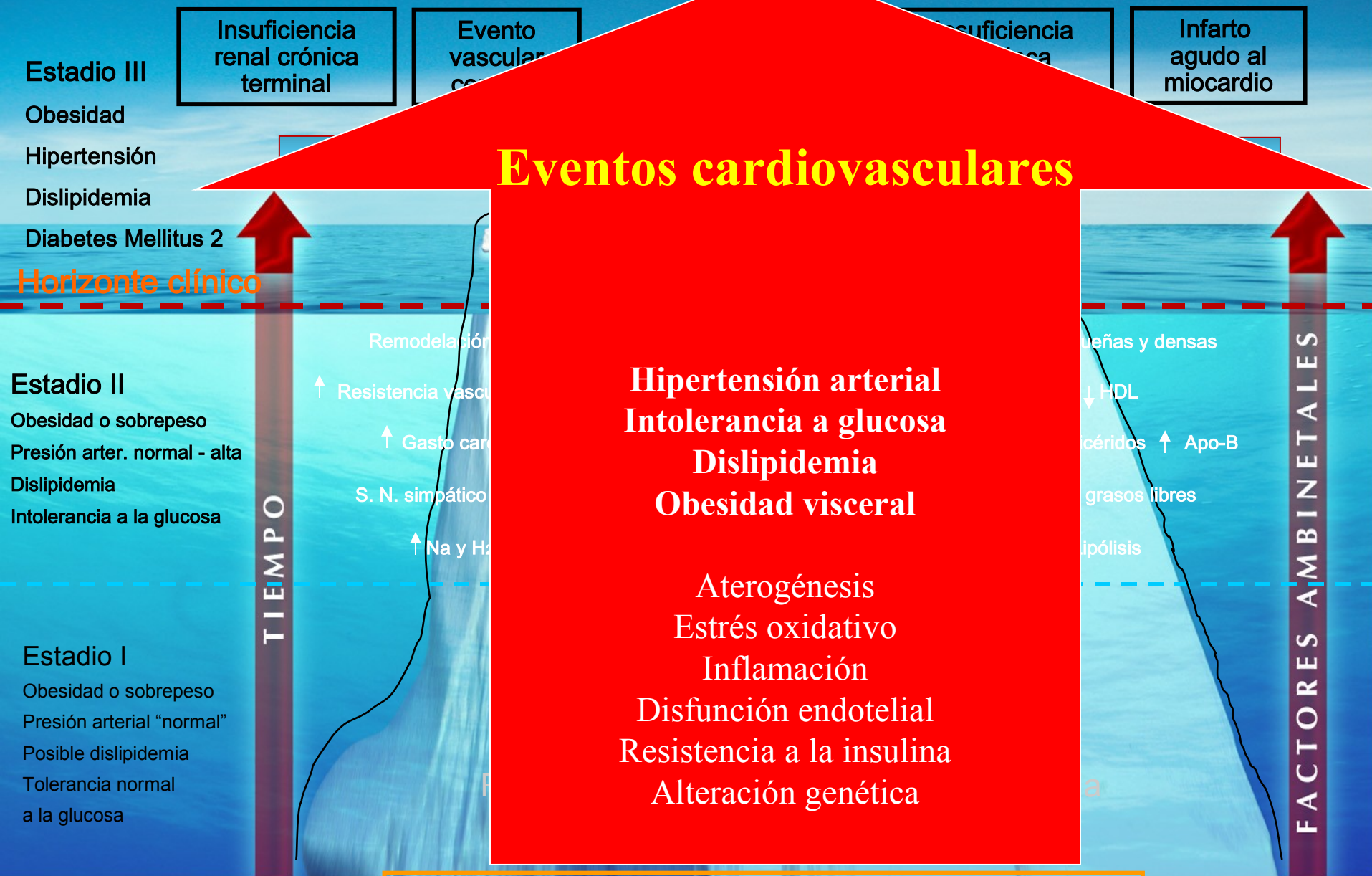
En resumen:

- En los pacientes con SM se conjugan una serie de factores de riesgo presentes en una misma persona caracterizados por:

RI con o sin hiperglicemia, HTA, dislipidemia y un estado protrombótico y proinflamatorio, que en conjunto favorecen un estado de estrés oxidativo marcado y extremadamente negativo.

Todo ello conlleva a las Enfermedades Cardiovasculares y a la Diabetes Mellitus tipo 2.

EVENTOS CARDIOVASCULARES



Historia natural del síndrome metabólico

¿Cómo se puede definir que un paciente padece de Síndrome Metabólico?

- Existen diversos Grupos de Expertos Internacionales de la OMS y otros que han establecido las normas clínicas para determinar cuando una persona presenta Síndrome Metabólico.
- El más reconocido de estos Grupos es el NCEP-ATP-III (siglas e inglés) del III Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos.

Síndrome metabólico: Definiciones

NCEP ATP III1	OMS2
Al menos 3 de los siguientes:	Resistencia a la insulina o disminución de la tolerancia a la glucosa o diabetes en tratamiento, MÁS 2 de los siguientes:
Obesidad abdominal: Circunferencia abdominal: hombres >102 cm; mujeres >88 cm	Obesidad Índice cintura-cadera: >90 cm hombres; >85 cm mujeres y/o IMC ≥ 30 kg/m ²
Lípidos TG: ≥ 150 mg/dL HDL-C: <40 mg/dL hombres <50 mg/dL mujeres	Lípidos TG: ≥ 150 mg/dL y/o HDL-C: <35 mg/dL hombres <39 mg/dL mujeres
Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL	Microalbuminuria Excreción urinaria de albúmina $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$ o Índice albúmina/creatinina ≥ 20 mg/g
Presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg	Presión arterial $\geq 160 / 90$ mmHg o en tratamiento

1. National Cholesterol Education Program; Adult Treatment Panel III; September 2002. NIH Publication No. 02-5215. 2. Diabet Med 1998;15:539

¿Cómo se puede definir que un paciente padece de Síndrome Metabólico?

- Según el NCEP-ATP-III por la presencia simultánea de tres o más de los siguientes criterios:

PARA MUJERES:

- Glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl.
- HDL- Colesterol < 50 mg /dl.
- Circunferencia de la cintura > 88 cm.
- Presión Arterial $\geq 130/85$ mm de Hg.

¿Cómo se puede definir que un paciente padece de Síndrome Metabólico?

PARA HOMBRES:

- Glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl
- HDL- Colesterol < 40 mg/dl.
- Circunferencia de la cintura > 102 cm.
- Presión Arterial $\geq 130/85$ mm de Hg.

Cuando un paciente tenga sobrepeso u obesidad, sea hipertenso y tenga ya sea alteración de la glicemia o de los lipidos, tiene SM.

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPIDEMIAS DE FREDICKSON

Fenotipo	Anormalidad en las lipoproteínas	Resultados
Tipo I	Quilomicrones	+++Triglicéridos
Tipo IIa	LDL	+Colesterol
Tipo IIb	LDL y VLDL	+Colesterol y triglicéridos
Tipo III	LDL	+Colesterol y triglicéridos
Tipo IV	VLDL	+Triglicéridos, colesterol normal o ligeramente
Tipo V	VLDL, quilomicrones presentes	+++Colesterol y triglicéridos

LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Estudio realizado en Cuba sobre SM publicado en el 2004

- *Se evaluaron una serie de variables clínicas y de laboratorio a un grupo de 85 pacientes obesas atendidas durante el 2003 en consultorios de médicos de familia del Policlínico “Pedro Del Toro” de Holguín.*
- *Se determinó la prevalencia de SM según los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos (NCEP-ATP-III) y el comportamiento de las variables estudiadas.*

Pedro Enrique Miguel Soca¹, Agustín Morejón Carralero², Silvio Niño Escofet¹, Leonor Amanda Cruz Lage³. Predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes obesas.
Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín, 2004

Resultados obtenidos en el estudio cubano

- La prevalencia de SM alcanzó el 88,3 %; sólo 10 pacientes no cumplieron los criterios mínimos del NCEP-ATP-III.
- De las 75 obesas con SM, 35 presentaron enfermedad cardiovascular (ECV) clínica para un porcentaje del 46,66 % y 50 pacientes tenían DM-2 (66,66 %), de modo que hay una alta prevalencia del SM en las mujeres obesas.

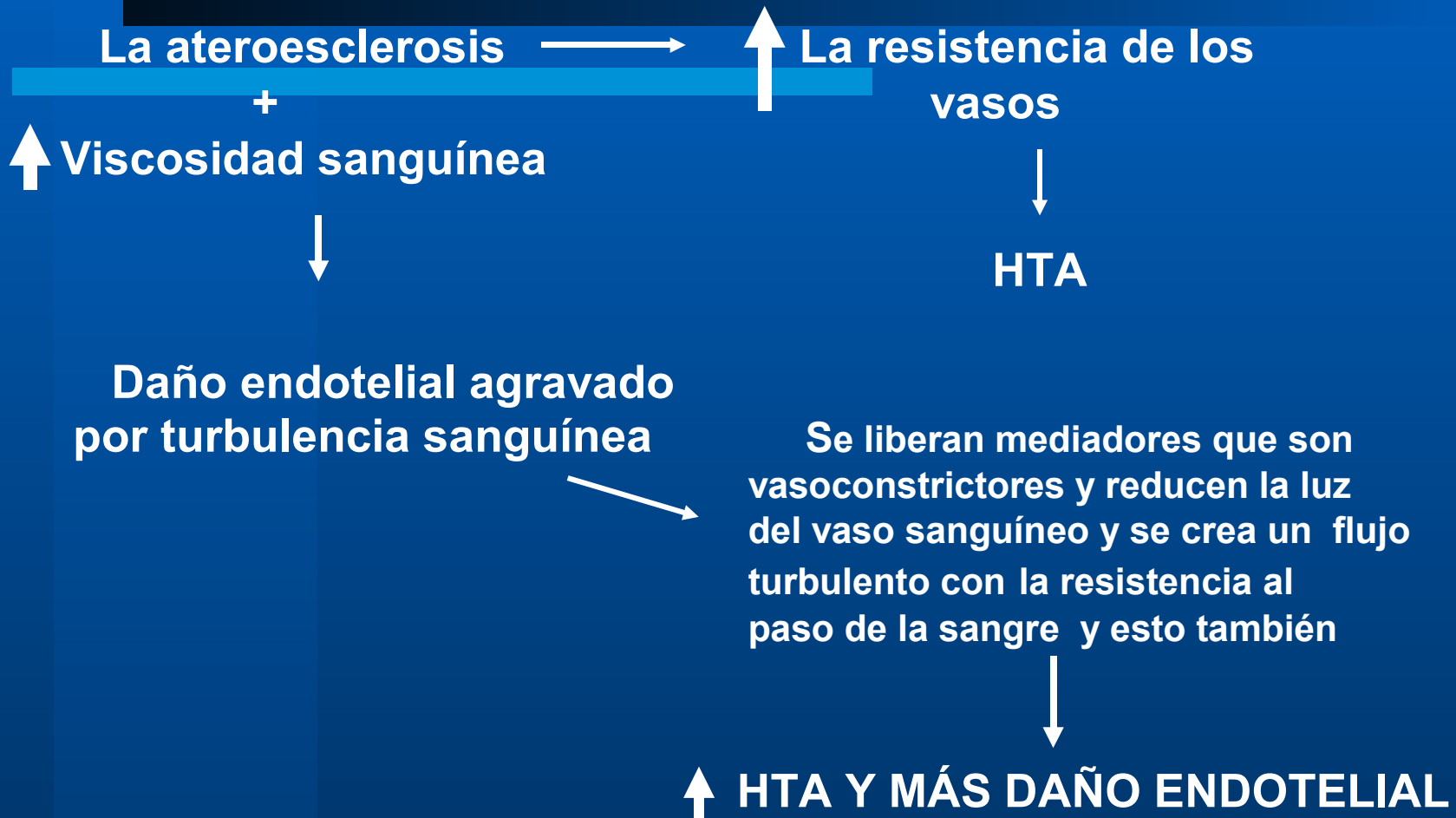
Recomendaciones del estudio cubano y de otras investigaciones para prevenir el SM

Es necesario ejercer acciones de prevención y promoción de salud a través de:

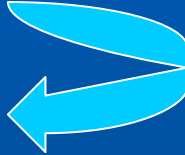
- *Cambios en el estilo de vida*
- *Disminución del estrés oxidativo con terapias adecuadas, incluyendo la Ozonoterapia*
- *Dietas sanas*
- *Ejercicios físicos frecuentes*
- *Control del peso corporal*
- *Control de los factores de riesgo asociados como dislipidemia, hiperglicemia, hipertensión arterial.*
- *No fumar*

- Las medidas generales de tratamiento como dieta, incremento de omega 3, fibra y AO más ejercicio, aunque de crucial importancia no son suficientes pues no son capaces de abatir el EO crónico, estabilizar y hacer retroceder la enfermedad.
- La ozonoterapia puede inducir una respuesta de adaptación capaz de reducir el E.O. crónico endógeno presente en el SM.

Fisiopatología de la ateroescclerosis



Efectos de la Ozonoterapia en la HTA

- Mejora el metabolismo del hematíe ($\uparrow$ ATP) y, por ende, mejora el flujo sanguíneo 
- Mantenimiento del potencial de membrana en reposo que evita la agregación eritrocítica
- Disminución de la resistencia al paso de la sangre
- Menor fuerza de rozamiento contra las paredes del vaso
- No formación de pilas de monedas
- Menor daño endotelial
- Incrementa los SEDAO, contribuyendo a la disminución de las ERO, evitando la oxidación de la LDL y su depósito en los vasos

Efectos de la Ozonoterapia en la HTA

- Estimula la liberación de Oxido Nítrico.
- Estimula la producción de SOD
- Reduce los niveles de $O_2^{\cdot-}$
- Evita la formación de $ONOO^-$
- Regula el metabolismo del oxígeno
- Incrementar los niveles de 2,3 DPG
- Permite así una mejor sesión de Oxígeno a los tejidos.

Efectos de la Ozonoterapia en la D M

- Estimula la glicolisis aeróbica
- Incrementa la actividad de G6PDH
- Estimula el Ciclo de las Pentosas y vías metabólicas derivadas.
- Incrementa el consumo de glucosa celular, sobre todo en el hematíe.
- Promueve la vasodilatación al inhibir las vías metabólicas generadoras de PAG (vasoconstrictores)

Efectos de la Ozonoterapia en la D.M.

- Reduce la agregación plaquetaria y eritrocitaria
- Disminuye la fuerza de rozamiento contra el endotelio
- Disminuye la resistencia al paso de la sangre
- Reduce la fricción sobre el endotelio
- Estos efectos se contraponen a la hiperviscosidad de la sangre del diabético producida por la hiperglicemia.
- Cuando hay hiperglicemia existe una alta producción de Tromboxano A₂, fuerte agregante plaquetario y vasoconstrictor.
- El ozono disminuye la producción de Tromboxano A₂

Efectos de la Ozonoterapia en la Diabetes Mellitus

- Amplio poder germicida, combatiendo las múltiples infecciones que desarrollan por la anaerobiosis en la que se encuentran.
- El aumento de la circulación en estos pacientes gracias a la Ozonoterapia, también garantiza la llegada de las células de defensa a los sitios de infección, que antes no podían combatirla.
- Menor desarrollo de micro-infartos y trombos.

En resumen....

- La Ozonoterapia es sumamente útil en el tratamiento del Síndrome Metabólico.
- El tratamiento preventivo es el más efectivo para evitar las secuelas cardiovasculares y de Diabetes que el Síndrome genera.
- Ante casos de HTA como primer signo clínico del SM la acción del ozono puede resultar de gran utilidad.
- El ozono como modulador endocrino e inmunológico también puede ser muy efectivo para evitar el SM y otras enfermedades crónicas.
- Es sumamente importante en todos los casos valorar las dosis de ozono a suministrar. Los médicos y enfermeras que se ocupan de estas terapias deben estar debidamente capacitados para lograr los resultados esperados.



GRACIAS

