

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**Estudio del Síndrome Metabólico en la población de Bulnes.
Consideración de nuevos aspectos.**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Fernando Javier Bordese

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2012

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Prof. Dr. Juan Félix Brunetto

Integrantes:

Prof. Dra. Ruth Fernández

Prof. Dra. Gabriela Díaz

In memoriam Prof. Dr. Rodolfo Pereyra

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:
“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”

DEDICATORIAS

A mis hijos Paula y Pedro.

A todos los pacientes en que de una forma u otra me he equivocado con ellos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi director Dr. Juan Félix Brunetto, por ser un modelo a seguir, no sólo por su conocida ejemplaridad como profesional médico y por su calidad académica, sino también por su integridad humana. Siempre predisposto a ayudarme.

A la Dra. Ruth Fernández le debo un agradecimiento enorme, por su dedicación por su capacidad docente, por su amabilidad y generosidad para brindarme sus conocimientos y su tiempo (que fue mucho). Sin su ayuda difícilmente podría haber concluido mi trabajo. Hago extensivo mi agradecimiento a su hermosa familia.

Quiero también agradecer al tercer integrante de la comisión de seguimiento, el fallecido Dr. Rodolfo Pereyra, una lamentable pérdida. Muy importantes fueron sus aportes y constante voz motivadora para mi trabajo.

Agradezco a la Dra. Gabriela Díaz quien, a pesar de incorporarse al final del desarrollo de este trabajo -en reemplazo del Dr. Pereyra-, colaboró con valiosos aportes.

Tengo que agradecer profundamente al Dr. Guillermo Alonso que desde Granada y finalmente desde aquí, me enseñó, guió y apoyó en todo el desarrollo de mi trabajo. Además doy gracias por la gran amistad que nos une, y que tanto me enriquece.

En otro orden quiero agradecer al pueblo de Bulnes, por su voluntad participativa, con su respuesta masiva a mi propuesta de hacer un trabajo en el área de la salud sobre prevención cardiovascular. También a sus autoridades, el Sr. Intendente, el Honorable Concejo Deliberante e instituciones de la localidad, que siempre mostraron su entusiasmo y predisposición para colaborar en lo que hiciese falta. En este contexto, agradecer también al Rotary Club Río Cuarto Sur, quien aportó los fondos para los reactivos bioquímicos.

Agradezco al colega y amigo Guillermo Avazzini, médico de la localidad de Bulnes, con quien compartimos muchas horas de trabajo para poder realizar este proyecto. Largas jornadas de diálogos, gestiones y mucho trabajo, que, estoy convencido aportó en prevención de salud y además, sin duda, sedimentó una gran amistad.

A mi grupo de amigos, que pacientemente me han escuchado y motivado para seguir adelante, a quienes debo haber cansado hablándoles de mis aciertos y errores en el transcurso de esta tesis, gracias.

Si bien cuando uno piensa en los agradecimientos, son muchas las personas en que de una forma u otra han ayudado, así aunque no directamente en este trabajo, no quiero dejar de agradecer a quienes me han formado como médico, al Dr. Carlos Bassani Arrieta con quien hace mucho que no comparto, ya que la vida nos ha llevado por caminos diferentes y al Dr. Alberto Lo Giudice con quien tengo la suerte de seguir encontrándome frecuentemente.

Finalmente, agradezco a mi familia, a Gabi por su paciencia. A mis hijos, Paula y Pedro, razón de mi vida. A mi padre, que tengo la suerte de disfrutarlo, el agradecimiento por su silencioso ejemplo de esfuerzo y honestidad. Y a mi madre, en su memoria, por inculcarme su inquietud académica.

ÍNDICE

ÍNDICE

Resumen.....	10
Summary.....	13
Capítulo 1: Introducción	16
El síndrome metabólico	17
Fisiopatología del síndrome metabólico	22
El desarrollo acelerado de la aterosclerosis en pacientes con síndrome metabólico	24
Hipertensión, obesidad y síndrome metabólico	26
Proteína C- Reactiva	27
Apolipoproteínas- Apo-B	29
Clasificación y composición de las lipoproteínas	29
Clases principales de lipoproteínas	31
Papel de Apo-B en la aterosclerosis	32
Estudios que sugieren que los niveles de Apo-B tendrían un mayor potencial como predictores de eventos cardiovasculares	35
Objetivos del trabajo	37
Capítulo 2: Materiales y métodos	38
Información al paciente participante	40
Forma de evaluación y métodos utilizados.....	41
Divisiones etarias, categorías A y B de grupos etarios	44
Análisis estadístico	45
Recursos humanos y materiales	44
Capítulo 3: Resultados	47
A. Presentación descriptiva de las variables involucradas en el estudio y del SM	48
A1. Análisis del SM.....	49
A2. Análisis por grupos etarios categoría A.....	51
A3. Análisis por grupos etarios categoría B.....	52
A4. Análisis del SM y la Obesidad.....	53

B. Análisis de cada criterio del SM y los nuevos parámetros evaluados	54
C. Análisis de la cintura abdominal como eje del SM	63
D. Análisis de las nuevas variables estudiadas.....	68
D1. PCRu.....	69
D2. ApoB.....	71
D3. Resistencia Insulínica (Insulina, Homa IR)	75
E. Otros análisis de interés para el estudio	77
 Capítulo 4: Discusión	 80
 Capítulo 5: Referencias bibliográficas..	 104

RESUMEN

RESUMEN

Tesis: Estudio del Síndrome Metabólico en la población de Bulnes. Consideración de nuevos aspectos.

Fundamento y objetivo: El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones cuyo reconocimiento ayuda a identificar sujetos con riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad y la diabetes es considerada hoy como una epidemia, que junto a otra epidemia como la obesidad, están íntimamente ligadas al SM. Datos actuales apoyan la utilidad de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) y Apolipoproteína B (Apo-B) como nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. En función de ello se realizó un estudio epidemiológico poblacional, de corte transversal, con el objetivo de valorar la prevalencia del SM en una localidad de nuestro medio, caracterizar la población estudiada en función de la distribución etaria y por sexo en relación al SM, identificar el nivel de asociación entre el SM y la presencia de sobrepeso y obesidad, identificar la prevalencia de las nuevas variables (insulinemia, homa, PCRu y Apo-B) en los participantes con y sin el SM, y correlacionarlas con el mismo.

Pacientes y método: El trabajo se desarrolló en la localidad de Coronel Bulnes que se encuentra situada en el departamento de Río Cuarto, al sur de la Provincia de Córdoba. Se incluyeron 559 individuos (el 76,5% del pueblo) voluntarios de ambos sexos, mayores de 11 años, realizando mediciones antropométricas, tensión arterial, perfil lipídico sérico, glucemia, insulinemia, Homa-IR, PCRu y Apo-B. Se aplicaron los criterios diagnósticos de SM del Adults Treatment Panel III modificado (ATP III). Se analizaron los valores de cada uno de los criterios del SM, así como de las nuevas consideraciones estudiadas, en donde los resultados fueron analizados con la descripción de sus medidas de resumen estadístico, diferenciando de cada variable la prevalencia por sexo y grupos etarios.

Resultados: La prevalencia de SM fue del 21%; 22,01% en las mujeres (n: 318) y de 20,33% en los hombres (n: 241). Los mayores de 40 años presentaron una mayor prevalencia de SM (OR 5.70; 3.5-9.29; $p < 0.0001$). Las medianas de los varones fueron levemente superiores en todas las variables, a excepción de HDLc, insulinemia y PCRu,

sin alcanzar significación estadística. La prevalencia de cintura abdominal aumentada (CA) fue del 40%, HDLc bajo 36,30%, HTA 24,50%, hipertrigliceridemia 24,30% e hiperglucemia 18,60%. Comparado con el grupo de peso normal, el grupo con sobrepeso presentó una elevada prevalencia de SM al igual que el grupo con obesidad grado 1 (OR 17.85; 9.14-34.85; $p < 0.0001$) y obesidad mórbida (OR 40.16; 8.31-194.12; $p < 0.0001$). El grupo con CA aumentada presentó una prevalencia de SM significativamente superior (OR 20.71; 11.50-37.28; $p < 0.0001$). Comparando el grupo de CA incrementada frente a CA normal se observaron prevalencias significativamente mayores de HTA (OR 6.33; 4.13-9.71; $p < 0.0001$), hipertrigliceridemia (OR 3.20; 2.15-4.77; $p < 0.0001$), Apo B aumentada (OR 3.30; 2.31-4.73; $p < 0.0001$), insulinemia elevada (OR 3.62; 2.05-6.38; $p < 0.0001$), HOMA-IR elevado (OR 1.58; 1.09-6.31; $p < 0.0001$) y PCRu incrementada (OR 5.69; 2.99-10.82; $p < 0.0001$). Se observó en la población con SM una elevada prevalencia de insulinoresistencia de acuerdo al HOMA-IR (50,48%) y de niveles incrementados de Apo B (56.3%). A su vez, en individuos con Apo B elevada la prevalencia de SM fue significativamente superior (33% vs 14.6%; OR 2.91; 1.93-4.40; $p < 0.0001$) al igual que en el grupo con PCRu elevada (35% vs 14%; OR 3.23; 1.68-6.20; $p < 0.0003$). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre niveles de Apo B y PCRu y el número de criterios de SM, en particular con CA incrementada.

Conclusión: En la población estudiada se encontró una elevada prevalencia de CA incrementada, HDLc bajo, HTA, triglicéridos elevados e hiperglucemia. La prevalencia de SM fue similar a la descrita en estudios previos en la región. Se evidenció a la edad como un factor de riesgo de SM. De los criterios de SM, el que presentó mayor fuerza de asociación fue la CA incrementada, eje de este síndrome, y entre las nuevas variables la insulinemia y PCRu. Los individuos con obesidad abdominal presentaron un riesgo tres veces mayor de presentar anomalías del metabolismo hidrocarbonado y veinte veces de SM. El presente estudio sugiere que, en nuestra región, como a nivel mundial, el SM es un verdadero problema de la salud y que en individuos con SM existe una elevada prevalencia de niveles elevados de Apo B y PCRu, interpretando que la medición de Apo B en pacientes de riesgo cardiovascular aumentado, como claramente lo son quienes tienen criterios de SM, podría ser útil en función de proveer más información para categorizar la dislipidemia aterogénica, y en estos mismos pacientes, la medición de PCRu puede contribuir a categorizar a quienes tienen inflamación endotelial y, por ende, mayor riesgo de un evento vascular.

SUMMARY

Summary

Study of metabolic syndrome in Bulnes population. New aspects consideration.

Background and objectives

The metabolic syndrome (MS) is a cluster of anomalies which recognition is useful to identify subjects with increased risk of cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular diseases are the main cause of morbi-mortality and type 2 diabetes mellitus is now considered epidemic and together with obesity are closely linked to MS. Actual data support the utility of ultrasensitive C-reactive protein (uCRP) and apolipoprotein B (ApoB) as new cardiovascular risk markers. Taking into account this background a population-based, cross-sectional study was performed in order to describe the prevalence of MS in a population of our country, study the relations according the age and gender distribution, correlate the links between overweight and obesity and MS and quantify the prevalence of new variables (serum insulin, homeostasis model assessment, uCRP, ApoB) and its associations to MS.

Patients and method

The study was performed in Coronel Bulnes, a town of Rio Cuarto department in south of the province of Cordoba. 559 voluntary subjects of both genders, 11 years-old or older were included (76.5% of total population). We measure anthropometrics variables, blood pressure, serum lipoproteins, glycemia, insulin, HOMA-IR, uCRP and ApoB. MS diagnostic criteria from modified Adults Treatment Panel III (ATP III) were applied. Individual criteria of MS and new variables were analysed and description of average, median, standard deviation, standard error, minimum and maximum values in different age and gender groups were performed.

Results: The prevalence of MS was 21%, women 22.01% (n=318), males 20.33% (n=241). Increased prevalence of MS was observed in 40 years-old or older people (OR 5.7; CI 3.5-9.29; $p < 0.0001$). The median of all variables were slightly increased in males with the exception of HDL cholesterol, basal serum insulin and uCRP, although without statistical significance. The prevalence of increased abdominal circumference (AC) was 40%, low HDLc 36.3%, high blood pressure 24.5%, high serum triglycerides 24.3% and

hyperglycemia 18.6%. Compared to normal-weighted group, the overweight group presented an increased prevalence of MS (OR 5.31; 2.90-9.73; $p < 0.0001$) as well as the grade 1- obesity group (OR 17.85; 9.14-34.85; $p < 0.0001$) and morbid obesity group (OR 40.16; 8.31-194.12; $p < 0.0001$). The prevalence of MS in the increased AC group was significantly higher (OR 20.71; 11.50-37.28; $p < 0.0001$). Comparing the increased AC group to the normal AC group there were significantly increased prevalences of high blood pressure (OR 6.33; 4.13-9.71; $p < 0.0001$), high serum triglycerides (OR 3.20; 2.15-4.77; $p < 0.0001$), elevated Apo B (OR 3.30; 2.31-4.73; $p < 0.0001$), hyperinsulinemia (OR 3.62; 2.05-6.38; $p < 0.0001$), increased HOMA-IR (OR 1.58; 1.09-6.31; $p < 0.0001$) and elevated PCRu (OR 5.69; 2.99-10.82; $p < 0.0001$). In the MS group there were an elevated prevalence of insulin resistance according to HOMA-IR (50,48%) and increased levels of Apo B (56.3%). Likewise, in the high Apo B group the prevalence of MS was significant higher (33% vs 14.6%; OR 2.91; 1.93-4.40; $p < 0.0001$) as well as in the increased uPCR group (35% vs 14%; OR 3.23; 1.68-6.20; $p < 0.0003$). There were statistical significant associations between serum levels of Apo B and uPCR and the number of MS criteria, mainly with increased AC.

Conclusions

In this study population an elevated prevalence of increased abdominal circumference, low HDL cholesterol, high blood pressure, elevated serum triglycerides levels and hyperglycemia were observed. The prevalence of MS was similar to the results of previous studies in the geographic region. Among the MS criteria the most stronger association was observed with the increased abdominal circumference, the key variable of this syndrome. In the high abdominal circumference group a 3-times higher risk of glycemic anomalies was observed (impaired fasting glycemia, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus). The new variables with stronger association with MS were serum insulin and uCRP. This study shows that in our region, like in the world, the MS is a community health problem and subjects with MS have a increased prevalence of elevated levels of serum ApoB and uCRP. Those findings could support the concept that measurement of ApoB in subjects with MS, a high cardiovascular risk population, would be useful in order to a better categorization of the risk associated to atherogenic dyslipemia. Likewise, the measurement or serum uCRP could be useful as a surrogate marker of endothelial inflammation and cardiovascular risk in MS.

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN**El síndrome metabólico**

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones cuyo reconocimiento ayuda a identificar sujetos con riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Este síndrome se caracteriza por la presencia de obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión arterial, insulino resistencia, y puede acompañarse o no de intolerancia a la glucosa, un estado pro-inflamatorio y un estado pro-trombótico.

La asociación de estos elementos con un hilo conductor no es nueva; en 1923, el autor alemán Kylin describió el agrupamiento de hipertensión, gota e hiperglucemia como un síndrome [1], relacionando estas patologías con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Himsworth establece un hito en el conocimiento de la diabetes, en 1936, al dividirla en dos tipos, insulinosensibles e insulinoresistentes. Jean Vague, en 1946 [2], referencia las diferentes formas de obesidad: 1) masculina o androide (central, forma de manzana, superior, toracoabdominal, abdominovisceral) y 2) femenina o ginoide (periférica, inferior, forma de pera, difusa, subcutánea generalizada) (ver Figura 1). Al respecto, Avogaro, en el año 1967, documentó la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión [3].

En las décadas de 1960 y 1970, grupos de trabajo como los de Gotemburgo (dirigido por Bjöntorp), en Suecia [4], y de Milwaukee (Kissebach) en EE.UU. [5], señalan la importancia del tejido adiposo hipertrófico, en particular, en su localización intra-abdominal, en la patogenia del síndrome. Modan, et al. [6] fueron precursores en identificar la hiperinsulinemia como el vínculo entre los diversos trastornos.

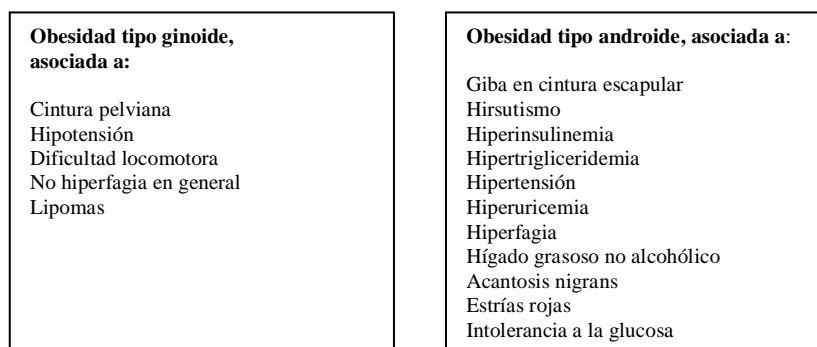


Figura 1. Jean Vague: obesidad androide y ginoide (1946). Se aprecian las descripciones iniciales de las diferentes asociaciones clínicas del tejido graso de distribución femenino y masculino.

A finales de la década de los años ochenta, el Dr. Reaven [7] describió el síndrome metabólico como la asociación de diversas características clínicas (diabetes tipo 2, dislipidemia aterogénica, hipertensión) con un nexo fisiopatológico común: la resistencia insulínica (ver Figura 2). Posteriores hallazgos han evidenciado el papel básico de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la resistencia insulínica en la evolución de las enfermedades ateroscleróticas. Por ejemplo, es bien conocido que la cardiopatía isquémica es la principal causa de morbimortalidad en las personas que tienen SM [8].

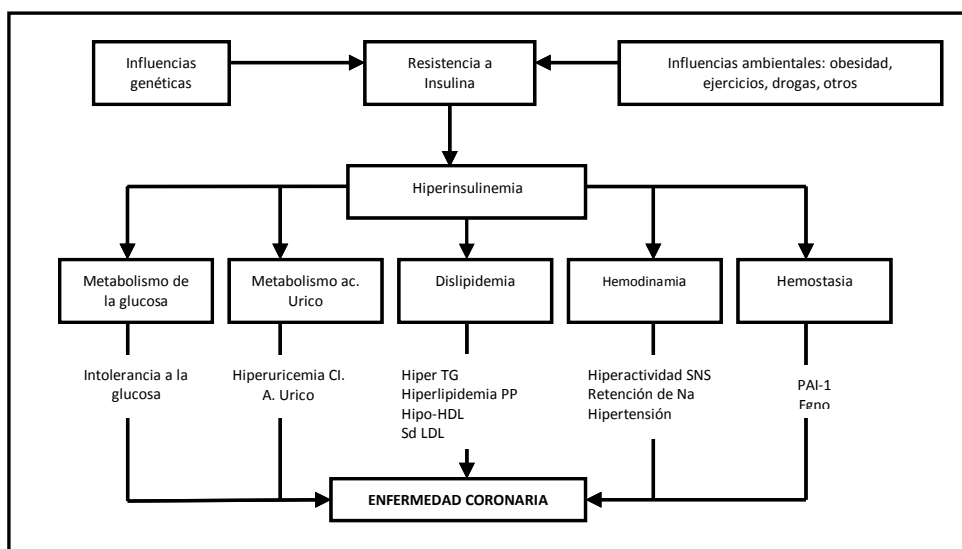


Figura 2. Síndrome Metabólico según G. Reaven - 1997 (TG= triglicéridos, PP post prandial, sdLDL= Lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas, SNS = sistema nervioso simpático, PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno 1, Fgno= fibrinógeno).

Desde la identificación de los factores de riesgo cardiovascular, el primer objetivo para emprender estrategias de prevención y tratamiento ha sido describir su prevalencia [9, 10]. Los FRCV suelen aparecer de forma conjunta en una misma persona. El objetivo del presente trabajo responde fundamentalmente a esto, conocer las prevalencias e identificar los factores de riesgo en una misma persona (SM).

La prevalencia de los FRCV ha sido ampliamente estudiada, en especial desde la publicación de los hallazgos del estudio de Framingham. Sin embargo, la prevalencia del SM y su impacto en las enfermedades cardiovasculares, a pesar de su sencillo diagnóstico [11], no se ha descrito con tanta claridad. Los resultados de la tercera Encuesta Estadounidense de Salud y Nutrición (NHANES III) mostraron la alarmante prevalencia del 24%, que aumentaba hasta 42% entre las mujeres > 60 años de edad [12]. Otras cohortes americanas [13] y europeas [14] han verificado estos hallazgos.

El diagnóstico del SM es considerado por organizaciones y sociedades científicas de modo diferente, primando en unos los elementos bioquímicos y otros buscan su practicidad clínica, pero todas las definiciones involucran la presencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL, alteración del metabolismo hidrocarbonado y la obesidad central.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) jerarquiza la resistencia a la insulina para establecer el diagnóstico de SM; por lo tanto, su definición exige la presencia de una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, es decir, requiere la presencia de diabetes mellitus tipo 2, glucemia de ayuno alterada, intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina como condición esencial asociada a dos o más del resto de los componentes [15]. En cambio, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) jerarquiza la obesidad central y exige su presencia como condición esencial asociada a dos o más del resto de los componentes para establecer el SM [16]. El Tercer Panel para el Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los Estados Unidos (ATP III) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) definen al SM como la combinación de tres o más de los componentes sin jerarquizar a ninguno de ellos [17, 18] (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Diferentes definiciones del SM según organizaciones, paneles de expertos, federaciones y asociaciones diversas.

criterio	OMS 1999	ATP III 2001	IDF 2005	AHA 2005
Alteración del metabolismo hidrocarbonado	DBT IG GAA IR	Glucemia \geq 110 mg/dL	DBT Glucemia \geq 100 mg/dL	Glucemia \geq 100 mg/dL Tratamiento
Obesidad central	IMC > 30 ICC > 0.90(H) > 0.85(M)	Cintura > 102 cm (H) > 88 cm (M)	Cintura \geq 94 cm (H) \geq 80 cm (M)	Cintura \geq 102 cm (H) \geq 88 cm (M)
Dislipidemia	TG \geq 150 mg/dL HDL < 35 mg/dL (H) < 39 mg/dL (M)	TG \geq 150 mg/dL HDL \leq 40 mg/dL (H) \leq 50 mg/dL (M)	TG \geq 150 mg/dL HDL \leq 40 mg/dL (H) \leq 50 mg/dL (M)	TG \geq 150 mg/dL HDL <40 mg/dL (H) <50 mg/dL (M) Tratamiento
HTA	\geq 140/ \geq 90 mmHg	\geq 130/ \geq 85 mmHg	\geq 130/ \geq 85 mmHg	\geq 130/ \geq 85 mmHg Tratamiento
Microalbuminuria	EUA \geq 20ug/ min IAC \geq 30			

DBT: Diabetes Mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina; HTA: Hipertensión Arterial; IAC: índice albúmina/creatinina; IG: intolerancia a la glucosa; GAA: glucemia alterada en ayunas; IR: resistencia a la insulina; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteína de alta densidad; H: hombres; M: mujeres; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: Federación Internacional de Diabetes; ATPIII: El tercer panel para el tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los Estados Unidos; AHA: Asociación Americana del Corazón.

El SM ha mostrado una asociación consistente con los FRCV. Ha surgido un creciente interés desde la descripción de su fuerte correlación con los nuevos marcadores de enfermedad aterosclerótica y de disfunción endotelial, como la proteína C-reactiva (PCR) [19, 20], la microalbuminuria [21] o el grosor y la rigidez vascular [22]. Además, el número de componentes del SM se correlaciona con la extensión de la enfermedad coronaria y sus complicaciones [23], de forma que se ha propuesto al SM como la mejor integración de las variables analíticas en los pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio [24]. Esta evidencia creciente ha llevado a la redacción, por parte de los comités de expertos de sociedades cardiológicas de reconocido prestigio, a sugerir recomendaciones específicas para el manejo clínico de los pacientes con SM [25].

En la bibliografía mundial, se encuentra numerosa información sobre los FRCV [26, 27], pero menos sobre el SM, más aún en Argentina, donde la investigación epidemiológica es escasa. En este sentido, hay que valorar los estudios del Dr. Luquez y colaboradores, en las ciudades de Deán Funes (1994) y Oncativo (1998), en la provincia de Córdoba, donde emplearon las definiciones ATP-III y OMS y encontraron una prevalencia de SM del 21,4% y el 19,4%, respectivamente. En este estudio, la prevalencia del SM creció con la edad, de manera semejante a la de otras series publicadas. Este autor observa que la prevalencia de SM es elevada en nuestra provincia de Córdoba, resultando algo más

baja que la publicada en EE.UU. y más alta que la comunicada en diferentes países europeos. Las dos comunidades mencionadas muestran prevalencias significativamente diferentes, siendo mayor en la comunidad de Deán Funes con respecto a la de Oncativo [28].

En el SM, se ha demostrado la elevada prevalencia de resistencia insulínica y su importante poder predictivo para el desarrollo del mismo [29]. En una encuesta comunitaria de Canarias, fue del 24% [30], mientras que, en otro estudio, la prevalencia fue del 8%, entre sujetos sin cardiopatía isquémica, y del 41%, en los que sí la tenían [31]. Estos datos se han corroborado en un estudio español, tanto en lo referente a la prevalencia de SM como a la resistencia insulínica [32]. Además, otro estudio demuestra que la presencia de SM aumenta el riesgo cardiovascular de los diabéticos [33].

En la literatura, se aprecia que existen diferentes maneras de explicar el síndrome metabólico, que van desde lo genético a lo ambiental pasando por disfunciones metabólicas específicas. Desde un punto de vista clínico, observamos el SM en pacientes sedentarios con sobrepeso y perímetro de cintura elevado, es decir, con alto contenido de grasa visceral. Existen también situaciones en las que hay que aceptar otros orígenes fisiopatológicos en que se presenta insulino resistencia sin obesidad, como el síndrome de ovario poliquístico.

Desde la obesidad hasta llegar a la diabetes, transcurre un camino de largos años, en donde, al final del recorrido, aparece el agotamiento de la célula beta de los islotes pancreáticos, un hígado en gluconeogénesis y la consecuente hiperglucemia, que se explican por una larga historia de insulinoresistencia, principalmente a nivel muscular, hepática y adipocitaria. De esta manera, la mayor parte de las modificaciones que surgen en el síndrome metabólico tienen origen en la grasa visceral y en la resistencia a la insulina (RI) (ver Figura 3).

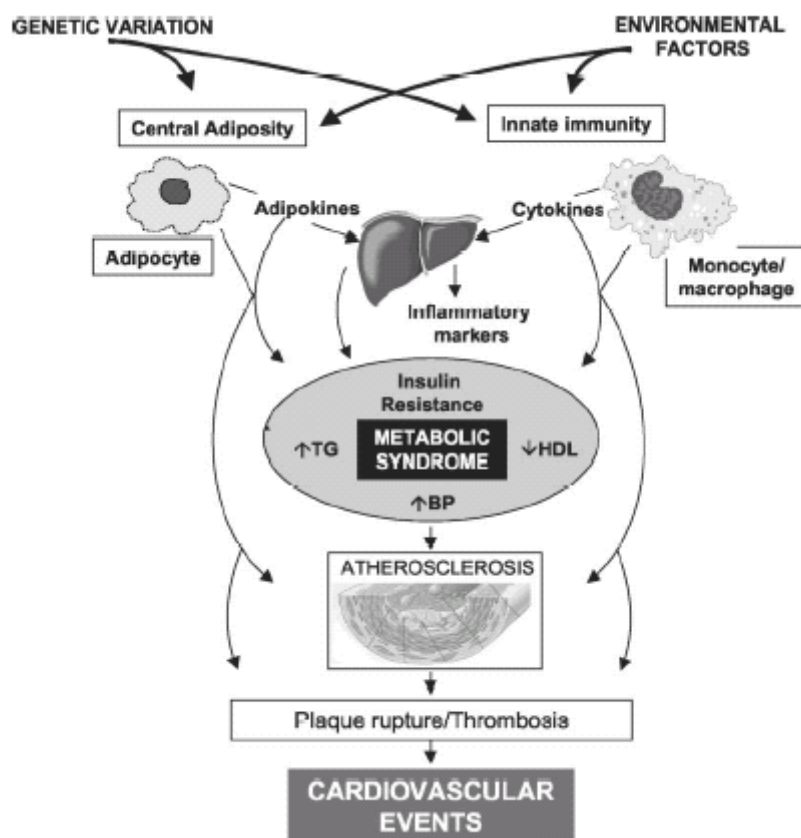


Figura 3. Fisiopatología del síndrome metabólico y su relación con el riesgo cardiovascular. Extraído de Reilly MP, Rader DJ. The metabolic síndrome: more than the sumo of its parts? *Circulation* 2003; 108:1546-51.

El SM es cada vez más frecuente, no solamente por causas genéticas sino adquiridas, principalmente, en relación con el actual estilo de vida, el tipo de alimentación y la poca actividad física que se realiza. Esto se traduce en un aumento significativo de los índices de sobrepeso y obesidad. A partir de esta situación clínica, se disparan alteraciones metabólicas, que tienen como gran protagonista al aumento de la grasa visceral y la consecuente liberación al plasma de ácidos grasos libres (AGL). A partir de aquí, se genera una situación bioquímica que explica la resistencia insulínica, causa central del síndrome metabólico. Actualmente, se comprende mejor el rol protagónico del sistema adiposo y del adipocito disfuncional, así como el papel del hígado y de los músculos como sitios principales de la RI.

Fisiopatología del síndrome metabólico

En la evolución de la definición del SM, los diferentes grupos de investigación le otorgaron creciente importancia a un factor, que se presume como clave: la grasa visceral y el rol del adipocito. Cuando se habla de RI, se sugiere que la insulina tiene dificultad para

ejercer su acción, principalmente en 3 sectores: el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La RI puede ser definida como una menor respuesta biológica a las concentraciones circulantes de insulina, provocando una acción biológica subnormal o menor, principalmente a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos y a nivel del endotelio, mediante la expresión genética [34]. Como consecuencia, el páncreas libera mayor cantidad de insulina a la circulación general, provocando hiperinsulinemia compensadora que comenzaría a explicar gran parte de las alteraciones metabólicas del SM y de sus consecuencias futuras (ej.: enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular, entre otros).

La insulina es característicamente una hormona anabólica, es decir, favorece la síntesis en todos los lugares donde actúa, con el objetivo de acumular energía. A continuación, se describen los principales efectos fisiológicos de la insulina:

1. Estimula la captación de glucosa en células musculares y adiposas.
2. Estimula la síntesis de glucógeno por glucogenogénesis.
3. Activa el consumo de glucosa (oxidación).
4. Suprime la gluconeogénesis hepática.
5. Inhibe la lipólisis (inhibe a la LHS, lipasa hormono sensible) y estimula la lipogénesis (activa la LPL lipoprotein lipasa).
6. Favorece el pasaje de pre-adipocitos a adipocitos.
7. Efecto mitogénico.

Normalmente, la insulina, para ejercer sus efectos, debe unirse a un receptor de membrana y esto, finalmente, determina la incorporación de glucosa a la célula [35]. Desde esta unión hasta la entrada de glucosa, ocurren una serie de pasos complejos, en donde puede generarse o explicarse de algún modo la resistencia insulínica, la que se puede explicar en 3 niveles: Nivel del Pre receptor, Nivel del Receptor, Nivel del Post receptor (Ver Figura 4).

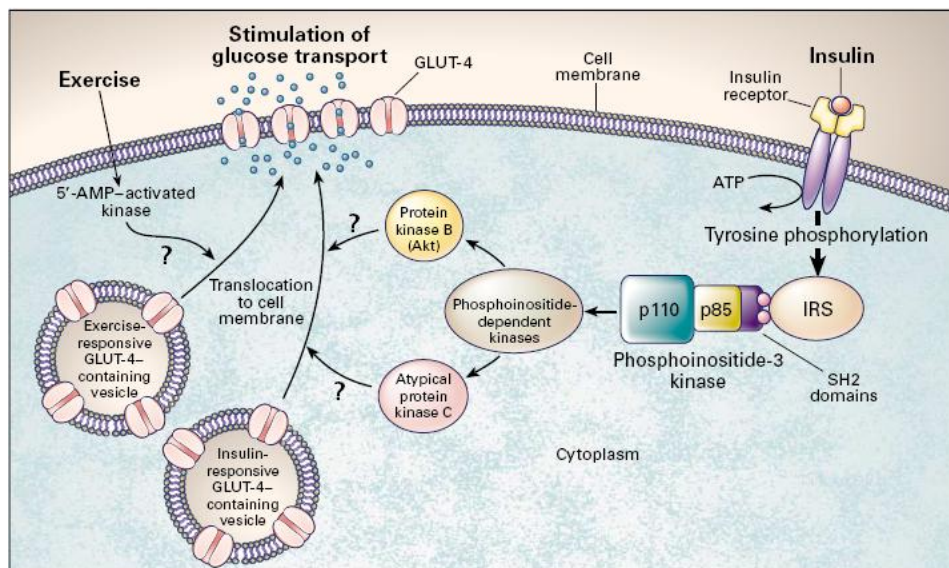


Figura 4. Biología molecular de la acción celular de la insulina (Reproducido de Shepherd y col. N Engl J Med 1999;341:248-57).

La insulina se une a la subunidad α del receptor (extramembranosa), que genera un cambio estructural en la subunidad β (transmembranosa), que tiene actividad tirosina kinasa y se autofosforila (la tirosina), estos residuos de tirosina fosforilados sirven de anclaje para proteínas intracelulares y fosforilan otras proteínas. Un grupo de proteínas intermediarias son las IRS (sustrato para el receptor insulínico o Insulin Receptor Substrat), de las cuales la más importante es la IRS 1, que permite anclar a otras proteínas enzimáticas, como la PI-3K (fosfatidil inositol 3 kinasa). A partir de aquí, ocurren una serie de eventos que terminan con las acciones de la insulina: la vía del señalamiento de la PI-3K. Una de las consecuencias más importantes es la traslocación de los receptores de glucosa (GLUT 4) almacenados en vesículas dentro del citoplasma hacia la membrana para que la glucosa entre a la célula. Como se sabe, el músculo es insulino-dependiente en reposo e insulino-independiente durante el ejercicio, dado que la actividad física activa la vía del señalamiento de la PI.3K sin la necesidad de la presencia de la insulina.

El desarrollo acelerado de la aterosclerosis en pacientes con síndrome metabólico y diabetes

El mecanismo exacto por el cual se acelera la progresión de la aterosclerosis en los pacientes con SM y diabéticos no está aún totalmente dilucidado. En aquéllos con alto riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC), se observa disfunción endotelial mucho antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular [36, 37] y se

considera que la disfunción endotelial es la causa principal de las complicaciones vasculares asociadas con la enfermedad. El endotelio vascular disminuye su capacidad de sintetizar vasodilatadores e incrementa la liberación de vasoconstrictores y procoagulantes, defectos que pueden explicar, en parte, el aumento de la incidencia de la aterosclerosis e hipertensión arterial en este tipo de pacientes. Esto ha sido demostrado en pacientes con resistencia insulina por la caída del flujo sanguíneo en los miembros inferiores, en respuesta a la metacolina, y por la reducción de la vasodilatación endotelio dependiente mediada por flujo en la arteria humeral [38, 39]. En estos casos, también se ha observado un aumento de los niveles del inhibidor del activador tisular del plasminogeno-1 (plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1]), endotelina-1, moléculas de adhesión del tipo de las E-selectinas, moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y del inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, la dimetilarginina asimétrica (ADMA) [40, 41].

Por otro lado, también ha sido comunicado que la insulina estimula la liberación del vasoconstrictor endotelina-1 y del vasodilatador óxido nítrico (ON) en los vasos sanguíneos y un desbalance entre estas dos sustancias y sus agonistas en los estados de resistencia insulínica podría estar involucrado en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la aterosclerosis relacionados con la disfunción endotelial [42]. El síndrome metabólico está asociado con una respuesta inflamatoria sistémica, como sugiere la elevación sérica de la Proteína C Reactiva (PCR) y otros marcadores inflamatorios [43, 45]. La adiponectina, una proteína sintetizada y secretada por el tejido adiposo, presenta propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas [43, 44, 46]. En los pacientes con EAC y síndrome metabólico, se han observado niveles bajos de adiponectina [47,48]. La exposición crónica y prolongada a la hiperglucemia resulta en glucosilación de las proteínas de la matriz extracelular, provocando ligaduras cruzadas del colágeno de la pared arterial, que lo hacen proclive a la aterogénesis [49]. Los pacientes diabéticos con hiperlipidemia tienen las partículas LDL glucolisadas, las cuales son mas aterogénicas por la facilidad con la que se oxidan. Las LDL glucolisadas son fagocitadas fácilmente por los macrófagos para formar células espumosas [50,51]. Las plaquetas de la sangre de los diabéticos presentan un aumento de la capacidad de adhesión plaquetaria y una exagerada capacidad de agregación, tanto espontánea como en respuesta a agentes estimulantes como el tromboxano-A₂, y una depresión en la respuesta a la prostaciclina y el óxido nítrico [52]. Diferentes factores, como la abundancia de receptores en la superficie plaquetaria de proteínas de adhesión y de agonistas de las glicoproteínas, mayor cantidad de ligaduras con

el fibrinógeno, la alteración del metabolismo plaquetario y modificaciones de las vías de señalización intraplaquetaria, se han propuesto como base de la disfunción plaquetaria [53]. La alteración del estado biofísico de los componentes de la membrana plaquetaria reduce la permeabilidad membranosa, como se observa en los pacientes diabéticos, y podría ser uno de los principales determinantes de la hipersensibilidad e hiperfunción plaquetaria [54]. Todos estos mecanismos pueden explicar el desarrollo acelerado de la aterosclerosis en los pacientes diabéticos y producir EAC prematura [53].



Figura 5. Cortes transversales de arterias evidenciando la progresión de la aterosclerosis, con obstrucción de su luz por una placa ateromatosa, proceso acelerado en diabetes y síndrome metabólico.

Hipertensión, obesidad y síndrome metabólico

La hipertensión, como es bien sabido, es un potente factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular [55]. Existe relación continua entre PA y riesgo de eventos CV; a mayor PA, mayor la probabilidad de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, ACV y neuropatía [56, 57]. Por otra parte, el riesgo se multiplica cuando están presentes varios factores. El estudio PIUMA [58] ha sido especialmente ilustrativo acerca de la implicancia pronóstica que el SM tiene en la presencia de hipertensión, ya que sus autores encontraron que, en una población de 1742 pacientes hipertensos, sin historia de enfermedad cardiovascular, la presencia de SM era del 34%. En este grupo, durante un seguimiento promedio de 4,1 años, la tasa de eventos cardiovasculares fue casi el doble respecto de los otros pacientes. La obesidad está íntimamente asociada con la hipertensión y constituye un factor clave para el desarrollo de esta última. Por otra parte, constituye un estado caracterizado por la existencia de micro inflamación, como asimismo de activación neuroadrenérgica y del sistema renina angiotensina aldosterona. La obesidad, por otra parte, es responsable de cambios en la estructura del riñón, con pérdida de unidades

funcionales y subsiguiente aumento de la TA (tensión arterial) [59,60]. Estos pacientes tienen actividad simpaticoadrenérgica aumentada; este cambio, asociado a la retención renal del sodio, puede contribuir al incremento de la prevalencia de hipertensión en los mismos. La obesidad es capaz de inducir hipertensión por varios mecanismos fisiopatológicos, entre los cuales se destacan: a) el incremento de estrés oxidativo, que corre paralelo a un estado de micro inflamación exacerbado, del que finalmente resulta una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) [61,62]; b) el aumento en la concentración de dimetilarginina asimétrica (ADMA), que inhibe la síntesis de ON [63]; c) el aumento del tono simpaticoadrenérgico [64], y d) el incremento en la expresión de angiotensinógeno por el tejido adiposo, con la consiguiente activación del sistema renina angiotensina, aunque este último mecanismo no es aceptado por todos y requiere, por ende, futuras investigaciones [65].

Sin embargo, actualmente, es un hecho conocido que las diabetes tipo 2, la hipertensión y la enfermedad CV no son los únicos síndromes clínicos observados en los pacientes insulinoresistentes; también son proclives a las hiperuricemia, secundaria al descenso del clearance renal de ácido úrico, como así también a la concentración elevada del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno. El ovario poliquístico parece ser secundario a la hiperinsulinemia compensadora de la insulinoresistencia. Más recientemente, algunos estudios han demostrado la prevalencia de la insulinoresistencia e hiperinsulinemia en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), y también se han comunicado ciertas formas de cáncer más frecuentemente observados en estos pacientes [66].

Proteína C-reactiva

La inflamación es una manifestación vital y útil para proteger al organismo frente a la injuria tisular, con la activación de una cascada inflamatoria e inmunológica, conocida como “respuesta de fase aguda”. La consecuencia es el estímulo de la síntesis de proteínas proinflamatorias, moléculas de adhesión y factores de crecimiento que, expresadas en forma crónica o en exceso, generan un fenómeno perjudicial en varias patologías.

El estado inflamatorio tiene estrecha relación con la obesidad y con la resistencia a la insulina. Los adipocitos, especialmente en personas obesas, liberan gran cantidad de citoquinas inflamatorias y, si bien la fuente primaria de PCR es el hígado, también se identificó en el tejido adiposo subcutáneo. La interleuquina-6 (IL-6) es el principal

estímulo para la producción hepática de PCR; 25% de la IL-6 deriva de los adipocitos o de macrófagos del tejido adiposo; por eso, muchos estudios relacionan los niveles basales de PCR con la adiposidad, o sea, con el índice de masa corporal y la cintura abdominal, aumentados.

El marcador prototípico de inflamación es la PCR, un miembro de la familia de la pentraxina [67]. Su síntesis hepática es inducida por una variedad de citoquinas proinflamatorias provenientes de varias fuentes, incluyendo monocitos, macrófagos y adipocitos. Las respuestas proinflamatorias incluyen una secreción incrementada de IL-1B y factor de necrosis tumoral (FNT- α), los cuales, a su vez, promueven la liberación de la citoquina mensajera: la IL-6, en especial de los macrófagos. La IL-6, tras su unión a un receptor específico en los hepatocitos, provoca la síntesis y liberación de PCR y amiloide sérico A (68,69). Existen evidencias de que células de la pared vascular, tales como el músculo liso, producirían PCR en respuesta a diversas lesiones, en particular estrés oxidativo, fenómeno presente en la génesis de las placas arterioescleróticas [70, 71].

Además de comportarse como un marcador de riesgo vascular, existen evidencias del rol proaterogénico de la PCR en el músculo liso vascular, células endoteliales y de la estirpe monocito-macrófago [72]. Así, a nivel endotelial, la PCR induce la síntesis de endotelina-1 y citocinas proinflamatorias como MCP-1 e IL-8, incrementa la expresión celular de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 e incrementa la adhesión de monocitos a células endoteliales [73,74]. Asimismo, la PCR induce una disfunción endotelial, disminuyendo la síntesis y bioactividad de la óxido-nítrico sintetasa, como así también la de otro potente vasodilatador y antiagregante plaquetario: la prostaciclina [75, 76]. Además, la PCR estimula la producción vascular de PAI-1 y la expresión de receptores de angiotensina AT-1 [77, 78].

Varios estudios de poblaciones a gran escala han indicado que los biomarcadores de inflamación predicen un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) [79, 80]. En estrecha relación a los fenómenos inflamatorios observados en el síndrome metabólico, se encuentran las anomalías de los niveles de las adipocinas secretadas por el tejido adiposo: IL-6, leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) y las proteínas de fase aguda: PCR, fibrinógeno, amiloide A y citoquinas proinflamatorias.

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre niveles elevados de PCR y un mayor riesgo de ECV, incluyendo enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, muerte súbita y enfermedad arterial periférica [80,81]. Asimismo, el síndrome metabólico (SM) implica una condición de alto riesgo cardiovascular y un amplio número de estudios

clínicos y poblacionales han confirmado el hallazgo de niveles elevados de PCR en pacientes con criterios de SM [82, 83]. Así, en el mayor estudio poblacional en el que se valoró la asociación entre inflamación y SM, el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), se observó un significativo incremento de los marcadores de inflamación entre individuos con criterios de SM (ATP III), en particular PCR y fibrinógeno. El número de anomalías metabólicas se asoció a mayores niveles de PCR y la correlación más significativa se observó con el índice de masa corporal (IMC), adiposidad central e insulinoresistencia [84].

Apolipoproteínas B (Apo-B)

Clasificación y composición de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos de gran tamaño, en su mayor parte esféricos, que transportan lípidos (principalmente triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos), a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa), hacia los tejidos y desde los mismos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en el transporte de colesterol proveniente de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado hasta los tejidos periféricos y el transporte de colesterol desde los tejidos específicos hasta el hígado.

Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres colesterilo), rodeados por lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y por proteínas que interactúan con los líquidos corporales (ver Figura 6). Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases principales, basadas en sus densidades relativas (ver Tabla 2): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (very low density lipoproteins, VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (intermediate-density lipoproteína, IDL), lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoproteins, LDL) y lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoproteins, HDL). Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas que tienen variaciones leves en densidad, tamaño, migración durante la electroforesis y composición proteínica. La densidad de una lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. Las lipoproteínas de alta densidad son las menores y más densas de las lipoproteínas, en tanto que los quilomicrones y las VLDL son las partículas de lipoproteína de mayor tamaño y menos densas. La mayor parte de los triglicéridos es transportada en

quilomicrones o VLDL y la mayor parte del colesterol es transportada en forma de ésteres colesterilo en las LDL y las lipoproteínas de alta densidad.

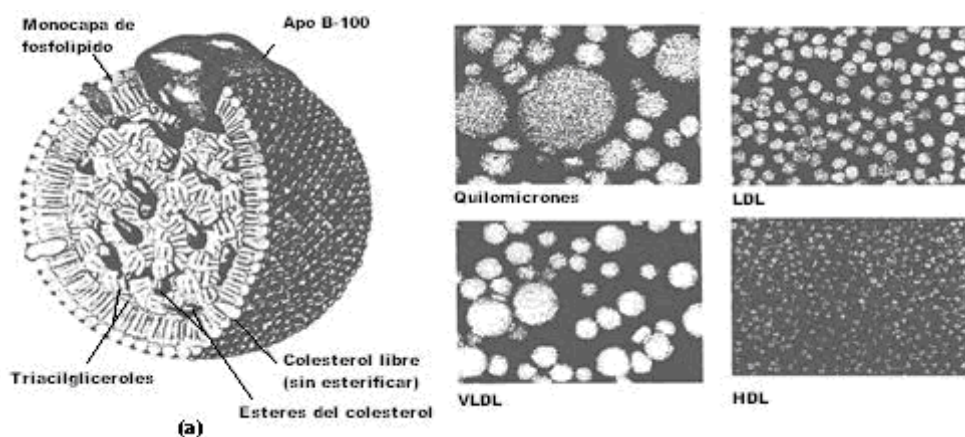


Figura 6. (a) Estructura de una lipoproteína de baja densidad (LDL). La apolipoproteína B-100 es una de las cadenas polipeptídicas sencillas más largas conocidas, con 4.636 residuos aminoácidos. A la derecha, las cuatro clases de lipoproteínas visualizadas al microscopio electrónico después de tinción negativa. De arriba abajo: Quilomicrones (de 50 a 200 nm de diámetro); VLDL (28 a 70 nm); LDL (20 a 25 nm) y HDL (8 a 11 nm).

Se requieren las apolipoproteínas para el ensamble y la estructura de las lipoproteínas, según su clase (ver Tabla N2).

Tabla N^o 2. Las principales lipoproteínas, su densidad, tamaño, movilidad, relación con la apolipoproteína y otros componentes de transporte y estructurales.

Lipoproteínas	Densidad g/ml ^b	Tamaño en nm ^c	Movilidad electroforética ^d	Apolipoproteínas		Otros componentes
				Principales	Otros	
Quilomicrones	0.930	75-1 200	Origen	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Esteres retinil
Remanentes de quilomicroción	0.930-1.006	30-80	Pre-β lenta	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Esteres retinil
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-β	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-β lenta	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
LDL	1.019-1.063	18-25	B	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	A	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP, paroxonasa
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteína de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad, Lp(a): lipoproteínas A de alta densidad y pequeña, LCAT: aciltransferasa de lecitina y colesterol, CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Clases principales de lipoproteínas

- a: Todas las clases de lipoproteínas contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado, y triglicéridos en grados variables.
- b: la densidad de las partículas es determinada mediante ultracentrifugación.
- c: El tamaño de las partículas es determinado utilizando electroforesis de gel.
- d: La motilidad electroforética de la partícula en electroforesis de gel de agarosa refleja el tamaño y la carga de superficie de la partícula en la que beta es la posición de LDL y alfa la posición de las lipoproteínas del alta densidad.

Tabla 3. Tipos de lipoproteínas mayores, fuente de origen, vinculación con la lipoproteína y función que desempeñan.

Apolipoproteínas Principales			
Apolipoproteína	Fuente primaria	Vinculación a lipoproteína	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL; activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, quilomicrones	Secreción de quilomicrones y transporte reverso de colesterol
ApoA-V	Hígado	VLDL	Desconocida
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural para quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural para VLDL, LDL, IDL, Lp(a); ligando para fijación a receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Activación de LCAT
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor para LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la fijación de lipoproteína a receptores LPL y Lipasa Hepática
ApoD	Bazo, Cerebro, Testículos, Suprarrenales	HDL	Desconocida
ApoE	Hígado	Remanentes de quilomicroción, IDL, HDL	Ligando para fijación a receptor de LDL
ApoH	Hígado	Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL	Glucoproteína IB ₂
ApoJ	Hígado	HDL	Desconocida
ApoL	Desconocido	HDL	Desconocida
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Desconocida

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteína de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad, Lp(a): lipoproteínas A de alta densidad y pequeña, LCAT: aciltransferasa de lecitina y colesterol, LPL: lipasa de lipoproteínas, CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Las apolipoproteínas también sirven para activar enzimas importantes en el metabolismo de las lipoproteínas y para mediar su fijación a los receptores de la superficie.

La ApoA-I, que es sintetizada en el hígado y en el intestino, se encuentra prácticamente en todas las partículas de HDL. La ApoA-II es la segunda apolipoproteína de HDL más abundante y se halla en casi dos tercios de todas las partículas de HDL. La Apo-B es la principal proteína estructural de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL; todas las partículas de lipoproteínas contienen una molécula de Apo-B, sea Apo B-48 (quilomicrones) o Apo B-100 (VLDL, IDL, o LDL). El hígado humano sintetiza únicamente Apo B-100 y el intestino elabora Apo B-48, que deriva del mismo gen mediante la edición del mRNA (ácido ribonucleico mensajero). La Apo-E se encuentra en múltiples copias en quilomicrones, VLDL, IDL y desempeña un papel decisivo en el metabolismo y en la depuración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres apolipoproteínas de la serie C (Apo C -I, -II, -III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las demás apolipoproteínas se enuncian en la Tabla 3 (ver Tabla 3).

Papel de Apo-B en la Aterosclerosis

Las apolipoproteínas constituyen una parte esencial del metabolismo lipídico. Forman parte de las lipoproteínas, que son moléculas que el organismo utiliza para transportar lípidos, desde el intestino (ingestión de alimentos) hacia el hígado y las células del organismo, a través de la corriente sanguínea y / o linfática.

Las apolipoproteínas proporcionan a las lipoproteínas la integridad estructural y protegen en el centro a los lípidos más hidrofóbicos.

Son reconocidas por receptores que se encuentran en la superficie de muchas células del organismo y ayudan a la unión de las lipoproteínas a estas células, para permitir la transferencia (captación) de colesterol y triglicéridos de la lipoproteína al interior de las células.

Ensayos recientes demostraron que las lipoproteínas de baja densidad, LDL pequeñas y densas (sdLDL), con diámetros aproximados de 25 nm o más, contribuyen significativamente con la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria. Existen varias causas por las cuales las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas. En primer lugar, estas LDL son más susceptibles a la oxidación y, como son pequeñas, su permeabilidad vascular es mayor y pasan más fácilmente la barrera endotelial e ingresan al subendotelio, donde son parcialmente oxidadas por las especies reactivas del oxígeno. La resistencia de las moléculas de LDL a la oxidación depende, en parte, de la cantidad de antioxidantes que posean en su molécula; también depende de la disponibilidad de moléculas de HDL que se

encuentren en el endotelio. Por su pequeño tamaño, las LDL pasan con mucha facilidad la barrera endotelial. No necesariamente debe haber una injuria funcional del endotelio para que las LDL pequeñas y densas lo atraviesen.

Las LDL, que contiene apolipoproteínas B (Apo-B), constituyen un subgrupo de partículas heterogéneas, cuyo diámetro oscila entre 21 y 29 nm y su densidad entre 1.019 y 1.063 g/ml. A medida que las partículas de LDL se vuelven más pequeñas, disminuye su contenido de colesterol, con un incremento relativo en la proporción de Apo-B.

Otro aspecto que determina que las LDL pequeñas y densas sean más oxidables está dado por la conformación de la Apo-B.

Existen dos formas de apolipoproteína B, Apo B-100 y Apo B-48. La Apo-B-48 se forma en el intestino y es una parte integral de la estructura de los quilomicrones, lipoproteínas de gran tamaño responsables del transporte inicial de lípidos hacia el hígado. En el hígado, el organismo vuelve a empaquetar los lípidos y los combina con Apo B-100 (producida en el hígado), para formar lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos. En la corriente sanguínea, una enzima denominada lipoprotein-lipasa, elimina los triglicéridos de la VLDL, para dar lugar primero a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y, posteriormente, a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol, el “malo”). Cada partícula de VLDL contiene una molécula de Apo B-100, que queda así retenida a medida que la VLDL va encogiendo de tamaño, para convertirse en LDL, más rica en colesterol.

La LDL constituye una parte esencial del metabolismo lipídico; el colesterol que transporta es vital para la integridad de la membrana celular, para la producción de hormonas sexuales y de esteroides. Sin embargo, un exceso de LDL puede conducir a depósitos de grasa en la pared arterial y llevar a un endurecimiento y cicatrización de los vasos sanguíneos. La aterosclerosis estrecha los vasos y aumenta el riesgo de accidente vascular coronario. El LDL-colesterol se solicita rutinariamente como parte del estudio de lípidos. Generalmente, se obtiene por cálculo a partir del colesterol total; este cálculo tiende a ser menos fiable cuanto mayor es la concentración de triglicéridos.

En nuestro trabajo, incorporamos la medición de Apo B-100 porque la Apo B-100 tiende a ser un espejo de la concentración de LDL-colesterol pero, a diferencia del LDL-colesterol calculado, la Apo B-100 puede medirse directamente. Muchos expertos piensan que la concentración de Apo B-100 puede ser un mejor indicador de riesgo de enfermedad cardíaca aterosclerótica que el LDL-colesterol, junto a otros marcadores emergentes de

riesgo cardiovascular, como Apo A-I, Lp(a) y la ya nombrada PCR ultrasensible, que también incorporamos al presente estudio.

La Apo-B pertenece a la familia de las apoproteínas, que son importantes no sólo para el mantenimiento de la integridad estructural de las lipoproteínas y, por lo tanto, facilitar la solubilidad de los lípidos, sino también por su participación para que la lipoproteína sea reconocida por el receptor específico y por la regulación de ciertas enzimas en el metabolismo de las lipoproteínas. Cuando una molécula es más pequeña y tiene una sola copia de Apo-B, como sucede con todas las LDL, entonces la Apo-B se distribuye de otra manera y aumenta su carga negativa en la superficie. Este cambio de conformación de la Apo-B la hace más proclive a las modificaciones oxidativas.

Debido a que las partículas de sdLDL (LDL pequeñas y densas) actualmente se reconocen como más aterogénicas, su detección en plasma puede ser útil como factor predictivo y como pesquisa de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida que parecen asociarse con resistencia a la insulina y el Síndrome Metabólico.

Las partículas de sdLDL se unen con menor afinidad al receptor de LDL con respecto a las LDL más grandes, de densidad normal. Por ende, permanecen en el plasma por un mayor período de tiempo y tienen más oportunidad de infiltrar el endotelio vascular. Su mayor susceptibilidad a la oxidación puede ser otra razón para que estas partículas sean más aterogénicas que aquellas más grandes, de densidad normal.

La Apo-B es considerada un marcador de riesgo cardiovascular con elevado valor predictivo. Además, el aumento de Apo-B con colesterol LDL normal es indicador de predominio de LDL pequeñas y densas [85].

La determinación del nivel de Apo-B constituye una medida indirecta de todas las lipoproteínas no-HDL (LDL, IDL, Lpa, y quilomicrones) [86], pero está principalmente determinada por el número de partículas LDL y puede ser utilizada como una medida surrogada del nivel de LDL o del número de partículas aterogénicas y, por lo tanto, podría ser un marcador más preciso del riesgo de aterosclerosis que la concentración de LDL [87].

Los percentilos aproximados obtenidos en el estudio NHANES III se muestran en la Tabla (ver Tabla 4) [88]. Por lo tanto, los objetivos terapéuticos de LDL correspondientes a menos de 70, 100, 130 y 160 mg/dl se correlacionarían con objetivos de niveles de Apo-B de menos de 65, 85, 105 y 125 mg/dl, respectivamente. Sin embargo, una autoridad (Grundy SM) ha recomendado un objetivo 5 mg/dl mayor [89].

Tabla 4. Niveles propuestos a alcanzar como objetivos de colesterol LDL, colesterol no-HDL y Apo B para las diferentes poblaciones según categoría de riesgo.

Población según categoría de riesgo	Niveles propuestos a alcanzar			
	LDL-C (mg/dl)	No HDL-C (mg/dl)	Apo-B (mg/dl)	Número de partículas (nmol/l)
Alto riesgo de Enf. Cardíaca Coronaria	70	100	65	700
Enf. Coronaria equivalente a Diabetes Mellitus	100	130	85	1000
> 2 fact. riesgo CV	130	160	105	1300
0 ó 1 fact. riesgo CV	160	190	125	1600

En la tabla, se exponen actuales recomendaciones, en función del nivel de riesgo del paciente, la correlación de los objetivos terapéuticos con respecto a colesterol LDL (clásico) y los niveles de Apo-B.

Estudios que sugieren que los niveles de Apo-B tendrían un mayor potencial como predictores de eventos cardiovasculares

En el *Nurses Health Study* se siguió a 33.000 mujeres posmenopáusicas durante 8 años, 234 de las cuales presentaron infarto de miocardio (IAM) no fatal o enfermedad coronaria fatal. En el análisis de casos-controles de este grupo, el riesgo relativo (RR) entre el quintil menor y mayor de los niveles de LDL, no-HDL y Apo-B fue de 2.7, 5.0 y 4.7 respectivamente [90].

En el *Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) study*, se tomaron muestras de 172.000 adultos de Suecia, como parte de un chequeo, y se realizó un seguimiento mediante el Registro Nacional de Muertes, durante una media de 5.5 años. Al utilizar modelos de análisis multivariante, comparando niveles de LDL y Apo-B, el RR de infarto de miocardio fatal o muerte súbita fue de 1.14 y 1.33, respectivamente, y considerando sólo mujeres, el RR fue de 0.85 y 1.53, respectivamente. Los niveles de Apo-B se comportaron como predictores más potentes de riesgo cardiovascular en aquellos individuos con LDL menor de 145 mg/dl [91].

En el *Copenhagen Study*, 9.231 adultos asintomáticos fueron seguidos durante una media de 8 años. El RR de isquemia miocárdica entre los terciles inferiores y superiores de los niveles de LDL, no-HDL y Apo-B fueron significativamente diferentes, tanto en hombres (1.8, 2.2 y 2.4, respectivamente) como en mujeres (2.2, 2.0 y 2.6) [92].

En un estudio realizado sobre varones de entre 40 a 75 años, con un seguimiento de 6 años (*Health Professionals Study*), se compararon los quintiles superiores e inferiores de Apo-B, no-HDL y LDL y el riesgo asociado de infarto de miocardio y muerte de causa coronaria resultó en un RR de 3.01, 2.76 y 1.81, respectivamente [93].

En el *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial*, se reclutaron 9.014 individuos con enfermedad coronaria, que fueron aleatorizados a recibir pravastatina 20 mg o placebo. El RR no ajustado de presentar IAM o muerte de causa coronaria fue de 1.08 para los niveles de LDL (no significativo) y de 1.64 para los niveles de Apo-B [94].

El *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* incluyó a 6.505 pacientes sin enfermedad coronaria, que fueron asignados aleatoriamente a recibir lovastatina 10 ó 20 mg o placebo. En dicho estudio, sólo los niveles de Apo-B y Apo A1 fueron predictores de eventos coronarios a 5.2 años, no se observó asociación con los niveles de LDL o no-HDL [95].

El mayor análisis en prevención secundaria, comparando los parámetros lípidos habituales con Apo-B y Apo A1, se obtuvo combinando los resultados de los estudios *Treating to New Targets* (TNT) e *Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL), incluyendo un total de 18.018 individuos, con un seguimiento medio de 4.8 años. En esta amplia población estudiada, se observó una asociación significativa entre riesgo de eventos cardiovasculares y niveles de LDL (1.15), no-HDL (1.19), Apo B (1.19) y los cocientes colesterol total/HDL (1.21) y Apo-B/Apo A1 (1.24). En términos de objetivos de tratamiento (se utilizaron atorvastatina y simvastatina), el LDL perdió significancia estadística en pacientes con niveles menores de 100 mg/dl; sin embargo, los demás parámetros, incluyendo Apo-B y cociente Apo-B /Apo A1, se mantuvieron como predictores de riesgo cardiovascular [96].

En función de esta evidencia clínica y de la relevancia que ha tomado el síndrome metabólico en la práctica médica actual, junto a estas moléculas de inflamación como la PCRu y de aterogenicidad como la Apo-B, es que se planteó este trabajo epidemiológico [su significado deriva del griego *Epi* (sobre) *Demos* (Pueblo) *Logos* (ciencia)] con los siguientes objetivos.

Objetivos del trabajo

Los objetivos del trabajo son:

- Identificar la prevalencia del SM en los participantes voluntarios de la población de Bulnes.
- Caracterizar a la población estudiada en función de la distribución etaria y el sexo, en relación con el SM.
- Identificar la prevalencia de los componentes diagnósticos, en los participantes con SM.
- Identificar el nivel de asociación entre el SM y la presencia de sobrepeso y obesidad grado I, II, III.
- Identificar la prevalencia de las nuevas variables incorporadas en el estudio, Apo B-100, y PCR ultrasensible, en los participantes voluntarios de la población de Bulnes, con y sin SM.
- Correlacionar los valores de Apo B-100 y Proteína C Reactiva ultrasensible, insulina, índice Homa, e índice de masa corporal, con el SM.
- Discriminar, en cada criterio del SM, cuáles de estos aspectos: insulina, PCRu y Apo-B, están presentes y compararlos con el patrón normal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio del SM se planificó como un trabajo epidemiológico, que se realizó mediante un estudio observacional, de corte transversal [97], de carácter analítico y asociativo.

Participaron los ciudadanos, todos voluntarios, de ambos sexos, de la localidad de Bulnes, mayores de 11 años, sin límite de edad superior.

Bulnes es una localidad distante 70 Km. de la ciudad de Río Cuarto (cabecera del departamento Río Cuarto), situada en la provincia de Córdoba, Argentina.

El Censo Nacional del año 2001 registró en la localidad de Bulnes 974 habitantes; su distribución etaria es particular por el número de jóvenes, dado que posee un colegio secundario técnico con internado, por lo que asisten estudiantes de las localidades vecinas y la zona rural. El origen étnico es, en su mayoría, de ascendencia italiana, con una actividad económica eminentemente agrícola-ganadera. Los menores de 11 años que viven en la localidad son 243, dato suministrado y confirmado por la encargada del Registro Civil de Bulnes, Lic. Verónica Castañeda Leyes.

Participaron de este estudio 559 personas de los 974 habitantes.

Si consideramos los 243 menores de 11 años (grupo etario no involucrado en este estudio), resta una población de 731 habitantes, de los cuales participaron en el estudio 559 personas, el 76,5 % del pueblo.

Selección y criterios de inclusión: Ser habitante de la localidad de Bulnes, mayor de 11 años, firmar un consentimiento informado y estar dispuesto a participar en las medidas antropométricas corporales y de la extracción de sangre para los fines descriptos.

Recolección de datos y diagnóstico del síndrome metabólico: Las personas fueron citadas al dispensario municipal de acuerdo con un cronograma; se dividió al pueblo numerando las manzanas en donde viven y citando de acuerdo con ese número el día y la forma en que debían asistir, con una visita anterior explicando verbalmente y por escrito las características del estudio.

Información al paciente participante

Todos los sujetos incluidos firmaron un consentimiento informado, los menores de 21 años con el consentimiento de los padres o tutores legales, en el que aprobaron los riesgos de la extracción de la muestra de sangre y la utilización de sus datos para análisis estadístico, con la confidencialidad de los mismos.

Copia de la información con consentimiento informado:

Información a la persona participante del proyecto Bulnes

El proyecto Bulnes es una investigación que tiene como objetivo conocer aquellos factores o situaciones que pueden determinar que las personas tengan con mayor frecuencia enfermedades cardiovasculares (“factores de riesgo”).

Se realizará un examen que consiste en tomarle la tensión arterial, pesarlo, medirle la altura y el diámetro abdominal; luego se le mirará la boca en búsqueda de lesiones en las piezas dentales (odontológicas) y finalmente se realizará una extracción de sangre para los únicos fines de saber el valor de colesterol, colesterol bueno (HDL), colesterol malo (LDL), triglicéridos, glucemia, proteína C reactiva ultrasensible, APO B, y LDL pequeña y densa, (estos tres últimos análisis son determinaciones más sensibles para los mismos fines que los tres primeros), luego de lo cual su sangre será desechada.

Estos resultados se le entregarán a Ud. en forma de sobre cerrado en el dispensario municipal (con una leyenda en los casos en que no sean normales, para que concurra a ver a su médico y tome las medidas adecuadas) y la fecha será anunciada por los medios de comunicación locales.

La extracción de sangre suele producir un mínimo dolor por el pinchazo de la aguja y puede producirse, aunque rara vez, un pequeño hematoma que no reviste complicaciones habitualmente.

Los beneficios de participar en este proyecto son, en lo individual, conocer los factores de riesgo cardiovasculares de manera gratuita, con lo cual Ud. podrá tomar medidas para revertir los factores que posea y así disminuir la posibilidad de enfermar (el proyecto no prevé la asistencia de los pacientes). En lo colectivo, la comunidad de Bulnes, a través de las autoridades sanitarias, podrá tomar medidas de los factores más prevalentes para tratar de revertirlos en el conjunto.

La participación es de carácter absolutamente voluntaria y Ud. tiene derecho a abandonar cuando quiera la investigación. La misma no tiene costo alguno para Ud. y los resultados son absolutamente confidenciales, reitero que se le entregarán en forma de sobre cerrado y de publicarse los resultados serán en forma global y anónima.

Cualquier duda, en cualquier momento del estudio, pueda comunicarse con los responsables del proyecto en el dispensario Municipal, los Drs. Avanzzini, Guillermo y Bordese, Fernando, al teléfono 0358-2494191.

Consentimiento informado

Declaro haber sido informado de todo lo concerniente al proyecto Bulnes 2005-2006, haber leído la hoja de información al participante, saber los riesgos y beneficios de participar en la investigación de los factores de riesgo cardiovasculares, comprendo que es voluntario y gratuito. Sé, de igual modo, que puedo retirarme del estudio si así lo deseo y ello no afectará la atención médica que recibo en el dispensario.

Expreso mi libre conformidad firmando este consentimiento.

DNI: _____ Apellido y Nombre: _____

Firma: _____ Firma del tutor y aclaración si es menor: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

Forma de evaluación y métodos utilizados:

Concurrieron con 12 horas de ayuno y el registro de datos se inició con los datos personales, antecedentes patológicos (enfermedades) y tratamientos que reciben (medicamentos que toman); luego, se determinaron las mediciones antropométricas (tensión arterial, peso, talla y cintura abdominal) y se efectuó una extracción de sangre para obtener los datos clínicos de laboratorio.

La obesidad abdominal se evaluó mediante el perímetro abdominal, modificación ya validada en grandes cohortes [14, 15]. La medición de la circunferencia de la cintura abdominal se realizó tomando como reparos anatómicos la última costilla y la cresta ilíaca; en el punto intermedio de ambos reparos, se colocó la cinta métrica inextensible, haciendo exhalar al paciente con abdomen relajado.

El peso y la talla fueron determinados en una balanza tipo báscula, con estadiómetro incorporado, con precisión de 100 gramos y 1 centímetro respectivamente, sin calzado y con la menor cantidad de ropa posible.

Se consideró obesos a quienes tenían un índice de masa corporal ≥ 30 (OMS). Se consideró que tenían obesidad abdominal los varones con una circunferencia abdominal > 102 cm y las mujeres que tuvieran > 88 cm, para la definición ATP-III.

La TA se tomó luego de diez minutos de reposo con el paciente sentado, con apoyo dorsal y braquial, brazo derecho desnudo a la altura del corazón; la medición de la presión arterial sistólica en fase I, inflando 30 mmHg por encima de la presión arterial sistólica palpatoria, se mantuvo una velocidad constante de deflación y medición de la presión arterial diastólica en fase V. Con equipo esfigomanómetro aneroide, convenientemente calibrado, realizándose dos tomas con un intervalo de al menos 5 minutos, registrándose la menor cifra obtenida para presión sistólica y diastólica.

Se consideró que cumplían con los criterios diagnósticos para hipertensión arterial todos los sujetos que tuvieran ambas cifras $\geq 130/85$ mmHg para la definición ATP-III.

Las muestras de sangre para los análisis se obtuvieron después de 12 horas de ayuno y fueron procesadas en el mismo laboratorio, de la ciudad de Río Cuarto.

El colesterol total se realizó por el método enzimático, enzimático AA®; los triglicéridos se realizaron por el método enzimático para la determinación de los mismos en plasma o suero, GPO/PAP AA®; la determinación de HDL colesterol se realizó por el método colorimétrico, sin precipitación monofase AA®, en equipo ALCYON 300 ABBOT Autoanalizador. La concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald si los triglicéridos fueron

menores de 150; si fueron mayores, se realizó por el método colorimétrico homogéneo sin precipitación, monofase AA®. La glucemia se realizó por el método enzimático enzimática AA® en equipo Autoanalizador ALCYON 300 ABBOT. Para la determinación de PCR ultrasensible, se utilizó el método inmuno turbidimétrico automatizado, con reactivo Roche®, en equipo Autoanalizador ALCYON 300 ABBOT, con un cut-off points recomendado por CDC/AHA: menor de 1.0 mg/l como Bajo riesgo, entre 1.0-3.0 riesgo medio, y mayor de 3.0 riesgo Alto. Las insulinemias se realizaron por método MEIA (enzimoinmunoensayo de micropartículas) con equipo AXSYM - MEIA ABBOT valor de referencia adultos normopeso: 5-20 uU/mL y adultos obesos hasta 40 uU/mL. La Apo-B 100, fue realizada por el método Inmunoturbidimétrico ROCHE, con valores teóricos obtenidos empleando sueros de adultos sanos Hombres: 66-133 mg/dL y Mujeres: 60-117 mg/dL, con equipo Autoanalizador ALCYON 300 ABBOT.

Se consideró hipertrigliceridémico a todo sujeto que tuviera valores ≥ 150 mg/dL con independencia del género. Se consideró con HDL bajas a quienes tuvieran valores < 40 mg/dL para varones y < 50 mg/dL en mujeres.

Glucemia alterada en ayunas, fue considerada patológica con Valores en ayunas ≥ 100 mg/dL.

Insulina resistencia: Fue definido como un índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) $\geq 2,5$, resultado del producto entre glucemia basal (mg/dL) e insulinemia basal (mg/dL), dividido por la constante 22.5, descrito por Matthews y su grupo. Lo ideal es el empleo de la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico; lo dificultoso que esto resulta en los estudios epidemiológicos es la razón por la cual numerosos autores busquen otros métodos alternativos, como la determinación de insulina en ayunas o diferentes índices, entre ellos el HOMA IR (Homeostasis Model Assessment), modelo que ha sido convenientemente validado frente a la técnica del clamp en individuos normoglucémicos y avalado para estudios epidemiológicos por exactitud, sencillez y relativo bajo costo [98]. El punto de corte para definir resistencia insulínica (RI) es, en la mayoría de los trabajos, $> 2,5$ que corresponde a un desvío estándar por encima de la media, siendo claramente patológico por encima de 3, que implica dos desvíos estándares por encima de la media.

La Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCRu) fue considerada siguiendo los lineamientos recomendados por CDC/AHA: menor de 1.0 mg/L como Bajo riesgo, entre

1.0-3.0 riesgo medio, y mayor de 3.0 riesgo Alto. Consideramos las PCRu ≥ 3 mg/L como positivas y las menores negativas.

La Apo-B 100 fue considerada positiva cuando superaba los límites máximos considerados como normal en Hombres: 66-133 mg/dL y en Mujeres: 60-117 mg/dL.

El diagnóstico del SM se realizó siguiendo la definición del National Cholesterol Education Program (N.C.E.P) en su tercer informe en Adults Treatment Panel (ATP III), modificada en el 2005 por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y The American Heart Association (AHA). Utilizamos esta definición por su practicidad y relativo bajo costo, siendo una de las definiciones más adoptadas y con mayores publicaciones en el mundo con la sigla ATP III modificada 2005.

Se considera el SM cuando, en un mismo individuo, se cumplen 3 de los 5 criterios diagnósticos siguientes [11]: un índice de cintura mayor de 102 cm. para los varones y 88 cm. para las mujeres, tensión arterial (TA) $\geq 130/85$ mmHg; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dL; glucemia basal en ayunas ≥ 100 mg/dL o recibir tratamiento hipoglucemiante, o la presencia de una diabetes mellitus previamente diagnosticada.

Se utilizó, para los adolescentes participantes, el criterio diagnóstico de SM, según las modificaciones de Cook: triglicéridos igual o menores de 110, HDL igual o menor a 40 en ambos sexos, glucemia igual o mayor a 110, cintura igual o mayor al percentilo 90 según edad, e hipertensión arterial igual o mayor a percentilo 90 según edad, sexo y altura [99].

Los resultados se entregaron, en forma individual, en sobre cerrado a cada persona; en el caso de los menores, a sus padres o tutores legales. Se aclaró que los datos utilizados en las estadísticas serán tratados en forma absolutamente anónima, de acuerdo con el protocolo de Vancouver.

Ficha que se le entregó con los resultados a cada participante del estudio, en sobre cerrado, esta ficha es un paciente ficticio utilizado con fines didácticos a modo de ejemplo:

Paciente							
Nombre:	<input type="text" value="Marta"/>	Edad:	<input type="text" value="25"/>	Sexo:	<input type="text" value="F"/>	Código:	<input type="text" value="200"/>
Apellido:	<input type="text" value="Sánchez"/>	Localidad:	<input type="text" value="Bulnes"/>				
Exámen Físico							
Peso:	<input type="text" value="61,400"/>	kgs.	IMC:	<input type="text" value="24"/>			
Talla:	<input type="text" value="160"/>	cms.	Tensión Arterial:	<input type="text" value="110/60"/>			
Cintura abdominal:	<input type="text" value="74"/>	cms.					
Valores de Referencia							
Glucemia	Colesterol-T	Hdl-C	Ldl-C	Triglicéridos	Apo-B	PCRu	
0,70 a 1,10 g/l	< 2,00 g/l	0,40 - 0,60 g/l	< 1,29 g/l	< 1,50 g/l	♂ 0,66 - 1,33 g/l ♀ 0,60 - 1,17 g/l	< 5 mg/l	
Resultados de Laboratorio							
Glucemia	Colesterol-T	Hdl-C	Ldl-C	Triglicéridos	Apo-B	PCRu	
<input type="text" value="0,81"/>	<input type="text" value="1,26"/>	<input type="text" value="0,49"/>	<input type="text" value="0,58"/>	<input type="text" value="0,95"/>	<input type="text" value="0,518"/>	<input type="text" value="1,09"/>	
Repeticiones							
Glucemia	Colesterol-T	Hdl-C	Ldl-C	Triglicéridos	Apo-B	PCRu	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Síndrome Metabólico SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>							

Divisiones etarias, categorías A y B de grupos etarios

La división etaria de este trabajo fue dividida en dos categorías de edades A y B.

Categoría de edad A se divide en dos: menores y mayores de 40 años.

Categoría de edad B se divide en cuatro: de 11 a 19 años, de 20 a 29 años, de 30 a 59 años, de 60 años en adelante.

La razón de la Categoría de edad A es que, ante una mirada rápida, podamos saber qué ocurre con las variables incorporadas en el estudio, en dos grandes grupos etarios, menores y mayores de 40 años, en tanto que la Categoría de edad B responde a una interpretación de tipo más sociológico, intentando dar respuesta no a números ordenados prolijamente por décadas, como el estudio NHANES y otros, sino buscando una agrupación etaria según los cambiantes estilos de vida en esta posmodernidad. Aproximación a lo que ocurre en la dinámica generacional, que requiere de adaptaciones permanentes.

Al decir de los expertos, existe una generación sándwich, en que el distress, la falta de tiempo libre, la falta de deportes, entre otros, son factores determinantes en sus patologías, y, por qué no, del mismo SM.

Por tal razón se agrupó siguiendo esta línea de pensamiento en cuatro grupos de edades: adolescentes; jóvenes; edad “sándwich” y adultos mayores.

El primer grupo es adolescente, con actividades físicas impuesta por el colegio y un estilo de vida semejante en cuanto alimentación; el segundo grupo, los jóvenes, aún tienen una inercia con las actividades deportivas; el tercer grupo es el que tiene un profundo cambio en su estilo de vida, que tienen a su cargo en alguna ocasiones a sus padres como a sus hijos, y el cuarto grupo también enfrenta cambios, como la jubilación laboral, entre otros.

El término de “generación sándwich” fue señalado por el psicólogo norteamericano Quaeshi Walker, quien, a pesar de vivir en la mayor potencia mundial, advirtió que la crisis global de los últimos años había provocado que muchos hijos retrasen su partida del hogar (o vuelvan al mismo) y que muchos padres mayores se dirijan a vivir con sus hijos, por el hecho de no poder afrontar un cuidado médico con gastos cada vez más onerosos.

Análisis estadístico

La lógica del análisis efectuado responde a los objetivos planteados, iniciando en cada caso un análisis descriptivo de las variables involucradas y luego las comparaciones de los datos. En este procedimiento, se efectuaron las comparaciones de las frecuencias mediante datos categóricos y, para las variables mensurables, se establecieron las medidas de asociación mediante el análisis de la varianza (ANOVA), tomando un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

Además, para las nuevas variables incorporadas en este estudio, se aplicó un análisis de regresión para detectar la importancia explicativa de las mismas que pueden indicar la presencia de mayor riesgo del SM.

Recursos humanos y materiales

Colaboradores: los profesionales intervinientes participaron en forma gratuita, siendo el bioquímico responsable Antonio Echegaray (jefe del laboratorio de la Unidad Cardiológica Río Cuarto), con la ayuda de profesionales del Centro de Bioquímicos de Río

Cuarto, el odontólogo David Lescano, el médico Guillermo Avazzini (Director del Dispensario Municipal de Bulnes), personal del Dispensario de Bulnes y el autor de la tesis, médico Fernando Javier Bordese.

El aporte económico para los materiales (no honorarios) fue realizado por el Rotary Club Sur Río Cuarto.

RESULTADOS

Capítulo 3

RESULTADOS

Dada la multiplicidad de los resultados obtenidos del análisis de los datos, se organizó la presentación de los mismos, dando respuestas a los objetivos del trabajo, de la siguiente forma:

- A) Presentación descriptiva de las variables involucradas en el estudio y análisis descriptivo del Síndrome Metabólico (SM) propiamente dicho, vinculándolo con elementos epidemiológicos de interés (sexo, grupos etarios en categoría A y B, grados obesidad).
- B) Análisis de cada criterio del SM y los nuevos parámetros bioquímicos evaluados: PCR ultra sensible, Apo-B, Insulina, Homa IR, en relación con el SM y la prevalencia porcentual en la población estudiada de Bulnes.
- C) Análisis de la cintura abdominal, eje del SM, comparando con los demás criterios del SM y los nuevos parámetros estudiados.
- D) Análisis de las nuevas variables bioquímicas estudiadas, PCR Ultra sensible, Apo-B, Insulina, Homa IR.
- E) Otros análisis de interés para el estudio.

A. Presentación descriptiva de las variables involucradas en el estudio y del SM

En los 559 participantes voluntarios de la población de Bulnes, se analizaron los valores de cada uno de los criterios del SM, así como de las nuevas consideraciones estudiadas, en donde los resultados fueron analizados con la descripción de: la media, la desviación estándar, el error estándar, los valores mínimos y máximos y la mediana, diferenciando de cada variable los masculinos y los femeninos. Con los resultados, se conforme la Tabla N° 5. En ellos, se aprecia cómo las medianas de los masculinos son levemente superiores en todas las variables, a excepción de: HDL colesterol, insulinemia basal y PCRu, aunque estas diferencias fueron sin significancia.

Tabla 5: Los criterios del SM y nuevas variables del estudio con los resultados estadísticos descriptivos: media, desviación estándar, error estándar, valor mínimo, valor máximo.

<i>Datos Descriptivos</i>		<i>Media</i>	<i>D. E.</i>	<i>E.E</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	
Criterios							
Glucosa (g/L)	M	0,99	0,30	0,02	0,68	2,78	
	F	0,90	0,17	0,01	0,60	2,50	
Cintura Abdominal (cm)	M	91,29	16,61	1,07	55,00	137,00	
	F	85,25	14,48	0,81	52,50	128,00	
Triglicéridos (g/L)	M	1,42	1,32	0,09	0,30	14,41	
	F	1,17	0,80	0,04	0,29	8,58	
Tensión Arterial (mm Hg)	M	D	71,27	11,74	1,14	30,00	120,00
		S	115,35	26,87	1,73	60,00	190,00
	F	D	66,46	16,21	0,91	30,00	110,00
		S	110,80	25,52	1,43	60,00	180,00
HDL-Colesterol (mg/dl)	M	47,07	10,99	0,71	18,00	93,00	
	F	52,00	12,12	0,68	18,00	99,00	
APO B (mg/dl)	M	113,26	39,26	2,53	21,00	225,60	
	F	110,47	34,64	1,94	35,80	213,20	
PCR Ultrasensible (mg/l)	M	1,96	1,81	0,15	0,79	9,80	
	F	2,00	1,70	0,12	0,75	9,70	
Insulina basal (μUI/ml)	M	11,94	10,18	0,70	0,30	89,80	
	F	11,51	7,83	0,47	2,30	80,60	
Homa IR (insulinemia en ayunas X glucemia en ayunas sobre 22,5)	M	3,04	3,29	0,23	0,23	31,71	
	F	2,65	2,08	0,12	0,06	18,26	

Las medidas de los criterios fue considerada en: glucosa en g/L, cintura abdominal en cm., triglicéridos en g/L, la tensión arterial tanto diastólica como sistólica en mmHg, el colesterol HDL mg/dl, Apo B mg/dl, PCR en mg/l, Insulina basal en μ UI/ml y Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA IR) con la fórmula $\text{insulinemia en ayunas} \times \text{glucemia en ayunas sobre } 22,5$.

A1. Análisis del Síndrome Metabólico

Al estudiar a las 559 personas, en búsqueda del síndrome metabólico, de acuerdo con la definición utilizada de ATP III-2005, y respondiendo al primer objetivo del trabajo, se evidenció una proporción del 21% de los participantes afectados por el SM. Se buscó quienes tenían tres o más de los cinco criterios del SM en la población estudiada de Bulnes (ver Figura 7).

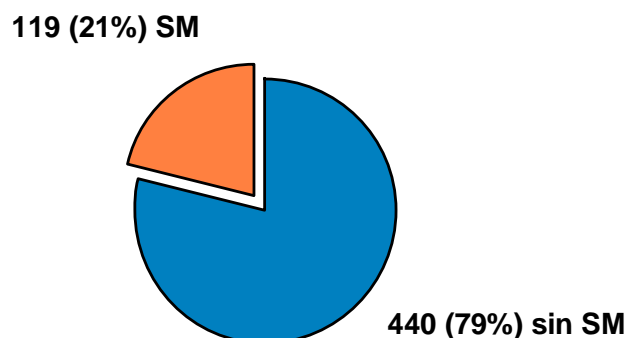


Figura 7: Proporción de la población estudiada que presenta Síndrome Metabólico (SM) 21%, N=559.

En la misma población, se analizó la frecuencia de personas que tenían ningún criterio, un criterio, dos criterios, tres criterios, cuatro criterios y cinco criterios del síndrome metabólico, en donde el 29,52% presenta un criterio, y sólo un 28,98% no presenta ninguno (ver Figura 8).

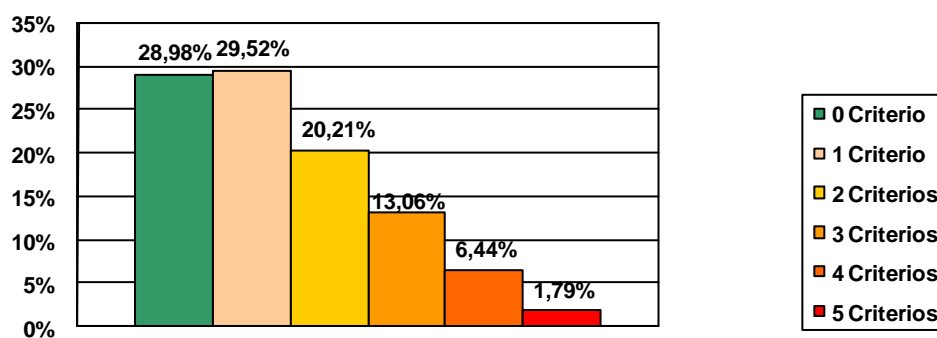


Figura 8. Frecuencias de los criterios del síndrome metabólico encontrados en la población estudiada. Con ningún criterio del SM se encontró un 28,98%, con un solo criterio el 29,52%, con dos criterios el 20,21%, con tres criterios el 13,06%, con cuatro criterios el 6,44% y con los cinco criterios positivos se encontró sólo el 1,79% de los participantes del estudio, N=559.

Al analizar por género, el porcentaje de síndromes metabólicos encontrado no tuvo diferencia de significancia estadística entre ambos. Con una presencia de SM de 22,01% en las mujeres y de 20,33% de los hombres, las mujeres estudiadas fueron 318, en tanto que el número de hombres estudiados fue de 241, como se aprecia en las Figuras 9 y 10, respectivamente.

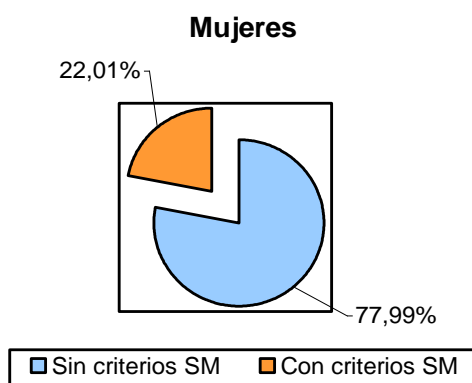


Figura 9. Valores de frecuencia de SM en las mujeres estudiadas (N=318)

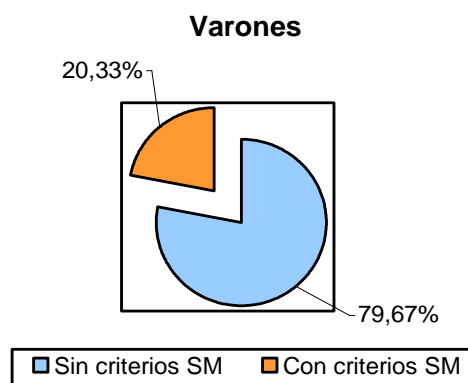


Figura 10. Valores de frecuencia de SM en los varones estudiados (N=241)

Valores de frecuencia de Síndrome Metabólico en mujeres y varones estudiados, expresados en porcentajes. Sin diferencias estadísticamente significativas (Mujeres N= 318) (Varones N=241).

A2. Grupos Etarios: categoría de edad A

Al comparar la frecuencia de los integrantes de la población agrupados por categoría de edad-A, se observó que el grupo de habitantes que pertenecen a la categoría mayores (mayores de 40 años) presentan una frecuencia de SM significativamente superior a los del grupo de categoría menores (menores de 40 años) ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 5,70 y un IC que osciló entre 3,5 y 9,29. Esto implica que las personas mayores de 40 años, en la población estudiada, quintuplican las posibilidades de presentar SM respecto de los menores de 40 años, siendo la edad un factor de riesgo para el SM (Ver Figura 11).

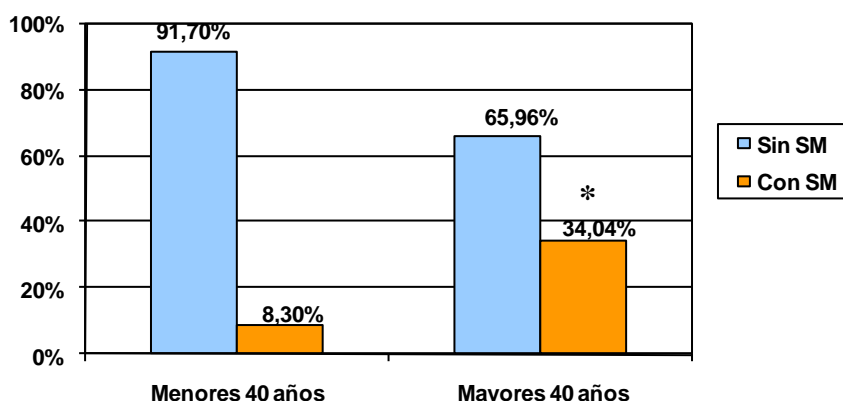


Figura 11. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de síndrome metabólico en los grupos etarios menores de 40 años y en los mayores de 40 años (categoría de edad A) (* $p < 0,001$) (< 40 años $N = 277$) (>40 años $N = 282$).

A3. Grupos Etarios: categoría de edad B

Al comparar la frecuencia de los integrantes de la población agrupados por categoría de edad-B, se observó que el grupo de habitantes que pertenecen a la categoría entre 30-59 años presentan una frecuencia de SM significativamente superior a los del grupo 20-29 años ($p < 0,0007$). La comparación de estos valores presentó un OR de 8,41 (IC: 2,27-31,08). Esto implica que las personas mayores de 30 años, en la población estudiada, tienen más de ocho veces posibilidades de presentar SM respecto de los menores; de igual forma, el grupo mayores de 60 años con respecto al grupo inmediato inferior, presenta mayor riesgo de padecer el SM ($p < 0,0035$), con un OR de 1,95 (IC: 1,24 - 3,05) (Ver Figura 12).

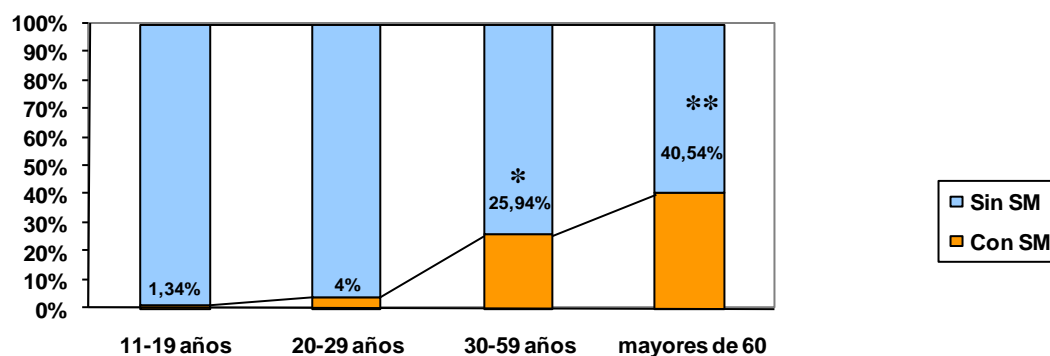


Figura 12. Valores de frecuencias, expresados en porcentajes, de síndrome metabólico, en los grupos etarios de la categoría B de edad (* $p < 0,0007$; ** $p < 0,0035$).

Al analizar por género, asociado con la edad, en categoría B, respondiendo a los objetivos planteados, se aprecia la significancia (* $p < 0,0007$) de los mayores de treinta años de presentar SM, sin diferencias al analizar por género, salvo en el grupo mayores de 60 años (* $p < 0,0012$), en que las personas de sexo femenino poseen dos veces y media más posibilidades de tener SM, que las mujeres menores de 60 años (OR de 2,65 IC de 1,46 a 4,80) (ver Figura 13).

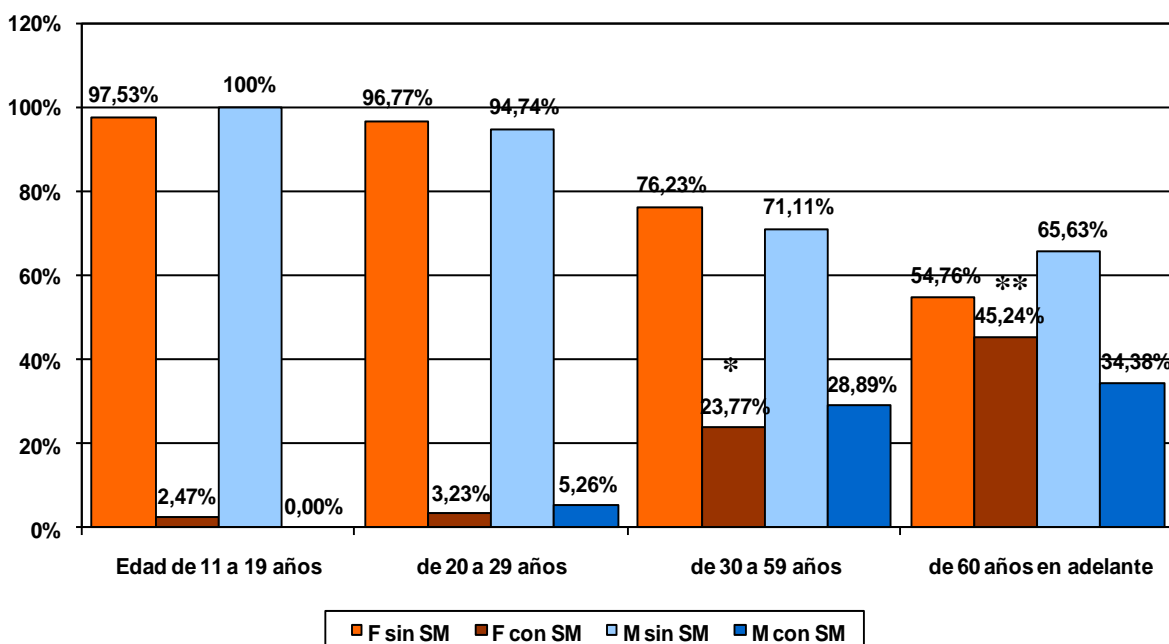


Figura 13. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de presencia o ausencia del síndrome metabólico, separado por género, en los grupos etarios según categoría de edad B, en donde se aprecia aumento con significancia estadística en las mujeres mayores de 60 años con respecto a las mujeres menores (* $p < 0,0007$) (** $p < 0,0012$).

A4. El SM y la obesidad

Dando repuesta a los objetivos planteados, se comparó la frecuencia de los integrantes de la población, agrupados por índice de masa corporal (IMC), en normopeso, sobrepeso, Obesidad 1, Obesidad 2, Obesidad 3; se observó que el grupo de habitantes que pertenecen a la categoría Sobrepeso, con respecto a los de peso normal, presentan un incremento de SM significativo ($p < 0,0001$); la comparación de estos valores presentó un

OR de 5,31 y un IC que osciló entre 2,90 y 9,73, lo que significa que con sólo tener sobrepeso se quintuplica la posibilidad de SM.

De igual forma, el grupo con Obesidad grado 1 presenta, con respecto al normopeso, también una notoria significación ($p < 0,0001$), con un OR de 17,85 (IC: 9,14-34,85) lo que implica un riesgo de 17 veces mayor de presentar SM. En relación con sobrepeso y Obesidad 1, también incrementa significativamente ($p < 0,0001$) OR de 3,36 (IC: 1,91-5,90). Al comparar quienes tienen peso normal con los que tienen obesidad extrema, se observa cuarenta veces superior la posibilidad de SM en los de obesidad extrema, con $p < 0,0001$, OR de 40,16 (IC: 8,31-194,12) (Ver Figura 14).

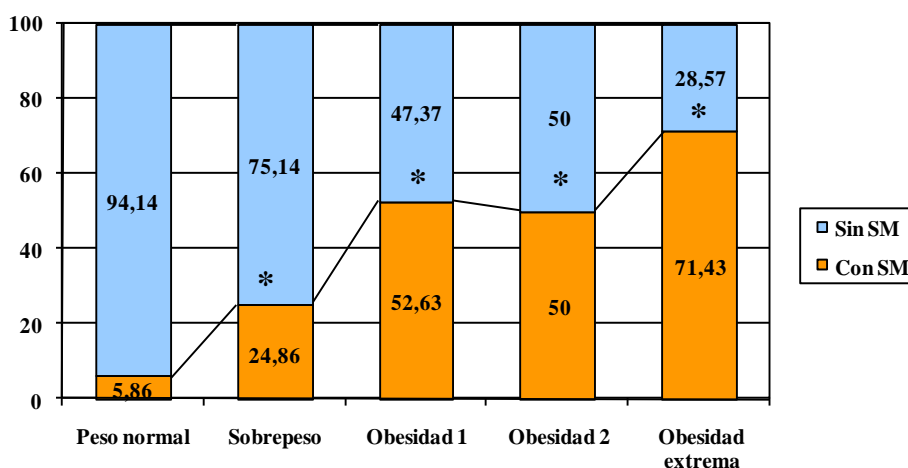


Figura 14. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, del síndrome metabólico en relación con la obesidad, expresada en el índice de masa corporal (IMC) Kg/m^2 , (* $p < 0,0001$) significación con respecto a peso normal de todos los grados de obesidad e incluso con sólo sobrepeso. (IMC menor de 25: normal; de 25-29,9 sobrepeso; de 30-34,9 obesidad grado 1; de 35-39,9 obesidad grado 2; de 40 o más obesidad extrema o mórbida).

B. Análisis de cada criterio del SM y los nuevos parámetros evaluados

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por criterio ausente o presente de cintura abdominal (obesidad abdominal), se observó que el grupo de habitantes que poseen cintura aumentada presentan una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 20,71 y un IC que osciló entre 11,50 y 37,28. Esto implica que las personas con cintura aumentada según criterio,

presentan veinte veces más posibilidades de presentar SM, respecto de los de cintura normal o sin llegar al criterio, en la población estudiada. (Ver Figura 15).

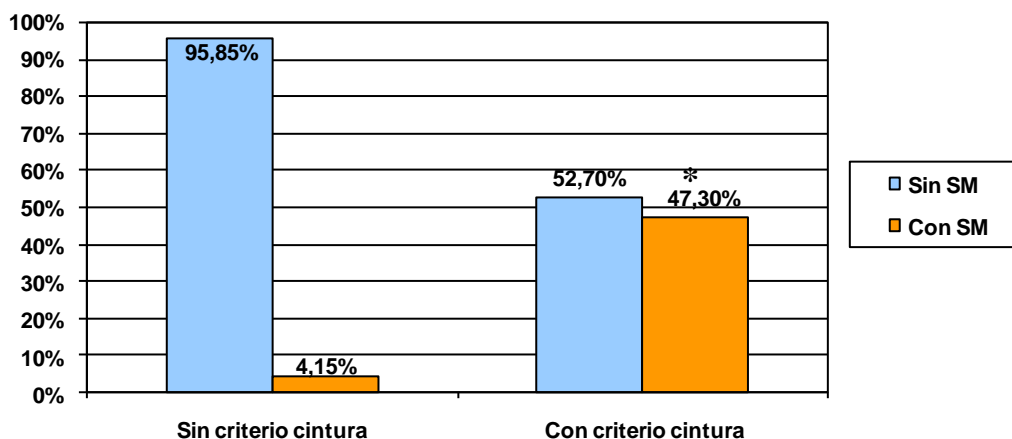


Figura 15. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio de cintura abdominal aumentada y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por criterio de HDL-colesterol, se observó que el grupo de habitantes que poseen HDL-colesterol bajo, presentan una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 4,79 y un IC que osciló entre 3,12 y 7,36. Esto implica que las personas con HDL-colesterol bajo presentan casi cinco veces más posibilidades de presentar SM, respecto de los con HDL-colesterol normal, en la población estudiada. (Ver Figura 16).

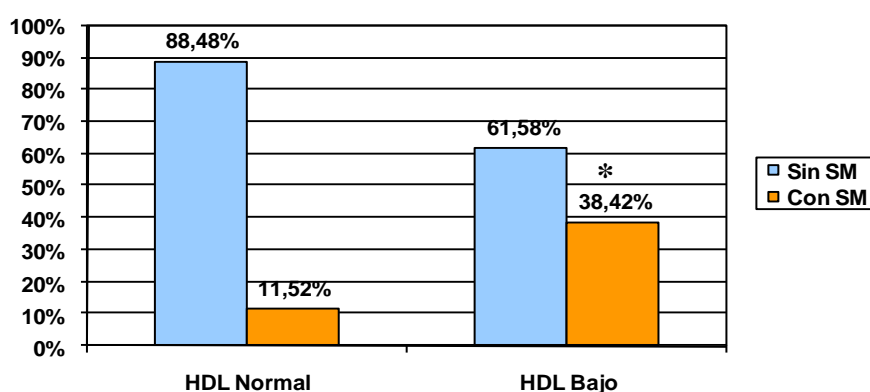


Figura 16. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de HDL-colesterol bajo y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por criterio de triglicéridos, se observó que el grupo de habitantes que poseen triglicéridos aumentados presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de

estos valores presentó un OR de 20,33 y un IC que osciló entre 12,39 y 33,35. Esto implica que las personas con triglicéridos aumentados presentan veinte veces más posibilidades de presentar SM, respecto de los de triglicéridos normales, en la población estudiada (Ver Figura 17).

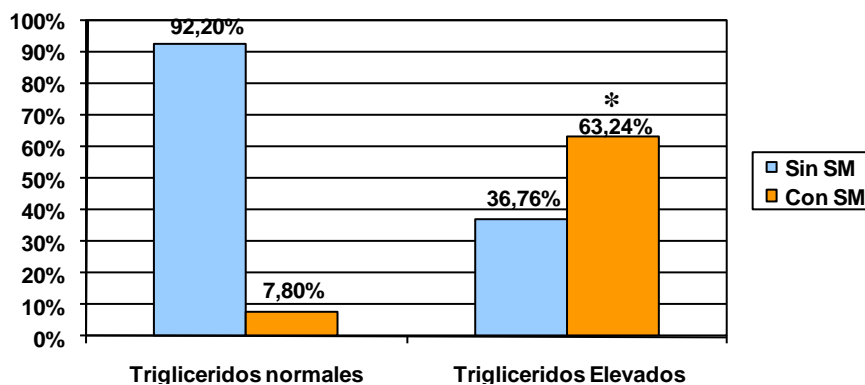


Figura 17. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de triglicéridos y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por criterio de glucemia elevada, se observó que el grupo de habitantes que poseen glucemia elevada presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 13,17 y un IC que osciló entre 8,08 y 21,48. Esto implica que las personas que poseen glucemia elevada presentan trece veces más posibilidades de presentar SM, respecto de aquéllos con glucemia normal, en la población estudiada. (Ver Figura 18).

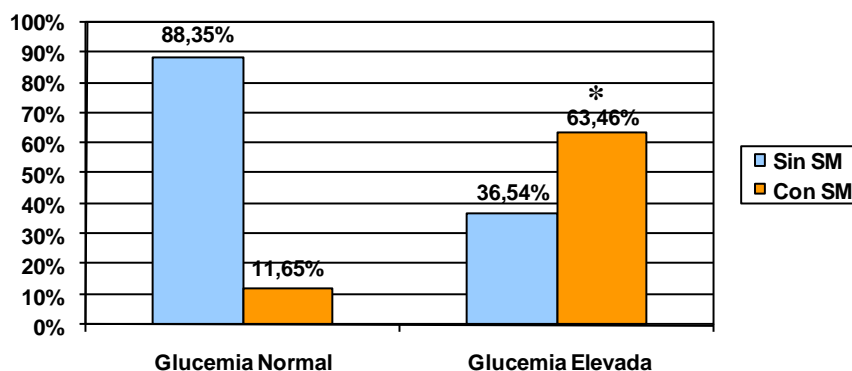


Figura 18. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de glucemia y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por criterio de tensión arterial elevada, se observó que el grupo de habitantes que posee tensión arterial elevada

presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 12,29 y un IC que osciló entre 7,72 y 19,56. Esto implica que las personas que poseen tensión arterial elevada presentan más de doce veces posibilidades de presentar SM, respecto de aquéllos con tensión arterial normal, en la población estudiada (ver Figura 19).

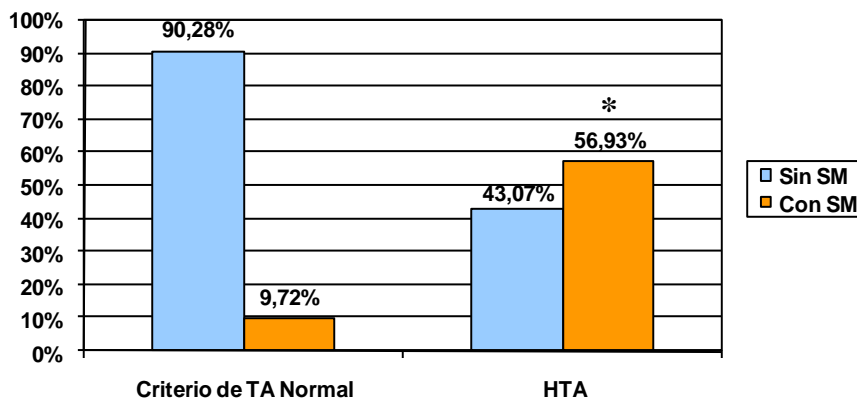


Figura 19. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de HTA y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Se aprecia, en la población general (comprende individuos con y sin SM), que el criterio más prevalente es la cintura abdominal elevada (39,70%), seguida de HDL-colesterol bajo (36,30%), tensión arterial elevada (24,59%), semejante a triglicéridos elevados (24,30%), para concluir con hiperglucemia (18,60%) (ver Figura 20).

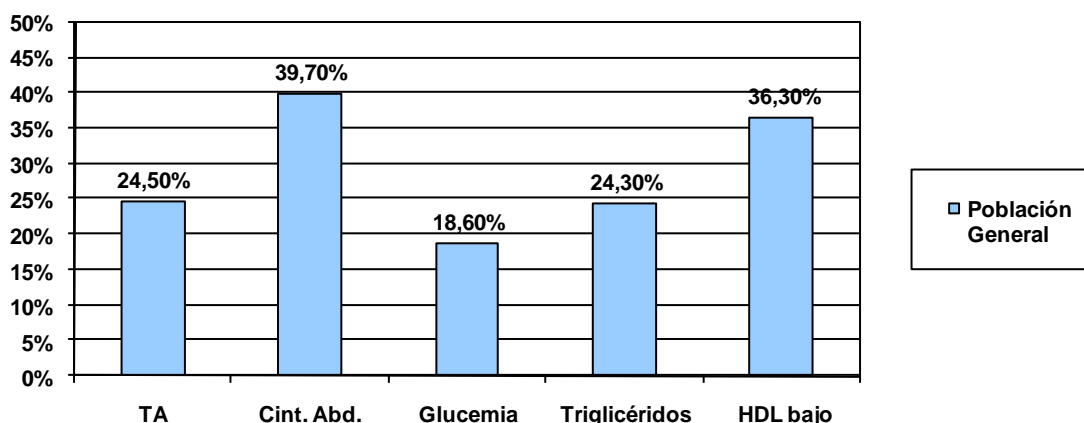


Figura 20. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de los criterios del SM en la población estudiada de Bulnes, N= 559.

Observamos, también, que el criterio más prevalente en la población estudiada con el SM es, nuevamente, la cintura abdominal elevada o sea la obesidad abdominal, seguida de

triglicéridos elevados, luego iguales porcentajes para HTA y HDL bajo, para concluir también con hiperglucemia (ver Figura 21).

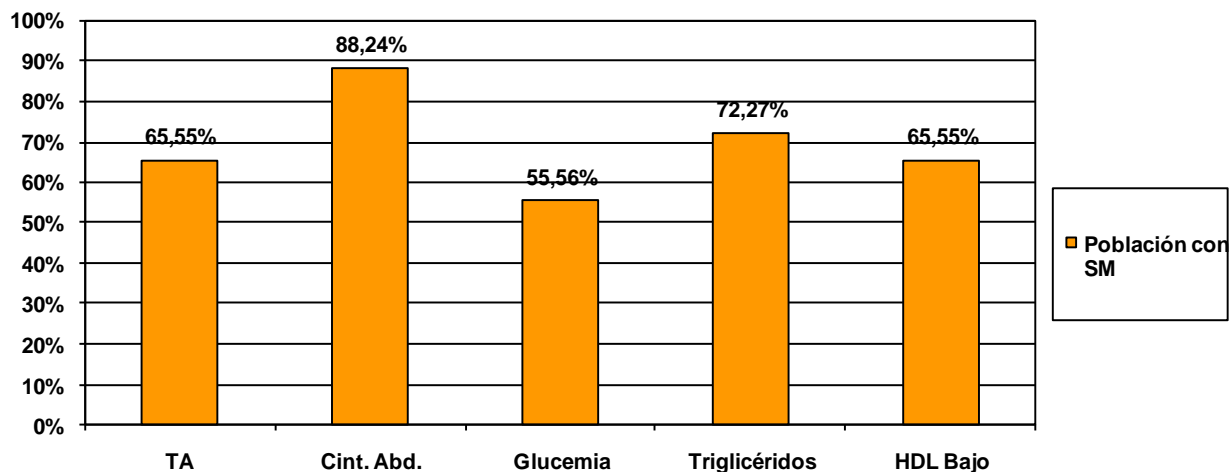


Figura 21. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de los criterios del SM en la población estudiada de Bulnes que tenía el SM, n= 119.

En esta comparación (Figura 22), se percibe cómo se posiciona el crecimiento de la cintura como el criterio más relevante del estudio. Indicación directa de obesidad abdominal, tipo androide, aquí se evidencia cómo la obesidad es el criterio más prevalente de esta población, cuando se tiene SM como cuando no se posee, razón por la que se analizó la cintura abdominal, en particular, con cada uno de los criterios y variables estudiadas, expresados en el punto C de estos resultados.

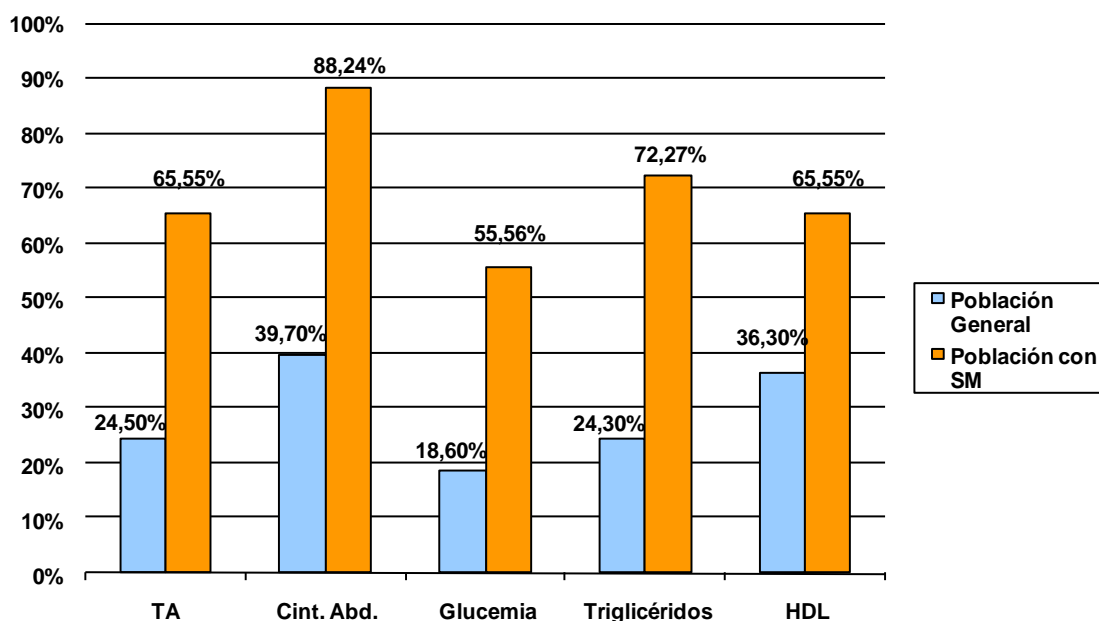


Figura 22. Distribución de valores de prevalencia, expresados en porcentajes, de los criterios del SM, en la población general (N=559) y en la población que posee el SM (n=119).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por insulina normal o elevada, se observó que el grupo de habitantes que poseen insulina aumentada presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 4,58 y un IC que osciló entre 2,62 y 8,02. Esto implica que las personas con insulina aumentada presentan cuatro veces y media más posibilidades de presentar SM respecto a los de insulina normal, en la población estudiada (Ver Figura 23).

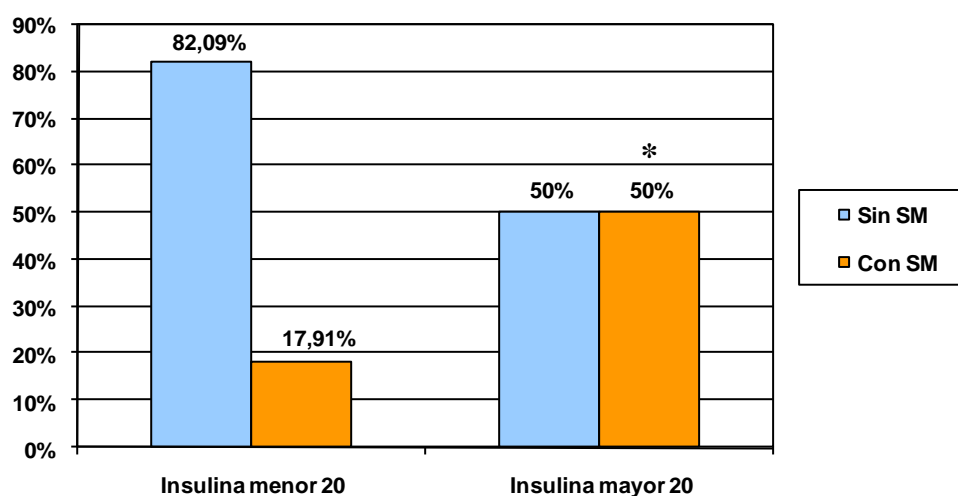


Figura 23. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio de insulina elevada y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por Homa IR normal o elevado, se observó que el grupo de habitantes que posee Homa IR aumentado presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0021$). La comparación de estos valores presentó un OR de 1,97 y un IC que osciló entre 1,28 y 3,05. Esto implica que las personas con Homa IR aumentada presentan casi dos veces más posibilidades de presentar SM, respecto de los de Homa IR normal, en la población estudiada (Ver Figura 24).

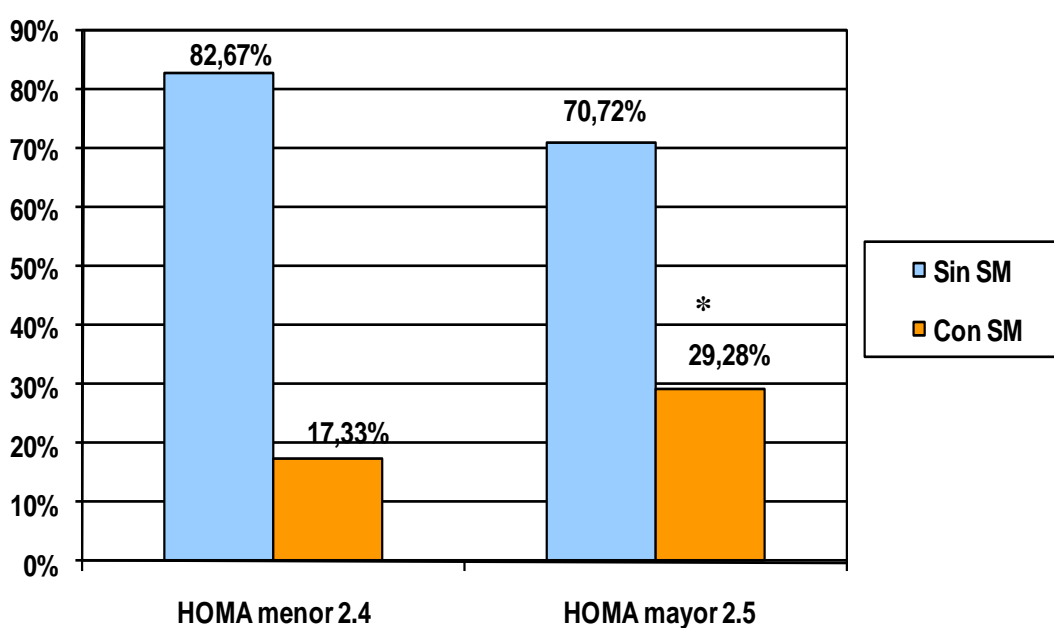


Figura 24. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio positivo Homa IR (mayor a 2,5), en relación con tener o no el Síndrome Metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por Apo-B normal o elevado, se observó que el grupo de habitantes que posee Apo-B aumentado presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0001$). La comparación de estos valores presentó un OR de 2,91 y un IC que osciló entre 1,93 y 4,40. Esto implica que las personas con Apo-B aumentado presentan casi tres veces más posibilidades de presentar SM, respecto de los de Apo-B normal, en la población estudiada (ver Figura 25).

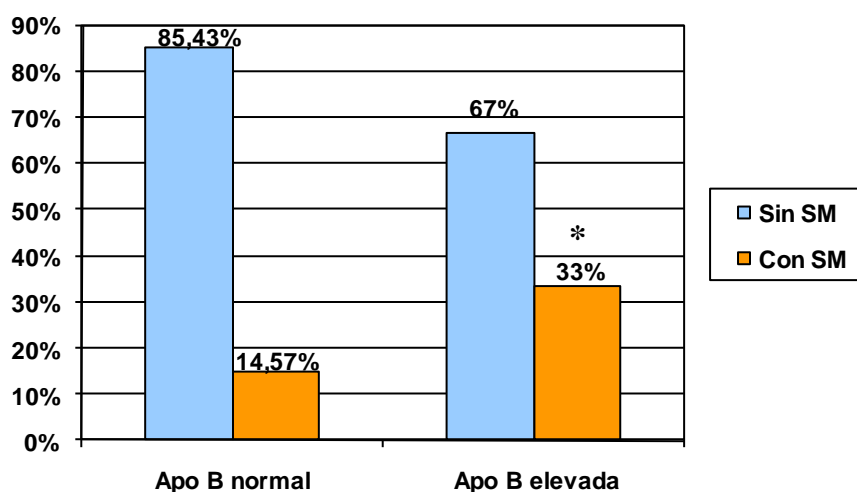


Figura 25. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio de Apo B-100 elevada y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0001$).

Al comparar la frecuencia de la población estudiada, agrupada por PCRu normal o elevado, se observó que el grupo de habitantes que posee PCRu aumentada presenta una frecuencia de SM significativamente superior ($p < 0,0003$). La comparación de estos valores presentó un OR de 3,23 y un IC que osciló entre 1,68 y 6,20. Esto implica que las personas con PCRu aumentada presentan más de tres veces posibilidades de presentar SM, respecto de los que presentan PCRu normal, en la población estudiada (ver Figura 26).

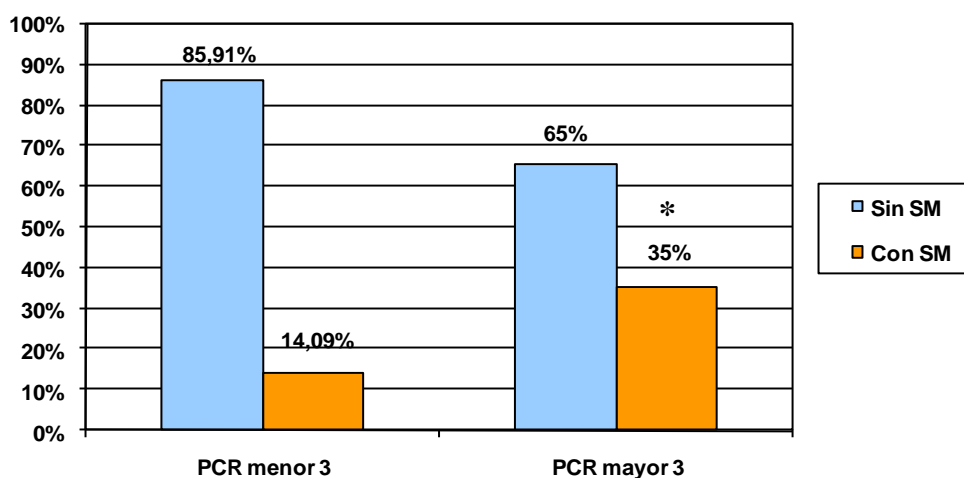


Figura 26. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio de PCR ultra sensible elevada y las que no, en relación con tener o no el síndrome metabólico (* $p < 0,0003$).

Al observar los nuevos parámetros, tanto de inflamación como metabólicos estudiados, se aprecia que, en la población general, el Homa IR y la Apo-B fueron los más prevalentes.

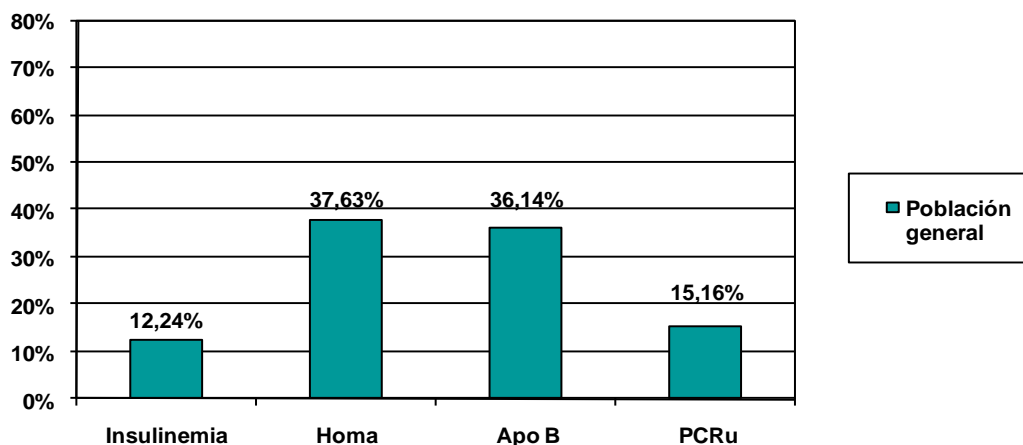


Figura 27. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las nuevos parámetros bioquímicos evaluados en la población estudiada de Bulnes (N=559).

Al observar el grupo de personas con SM, la prevalencia más importante fue Apo-B, seguida de Homa IR, PCRu y, por último, insulinemia elevada.

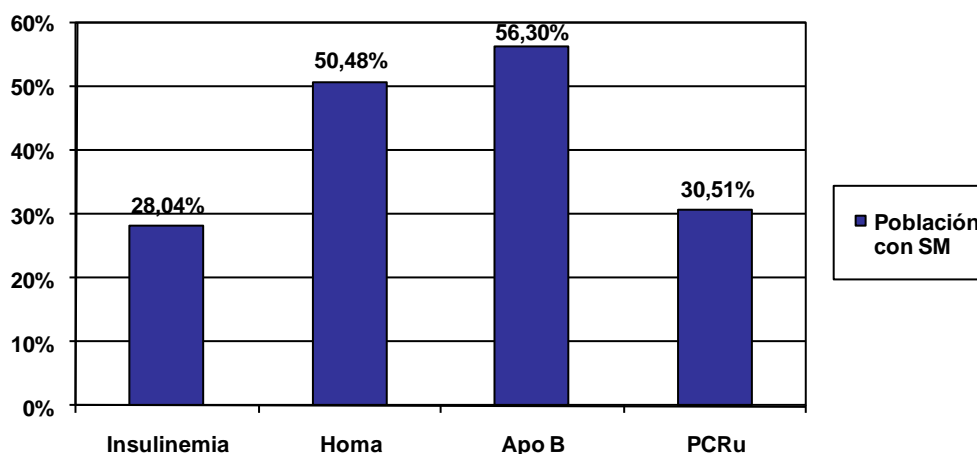


Figura 28. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las nuevos parámetros bioquímicos evaluados en la población estudiada de Bulnes, que poseen el síndrome metabólico (n=119).

Se aprecia cómo la Apo-B y el Homa IR prevalecen como los más elevados, tanto en la población general como en la población con SM (ver Figura 29). El comportamiento de Apo-B con los demás criterios y variables estudiadas, se analiza en el punto D de estos resultados.

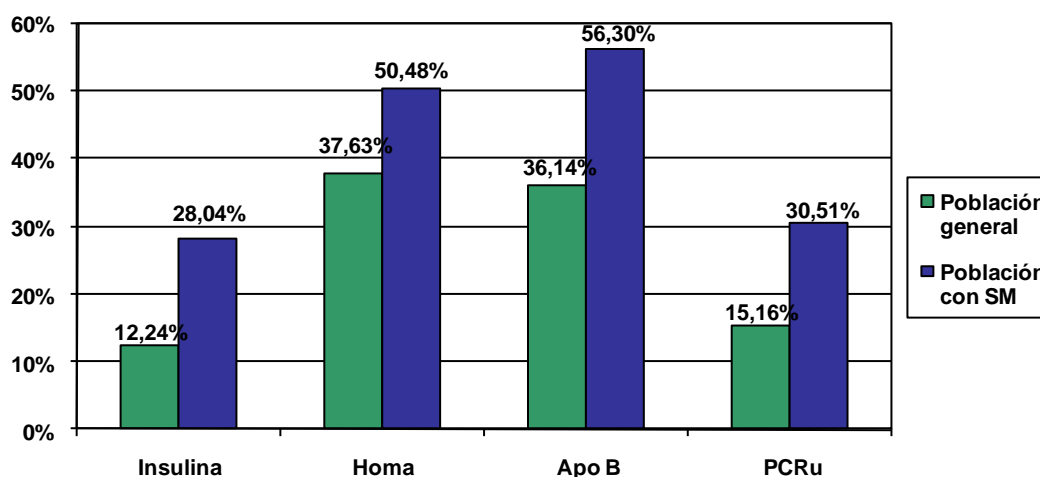


Figura 29. Distribución de los valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las nuevos parámetros bioquímicos evaluados en la población estudiada de Bulnes en general (N=559) y con SM (n=119).

C. Análisis de la cintura abdominal como eje del SM

Como se demostró anteriormente (en el punto B de estos resultados), la cintura abdominal aumentada, obesidad abdominal, fue el hallazgo más prevalente en la población del estudio, por lo que se considera, en este apartado, como el eje en el cual el perímetro abdominal se analiza con cada uno de los otros criterios del SM, como así también con las nuevas consideraciones bioquímicas del estudio.

La frecuencia de presentación del criterio de glucemia en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar el factor de riesgo para los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo casi cinco veces superior a presentar hiperglucemia que los pacientes con CA normal (OR 4,84 IC: 3,05 y 7,67) (ver Figura 30).

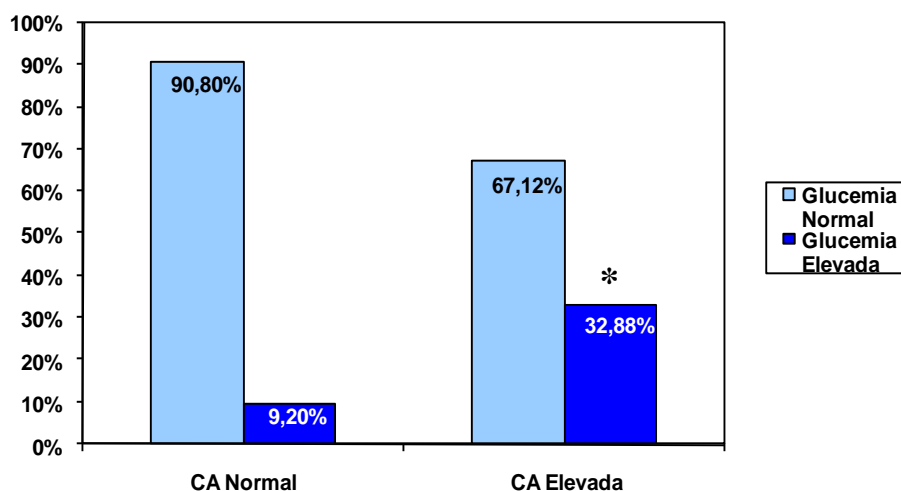


Figura 30. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con Cintura Abdominal normal y elevada, en relación con la glucemia normal o elevada (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación del criterio de HTA en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar el factor de riesgo para los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo seis veces superior a presentar HTA que los pacientes con CA normal (OR 6,33 IC: 4,13 y 9,71).

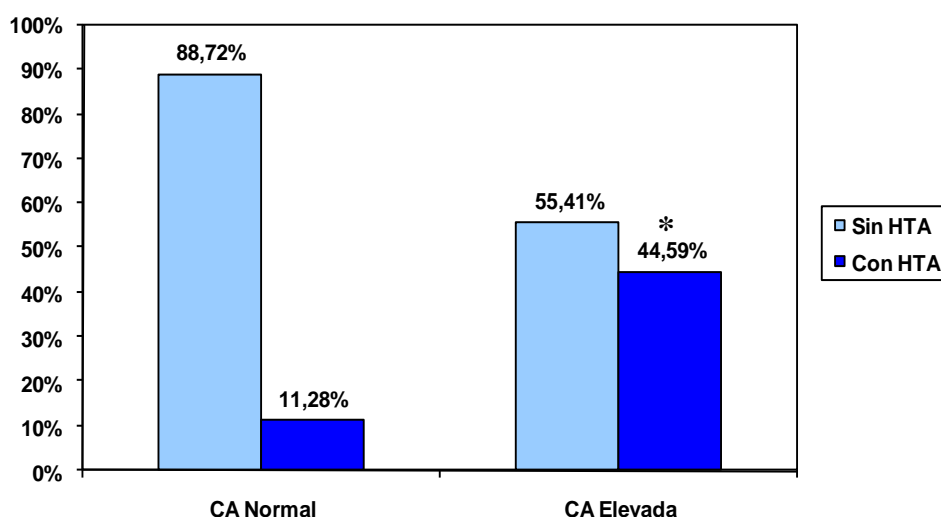


Figura 31. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con la tensión arterial normal o elevada (* $p < 0,0001$).

Al analizar los datos de colesterol-HDL bajo, con cintura abdominal normal o aumentada, no se encuentra significación estadística (ver Figura 32).

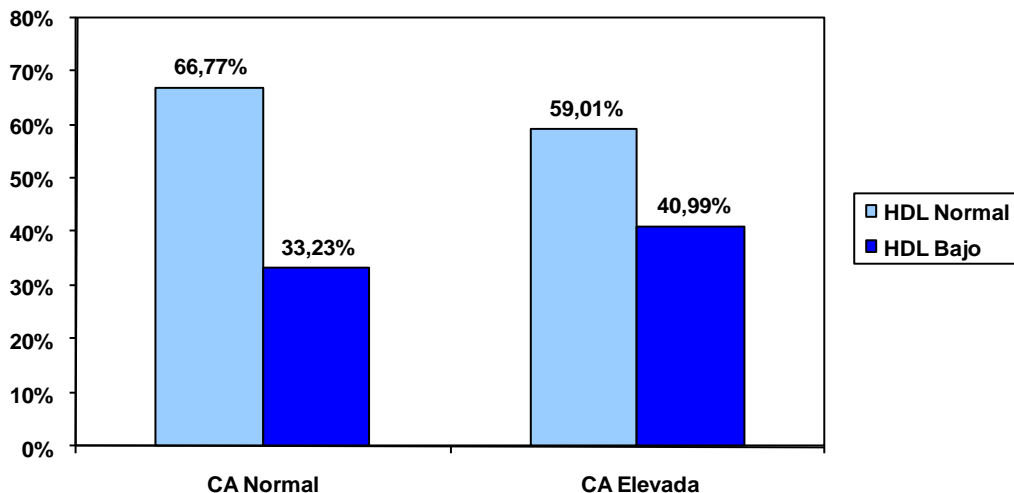


Figura 32. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con el colesterol HDL normal o bajo, no presenta significación estadística.

La frecuencia de presentación del criterio de triglicéridos elevados en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar el factor de riesgo para los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo tres veces superior a presentar triglicéridos elevados que los pacientes con CA normal (OR 3,20 - IC: 2,15 y 4,77). (Ver Figura 33).

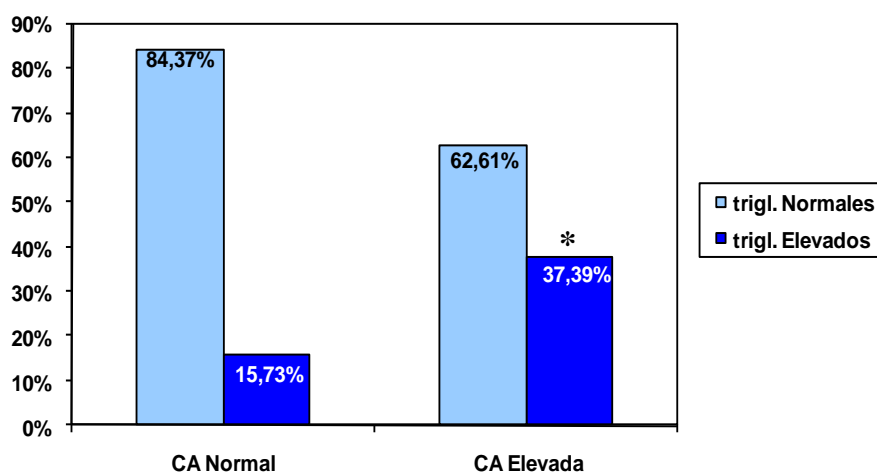


Figura 33. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con triglicéridos normales o elevados (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de Apo-B elevada en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar el factor de riesgo para los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo de más de tres veces de presentar Apo-B elevada que los pacientes con CA normal (OR 3,30 - IC: 2,31 y 4,73). (Ver Figura 34).

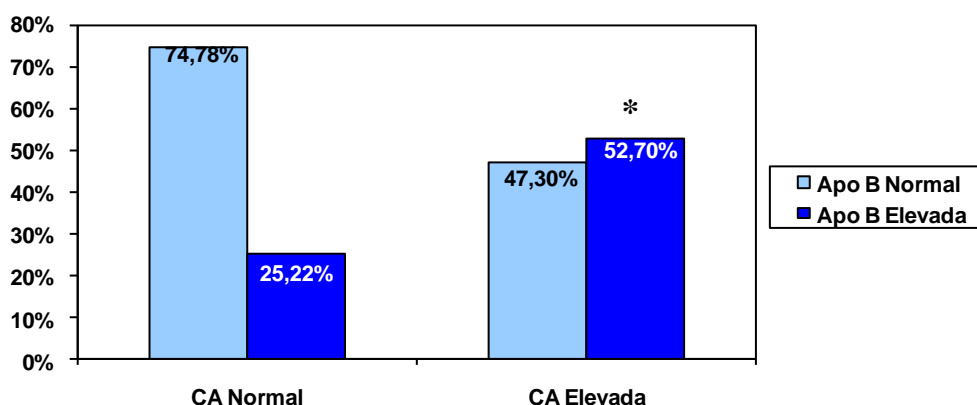


Figura 34. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con la Apo-B normal o elevado (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de insulina elevada en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar la insulina en los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo de más de tres veces de presentar insulina elevada que los pacientes con CA normal (OR 3,62 - IC: 2,05 y 6,38) (ver Figura 35).

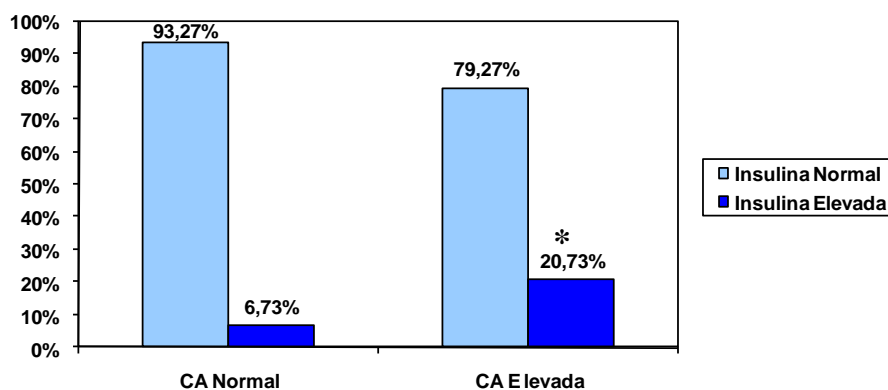


Figura 35. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con la insulina basal normal o elevada (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de Homa IR elevado en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar Homa IR en los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo casi dos veces superior de presentar elevación de Homa IR que los pacientes con CA normal (OR 1,58 - IC: 1,09 y 6,31) (ver Figura 36).

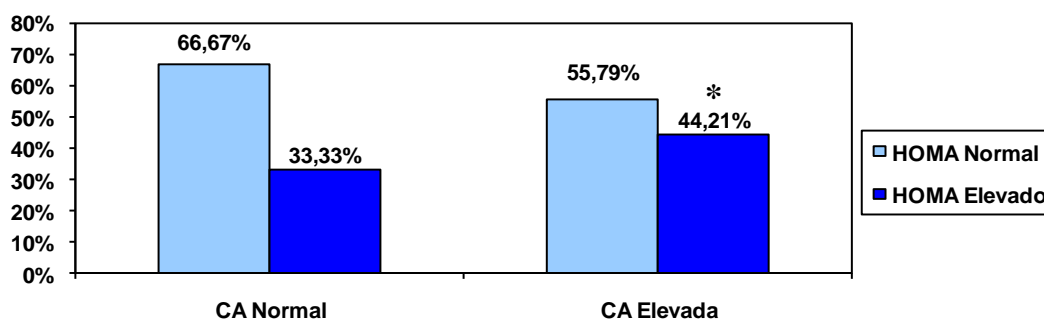


Figura 36. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con cintura abdominal normal y elevada, en relación con el HOMA IR normal o elevado (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de PCRu elevada en pacientes con cintura abdominal positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con CA normal ($p < 0,0001$).

Al analizar la PCRu en los pacientes que presentan CA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo casi seis veces mayor de presentar PCRu elevada que los pacientes con CA normal (OR 5,69 - IC: 2,99 y 10,82).

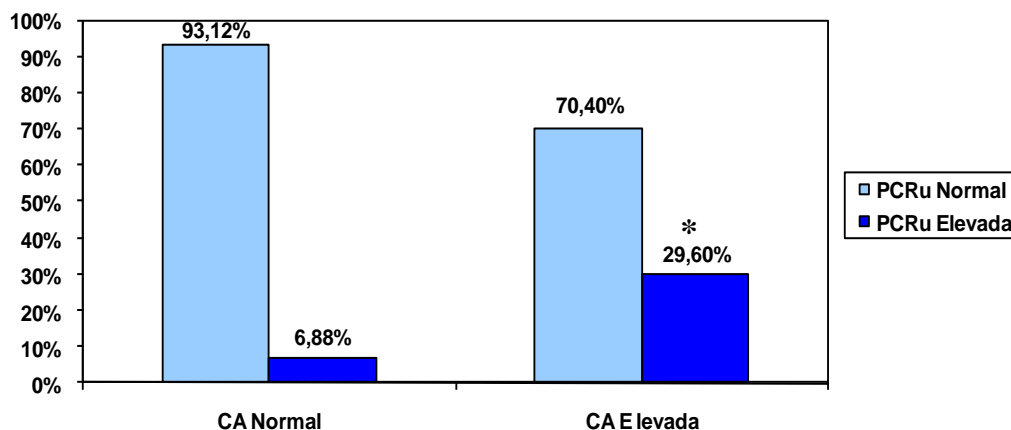


Figura 37. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la población estudiada de Bulnes con Cintura Abdominal normal y elevada, en relación con la PCRu normal o elevada (* $p < 0,0001$).

Al observar qué ocurre con el paso de los años, con respecto a la cintura abdominal, se observa cómo aumenta la cintura con la edad (categoría B de edad) (ver Figura 38); la obesidad abdominal evidenciada en la cintura, aumenta claramente con el paso de las décadas.

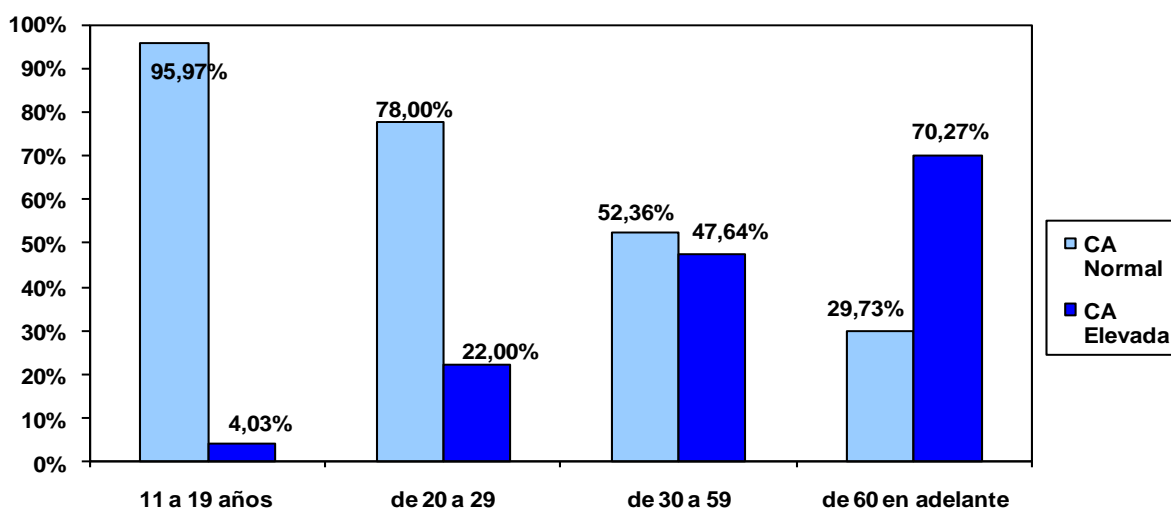


Figura 38. Distribución de valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de cintura abdominal normal y elevada en los grupos etarios, según categoría de edad B.

D. Análisis de las nuevas variables estudiadas, PCRu, Apo-B, insulina, Homa IR

En este apartado, se incluyen aquellas mediciones de parámetros bioquímicos que consideramos de interés en involucrar con el SM, dado que son marcadores de inflamación, como la PCR ultra sensible, un factor de riesgo en el metabolismo lipídico, como la Lipoproteína ApoB-100, además de marcadores de insulino resistencia, como insulina, Homa IR.

Estos parámetros bioquímicos fueron cotejados con los criterios del SM y entre sí, dado que, por su asociación fisiopatológica, podrían tener alguna vinculación.

En este sentido, la frecuencia de presentación de PCRu elevada en pacientes con HTA positiva es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con TA normal ($p < 0,0001$).

DI. PCRu:

Al analizar la PCRu en los pacientes que presentan TA elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo de más de dos veces de presentar PCRu elevada que los pacientes con TA normal (OR 2,20 - IC: 1,14 y 4,23). (Ver Figura 39).

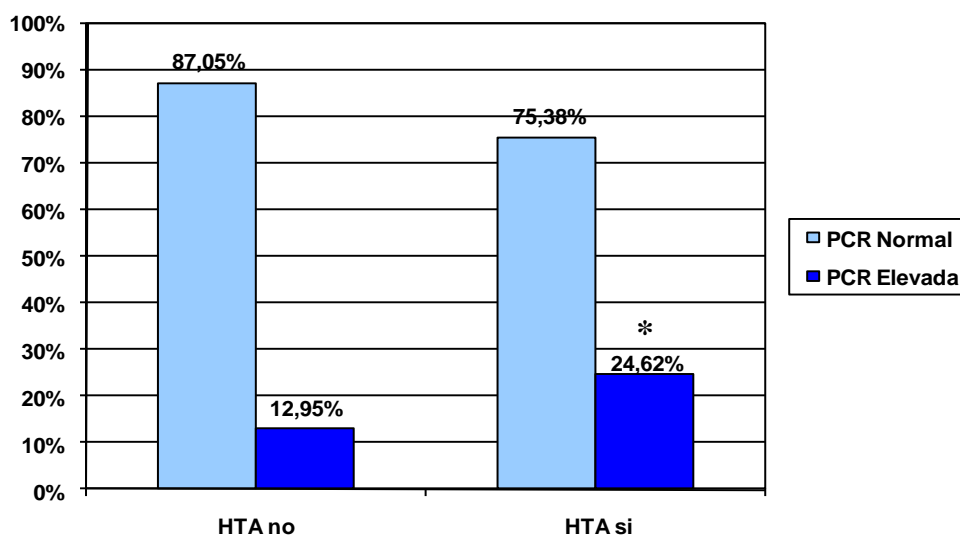


Figura 39. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de PCRu en la población estudiada de Bulnes, en relación con padecer o no HTA (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de PCRu elevada en pacientes con Apo-B elevada es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con Apo-B normal ($p < 0,0001$).

Al analizar la PCRu en los pacientes que presentan Apo-B elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo de más de dos veces de presentar PCRu elevada que los pacientes con Apo-B normal (OR 2,66 - IC: 1,47 y 4,83), ver figura 40.

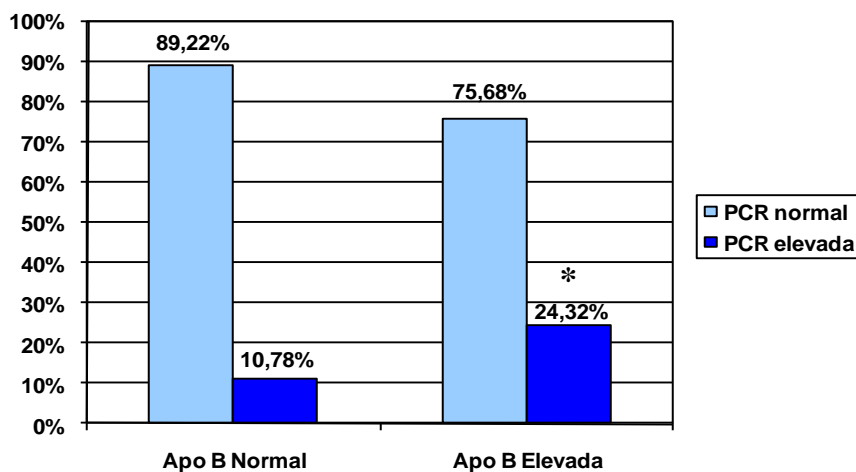


Figura 40. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de PCRu de la población estudiada de Bulnes, en relación con APO B normal o elevada (* $p < 0,0001$).

La PCR ultrasensible se vio incrementada en función del aumento de peso, siendo sólo de 6,67% en las personas con peso normal, en tanto que cuando tienen sobrepeso se incrementa un 17,53%, y cuando la persona entra en obesidad supera el 30% de PCRu elevada (ver Figura 41).

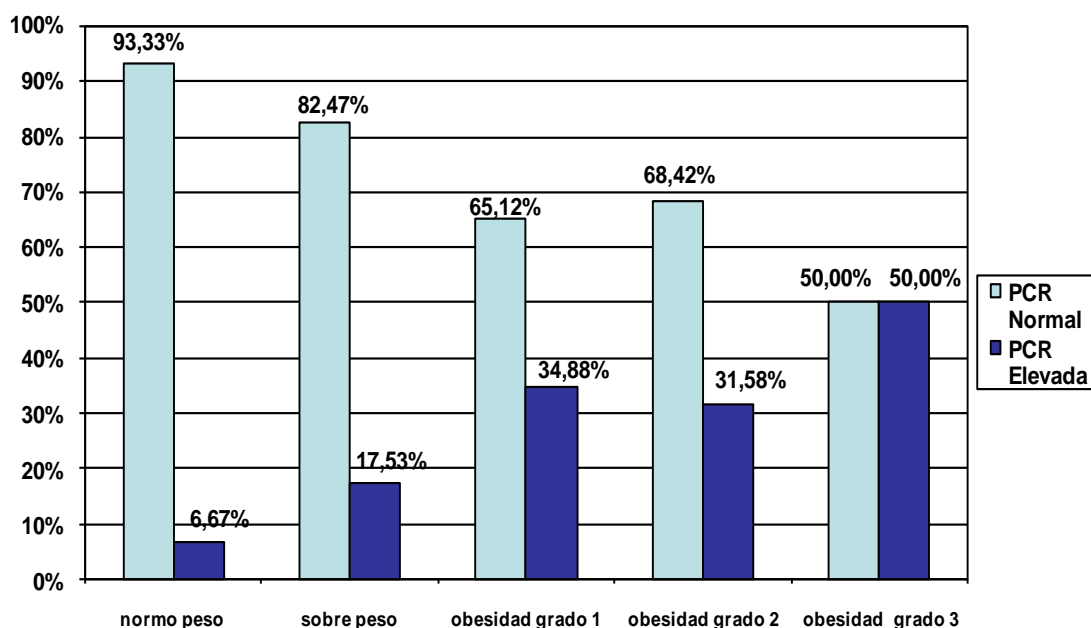


Figura 41. Distribución de valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de la presencia de PCRu elevada, en relación con la obesidad, expresada en el índice de masa corporal (IMC) Kg/m². (IMC menor de 25: normal; de 25-29,9 sobrepeso; de 30-34,9 obesidad grado 1; de 35-39,9 obesidad grado 2; de 40 en adelante obesidad grado 3, según OMS).

Se valoró la PCRu en función de la cantidad de criterios del SM, evidenciando cómo progresa este marcador en función de incrementarse el número de criterios del SM en los individuos, en forma casi lineal hasta llegar a tres, marcador de SM, en donde supera el 30% de presencia (ver figura 42).

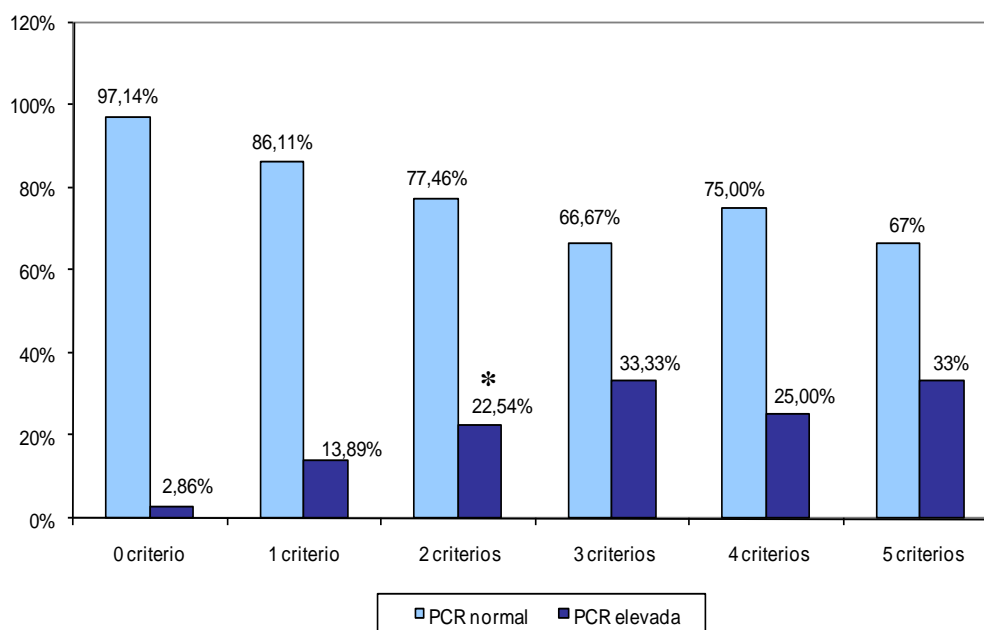


Figura 42. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseen el criterio de PCRu elevada y las que no, en relación con el número de criterios del síndrome metabólico ($p < 0,001$).

D2. Apo B-100:

Al analizar la frecuencia de presentación de Apo-B elevada en pacientes con glucemia elevada, se encuentra que es significativamente superior a la de los pacientes con glucemia normal ($p < 0,0001$).

Al valorar la Apo-B en los pacientes que presentan glucemia elevada, se observa que los mismos presentan un riesgo casi tres veces superior de presentar Apo-B elevada que los pacientes con glucemia normal (OR 2,72 - IC: 1,77 y 4,20).

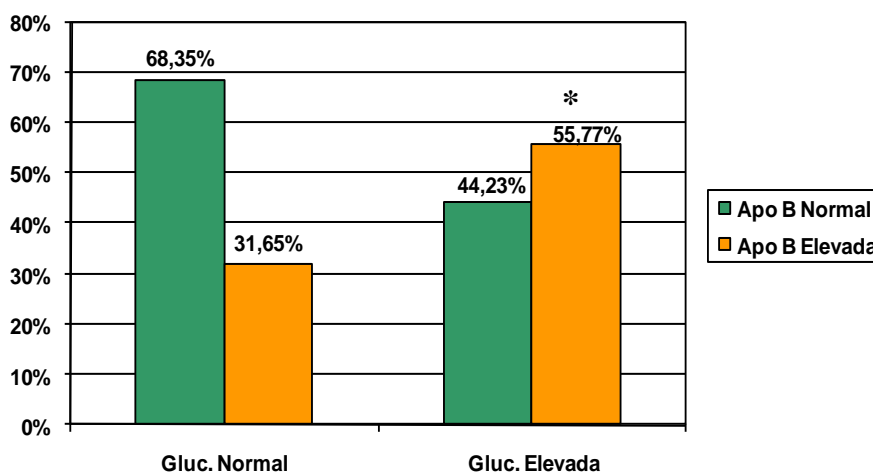


Figura 43. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de Apo-B normal o elevada en la población estudiada de Bulnes, en relación con glucemia normal o elevada (* $p < 0,0001$).

La frecuencia de presentación de Apo-B elevada en pacientes con triglicéridos elevados es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con triglicéridos normales ($p < 0,0001$).

Al analizar la Apo-B en los pacientes que presentan triglicéridos elevados, se observa que los mismos presentan un riesgo casi tres veces superior de presentar Apo-B elevada que los pacientes con triglicéridos normales (OR 2,87 - IC: 1,93 y 4,26) (ver Figura 44).

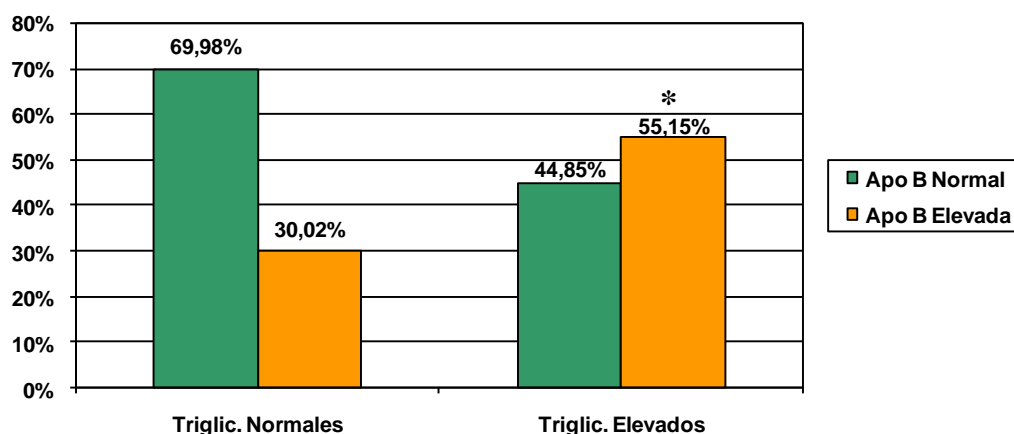


Figura 44. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de Apo-B normal o elevada en la población estudiada de Bulnes, en relación con triglicéridos normales o elevados (* $p < 0,0001$).

No se observa significación estadística al valorar Apo-B con HDL normal y bajo.

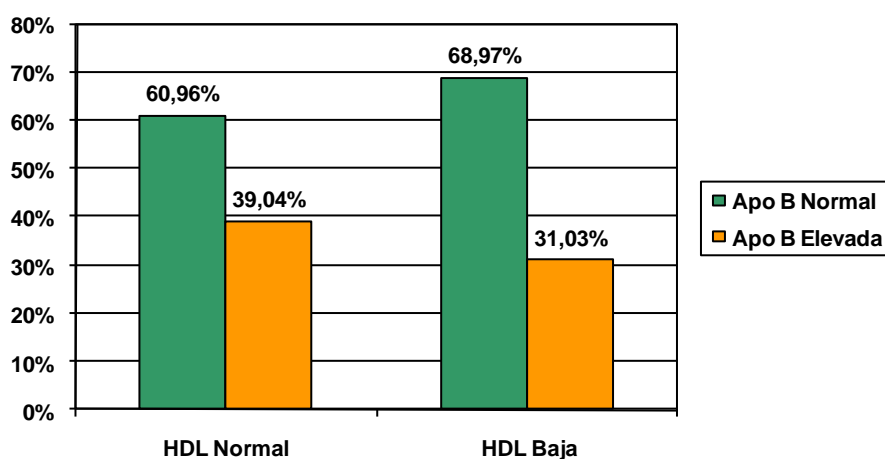


Figura 45. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de Apo- B normal o elevada en la población estudiada de Bulnes, en relación con colesterol-HDL normal o bajo.

La frecuencia de presentación de Apo-B elevada en pacientes con HTA es significativamente superior a la frecuencia encontrada en los pacientes con ausencia de HTA ($p < 0,0001$).

Al analizar la Apo-B en los pacientes que presentan HTA, se observa que los mismos presentan un riesgo casi tres veces superior de presentar Apo-B elevada que los pacientes con TA normal (OR 2,81 - IC: 1,89 y 4,17) (ver Figura 46).

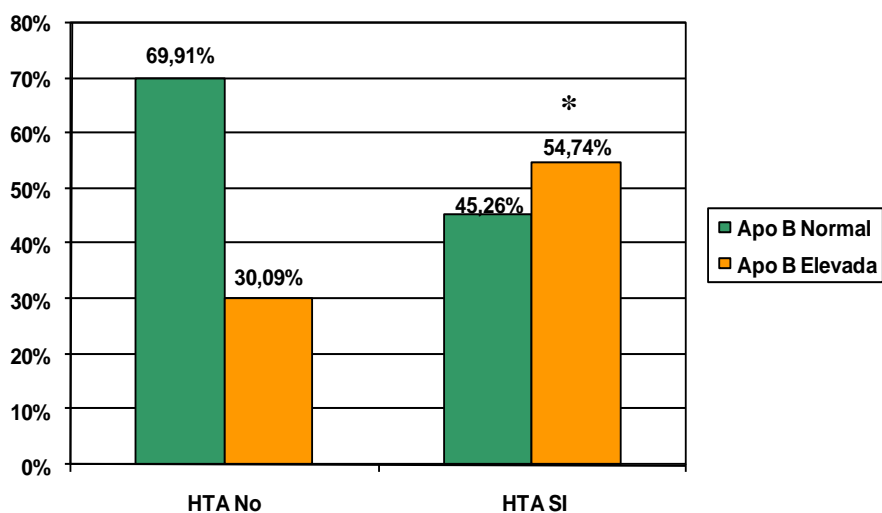


Figura 46. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de Apo-B normal o elevada en la población estudiada de Bulnes, en relación con la TA normal o elevada (* $p < 0,0001$).

Al analizar el comportamiento de Apo-B en relación con la obesidad, se aprecia una importante asociación, dado que, con personas de peso normal, está presente en un 25,27%, con sólo sobrepeso la presencia de Apo-B llega al 43,35%, progresando a un 50% en obesidad y 85,71% en obesidad grado tres o mórbida, como se observa en la Figura 47.

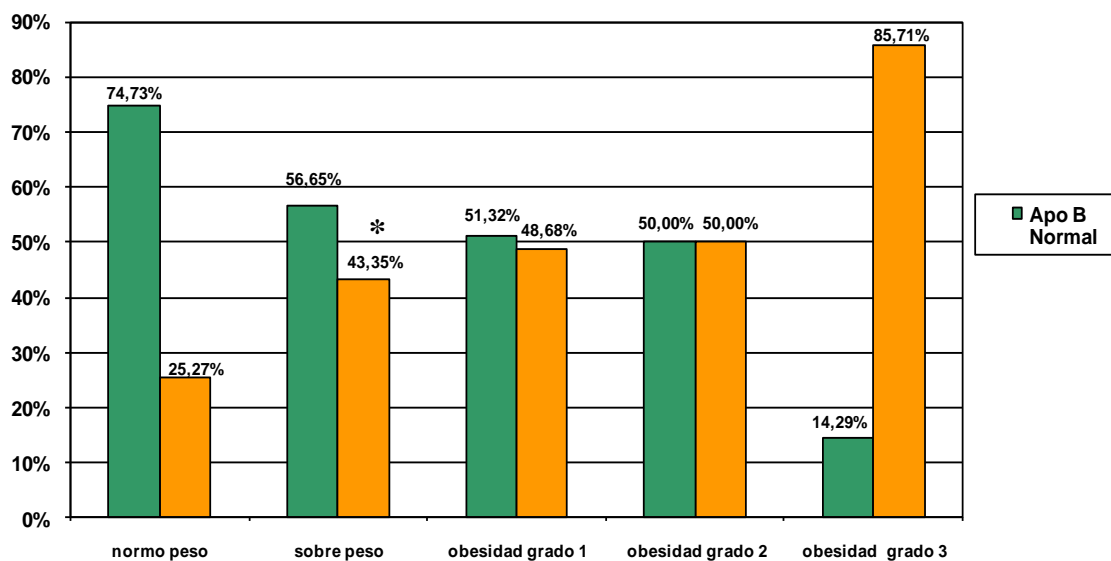


Figura 47. Distribución de valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de presencia de Apo-B elevada, en relación con la obesidad, expresada en el índice de masa corporal (IMC) Kg/m². (IMC menor de 25: normal; de 25-29,9 sobrepeso; de 30-34,9 obesidad grado 1; de 35-39,9 obesidad grado 2; de 40 o más obesidad grado 3), ya con significación estadística entre peso normal y sobrepeso ($p < 0,0001$).

Se analizaron las medias de Apo-B en relación con el índice de masa corporal, evidenciando significación estadística entre los valores de media de Apo-B de las personas con peso normal y las personas con sobrepeso u obesidad, ($p < 0,0001$) (ver Figura 48).

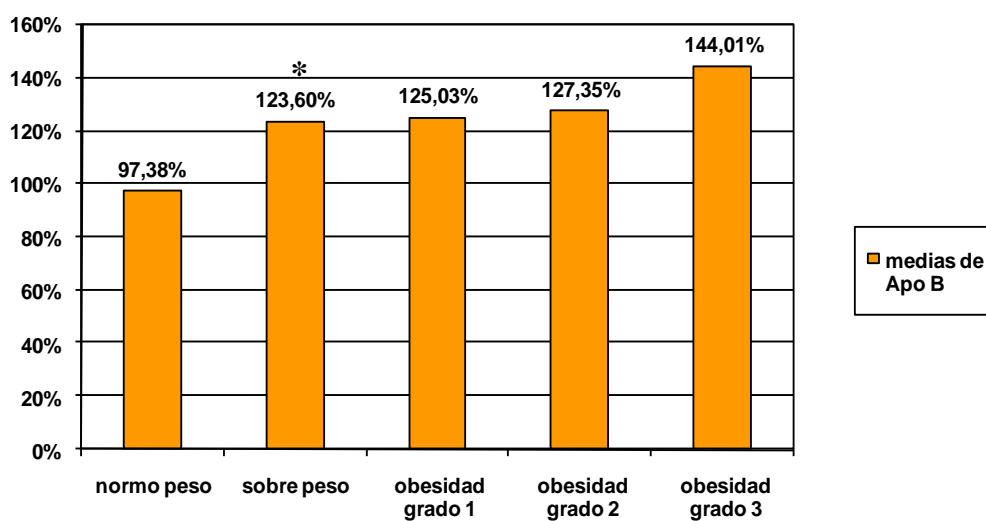


Figura 48. Medias de Apo B (mg/dl), en relación con Índice de Masa Corporal (IMC; Kg/m²). IMC menor de 25: normopeso; 25-29,9: sobrepeso; 30-34,9 obesidad grado 1; 35-39,9 obesidad grado 2; 40 o más obesidad grado 3, con significación estadística entre peso normal y sobrepeso, ($p < 0,0001$).

Al analizar el número de criterios del SM en función del porcentaje de Apo B, se aprecia un incremento de más del 50% presente, cuando se llega a los tres o más criterios que conforman el síndrome metabólico (ver Figura 49).

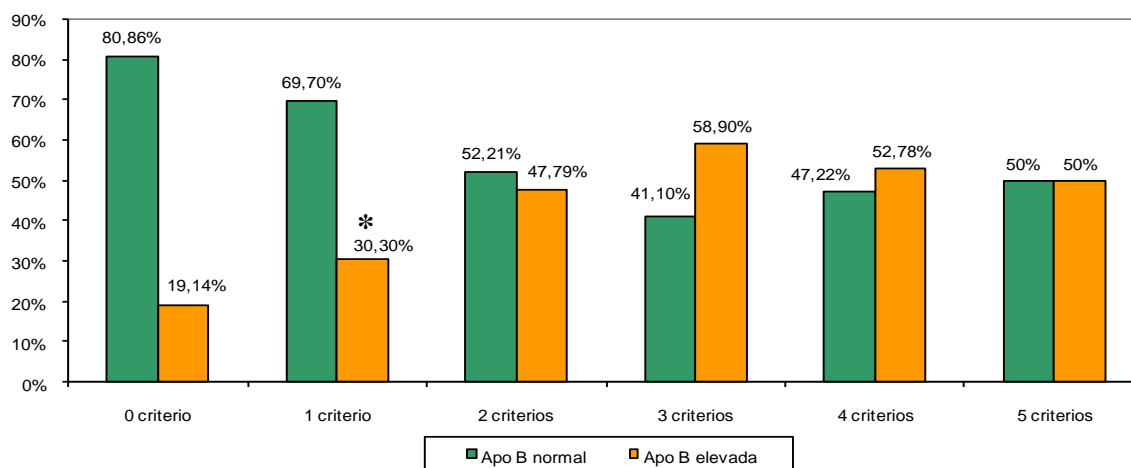


Figura 49. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de Apo B elevada y las que no, en relación con el número de criterios del síndrome metabólico, con significancia entre cero y un o más criterios ($p < 0,0006$).

D3. Resistencia insulínica

Al analizar el número de criterios del SM en función del porcentaje de insulina normal o elevada, se aprecia un incremento progresivo de insulina en cuanto progresa la cantidad de criterios que conforman el síndrome metabólico, ver figura 50.

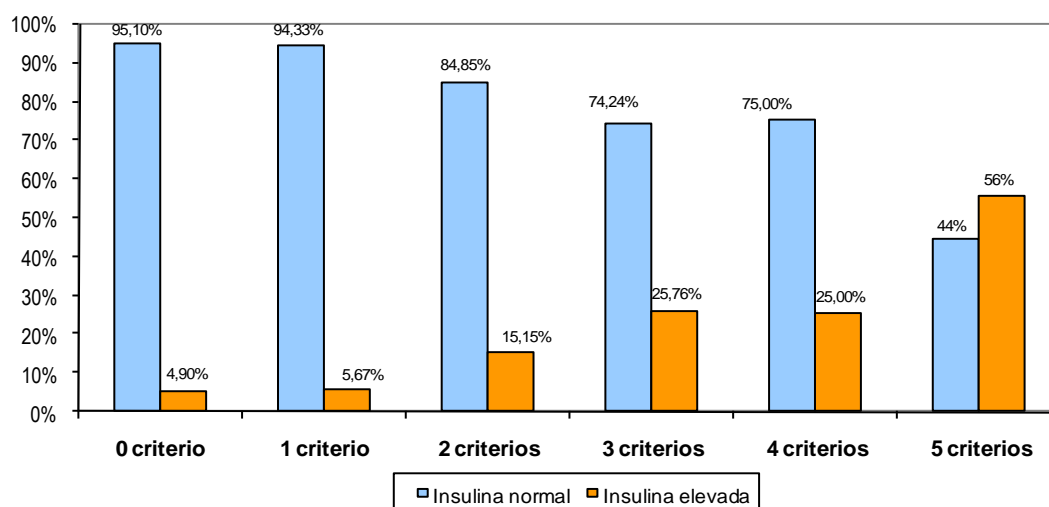


Figura 50. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían el criterio de insulina elevada y las que no, en relación con el número de criterios del síndrome metabólico.

Se comparó la insulina normal o alta en función de los que tenían o no HTA, evidenciando mayor cantidad de personas con insulina elevada en el grupo de personas hipertensas, pero sin significación estadística (ver Figura 51).

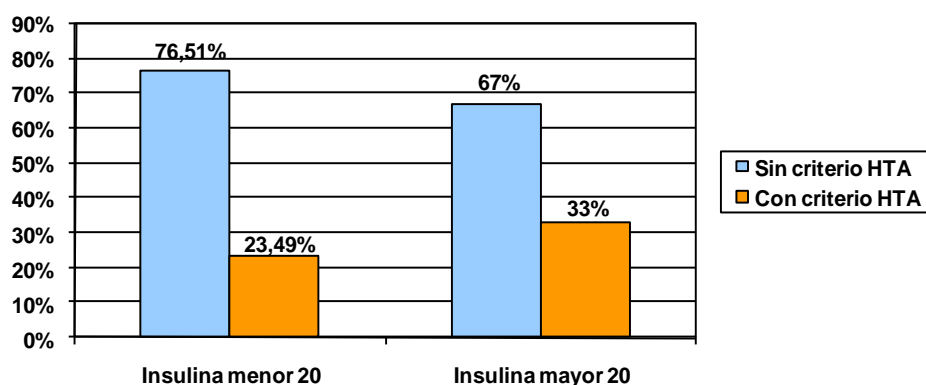


Figura 51. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de insulina normal o elevada en la población estudiada de Bulnes, en relación con la TA normal o elevada, sin significación estadística.

Cuando se valoró el Homa IR, con respecto al número de criterios del SM, se aprecia mayor resistencia insulínica con mayor número de criterios del SM, siendo del 45,36%, con sólo dos criterios; en cuanto se sube a tres criterios y más, el porcentaje supera los 50% (ver Figura 52).

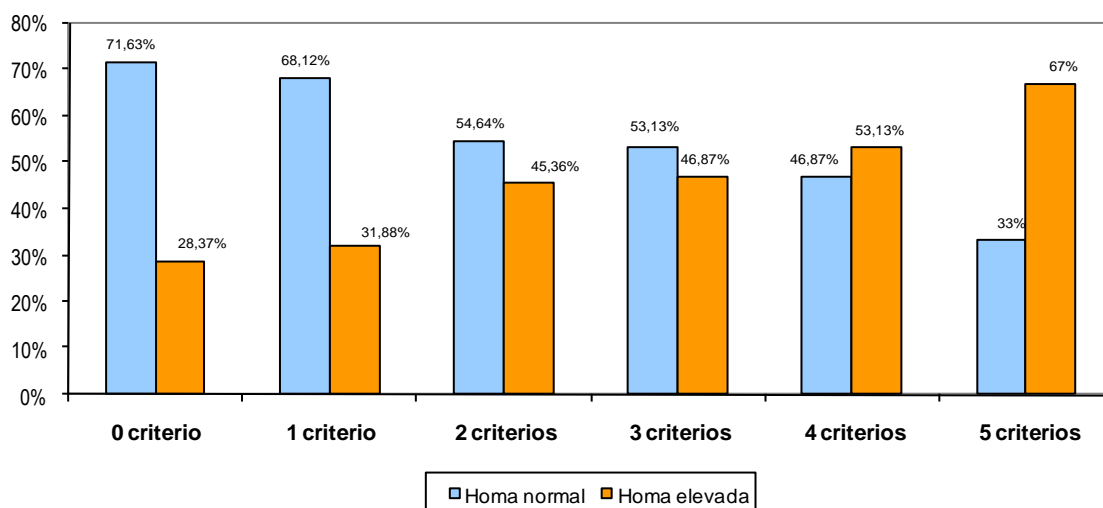


Figura 52. Valores de frecuencia, expresados en porcentajes, de las personas que poseían HOMA IR elevado y las que no, en relación con el número de criterios del síndrome metabólico.

E. Otros análisis de interés para el estudio

El SM y las variables asociadas en este estudio, ya descritas en el análisis bivariado, se agrupan, a partir del análisis multivariado, en el cuadrante superior derecho de la figura 53, incluyendo todos los factores de riesgo y la edad en un valor superior a los 40 años, mientras que la ausencia de SM se agrupa en el cuadrante inferior izquierdo de la figura, con todos los criterios negativos o saludables y los menores de 40 años de edad.

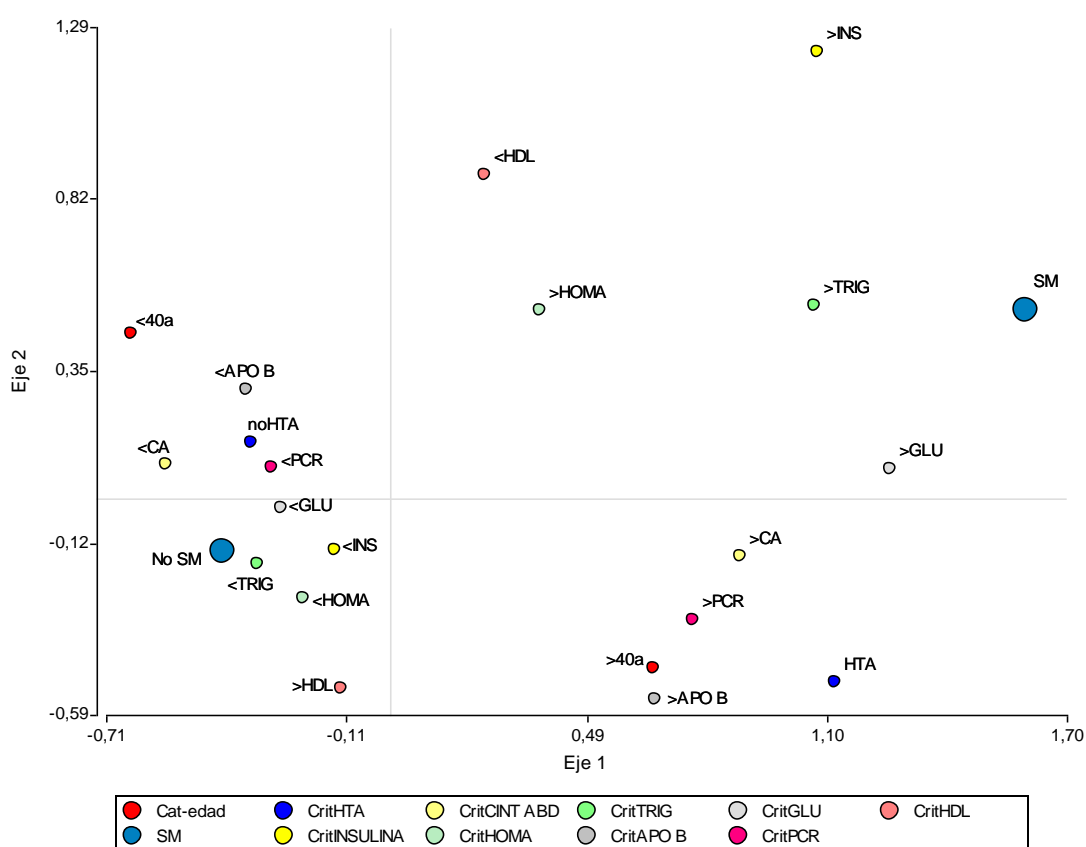


Figura 53. Análisis multivariado de los criterios del SM: criterio de cintura abdominal (crit cint ABD), criterio de hipertensión arterial (CritHTA), criterio de triglicéridos elevados (CritTRIG), criterio de HDL bajo (CritHDL), criterio de glucemia elevada (CritGLU) y las nuevas consideraciones estudiadas, APO B, PCRu, insulina, Homa IR, categoría de edad-A (<40>años), estudiados por análisis factorial.

Posteriormente al análisis exploratorio presentado en la figura anterior, se procedió a efectuar un análisis de regresión logística para indagar acerca del efecto que tiene cada uno de los factores de riesgo estudiados en la presente investigación, sobre la presencia del SM.

Para dicho análisis, se consideró como variable dependiente al síndrome metabólico y, como variables regresoras, los criterios (glucemia, HTA, cintura abdominal elevada, triglicéridos elevados, HDL bajo), la edad cat-A (menores y mayores de 40 años), más las nuevas consideraciones (PCRu, Homa, insulina, Apo-B).

El análisis de asociación entre los diferentes criterios del SM entre sí, y las nuevas consideraciones involucradas en el estudio, reflejó diferencias entre todos los parámetros en estudio, a excepción del HDL colesterol que no reflejó diferencias con la edad, la tensión arterial, la cintura abdominal y la insulina.

El peso de correlación del SM con sus propios componentes, según la correlación de Pearson, fue en primer lugar con cintura abdominal, luego: triglicéridos, TA elevada, glucemia y HDL.

Al ver la correlación de SM con las nuevas variables incorporadas en el presente estudio, la mayor correlación de mayor peso fue con insulina, luego: PCRu, IMC, Apo-B y Homa (ver Tabla 6).

Otras asociaciones que llaman la atención por la fuerte correlación al aproximarse a la unidad es la de PCRu con la cintura abdominal, 0,858 de la correlación de Pearson (ver Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de asociación entre los diferentes criterios del SM entre sí, y las nuevas consideraciones involucradas en el estudio

		Edad	TA	C. Abd	Triglic.	Glucosa	HDL	SM	Insulina	HOMA	ApoB	PCR	IMC
Edad	Correlación de Pearson	1	0.846 ^(**)	0.606 ^(**)	0.278 ^(**)	0.255 ^(**)	0.053	0.090 ^(*)	0.092 ^(*)	0.411 ^(**)	0.225 ^(**)	0.518 ^(**)	0.461 ^(**)
	Sig.(bilateral)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.212	0.048	0.043	0.000	0.000	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
TA	Correlación de Pearson	0.846 ^(**)	1	0.633 ^(**)	0.295 ^(**)	0.241 ^(**)	0.048	0.093 ^(*)	0.076	0.420 ^(**)	0.220 ^(**)	0.501 ^(**)	0.425 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000		0.000	0.000	0.000	0.262	0.040	0.095	0.000	0.000	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
C. Abd.	Correlación de Pearson	0.606 ^(**)	0.633 ^(**)	1	0.334 ^(**)	0.313 ^(**)	-0.061	0.291 ^(**)	0.214 ^(**)	0.490 ^(**)	0.305 ^(**)	0.858 ^(**)	0.458 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000		0.000	0.000	0.148	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
Triglic.	Correlación de Pearson	0.278 ^(**)	0.295 ^(**)	0.334 ^(**)	1	0.309 ^(**)	-0.351 ^(**)	0.244 ^(**)	0.153 ^(**)	0.233 ^(**)	0.052	0.290 ^(**)	0.476 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.341	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
Glucosa	Correlación de Pearson	0.255 ^(**)	0.241 ^(**)	0.313 ^(**)	0.309 ^(**)	1	-0.097 ^(*)	-0.305 ^(**)	0.344 ^(**)	0.165 ^(**)	0.267 ^(**)	0.325 ^(**)	0.422 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000	0.000		0.022	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
HDL	Correlación de Pearson	0.053	0.048	-0.061	-0.351 ^(**)	-0.097 ^(*)	1	-0.213 ^(**)	-0.076	0.161 ^(**)	0.007	-0.110 ^(**)	-0.308 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.212	0.262	0.148	0.000	0.022		0.000	0.095	0.000	0.898	0.009	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
SM	Correlación de Pearson	0.090 ^(*)	0.093 ^(*)	0.291 ^(**)	0.244 ^(**)	0.305 ^(**)	-0.213 ^(**)	1	0.500 ^(**)	0.109 ^(*)	0.186 ^(**)	0.340 ^(**)	0.334 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.048	0.040	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.016	0.001	0.000	0.000
	N	490	490	490	490	490	490	490	481	490	294	490	490
Insulina	Correlación de Pearson	0.092 ^(*)	0.076	0.214 ^(**)	0.153 ^(**)	0.344 ^(**)	-0.076	0.500 ^(**)	1	0.070	0.177 ^(**)	0.231 ^(**)	0.204 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.043	0.095	0.000	0.001	0.000	0.095	0.000		0.125	0.002	0.000	0.000
	N	481	481	481	481	481	481	481	481	481	294	481	481
HOMA	Correlación de Pearson	0.411 ^(**)	0.420 ^(**)	0.490 ^(**)	0.233 ^(**)	0.165 ^(**)	0.161 ^(**)	0.109 ^(*)	0.70	1	0.201 ^(**)	0.416 ^(**)	0.281 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.016	0.125		0.000	0.000	0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
ApoB	Correlación de Pearson	0.225 ^(**)	0.220 ^(**)	0.305 ^(**)	0.052	0.267 ^(**)	0.007	0.186 ^(**)	0.177 ^(**)	0.201 ^(**)	1	0.280 ^(**)	0.227 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.016	0.125		0.000	0.000	0.000
	N	343	343	343	343	343	343	294	294	343	343	343	343
PCR	Correlación de Pearson	0.518 ^(**)	0.501 ^(**)	0.858 ^(**)	0.290 ^(**)	0.325 ^(**)	-0.110 ^(**)	0.340 ^(**)	0.231 ^(**)	0.416 ^(**)	0.280 ^(**)	1	0.446 ^(**)
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559
IMC	Correlación de Pearson	0.461 ^(**)	0.425 ^(**)	0.458 ^(**)	0.476 ^(**)	0.422 ^(**)	-0.308 ^(**)	0.334 ^(**)	0.204 ^(**)	0.281 ^(**)	0.227 ^(**)	0.446 ^(**)	1
	Sig.(bilateral)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
	N	559	559	559	559	559	559	490	481	559	343	559	559

(**) La correlación es significativa al nivel de 0.01 (bilateral) (*) La correlación es significativa al nivel de 0.05 (bilateral)

DISCUSIÓN

Capítulo 4

DISCUSIÓN

Al decir de Valentín Fuster, los profundos cambios en los estilos de vida que fue adoptando la humanidad en las últimas décadas determinaron que los mecanismos genéticos y fisiológicos milenarios, que alguna vez fueron útiles para preservar la subsistencia de la especie, se vayan transformando paradójicamente en los principales causales de la mayoría de los fallecimientos y de invalidez en extensos segmentos de la población de todo el planeta [100].

Dos ejemplos característicos son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que preserva el adecuado mantenimiento de la volemia y la perfusión orgánica, en eventuales condiciones de déficit o pérdida de agua y sal, y las hormonas anabólicas, como la insulina, cuya función está orientada a conservar y almacenar energía, previniendo que alguna emergencia ulterior, en condiciones de carencia alimentaria, provoque escasez de nutrientes.

Estos mecanismos, característicos del genotipo ahorrador, sirvieron para la adecuada adaptación de nuestros antepasados, cazadores y recolectores, que vivían en otro medio ambiente y en condiciones muy diferentes a las de la sociedad contemporánea. Las características actuales de la vida moderna transforman esos mecanismos, originalmente protectores, en perjudiciales. Constituyen poderosos factores determinantes de enfermedades degenerativas letales, como la diabetes, la hipertensión arterial y la aterosclerosis, con sus consecuencias más temidas: la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebro vascular y la insuficiencia cardíaca.

Varios nombres se han propuesto para esta nueva situación, siendo el más aceptado y popular el de síndrome metabólico, una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con cierta predisposición genética, aunque muy condicionada por factores ambientales [101]. El síndrome metabólico representa uno de los paradigmas de esta evolución y constituye un eslabón esencial de esta situación.

Si bien esta interpretación tiene mucho asidero en todo el mundo, no es la única interpretación de cómo la resistencia insulínica ha sido un mecanismo de adaptación en la evolución humana. Es de mencionar una publicación reciente (2010) de W. Ricart y J.F. Fernández-Real, en donde estos autores hacen una revisión y una aplicación de los

conceptos de la evolución sobre la patología humana para comprender los mecanismos fisiopatológicos [102].

Se refieren al paradigma actual, que describe una interacción entre los sistemas metabólico e inmunológico, resultado de una coevolución de los dos sistemas, promovida por las presiones evolutivas desencadenadas por el ayuno, pero también por la infección y el tipo de ingesta. Su activación y su regulación de forma integrada e interdependiente definen la resistencia a la insulina como una estrategia de supervivencia en situaciones de ayuno y, especialmente, de infección [103, 104, 105, 106, 107].

Pero, también, su relación precisamente con algunos componentes de la dieta y, muy especialmente, con la flora simbiótica, la microflora intestinal, apunta hacia nuevos paradigmas en la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 [108, 109, 110, 111, 112, 113].

Estas entidades presentan, desde hace años, un aumento espectacular de su incidencia, de tal manera que se han definido como la pandemia del siglo XXI [114, 115]. En las últimas décadas, el reconocimiento mundial como epidemias de la obesidad y de la diabetes permitió que el síndrome metabólico adquiriera un interés creciente para definir estrategias apropiadas, destinadas a su prevención y tratamiento. Sin embargo, la importancia del cuadro no radica sólo ni principalmente en su capacidad predictiva, sino en su propia existencia como una entidad clínica, cuyos diversos componentes son interdependientes (obesidad central, trastornos hidrocarbonados, ciertas dislipidemias, hipertensión arterial), configurando una enfermedad metabólica que es un cuadro central de la clínica actual.

En este contexto, los estudios poblacionales adquieren relevancia como indicadores de la prevalencia de estas anomalías metabólicas en todo el mundo y, por ende, también, en nuestro medio.

Así, en la población de Bulnes, estudiada en el presente trabajo, se encontró que la prevalencia del SM fue del 21% (Figura 7), similar a los estudios argentinos de Oncativo y Deán Funes, en donde los valores de prevalencia fueron 19% y 23,8%, respectivamente [28]. Valores de prevalencias similares han sido descriptos en otras poblaciones. En los EE.UU., la prevalencia, que fue de 23,7% (NHANES III) en un estudio inicial, se ha señalado un crecimiento sustancial en la revisión de 1999-2000, ya que alcanza al 27% de la población estadounidense [116]. En Finlandia, es de 21%, y en Grecia, del 23,6%. Sin embargo, cuando se compara con otros estudios epidemiológicos, las diferencias son

amplias. Sirvan como demostración ejemplos tales como el de Irán, con el 43% de mujeres con SM, y el de Francia, con el 7% de mujeres que posee SM [117].

Las diferencias observadas son comprensibles cuando se trata de un síndrome integrado por varios componentes, que deben ser medidos individualmente, habiendo factores que pueden justificar las diferencias. Caben mencionar algunos, tales como: 1) metodológicos, como el diseño del estudio, los criterios de selección de población, los criterios de definición del síndrome metabólico utilizadas; 2) biológicos, como la composición genética, el origen étnico, la región geográfica, la actividad física, la alimentación, los estilos de vida, la estructura de la muestra, tales como el sexo y la edad.

En el presente estudio, no hubo diferencias significativas entre mujeres y varones con respecto a la presencia de SM, siendo de 22,01% y 20,33%, respectivamente (Figuras 9 y 10), si bien se aprecia una leve superioridad de SM en el sexo femenino. Este resultado es similar al que encontraron en los pacientes hispanos y afroamericanos en el estudio de Ford y col. [118]. Si bien hay mucha disparidad de etnias en los estudios de diferentes partes del mundo, como lo muestra la revisión hecha por Adrian J. Cameron et al. [117]. Sin embargo, los estudios argentinos de Deán Funes y Oncativo mostraron resultados dispares entre ellos (los resultados en Deán Funes fueron: varones 22% y mujeres 25%; y en Oncativo: 20% y 18%, respectivamente). Luquez, autor de este estudio, atribuye las posibles diferencias al origen étnico, las condiciones socio-económicas y culturales de las poblaciones estudiadas [119].

En la población estudiada, se encontró un 29% de personas que no poseían ningún criterio del SM, podría decirse metabólicamente sanas, en tanto que se encontró un 30% con un solo criterio, y con tres o más criterios se encontró el 21% (Figura 8).

En los resultados del presente trabajo, se aprecia cómo los valores de prevalencia del SM, expresados en porcentajes, fueron progresando de acuerdo con la edad, alcanzando significancia estadística, evidenciados por un fuerte incremento del riesgo de padecerlo en los mayores de 40 años (Figura 11). Un análisis más profundo permite observar que, ya a partir de los 30 años, es significativo el aumento porcentual del SM, en donde la población mayor de 30 años presenta más de ocho veces la posibilidad de tenerlo (Figura 12).

Este hallazgo podría justificarse, además de por los cambios endocrino-metabólicos, por el impacto de las modificaciones del estilo de vida, como alimentación, sedentarismo, roles asociados a los distintos momentos de la vida y cambios fisiológicos propios de la progresión biológica, es decir, envejecimiento. En función de estos cambios, el sedentarismo es un factor principal en el deterioro de la calidad de vida, con frecuencia

subestimado. El actual modo de vida se caracteriza por la inactividad, favorecida por la mayoría de los trabajos laborales modernos, así como los cambios culturales con respecto a las recreaciones, el uso habitual de Internet y juegos de computadoras, que estimulan el sedentarismo. Esta inactividad, además de ser un factor de riesgo independiente, interviene en la génesis, de manera directa, de otros factores, tales como el desarrollo de la obesidad, facilita el avance de intolerancia glucídica a diabetes tipo 2 y modifica la sensibilidad del músculo esquelético a la insulina, generando resistencia a su efecto, por ende, generando las condiciones para el desarrollo del SM.

El envejecimiento, como muestra el presente trabajo (Figura 13), también participa activamente en la expresión del síndrome metabólico. Todas las series de estudios coinciden en el hecho de que la prevalencia del SM aumenta con la edad. Esto se ve reflejado en uno de los relevamientos más extensos de la literatura: el del “Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III) [118].

Esto puede explicarse dado que, entre los múltiples cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, se aprecia que reduce la masa muscular e incrementa la masa grasa corporal, fundamentalmente la visceral, produciendo también defectos en la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético. Todos estos fenómenos se incrementan con el paso de los años, lo que agravaría la insulinoresistencia [120].

Como definición, el envejecimiento es un proceso natural de duración variable, homogéneo para cada especie, sobre el que influyen numerosos factores condicionantes, algunos propios del individuo, genéticos, y otros ambientales o circunstanciales. Este proceso es dependiente del tiempo y consiste en un progresivo incremento de la vulnerabilidad y una disminución de la vitalidad del organismo, asociados con una creciente dificultad adaptativa y una mayor susceptibilidad de contraer enfermedades, lo que eventualmente conduce a la muerte. Desde una perspectiva puramente biológica, es interesante destacar que sólo las especies superiores viven mucho más tiempo por encima de su etapa reproductora, por lo cual los órganos que van envejeciendo no experimentan cambios parejos, ni previsibles, ni tampoco determinados genéticamente en forma completa [121].

Cuando se analiza los cambios biológicos del envejecimiento, para comprender por qué se incrementa el SM en nuestra serie de pacientes, como en otras por el incremento de la edad, debemos mencionar una involución caracterizada por la disminución del número de células activas, alteraciones moleculares, celulares y tisulares, que afectan a todo el organismo. A nivel celular, se puede evidenciar una disminución en el volumen de

numerosos tejidos. Microscópicamente, el retardo en la diferenciación y el crecimiento celular es consecuente con el descenso del número total de células, la reducción del agua intracelular, dificultando la homeostasis. A nivel sistémico, se dan cambios más notorios que se objetivan como reducción del metabolismo cerebral, cambios en la dermis y el tejido subcutáneo, cambios en la remodelación ósea, cambios en el metabolismo lipídico con incremento de VLDL y LDL, disminución de HDL, incremento de triglicéridos, Lp(a) y de la homocisteína plasmática. Se observa, también, un aumento del tejido graso, por incremento de la lipogénesis vinculada al aumento de la actividad de lipoproteína lipasa (LPL), con aumento de adipocitos periviscerales, secundario al hipoestrogenismo, que provoca la falta de inhibición de la enzima LPL, con desbalance metabólico, insulino resistencia, disfunción pancreática en células beta y afectación del número de receptores a la insulina en las bombas de la membrana celular. Además, hay cambios metabólicos con disminución de la serotonina plasmática y aumento de la noradrenalina, como expresión del incremento del tono del sistema simpático [122].

Todos estos mecanismos descritos, como consecuencia del paso del tiempo, predicen un incremento en la aparición del SM con el envejecimiento, como se demuestra en el presente trabajo, en que, a mayor edad, mayor prevalencia de SM (Figura 12).

También es de considerar que el presente estudio evidencia un notorio incremento en la prevalencia del SM en las mujeres mayores de 60 años, que poseen dos veces y media la posibilidad de tener SM, comparada con las mujeres de 30 a 59 años. Es de suponer que, en la línea de cambios que acontecen con el envejecimiento, la menopausia genera o incrementa las cifras del SM (columna 4 de la Figura 13), dado el cambio que genera la reducción de la función ovárica, que cesa de manera progresiva y paulatina, esto es, un evento programado por atrofia permanente y total desaparición de los folículos ováricos, más allá de los 50 años, con la deficiencia de hormonas sexuales, estrógenos y progestágenos y la aparición de múltiples síntomas ligados a estas deficiencias.

Desde la perspectiva metabólica, a partir de la menopausia (doce meses consecutivos de amenorrea), el estrógeno predominante es la estrona, que se produce por conversión periférica de la androstenediona, a través de un proceso de aromatización. Esta aromatización aparece, preferentemente, en el tejido graso y también en la piel, músculos, cerebro, riñón e hígado. Hay mayor actividad de la aromatasas en el tejido celular subcutáneo de glúteos y de muslos (patrón ginoide), mayor con el aumento del IMC y el progreso de la edad [123]. La sintomatología y manifestaciones clínicas, caracterizadas por alteraciones vasomotoras, atrofia genital, osteoporosis, cambios subcutáneos, pérdida de

estatura, disminución del tono muscular, hipertensión arterial, dislipidemias, resistencia insulínica, el tipo de depósito de grasa que pasa a ser de tipo abdominal, aumentando la posibilidad de SM en las mujeres, en este momento de la vida, como se aprecia en nuestra serie en la Figura 13.

Con respecto a los diferentes roles, de acuerdo con las etapas de la vida, y justificando el incremento significativo en el estudio de SM a partir de los 30 años (Figura 12), podemos citar al Dr. Luquez, cuando dice

que los cambios en el estilo de vida que ha producido la sociedad moderna, quizá la demanda no satisfecha de objetivos relacionados a la vida diaria, acompañados de dificultades laborales o sociales, se inscriban entre los conflictos más frecuentes, éstos pueden conducir a situaciones de estrés crónico [124].

El distrés, situación patológica para la persona que lo padece (a diferencia del estrés, que es fisiológico y tiende a la homeostasis) [125], activa desde el sistema nervioso central conductas y patrones fisiológicos de respuestas, tales como las reacciones de defensa y derrota, las que, si bien pueden ser beneficiosas para la supervivencia individual (estrés, respuesta adaptativa fisiológica), al ser constantes y persistentes, pueden transformarse en nocivas (distrés, respuesta desadaptativa patológica), activando al sistema simpático adrenal y al eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, secretando catecolaminas, disminuyendo el tono vagal, alterando la secreción de cortisol y activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estos mecanismos han sido considerados como verdaderos nexos de unión entre los distintos componentes del síndrome metabólico y la función autonómica y neuroendocrina [126].

Al decir de los expertos, existe una generación “sándwich”, en que el distrés, la falta de tiempo libre, la falta de deportes, entre otros, son factores determinantes en sus patologías, y, por qué no, del mismo SM. El término de “generación sandwich” fue señalado por el psicólogo norteamericano Quashi Walker, quien, a pesar de vivir en la mayor potencia mundial, advirtió que la crisis global de los últimos años había provocado que muchos hijos retrasen su partida del hogar (o vuelvan al mismo) y que muchos padres mayores se dirijan a vivir con sus hijos, por el hecho de no poder afrontar gastos cada vez más onerosos.

Cómo podrían llegar estas situaciones a desarrollar SM, dado que, en el presente estudio, este grupo etario (de 30 años en adelante [ver Figura 12], ocho veces más posibilidades de tener SM) evidenció un significativo incremento del SM. Para ello, es importante el aporte de Björntorp, que da una mirada neuroendocrina en la fisiopatología

del SM [127, 128]. Este modelo explicativo tiene como principales componentes a los dos ejes del estrés: el hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático (SNS), con importante participación del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal (HHG). Ahora bien, factores muy diversos producen una activación del eje HHA. A esta activación, le sigue un aumento en la producción de cortisol y, subsecuentemente, la inhibición de los ejes gonadal y de la somatotropina [129]; como consecuencia, hay un aumento en la concentración de cortisol y una disminución de la hormona de crecimiento y de los esteroides sexuales. Todo esto lleva a la acumulación de grasa intrabdominal, debido a variaciones en los receptores específicos de la región [130]. Por otra parte, la participación del cortisol en la producción de la insulina resistencia es conocida, por acción directa en el nivel celular o indirecta a través de su acción permisiva en la cascada lipolítica, con producción de ácidos grasos libres, actores fundamentales de la génesis de la resistencia insulínica. En este último fenómeno, interviene también una sobre activación del SNS. Es de notar que este cuadro se presenta de modo diferente en el hombre y en la mujer. Mientras que en el primero hay un aumento de cortisol, con una disminución de los esteroides sexuales, en la mujer hay un aumento de los andrógenos, con efectos muy similares a los del cortisol en el hombre [130].

Los diversos cuadros clínicos que incluyen hipercortisolismo (a veces llamados pseudo Cushing, tales como la depresión atípica o melancólica y la diabetes tipo II mal controlada) comparten con el fenotipo de obesidad abdominal varias características clínicas. Por ello, se ha pensado en esta forma de obesidad como un posible síndrome de pseudo Cushing; y el hallazgo de adrenales ligeramente aumentadas en obesidades centrales ha apoyado esta idea [131]. Además, se evidenció, en muestras de orina recogidas sólo durante la noche, que muestran una elevación del cortisol libre urinario [132], lo que sugiere que el período nocturno, durante el cual se produce principalmente la activación fisiológica del eje HHA, puede ser un momento crucial para detectar aumentos en la producción y excreción de cortisol en las obesidades centrales [133]. Se hace un círculo negativo entre trastorno de sueño, mayor liberación de cortisol, mayor obesidad y por ende mayor posibilidad de trastorno del sueño.

Por otra parte, los adipocitos maduros y hepatocitos expresan la enzima 11beta-HSD-1, que activa la conversión de 11-cetoesteroides circulantes inactivos (fundamentalmente cortisona) en glucocorticoides activos, lo que amplifica la acción glucocorticoidea local (cabe acotar que bloquear esta enzima es un blanco terapéutico contra el SM que algunas líneas investigativas están desarrollando actualmente). La enzima 11beta-HSD-1 está

elevada en el tejido adiposo de personas obesas, lo que sugiere que el exceso de glucocorticoides en el tejido adiposo puede explicar, en parte, este cuadro complejo. Por ejemplo, los ratones transgénicos que sobre expresan la enzima en el tejido adiposo muestran un cuadro característico de SM [134]. En el presente trabajo, se evidenció con significancia estadística que, cuando se posee una cintura abdominal aumentada, se tiene más posibilidad de tener SM, y la cintura aumentada hace referencia a la obesidad abdominal (ver Figura 15).

Se habla de obesidad cuando, en la composición corporal de una persona, el componente graso excede en un 20% los estándares de referencia. Desde el punto de vista epidemiológico y clínico, en la población adulta, la obesidad se tipifica como la persona cuyo índice de masa corporal (IMC, peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado) supera el valor de 30, según la OMS. En la población infantil y juvenil, se establece, en general, de manera diferente: se habla de obesidad cuando la relación entre el peso para la talla o la relación entre el peso para la edad-talla superan el percentil 97 de los valores de referencia.

En el presente estudio, existen en valores con diferencias estadística respecto de tener SM con el aumento del IMC, ya que en el grupo entre peso normal y con sólo sobrepeso se evidencia un significativo incremento de padecer SM, 6% y 25%, respectivamente, y supera el 50%, cuando existe obesidad (ver Figura 14).

La prevalencia del SM, en los participantes de la comunidad de Bulnes, se vio incrementada significativamente en los individuos con criterio de cintura abdominal positivo (ver Figura 15). Si bien esto es aún discutido por el padre del SM, el Dr. Gerald Reaven, quien postula la resistencia a la insulina y no la obesidad como el componente central del SM, la inclinación a pensar en la obesidad fundamentalmente central, androide o visceral, como una pieza clave en este síndrome, está ganando más adhesiones en los grupos de investigación del síndrome metabólico [135]. Esta asociación queda claramente evidenciada en el presente trabajo, en que un 47,30% de las personas con SM poseen criterio de cintura abdominal elevada, en tanto que, cuando no hay cintura abdominal elevada, sólo hay SM en un 4,15% de nuestro estudio.

Para intentar entender los múltiples y complejos mecanismos de por qué las personas aumentan de peso y por ende, como demuestra este estudio, aumenta el SM con el riesgo que conlleva, no es sencilla la tarea de clasificar las diversas señales del cuerpo sobre el hambre y la saciedad, esto recae en un conjunto pequeño de aproximadamente 5.000 células de una región cerebral conocida como núcleo arcuato. Hormonas tales como la

insulina, la leptina y la ghrelina le entregan al núcleo arcuato información sobre si el cuerpo tiene suficientes calorías y nutrientes. El cerebro, a su vez, utiliza esta información para decidir si comer o gastar energía.

La investigación conducida por Serge Luquet de la Universidad de Washington en el laboratorio del investigador Richard D. Palmiter del Instituto Médico Howard Hughes (2005), describe dos tipos de neuronas que reconocen y responden a estas señales, que se encuentran en el núcleo arcuato. La primera señal es el péptido pro-opiomelanocortina (POMC) que envía señales a otras partes del cerebro para reducir el apetito. Los ratones con defectos en las neuronas productoras de POMC comen excesivamente y se vuelven obesos. Las otras neuronas que componen el núcleo arcuato son neuronas NPY/AgRP, llamadas así por dos proteínas que producen, el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada a agouti (AgRP, por sus siglas en inglés). Las neuronas NPY/AgRP son reguladores importantes del comportamiento de alimentación, ya que actúan en oposición a las neuronas POMC para estimular el apetito. Estas neuronas NPY/AgRP son esenciales para la regulación del comportamiento de comer y para la regulación del peso corporal.

Los científicos se interesaron por primera vez en las neuronas NPY/AgRP a principios de los años '80, cuando encontraron que una de las proteínas que producen, NPY, activa un comportamiento de comer voraz cuando se la inyecta en los cerebros de ratas. Los altos niveles de NPY en el cerebro de los ratones hambrientos y obesos proporcionaron evidencia adicional de que es probable que NPY estimule la alimentación. *“Hemos vuelto a considerar a estas neuronas como muy, muy importantes para la alimentación”*, dijo Richard D. Palmiter (2005).

Las comunicaciones más importantes entre el cerebro y el aparato digestivo recaen en ghrelina, péptido YY y leptina.

La Ghrelina es un importante factor orexígeno. Su principal órgano productor es el estómago, pero también se localiza en intestino, riñón, hipotálamo, hipófisis y placenta. Su mecanismo de acción es consecuencia de una interacción competitiva con la leptina, en la regulación de la ingesta, a la par que estimula la expresión del ARNm y, por tanto, la síntesis de NPY y AgRP, por lo que es un regulador positivo de NPY [136]. Su acción principal parece realizarla en las mismas neuronas del núcleo arcuato sobre las que actúa la leptina. El conocimiento de la ghrelina abre, a su vez, una nueva vía en los mecanismos que comunican la regulación de la ingesta a corto y a largo plazo.

En humanos, se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de ghrelina antes de las comidas y en situaciones de ayuno o caquexia. Está relacionada con los

mecanismos de iniciación de la comida, de tal manera que sus concentraciones se elevan antes del proceso de comenzar a comer. Estimula la producción de ácido clorhídrico en el estómago y favorece la peristalsis, fenómenos comunes que se producen justo antes de comer (“sensación de hambre con ruidos intestinales”). Paradójicamente, en la población obesa, las concentraciones de ghrelina se encuentran bajas, al igual que ésta disminuye de manera fisiológica después de la comida en las personas con normopeso. Aún no se conoce cuál es el mecanismo por el que las concentraciones de ghrelina se encuentran disminuidas en la obesidad, pero sí se conoce, en cambio, que sus niveles se normalizan cuando los sujetos obesos pierden peso. Su administración induce hambre y, a pesar de ser una proteína sintetizada en el estómago, su existencia y la de sus receptores en el hipotálamo sugiere que un efecto a este nivel está implicado en la regulación de la ingesta a corto y largo plazo. Independientemente de su acción sobre el balance de energía, la ghrelina es un agonista endógeno de la hormona de crecimiento (de ahí su prefijo etimológico *ghre*), con una potencia muy superior a la propia hormona liberadora de hormona de crecimiento, la GHRH [137].

Sin embargo, de entre las sustancias anorexígenas, la que posiblemente ha acaparado mayor interés en los últimos años es el péptido YY (PYY). Esta sustancia, producida en el intestino, tiene una acción antagónica con la ghrelina, pues mientras que ésta estimula el apetito y, por tanto, la ingesta de alimentos, el PYY tiene un marcado efecto anorexígeno.

El anorexígeno PYY fue aislado en 1982 y tiene puntos comunes con el polipéptido pancreático y con el NPY. Su principal forma circulante es el PYY 3-36, agonista selectivo del receptor presináptico Y2 del núcleo arqueado. Las concentraciones plasmáticas de PYY son bajas o nulas durante el ayuno, pero se incrementan con la ingesta. Este incremento inicia su elevación unos 30 minutos después de la ingesta y continúa elevándose durante horas después de la ingesta, de tal forma que, por las mañanas, antes del desayuno, las concentraciones plasmáticas de PYY están bajas, aumentan después del desayuno para mantenerse altas en la comida y aumentar con ésta, y ocurrir lo mismo con la cena. En los pacientes obesos, se ha constatado que la comida principal suele ser la cena y este patrón pudiera estar relacionado con un menor pico postprandial de PYY. En 1993, se objetivó por vez primera que su administración, en concentraciones fisiológicas, disminuía el apetito. Su mecanismo de acción es múltiple, pudiendo actuar directamente sobre los centros hipotalámicos, pero posiblemente también a través de impulsos nerviosos mediados a través del vago, ya que la secreción del PYY se eleva inmediatamente tras la ingesta, mucho antes de que la comida alcance el intestino distal, lugar donde se produce

principalmente el PYY. Su acción a nivel del núcleo arqueado es inhibir la acción del NPY, a la vez que incrementa la liberación de alfa-MSH y estimula otras neuronas anorexígenas.

El PYY se encuentra en menor concentración en obesos que en delgados y esto podría ser debido a un fallo en la función de las células L del intestino. En pacientes obesos mórbidos, intervenidos con una técnica restrictiva gástrica con *by-pass* gastrointestinal, las concentraciones de ghrelina disminuyen de manera muy significativa, a la par que aumentan las concentraciones del PYY. Estos cambios se reflejan a nivel del núcleo arqueado y ponen en marcha una reducción, consecuentemente, en las acciones orexígenas del NPY y AgRP, al mismo tiempo que se incrementa la POMC. Esta acción anorexígena global, generada por la disminución de la ghrelina y el aumento de las concentraciones de PYY, tras la cirugía de *by-pass*, explicaría en gran parte el porqué estos pacientes tienden a presentar menos apetito y una menor recuperación del peso perdido a largo plazo, en comparación con las técnicas simplemente restrictivas.

Por lo tanto, si la población obesa fuese sensible a cambios en la ghrelina y el PYY, podría ser viable el desarrollo de fármacos que bloqueasen la ghrelina y/o potenciasen el PYY, para ampliar así el arsenal terapéutico a la hora de combatir la obesidad. Estudios recientes en humanos han demostrado que la infusión de PYY durante 90 minutos, produce una disminución de la ingesta durante las siguientes 24 horas, y que su administración a largo plazo produce una pérdida de peso en ratones, de una manera dosis-dependiente. Estos hallazgos sugieren un papel destacado del PYY en el control del apetito y la regulación del peso corporal a largo plazo [138].

La leptina destaca entre las sustancias de efecto anorexígeno. Es una hormona secretada por el tejido adiposo, con múltiples acciones, pero la más importante es la de inhibir la síntesis y la secreción de neuropéptido Y (NPY), péptido producido por el núcleo arqueado, con marcado efecto estimulador del apetito (orexígeno). La leptina, secretada por el tejido adiposo, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, llegar al núcleo arqueado del hipotálamo y, tras interactuar con receptores específicos, inhibir la síntesis y liberación de neuropéptido Y (NPY), con marcado efecto orexígeno, así como de la proteína relacionada con Agouti (AgRP), de igual carácter. Por otro lado, la leptina es capaz de actuar en el núcleo arqueado sobre neuronas anorexígenas que cosintetizan pro-opiomelanocortina (POMC) y el péptido transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART). Estas neuronas estimulan, a su vez, la producción de hormonas hipotalámicas, como la TRH (hormona estimulante de la tirotrófina), MCH (hormona concentradora de

melanocitos) o el mediador GABA (ácido gammaaminobutírico). Esta actuación sobre diferentes vías, y no su acción directa, podrían explicar que, en la mayor parte de los individuos obesos, la falta de leptina no sea la responsable de su obesidad, existiendo una minoría de obesos en donde su baja concentración plasmática o ausencia de leptina sí está claramente relacionada con su sobrepeso.

Pero, junto a ello, hay que saber que la producción de leptina por el tejido adiposo es un proceso complejo, en el que intervienen diferentes estímulos, como la concentración plasmática de insulina, la exposición crónica a glucocorticoides, estrógenos y citoquinas proinflamatorias, y disminuye en respuesta a estados de hipoinulinismo, estimulación adrenérgica o con testosterona. La concentración de leptina cae durante el ayuno y esto es importante para estimular el apetito, ya que, además, modula el tamaño de la ingesta y la percepción del gusto. Por otro lado, la leptina activa el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y suprime la producción de hormonas tiroideas. De igual forma, la leptina estimula el sistema nervioso simpático y regula procesos relacionados con el metabolismo lipídico e hidrocarbonado [139, 140].

Desde la descripción de Jean Vague (1947) [2] de las formas de obesidad androide y ginoide, se han suscitados estudios describiendo lo metabólicamente activa que es la primera de las formas, porque este tejido adiposo es un verdadero órgano endocrino, en cuyo seno se producen sustancias de verdadera importancia metabólica, en particular metabolitos de la lipólisis, como los ácidos grasos libres (AGL) y proteínas de tipo hormonal, en su mayoría citoquinas, como interleucina-6 [141], factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) [142], leptina [143], adiponectina [144], resistina [145], visfatina [146], protina1 quimioattractante de monocitos (MCP-1) [147], proteína 4 unida al retinol [148] y proteína unida a los ácidos grasos del adipocito [149]. A partir de estos descubrimientos, se ha vinculado la obesidad con procesos inflamatorios crónicos, estados de insulino resistencia y con eventos cardiovasculares. El FNT-alfa tiene un rol directo con la generación de insulino-resistencia; recientes investigaciones de Hotamisligil y colaboradores demostraron que señales inflamatorias interfieren con la acción de la insulina y alteran la homeostasis metabólica; el JNK (c-jun N-terminalkinase) ha sido identificado como mediador importante en la insulino-resistencia. La obesidad genera estrés en el retículo sarcoplásmico, alterando su función y generando insulino resistencia [150].

En caso de un exceso de adiposidad intrabdominal, una mayor cantidad de ácidos grasos libres entran en la glándula hepática y, como este tejido adiposo es altamente

dinámico, por ende, la lipólisis es muy activa, la irrupción de ácidos grasos libres en el hígado se asociaría a:

1. Aumento de la gluconeogénesis (aumento de la producción hepática de glucosa). La mayor oxidación de ácidos grasos libres en el hepatocito sería el requisito para esta situación [151]; esto se explica, en parte, por la mayor reducción del NADH y de la acetilcoenzima A (acetil-CoA), con el consiguiente incremento de sustratos y energía. Bergman et al. señalan la importancia central de este complejo proceso y lo adjudican, también, al exceso de ácidos grasos libres [152, 153].
2. Aumento de la producción de VLDL, ricas en triglicéridos y en apo-B (observación corroborada en el presente trabajo, Figura 26), que darán origen a las LDL pequeñas y densas, con gran capacidad aterogénica [154]; el origen de los ácidos grasos libres de estas lipoproteínas no es sólo el tejido adiposo visceral, también provienen de la captación hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos y, finalmente, de una lipogénesis de novo intrahepática [155], aunque la fuente adipocitaria sigue siendo la principal para la formación de estas VLDL ricas en triglicéridos y Apo-B, a partir de los AGL. De esta forma, las hiperlipoproteinemias resultantes son metabólicamente heterogéneas [156], dando origen a LDL pequeñas y densas con mayor capacidad aterogénica.
3. Bloqueo de la eliminación hepática de insulina, que llega del páncreas con hiperinsulinemia y posterior insulina resistencia (inhibición de receptores y desensibilización posreceptor). El hígado metaboliza alrededor del 50% de la insulina que le llega desde el páncreas, el exceso de ácidos grasos libres bloquea esta función [157]. La insulino-resistencia y la disminución del número de receptores de insulina contribuyen a esta situación, aunque la llegada masiva de ácidos grasos libres parece ser el factor clave.

Como se ha mencionado anteriormente, las formas centrales de la obesidad son llamadas formas masculinas de obesidad, con la peculiaridad de que también pueden presentarla las mujeres, no sólo en la post menopausia sino incluso en edad fértil, como es el caso de las pacientes que muestran algún grado de hiperandrogenismo, hirsutismo, trastornos del ciclo, con hormonas sexuales masculinas elevadas, cuadro representativo del síndrome de ovario poliquístico.

Este tipo de obesidad androide está fuertemente ligado al SM, pero no en todos los casos (Figura 15); tal vez se explique esta situación por las observaciones de Kelley et al., que sostienen que la grasa subcutánea, a su vez, puede subdividirse en subcutánea

superficial y subcutánea profunda [158], sugiriendo que el comportamiento del tejido adiposo subcutáneo profundo sería metabólicamente semejante al visceral.

En el presente estudio, se evidencia que la prevalencia del SM aumenta con el incremento de peso. Se observó que personas con sólo sobrepeso presentan un 24% de prevalencia de síndrome metabólico, con respecto a individuos de peso normal; ésta es una diferencia con significancia estadística. En los individuos con obesidad, dicha prevalencia superó el 50% (Figura 14); además, quienes tienen aumento de la cintura abdominal presentan un incremento de 47,30% de tener SM (Figura 15), con un riesgo cinco veces mayor de tener glucemia elevada (Figura 30), con un riesgo seis veces mayor de tener HTA (Figura 31), con un riesgo tres veces superior de tener triglicéridos aumentados (Figura 33), con un riesgo tres veces mayor de tener Apo-B incrementada (Figura 34), con un riesgo tres veces mayor de tener insulina elevada (Figura 35), con dos veces mayor riesgo de tener Homa elevado (Figura 36) y un riesgo seis veces mayor de tener PCRu elevada (Figura 38). Esta última observación es coincidente con el estudio de Ford, en NANES III, en que encontraron una fuerte significancia entre PCRu, cintura abdominal y IMC [84].

Como lo evidencia este trabajo, la obesidad, su relación con los lípidos y la insulina, es el factor dominante en el SM y la obesidad visceral en particular, en razón de que los productos de la lipólisis llegan a través de la vena porta al hígado; esto ocurre no sólo por el exceso de tejido adiposo, sino también por una hipertrofia adipocitaria. Como señala el Dr. Braguinsky [159], la característica de la obesidad con mayor correlación con la resistencia insulínica es el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia) [157, 160]. La célula grasa es la única del organismo que tiene tanta capacidad de expansión (hasta más de 8 veces de su volumen) [161], en condiciones de aumento fisiológico de la masa grasa [162]. Cuando el adipocito aumenta su tamaño más allá de un diámetro de 100 y hasta 150 micrones, se producen determinadas señales que impactan sobre células embrionarias mesenquimatosas indiferenciadas pluripotenciales, que inician una línea hacia el preadipocito, para culminar nuevos adipocitos pequeños, aunque ya adultos (diferenciados) [163]. Esta nueva formación es compleja, con varios factores de transcripción involucrados, de los cuales los principales son el SREB-1, el C/EBP-alfa,-beta,-gama y los más habitualmente citados PPAR-delta,-alfa,-gama [164]. Después de este fenómeno hipertrófico y de formación de nuevos adipocitos maduros, y si el tejido adiposo ya no es capaz de expandirse y adaptarse ante el exceso de calorías, entonces los ácidos grasos libres serán desviados hacia sitios no adiposos (ectópicos), lo que provocará una serie de

trastornos metabólicos [165, 166, 167, 168], el primero de ellos, la insulino-resistencia [168, 169]. Se explica, de esta forma, cómo se asiste al fenómeno de falencia de incorporación de ácidos grasos libres, con la consecuencia de migración de éstos (triacilglicerolos) a otros tejidos de la economía, generando el síndrome de grasa metastásica, depositándose en particular en músculos, hígado y páncreas [170]. Además, el ácido graso libre saturado palmitato aumenta la apoptosis, a través de la síntesis de ceramida [170].

Las evidencias señalan que hay muchas excepciones a la asociación entre obesidad y el SM. Individuos delgados pueden presentar insulino-resistencia (el 4,15% del presente estudio tenía SM con peso normal) (Figura 15). Existe un grupo de personas en que la acumulación de grasa en el hígado se deposita independientemente del IMC y de la obesidad total y abdominal; por diversos rasgos, pueden ser personas de peso normal o moderadamente obeso; serían individuos “metabólicamente obesos”, más allá de su IMC, y que vendría determinada por la presencia de cantidades significativas de depósitos grasos ectópicos o lípidos intramiocelulares [171].

A su vez, individuos obesos pueden no padecer de defectos en la acción de la insulina y, de hecho, una alta proporción de éstos son, en realidad, insulino-sensibles [172]; el 55,79% del presente estudio son obesos sin evidencia de insulino-resistencia por Homa (ver Figura 36).

El SM reflejaría, así, un fallo de la homeostasis lipídica intracelular en individuos sobrealimentados para confinar la sobrecarga de lípidos dentro de las células específicamente diseñadas para el depósito de grandes cantidades de calorías, es decir, los adipocitos. Sobrepasada su capacidad de depósito, comienza la lipotoxicidad.

La obesidad se caracteriza, también, por un estado proinflamatorio (se explayará más adelante en la discusión de PCRu), y este estado es antiadipogénico y lipolítico. La inhibición del reclutamiento de preadipocitos y el fallo en la diferenciación conduce a una incapacidad del tejido adiposo para almacenar grasa adicional. Como resultado, el exceso de triglicéridos plasmáticos es distribuido en tejidos ectópicos, tales como el hígado, páncreas, músculo esquelético o miocardio. Este fenómeno está asociado con insulino-resistencia, en particular en el músculo estriado. Los mecanismos involucrados son complejos y las vías intracelulares diversas [173].

En individuos jóvenes con prediabetes, el acúmulo lipídico intramiocelular o intrabdominal está estrechamente relacionado al desarrollo de insulino-resistencia periférica y, de hecho, esta correlación es significativamente mayor que con el IMC [174].

Sin embargo, la distribución de la grasa corporal, es de nuevo, más importante que la obesidad por sí misma, en lo relativo a su influencia sobre el metabolismo de glucosa e insulina. Así, la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia son más características de la obesidad abdominal, en la que se puede encontrar un exceso en la secreción pancreática y un defecto en la captación hepática. Probablemente, una citoquina y el factor de necrosis tumoral-alfa puede desempeñar un papel, junto con otros factores, dificultando el aprovechamiento celular de la glucosa, mediado por la insulina, por lo que se le ha conferido un cierto protagonismo a la hora de explicar la resistencia al efecto de la insulina en los adipocitos.

Steppan et al. (2001) han descrito una sustancia producida por los adipocitos, la resistina [145], que puede estar implicada en la resistencia insulínica y que posiblemente constituya el nexo de unión entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

La prevalencia de hipertensión arterial en los obesos puede llegar a ser del 25-50%, según el documento de Consenso de obesidad y riesgo cardiovascular de España 2009. En el presente trabajo, las personas con cintura abdominal elevada poseen una prevalencia de hipertensión arterial de 45%, con significancia estadística en relación con quienes tienen cintura normal (11%), y el riesgo de padecerla se correlaciona bien con el grado de exceso de peso, siendo incluso un trastorno reversible, a medida que se produce una pérdida ponderal.

Los enfermos obesos con hipertensión arterial tienen valores elevados de insulinemia, y su insulinemia basal se correlaciona muy bien con la elevación de la presión arterial. En el presente trabajo, se aprecia un incremento de HTA en quienes tienen insulina elevada, pero sin significancia (Figura 51). Además, el descenso en la insulinemia que se puede observar tras un régimen dietético, o la práctica regular de ejercicio físico, se correlaciona mejor con el descenso en la presión arterial que con las variaciones en el peso corporal. Todo ello obliga a considerar que la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia desempeñan un papel preponderante en la génesis de la hipertensión arterial que acompaña a la obesidad (ver Figura 31). Igualmente, es muy probable que la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia per se también promuevan hipertensión arterial.

En el estudio presente, la insulina elevada se asoció en un 50% con el SM, mientras que sólo el 17,91 tenían SM con insulina normal (Figura 23). Los conceptos de resistencia insulínica y de SM no deberían ser considerados como sinónimos, dado que el primer término designa una situación fisiopatológica y el segundo resalta una circunstancia clínico-epidemiológica de alto riesgo, preponderantemente vascular [175].

Si bien el procedimiento considerado hasta la actualidad como el “gold Standard” para la medición de la sensibilidad tisular a la insulina sigue siendo el método del clamp euglucémico hiperinsulinémico, descrito por Ralph DeFronzo en 1979 [176], lo engorroso y complejo de su técnica dificulta un uso masivo con características epidemiológicas, como en este estudio, por lo que se realizó la medición de insulinemia basal aislada, lo que nos puede dar una idea grosera, pero apta para estudios epidemiológicos [177].

En cuanto al Homa IR elevado del presente estudio, fue de un 29,28% para el grupo con SM, mientras que sólo del 17,33% en quienes lo tenían normal (Figura 24). La insulino resistencia, eje del síndrome metabólico, según la visión de Reaven, se entiende como un estado fisiológico de adaptación, mediante un aumento de la secreción de insulina, a una disminución en la sensibilidad a esta hormona (fundamentalmente por parte del tejido adiposo, hepático y muscular), lo cual puede llevar a otras alteraciones metabólicas y síndromes clínicos, de los cuales los que más impacto tienen, en términos de mortalidad, son la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2.

Si bien la fisiopatología del síndrome metabólico es aún un tema de discusión, en la investigación de este trabajo, se observó una asociación más fuerte hacia la obesidad que a la insulino-resistencia, concepto coincidente con los estudios liderados por Grundy [135].

En este estudio, el SM estuvo asociado a una PCRu elevada en un 35%, mientras que cuando fue menor de 3, sólo se asoció en un 14,9% (Figura 26). La PCR es una B-globulina compleja, pentamérica, que constituye un marcador prototípico, aunque inespecífico, altamente sensible de inflamación sistémica y daño tisular [178].

El exceso de tejido adiposo ocasiona un aumento de la producción de PAI-I, que también se asocia con una producción excesiva de IL-6, que estimula la liberación de PCR hepático. La PCR responde a un tipo crónico de inflamación de bajo grado, que induce la síntesis de citoquinas, moléculas de adhesión celular, factores quimiotácticos y activa la vía extrínseca de la coagulación. Se ha postulado que los monocitos circulantes activados serían la fuente principal de PCR, incluso en mayor proporción que el hígado. La PCR también incrementa los receptores de angiotensina-1 en el músculo liso vascular, con la consiguiente reducción de la expresión de la óxido nítrico sintetasa y disfunción endotelial, incrementando el riesgo cardiovascular.

El primer estudio en asociar la PCR con riesgo cardiometabólico fue el MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [179]. En 2002, el estudio sobre el corazón de la mujer mostró que el aumento de la PCR es un factor pronóstico aún superior al LDL-c. La PCR es un marcador predictivo de enfermedad coronaria y, en contraste con otros

indicadores de inflamación, puede ser un marcador más específico de riesgo cardiovascular [180]. De hecho, la PCR podría constituir un marcador de riesgo con mayor poder predictivo que los niveles plasmáticos de LDLc [181].

La PCR está elevada en situaciones de obesidad difusa y central, y sus niveles se hallan significativamente correlacionados con el IMC, adiposidad total, circunferencia de cintura y tejido adiposo visceral [182]. Asimismo, los datos indican que los niveles de PCR se encuentran relacionados de manera independiente con el grado de insulino-resistencia. En general, en población no diabética, los marcadores de inflamación, tales como la PCR, recuento de leucocitos y fibrinógeno están asociados a niveles elevados de insulina en ayunas e insulino-resistencia [183]. El SM está asociado con niveles incrementados de PCR, particularmente en individuos de alto riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 [184]. En el presente trabajo, la PCRu se asoció en un 35% con el SM (Figura 26), en un 30% con la cintura abdominal aumentada (Figura 36), en un 25% en los hipertensos (Figura 39) y en 24% en quienes evidenciaban Apo-B elevada (Figura 40), todos con diferencias significativas con los grupos controles normales.

Tanto el síndrome metabólico como los niveles de PCR son predictores independientes de nuevos eventos cardiovasculares. Así, en el Framingham Offspring Study, en 3037 individuos monitorizados durante 7 años, la presencia de SM y PCR en el cuartil superior se asociaron con un riesgo relativo de cardiopatía isquémica de 2.1 y 2.2, respectivamente [185].

El JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) es un importante estudio multicéntrico, en el cual se evaluó la hipótesis de si se debería tratar con estatinas a individuos aparentemente sanos con niveles normales de LDLc, pero con niveles elevados de PCR ultrasensible (PCRu). Se estudió a un total de 17.802 individuos asintomáticos (varones mayores de 50 años, mujeres mayores de 60 años), con LDLc menor de 130 mg/dl y PCRu mayor de 2 mg/l y que fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. Basados en los resultados de este ensayo Jupiter y los datos provenientes de otros estudios, se realizó recientemente una revisión de la utilidad clínica que podría tener la determinación de PCRu en la toma de decisiones terapéuticas en prevención primaria en individuos de riesgo cardiovascular [186]. Así, los autores destacan que los resultados del JUPITER demuestran que la combinación de la medición de PCRu junto con las lipoproteínas tradicionales podría reducir la incidencia de eventos CV en individuos asintomáticos de alto riesgo en un 44% y la mortalidad en un 20%, siempre que estos parámetros se tomasen como base para

la iniciación precoz de intervenciones preventivas con el uso de estatinas. De esta manera, se propone un nuevo algoritmo terapéutico, en el cual se jerarquiza un nivel de PCRu mayor de 2.0 mg/l como fuerte predictor de riesgo CV.

Por otro lado, se destaca también que los niveles de PCR modifican la estratificación del riesgo CV en pacientes con SM. Este fenómeno estaría en relación con el rol activo de los adipocitos, particularmente del tejido adiposo visceral, en los procesos inflamatorios vasculares. Asimismo, en individuos diabéticos, los niveles elevados de PCR incrementan el riesgo CV, poniendo en relevancia los nexos fisiopatológicos entre IR, inflamación y enfermedad CV [187]. Estos datos van en la línea de los hallazgos del presente estudio, en que la PCR se encuentra significativamente más elevada en las personas con SM.

En el presente estudio, los niveles de Apo-B evidenciaron una clara progresión con la sumatoria de criterios del SM, de modo que, con tres o más criterios, la prevalencia de Apo-B elevada superó el 50% (Figura 40). Asimismo, la Apo-B evidenció una asociación de 43% con sobrepeso, de 49% con obesidad grado 1, de 50% en obesidad grado 2, y de 86% en obesidad grado 3 (Figura 47).

Aunque no está aún implementado su uso amplio en la práctica clínica, la determinación de Apo-B podría tener claras ventajas, incluso metodológicas, como predictor de riesgo CV sobre LDLc y colesterol no-HDLc [188]. La precisión y reproducibilidad de los ensayos de Apo-B son comparables al esperado para el no-HDL calculado [189].

Actualmente, las guías canadienses de manejo de las dislipemias recomiendan como objetivo un nivel de Apo-B menor de 90 mg/dL en pacientes de alto riesgo. Un panel internacional de expertos recomienda un objetivo aún menor (80 mg/dL) y sugiere que la Apo-B sea utilizada como una alternativa a la medición de LDLc y no-HDLc [190].

En el presente trabajo, la media de Apo-B en personas con peso normal fue de 97 mg/dl, mientras que, cuando poseían sobrepeso, la media de Apo-B ascendía a 124 mg/dl (ver Figura 48).

Más recientemente, una conferencia de consenso de la American Diabetes Association y el American College of Cardiology sugiere que la medición de Apo-B sea añadida al LDLc y no-HDLc en pacientes de alto riesgo CV, con un objetivo de 90 mg/dl en individuos de riesgo y 80 mg/dl en muy alto riesgo [191]. Aunque al LDLc típicamente no está elevado en el SM, su potencial es altamente aterogénico, debido a la presencia de partículas LDL pequeñas y densas. Por lo tanto, la determinación sólo de LDLc puede

infraestimar el riesgo aterogénico real [192]. El hallazgo de niveles elevados de Apo-B en un individuo con cifras normales de LDLc indica un elevado riesgo CV [193].

En el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado, Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), realizado sobre 162 varones menores de 52 años con enfermedad coronaria y niveles de Apo-B mayores a 125 mg/dl, se observó, tras 2.5 años de tratamiento hipolipemiante intensivo, que la regresión de la lesiones coronarias se correlacionó mejor con el impacto sobre Apo-B que sobre LDLc [194].

En el Quebec Cardiovascular Study, en el cual se midieron los niveles de lipoproteínas a más de 2.000 varones sin ECV, se encontró que los niveles elevados de Apo-B se asociaron a un RR de 1.4 de presentar un evento CV a 5 años de seguimiento [195]. Además, los individuos con niveles altos de LDLc y Apo-B presentaron el doble de riesgo CV [196].

Estos hallazgos son apoyados por los resultados del Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) study, el cual demostró que la Apo-B está significativamente asociada al riesgo de IAM fatal [197].

Los datos provenientes del Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) mostraron que la Apo-B está más fuertemente relacionada con obesidad abdominal, hiperinsulinemia y SM que el LDLc [198].

Evidencias adicionales provienen del análisis *post hoc* de los estudios Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) y Cholesterol and Recurrent Events (CARE). Tomados en conjunto, estos estudios mostraron que la medición de los niveles de Apo-B bajo tratamiento son superiores a LDLc como marcador del riesgo CV residual [95, 199].

Como vemos, numerosos estudios indican que las anomalías en el metabolismo de las apolipoproteínas y la activación de los mecanismos de inflamación sistémica están asociados con el SM y pueden contribuir a la aterogénesis en estos pacientes. En el presente estudio, estas asociaciones evidenciaron significancia estadística en el grupo de personas con glucemia elevada en que la Apo-B estaba presente en un 56% (ver Figura 43), teniendo tres veces más posibilidades de tener Apo-B elevada; de la misma forma, con quienes tienen triglicéridos elevados, la Apo-B está elevada en un 55% (ver Figura 44) y los hipertensos tiene un riesgo de casi tres veces de presentar Apo-B elevada (ver Figura 46).

En una reciente publicación, se examinó la asociación entre ateromatosis carotídea y SM, en una población de adultos jóvenes de Finlandia [200]. Dicho estudio incluyó los

datos obtenidos tras 6 años de seguimiento prospectivo de 2283 individuos de entre 24-39 años. Al inicio (características basales), se observó mayores niveles de Apo-B y PCR y menores niveles de Apo-A1 en el grupo con SM (n=325), comparado con el grupo sin SM (n=1858). En el análisis prospectivo (n=1587), tanto la presencia de SM como los niveles elevados de Apo-B predijeron significativamente la incidencia de engrosamiento íntima-media carotídeo ($p < 0.0001$), definido como percentil >90 o presencia de placa de ateroma. Los individuos con SM y niveles elevados de Apo-B presentaron un riesgo tres veces mayor de engrosamiento íntima-media carotídeo. Los autores de este estudio afirman que sus resultados apoyan la hipótesis de un rol patogénico de Apo-B en la aterogénesis en individuos jóvenes con criterios de SM, y que, desde el punto de vista de la práctica clínica, la determinación de Apo-B tendría un rol importante en la valoración del riesgo CV en dichas personas.

Este mismo grupo de investigadores había previamente publicado los datos de otros estudios que mostraban que la relación Apo-B/Apo-A1 determinada en la adolescencia era el mejor predictor de incremento del grosor íntima-media carotídeo en la edad adulta [201], y que, en niños sanos, los niveles elevados de PCR se correlacionaron asimismo con el grosor íntima-media carotídeo y disminución de la función endotelial vasodilatadora [202].

Conclusiones

1. En las personas que participaron del estudio, en la comunidad de Bulnes, la prevalencia de cintura abdominal aumentada fue de 40%, de colesterol-HDL bajo fue de 36,30%, de hipertensión fue de 24,50%, de hipertrigliceridemia fue de 24,30% y de hiperglucemia fue de 18,60%.
2. La prevalencia de síndrome metabólico, definido por los criterios del ATP III en la población estudiada, fue de 21%, similar a la descrita en otros estudios poblacionales previos en la región.
3. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de SM entre varones y mujeres.
4. La mayoría de los casos de SM se diagnosticaron por la presencia de tres criterios, siendo menor la presencia conjunta de 4 ó 5 criterios.
5. La prevalencia de SM fue significativamente mayor en la población de más de 40 años de edad (66% vs 8%).

6. Se observó un claro incremento progresivo de la prevalencia de sobrepeso, obesidad y SM con el aumento de la edad, en particular a partir de los 30 años de edad, en donde se eleva a más de ocho veces la posibilidad de tenerlo.
7. La presencia de obesidad abdominal, determinada por criterios de perímetro de cintura abdominal, se asoció significativamente con una mayor prevalencia de SM (4% vs 47%).
8. La prevalencia de SM fue once veces mayor en los individuos con obesidad abdominal, determinada por criterios de perímetro de cintura abdominal.
9. Los individuos con obesidad abdominal presentan un riesgo relativo tres veces mayor (OR cruda 2.88) de presentar anomalías del metabolismo hidrocarbonado (glucemia alterada en ayunas, intolerancia hidrocarbonada, diabetes mellitus).
10. La presencia de hiperinsulinemia e insulinoresistencia se asoció con un aumento significativo de la prevalencia de SM. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de individuos con SM que no presentaron criterios de insulinoresistencia.
11. Se encontraron niveles elevados de Apo-B en el 50% de los individuos con criterios de SM.
12. Se encontraron niveles elevados de PCR en un porcentaje significativamente mayor en el grupo con criterios de SM (30% vs 14%).
13. La prevalencia de HTA fue mayor en los individuos con hiperinsulinemia (33% vs 23%).
14. En el SM, el criterio con mayor peso, según la correlación de Pearson, fue la cintura abdominal aumentada, seguida por triglicéridos elevados, TA elevada, glucemia elevada, y HDL bajo.
15. En la correlación de SM con las nuevas variables incorporadas en el presente estudio, las correlaciones de mayor peso fueron con insulina, PCRu, IMC, Apo-B y Homa.
16. En el análisis de la relación entre el perímetro de cintura abdominal con PCRu se evidenció una fuerte asociación positiva, 0,858 de la correlación de Pearson.

Desde la identificación de los factores de riesgo cardiovascular, el primer objetivo para emprender estrategias de prevención y tratamiento ha sido describir su prevalencia.

El presente estudio indica que, en esta región, como a nivel mundial, el SM es un verdadero problema de la salud, eje y causa de las mayores morbi mortalidad; la enfermedad vascular, tanto cerebral como cardíaca, su vínculo con la obesidad, las alteraciones glucídicas, la dislipidemia aterogénica y la HTA, hacen de este síndrome metabólico una entidad central en nuestra práctica clínica, tanto para la prevención, como también para tener una mirada integral sobre el individuo que padece algunos de sus componentes, intentando evitar el desarrollo de otras de sus múltiples patologías asociadas y de sus temidas complicaciones, como la diabetes, los ACV y los infartos cardíacos.

La ECV no sólo es un problema de salud importante por el número alarmante de muertes que provoca, sino también una carga económica mundial, debido a que es una causa importante de discapacidad y de pérdida de vida por mortalidad prematura.

En este contexto, se interpreta que la medición de Apo-B 100 en pacientes de riesgo cardiovascular aumentado, como claramente lo son quienes tienen criterios de SM, podría ser útil en función de proveer más información para categorizar la dislipidemia aterogénica y, en estos mismos pacientes, la medición de PCRu puede contribuir a categorizar a quienes tienen inflamación endotelial y, por ende, mayor riesgo de un evento vascular.

Asumiendo este trabajo como un estudio epidemiológico y entendiendo la epidemiología como una disciplina que estudia la enfermedad en poblaciones humanas, podemos decir que, en este trabajo, además de diagnósticos e interpretaciones fisiopatológicas, hubo logros sociales en esta intervención.

Logros sociales del trabajo de tesis:

- Se aportó a cada ciudadano la información sobre los factores de riesgo cardiovasculares que posee y si presenta o no el SM.
- Se conocieron los grupos de riesgo de la población en general, y así las autoridades sanitarias del pueblo pudieron tomar medidas concretas con la oportunidad del caso.
- Se tienen estadísticas regionales del SM.
- Se diagnosticaron casos de diabéticos, hipertensos y dislipidémicos que no se reconocían como tales; en dichos casos, se dio a cada individuo las sugerencias de las acciones a desarrollar.

BIBLIOGRAFÍA

Capítulo 4

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kylin E. Studien ubre das hypertonie-hyperglycemia-hyperurikamie syndrome. *Zentralblatt fur innere medizin* 1923; 44:105-127.
2. Vague J. La differenciation sexuelle, faucter determinante des formes de l'obesité. *Presse Medicale* 1947; 55:339-340.
3. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A: Associazione di hiperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto Diabetol Lat* 1967; 4:36-41.
4. Bjöntorp P. The Fat cell: a clinical view. *Recent Adv. in Obesity Research*. Londres: Newman, 1978.
5. Kissebach A, Evans DJ, Peiris A. Morphology and metabolism fat cells in females with gynoid or android obesity. En: Vague Ph (es). *Diabetes and Obesity*. Ámsterdam: Excerpta Medica. 1979.
6. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75:809-815.
7. Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5:364-371.
8. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of it'sparts? *Circulation*. 2003; 108:1546-1551.
9. Braunwald E. The Simon Dack lecture. *Cardiology: the past, the present, and the future*. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:2031-2041.
10. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355:675-687.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
 13. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring studies. *Diabetes*. 2003; 52:2160-2167.
 14. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinaro E, Iacone R. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15:780-786.
 15. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
 16. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (Disponibile en www.idf.org).
 17. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol In Adult(Adult Treatment Panel III).*JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 18. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
 19. 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; 107:391-397.
 20. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention, Study. *Circulation* 2003; 108:414-419.
 21. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens*. 2003; 16:952-958.
 22. Scuteri A, Najjar AS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *Am J Coll Cardiol*. 2004; 43:1388-1395.

23. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lespérance J. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *AmJCardiol.* 2004; 93:159-164.
24. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Ridker PM, Marder VJ, Rainwater DL. Metabolic syndrome best defines the multivariate distribution of blood variables in postinfarction patients. *Atherosclerosis* 2003; 171:351-358.
25. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA, for conference participants. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004; 109:551-556.
26. Grima A, Alegría E, Jover P. Prevalencia de los factores de riesgo clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52:910-918.
27. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesa M, Covas M, Aubo C, Elosua R. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52:707-715.
28. Luquez H, De Loredó L, Madoery R, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome Metabólico: Prevalencia en dos comunidades de la provincia de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34:80-95.
29. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003; 14:101-106.
30. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc).* 2003; 120:172-174.
31. Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:204-208.
32. Hernández A, Riera C, Martínez ML, Morillas C, Cubells P, Morales M. Síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. Resultados obtenidos con la utilización de diferentes criterios. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:889-893.

33. Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, Poned B, Portilla DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:507-508.
34. Reaven G. Síndrome X. Diez años después. *Drugs* 1999; 58 (suppl 1):19-20.
35. Shepherd P, Kahn B. Mechanisms of Disease: Glucose Transporters and Insulin action. Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus *New England Journal of Medicine* 1999; 341 (4):248-257.
36. Harrison DG. Endothelial dysfunction in the coronary microcirculation: a new clinical entity or an experimental finding? *J Clin Invest* 1993; 91:1-2.
37. Esper RJ, Vilariño JO. Tratamiento de la aterotrombosis y la disfunción endotelial. In: Esper RJ, editor. *Aterotrombosis en el tercer milenio*. Proas Science SA, Barcelona, Spain, 2004; pp.165-222.
38. Cohen RA. Dysfunction of the vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87 suppl V67-V76.
39. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-1784.
40. Chen N; Holmes M; Reaven G. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3485-3489.
41. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M. L-Arginine: rediscovery in progress. *Cardiology* 1998; 90:153-159.
42. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoine CM. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999; 100:820-825.
43. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-1935.
44. Hotta K, Funahashi T, Arita y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-1599.

45. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2:11.
46. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular wall. *Horm Metab res* 2000; 32:47-50.
47. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 1996; 28:419-426.
48. Tribe R. M; Poston L; Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator dysfunction? *Vasc Med* 1996; 1:195-206.
49. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:300-307.
50. Sobol, Watala C. The role of platelets in diabetes-related vascular complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50:1-16.
51. Michimata T, Murakami M, Iriuchijima T. Nitric oxide-dependent soluble guanylate cyclase activity is decreased in platelets from male NIDDM patients. *Life Sci* 1996; 59:1463-1471.
52. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:166-170.
53. Tschoepe D, Roesen P, Gries FA. Increase in the cytosolic concentration of calcium in platelets of diabetic type II. *Thromb Res* 1991; 62:421-428.
54. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 Suppl:26-31.
55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC-7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
56. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease, part I; prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335:765-774.

57. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
58. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-1822.
59. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003; 41:625-633.
60. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:2601-2610.
61. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:355-362.
62. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-1454.
63. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven, GM, Cooke JP. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of an asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylamino hydrolase. *Circulation* 2002; 106:987-992.
64. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001; 14:1395-1465.
65. Giacchetti G, Faloia F, Sardu C, Camilloni MA, Mariniello B, Gatti C, Garrapa GG, Guerrieri M, Mantero F. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24:(Suppl 2):S142-S143.
66. Grundy SM, Cleenan JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005; 112:2735-2752.

67. Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(Suppl):S108-115.
68. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human CRP and its complex with phospholipids. *Structure* 1999; 7:169-177.
69. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6):1774-1780.
70. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108(16):1930-1932.
71. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158(3):1039-1051.
72. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis: beyond a biomarker. An actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5):R1253-1256.
73. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103(21):2531-2534.
74. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106(8):913-919.
75. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(12):1439-1441.
76. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003; 108(14):1676-1678.

77. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107(3):398-404.
78. Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2003; 58(1):186-195.
79. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-126.
80. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
81. Jialal I, Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2003; 91(2):200-202.
82. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
83. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3):363-369.
84. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Atherosclerosis* 2003; 168(2):351-358.
85. Lerman J, Iglesias R. Enfoque integral del Síndrome Metabólico, segunda edición 2009; 8:96.
86. Campos H, Khoo C, Sacks FM. Diurnal and acute patterns of postprandial apolipoprotein B-48 in VLDL, IDL, and LDL from normolipidemic humans. *Atherosclerosis* 2005; 181(2):345-351.
87. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361(9359):777-780.
88. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997; 43(12):2364-2378.

89. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106(20):2526-2529.
90. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110(18):2824-2830.
91. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9298):2026-2033.
92. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (3):661-670.
93. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Nader Rifai, Meir J. Stampfer, Eric B. Rimm. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112(22):3375-3383.
94. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, Hague W, Keech A, Thompson P, White H, Shaw J, Tonkin A. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105 (10):1162-1169.
95. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendörfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101(5):477-484.
96. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117(23):3002-3009.

97. Altman Douglas G. (1997). *Practical Statistics for Medical Research*, Chapman & Hall. London, 1997.
98. Mac Auley K, Williams S: Diagnosis of insulin-resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24:460-464.
99. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-827.
100. Lerman J, Iglesias R. *Enfoque integral del Síndrome Metabólico*, segunda edición 2009; prólogo.
101. Serrano Ríos M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:768-771.
102. W. Ricart y J. M. Fernández-Real, La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(8):381-390.
103. Fernández-Real J M, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia.* 1999; 42:1367-1374.
104. Fernández-Real J M, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *EndocrRev.*2003; 24:278-301.
105. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444:860-867.
106. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: An evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.*2005; 24:16-31.
107. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19:10-16.
108. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes as sociated with obesity. *Nature.* 2006; 444:1022-1023.
109. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A., Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS.* 2004; 101:15718-15723.
110. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.*2006; 444:1027-1031.
111. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449:804-810.

112. Freed DLJ. Lectins in food: Their importance in health and disease. *J Nutr Med.* 1991; 2:45-65.
113. Davis HR, Glagov S. Lectin binding to distinguish cell types in fixed atherosclerotic arteries. *Atherosclerosis.* 1986; 61:193-203.
114. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the global Epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 894. Geneva: World Health Organization. 2000.
115. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3:e442.
116. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444-2449.
117. Adrian J. Cameron, Jonathan E. Shaw, Paul Z. Zimmet. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004; 33:351-375.
118. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287:356-359.
119. Luquez Hugo Armando, Síndrome Metabólico, una actualización. Libro editado por Laboratorio Elea. Capítulo 7, pag.113-114.
120. Grundy S. Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 109:551-556.
121. Márquez López Mato A, Beretta Pablo, Corrales Alejo, Dillon Carol, Oстера Delia, Oyhamburu. Psiconeuroinmunoendocrinología del envejecimiento. En *Psiconeuroinmunoendocrinología*, Scien Editorial. 2008; 171-172.
122. Márquez López Mato A, Beretta Pablo, Corrales Alejo, Dillon Carol, Oстера Delia, Oyhamburu. *Psiconeuroinmunoendocrinología*, Scien Editorial. 2008; capítulo 14:172-173.
123. Márquez López Mato A, Beretta Pablo, Corrales Alejo, Dillon Carol, Oстера Delia, Oyhamburu. *Psiconeuroinmunoendocrinología*, Scien Editorial. 2008; capítulo 14:174-175.
124. Luquez Hugo Armando, Síndrome Metabólico, una actualización. Libro editado por Laboratorio Elea. Capítulo 4, página 57.

125. Márquez López Mato A, Beretta Pablo, Corrales Alejo, Dillon Carol, Oстера Delia, Oyhamburu. *Psiconeuroinmunoendocrinología*, Scien Editorial. 2008; capítulo 16:201-203.
126. Reaven G. M., Lithell H. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin-Resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334:374-381.
127. Björntorp P. The Metabolic Syndrome. En : Medeiros Neto G, Halpern A, Bouchard C, Libbey J, Eds. *Progress in Obesity Research*, 2003; 1015-1017.
128. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diab Met Res Rev*. 1999; 15:427-441.
129. Chrousos GP, Gold PW. The concept of stress systems disorders. *JAMA*. 1992; 267:1244-1252.
130. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Ob*. 1996; 20:291-302.
131. De Godoy Matos A, et al. Adrenal gland and visceral fat. 9th Int Cong Obes. *Int J Ob*. 2002; 26 (suppl 1):S230.
132. Duclos M, Corcuff JB, Etcheverry N, Rashedi M, Tabarin A, Roger P. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:465-471.
133. Pasquali R, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. En: Medeiros Neto G, Halpern A, Bouchard C, Libbey J, Eds. *Progress in Obesity Research*. 2003; 797-800.
134. Seckl J, et al. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Progress in Hormone Research*. 2004; 59:359-393.
135. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-2752.
136. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50:1714-1719.

137. Neary NM, Small CJ, Bloom SR. Gut and Mind. *Gut*. 2003; 52:918-921.
138. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003; 349(19):941-948.
139. Blundell JE, Goodson S, Halford JCG. Regulation of appetite: role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 (suppl 1):S29-S34.
140. Forbes S, Bui S, Robinson BR, Hochgeschwender U, Brennan MB. Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:4233-4237.
141. Björntorp P. Regional Obesity. En: Björntorp P, Brodoff BN, eds. *Obesity*. Lippincot Co. 1992.
142. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman MB. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091):87-91.
143. 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(6505):425-432.
144. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cADN cloning and expression of a novel adipose specific collangen-like factor, ap M1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221:286-289.
145. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409(6818):307-312.
146. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708):426-430.

147. Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J Biol Chem*. 2003; 278:46654-46660.
148. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005; 436(7049):356-362.
149. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006; Mar, 52(3):405-413.
150. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 Suppl 7:s52-4.
151. Despres JP, Moorjani, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of fatty acid, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990; 10:497-511.
152. Foley J. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of NIDDM. *Diabetes Care*. 1992; 15:773-782.
153. Bergman RN, Mittelman S, et al. Role of adipose tissue in whole-body glucose homeostasis. *Obesity Research*. 1999; 7 (suppl 1) I 46:11S.
154. Mittelman SD, Y Fu Y, Rebrin K, Steil G, Bergman R N. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Inv*. 1997; 100:3121-3130.
155. Despres JP, S Moorjani, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of fatty acid, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990; 10:497-511.
156. Lempiainen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease in elderly non diabetic men. *Circulation*. 1999; 100:123-128.
157. Björntorp P, et al. Insulin secretion in relation to adipose tissue in men. *Diabetes*. 1971; 20:65-70.
158. Kelley D, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrin & Metabol*. 2000; 278:E941-E948.

159. Braguinsky J. Síndrome Metabólico ¿enfermedad metabólica? ACINDES. 2006; pag. 18.
160. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlargend subcutaneous abdominal adipocyte size but not obesity itself predicts type independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000; 43:1498-1506.
161. Bjöntorp P, Adipose tissue in obesity (Willendorf Lecture). En: Hirsch J & Van Italli, eds. *Recent Adv in Ob Research*. Londres: J Libbey. 1983.
162. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Nutr*. 1994; 59:955-959.
163. Pittenger G, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage Potencial of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284:143-147.
164. Heilbronn L, Smith, S R, Ravussin, E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J OB*. 2004; 28:S12-S21.
165. Anand A, Chada K. In vivo modulation of Hmgic reduces obesity. *Nat Genet* 2000; 24 (4):377-380.
166. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice. *J Clin Invest*. 2000; 105(3):271-278.
167. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazari Y, Kadowari t. Troglitazone increases the number of small adipocytes wiyhout the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. 1998; 101(6):1354-1361.
168. Danforth E Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet*. 2000; 26(1):13.
169. Colhoun HM. The big picture on obesity and insulin resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:944-945.
170. Assimacopoulos-Jannet F. Fat storage in pancreas and in insulin sensitive tissues in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Int J Ob*. 2004; 28(suppl 4):S53-S57.

171. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin, T, Reaven, G. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:937-943.
172. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBob, B, Enoksson, S, Ma Y. Z, Savoye, M. Rothman D. L, Shulman, GI, Caprio, S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by H1 nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin insensitivity, total body fat and central adiposity. *Diabetes.* 2002; 51:1022-1027.
173. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5:545-549.
174. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:7-18.
175. Serrano Ríos M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:768-771.
176. DeFronzo RA. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237:E214-23.
177. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF, Laws A, D'Agostino RB J. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Ann Epidemiol.* 1998; 8:358-369.
178. Mills R, Bhatt DL. The yin and yang of arterial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:50-52.
179. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *JAMA.* 2008; 300 (11):1343-1345.
180. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary Heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 351:2599-2610.
181. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2003; 347:1557-1565.
182. Pannacciuli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and

- insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:1416-1420.
183. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102:42-47.
184. Frohlich, M; Imhof, A; Berg, G, Hutchinson, W L; Pepys, M B; Boeing, H; Muche, R; Brenner, H; Koenig, W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care*. 2000; 23:1835-1839.
185. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110:380-385.
186. Mora S, Musunuru K, Blumenthal RS. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines. *Clinical Chemistry*. 2009; 55:219-228.
187. Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY, Gluckman TJ, Lange RA, Topol EJ, Willerson JT, Desai MY, Davidson MH, Mora S. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5:621-635.
188. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman NJ. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med*. 2006; 259:247-258.
189. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Harnnon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoprotein A-1 and B: IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. *Clin Chem*. 1994; 40:586-592.
190. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R (the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias): Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ*. 2003; 169:921-924.
191. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk:

- Consensus Conference Report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1512-1524.
192. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small lowdensity lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006; 113:20-29.
193. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy –a review of the evidence. *J InternMed*. 2006; 259:493-519.
194. Brown G, Alberts JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323:1289-1298.
195. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1996; 94:273-278.
196. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Després J-P, Lamarche B. Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol*. 2006; 97:997-1001.
197. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358:2026-2033.
198. Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2003; 108:2312-2316.
199. Davidson MH. Apolipoprotein Measurements: Is More Widespread Use Clinically Indicated? *Clin Cardiol*. 2009; 32:482-486.
200. Mattsson N, Magnussen CG, Ronnema T, Mallat Z, Benessiano J, Julia A. Metabolic Syndrome and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: Roles of Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I, C-Reactive Protein, and Secretory

- Phospholipase A2: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1861-1866.
201. Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:293-299.
202. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1323-1328.