

EL SÍNDROME METABÓLICO EN LA CLÍNICA ACTUAL

Metabolic syndrome in current clinic

Dr. Alfredo Arredondo Bruce;^I Dra. Jacqueline Amores Carraté^{II}

- I. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar del ISCM.-C. Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camagüey. Cuba. alfredoab@finlay.cmw.sld.cu

 - II. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesora Instructor del ISCM-C.
-

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el síndrome metabólico, el cual ha sido considerado como un gran factor desde su descripción como síndrome X en 1988, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina, y actualmente como síndrome metabólico, el cual es reconocido clínicamente por la obesidad abdominal, triglicéridos elevados, dislipidemia aterogénica (bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-C), tensión arterial elevada, glucosa elevada, y/o resistencia a la insulina. Este síndrome también se caracteriza por un estado protrombótico, e inflamatorio, afecta aproximadamente al 24 % de la población adulta de los Estados Unidos, de

acuerdo a los criterios del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), cerca de 47 millones de personas lo padecen. La patogénesis está dada por un complejo de acciones mutuamente interactiva, entre obesidad y resistencia a la insulina se cuenta desde hace tiempo en la patogenia del síndrome metabólico, la patofisiología incluye: resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, son también frecuentes partículas propensas a la oxidación como los quilomicrones de ayuno y postprandial y partículas de LDL glicolizadas, la hipertensión, el estado proinflamatorio, con un aumento de la fase aguda de reactante (proteína C reactiva PCR) y estado protrombótico, con incremento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y fibrinógeno.

DeCS: TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/metabolismo;
ENFERMEDADES METABÓLICAS; ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES/metabolismo

ABSTRACT

A bibliographical revision about the metabolic syndrome is performed which is been considered a great factor since its description as X Syndrome in 1988, also known as insulin resistance syndrome, and nowadays as metabolic syndrome which is clinically recognized by abdominal obesity, elevated triglycerides, atherogenetic dyslipidemy, (low levels of lipoproteins of elevated density - cholesterol (HDL-C) high blood pressure, high glucose levels, and/or insulin resistance. This syndrome also is characterized by a prothrombotic and inflammatory state, affects approximately to the 24% of the adult population in the United States; according to the criteria of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), near 47 million people have this syndrome. The pathogenesis is given by a complex of mutually interactive actions, between obesity and insulin resistance is presented since along time ago in the pathogeny of the metabolic syndrome, the pathophysiology includes: insulin resistance, atherogenetic dyslipidemy, are also frequent prone particles to the oxidation as the chylomicrons of fast and postprandial and glycolysied

LDL particles, hypertension, proinflammatory state, with an increase of the reactant acute phase (C-reactive protein CRP); and prothrombotic state, with an increase of the inhibitor activator of the plasminogen (PAI-1) and fibrinogen.

DeCS: CEREBROVASCULAR DISORDERS/metabolism; METABOLIC DISEASES; CARDIOVASCULAR DISEASES/metabolism

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico, ha emergido como un reto clínico, se considera como un factor de riesgo cardiovascular múltiple, cada componente de este grupo de anormalidades es por derecho un factor de riesgo. Introducido como Síndrome X por Reaven¹ en 1988, también llamado síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico es reconocido clínicamente por la obesidad abdominal, triglicéridos elevados, dislipidemia aterogénica (bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-C)--tensión arterial elevada, glucosa elevada, y/o resistencia a la insulina). Este síndrome también está caracterizado por un estado protrombótico e inflamatorio.

Los individuos con incremento del peso presentan dos componentes fundamentales del síndrome metabólico: obesidad e insulina resistencia.²⁻⁴ Así la alta prevalencia del mismo es atribuida al alarmante incremento de la obesidad en el mundo actual⁵⁻⁸ y entre ciertos grupo demográficos en USA,⁹⁻¹⁵ especialmente en adolescentes, tercera edad, blancos y negros o mujeres de origen hispánico.

El objetivo de los expertos es considerar los datos epidemiológicos de este síndrome y sus componentes como riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2, revisando el complejo de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, inflamación y trombosis en la patogenia del síndrome metabólico; por consenso de diagnóstico clínico y opciones terapéuticas de la dislipidemia aterogénica asociada a este síndrome.

Epidemiología

El síndrome metabólico afecta aproximadamente al 24 % de la población adulta de los Estados Unidos; de acuerdo a los criterios del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), cerca de 47 millones de personas tienen este síndrome,¹⁶ incluyendo el 44 % de personas \geq 50-años de edad.¹⁷ El Síndrome metabólico se presenta en el 10 % de mujeres y 15 % de hombres con tolerancia a la glucosa normal, 42 y 64 % respectivamente en la intolerancia a la glucosa en ayuna, y 78 y 84 % de los que padecen diabetes tipo 2.¹⁸ Muchos pacientes (>80 %) con diabetes tipo 2 tienen un síndrome metabólico, pero el contrario no es necesariamente cierto.

Las consultas por dolencias relacionadas a la obesidad rozan el 90 % entre los años 1988 a 1995.¹⁹ La alta prevalencia del síndrome metabólico en USA, aprieta por ambos lados de la vida, a través de un aumento de la obesidad en los adultos jóvenes y en otros por la reducción de la masa muscular y el aumento de la grasa (obesidad sarcopénica) en personas ancianas.

Dada la facilidad de comidas rápidas en la sociedad moderna y los factores ambientales son citados como causas de la epidemia de obesidad en la sociedad americana, aunque los segundos no juegan igual rol en todas las razas y grupos étnicos. Las poblaciones genéticamente susceptibles a los factores ambientales son entre otras, sur de Asia (grupos hindúes), sudeste asiático (japonés, polinesio), afroamericano (particularmente mujeres), mejicanos y nativos americanos (tribus pima).

El síndrome metabólico (sin diabetes tipo 2) aumenta significativamente el riesgo de enfermedad coronaria (CHD). Recientes análisis del Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) y de la Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) muestran que el control placebo con síndrome metabólico (sin diabetes tipo 2) fue más riesgoso en ~ 1.5 veces para los eventos coronarios que el grupo sin síndrome metabólico.²⁰ El riesgo aumenta cuando se desarrolla la diabetes tipo 2, es notable el mayor riesgo para eventos coronarios alrededor de un 20 % en 10 años, se

recomienda comenzar con el tratamiento para reducir las lipoproteínas de baja densidad a niveles inferiores a 100 mg/dl o inferiores.²⁰

Dentro del NHANES III participaron pacientes con 50 años o más,¹⁷ la prevalencia a esta edad de ECA (enfermedad coronaria aguda) fue mayor en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (19.2 %) seguidos por pacientes con síndrome metabólico sin diabetes tipo 2, (13.9 %). Notablemente la prevalencia de ECA no fue mayor en pacientes con diabetes tipo 2 sin síndrome metabólico, que en pacientes sin diabetes tipo 2 y sin síndrome metabólico.¹⁷

El aumento del riesgo de ECA y/o causa de muerte ha sido demostrado en otras poblaciones prediabéticas incluyendo mujeres americanas en el Nurses' Health Study 21 y población escandinava adulta.²²

A pesar del incremento de enfermedad cardiovascular asociada con el síndrome metabólico, estudios prospectivos de cuatro años de IMA, en hombres entre 40 a 65 años en Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) hubo un aumento de 2.5 veces en presencia de diabetes tipo 2 o hipertensión, 8 veces en presencia de ambos factores y 19 en presencia de ambos factores más perfil lipídico anormal.^{18,23}

Patogénesis

Complejo con acción mutuamente interactiva, entre obesidad y resistencia a la insulina se cuenta desde hace tiempo en la patogenia del síndrome metabólico, la patofisiología incluye: resistencia a la insulina, puede estar en relación a ECA.^{24,25}

Dislipidemia aterogénica, principalmente manifestada por baja HDL-C, junto a un aumento de triglicéridos y de pequeñas, densas partículas de LDL (sdLDL)-son también frecuentes partículas propensas a la oxidación como los quilomicrones de ayuno y postprandial y partículas de LDL glicolizadas.²⁶

La hipertensión ocurre frecuentemente en personas con resistencia a la insulina, estado proinflamatorio, con un aumento de la fase aguda de reactante (proteína C reactiva PCR); y estado protrombótico, con incremento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y fibrinógeno.

Los estados protrombóticos y proinflamatorios del síndrome metabólico derivan de la actividad secretora del tejido adiposo, particularmente de la grasa visceral e intraabdominal. A diferencia de los antiguos conceptos de que grasa es un tejido inerte, los adipositos cada día se reconocen más como entidades secretoras, las citocinas y otras inflamatorias moléculas marcadoras o señaladotas secretadas por los adipositos-llamadas adipokinas- incluyen, leptina, factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleukina⁶, resistina, y adiponectin. Los niveles de adiponectin están inversamente relacionadas con los niveles de insulina en plasma en ayuna, y niveles de glucosa.²⁷ La pérdida de peso por individuos obesos están asociados a un incremento de los niveles de adiponectina.

La grasas visceral exhibe una acelerada actividad lipolítica, aumenta la secesión de ácidos grasos libres (AGL)-también conocidos como ácidos grasos no eterificados que pueden afectar negativamente la acción de la insulina y el depósito de glucosa en varios tejidos.²⁸⁻³² Este aumento de los niveles circulantes de AGL pueden desarrollar reservorios de triglicéridos en músculo e hígado, deprimiendo la acción de la insulina y aumentando la salida de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado.^{18,33} Así la disminución de grasa visceral y reducción de los niveles de AGL siguiendo dietas y la pérdida de peso están asociados con un aumento de la sensibilidad a la insulina.^{34,35}

La diferencia de distribución de la grasa en hombres y mujeres ayudan a explicar por qué la obesidad es más aterogénica en hombres que en mujeres en el estudio postmorten Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY).³⁶ La distribución de adiposidad abdominal (forma de manzana) se ve más frecuente en hombres y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, que en la glúteo femoral (forma de pera) vista en mujeres.³⁷ La adiposidad

abdominal se mide por la circunferencia de la cintura por el ombligo o por el radio cintura/cadera (WHR): circunferencia por el ombligo dividida por la de las caderas en su mayor radio.

Los estados proinflamatorios y protrombóticos resultan de la obesidad incrementando el riesgo de eventos coronarios. La PCR es la reacción más importante de la fase aguda, considerada como un índice de inflamación y asociado con riesgo cardiovascular, particularmente coronaria, en la población no diabética en el estudio Insulin Resistance Atherosclerosis,³⁸ los niveles de PCR varían directamente como función del número de anormalidades metabólicas.

La PCR esta asociada con el síndrome coronario agudo a través de su acción de desestabilizar y romper la placa aterosclerótica,³⁹⁻⁴¹ la secreción de PAI-1 está aumentada en el exceso de tejido adiposo abdominal ⁴²⁻⁴⁴ tendiendo a incrementar las consecuencias trombóticas de la ruptura de la placa. En un estudio en mujeres obesas, la grasa visceral y el PAI-1 fueron significativamente mas altos en pacientes con diabetes tipo 2 (v/s sin diabetes tipo 2), y masa visceral de grasa fueron correlacionadas independientemente con el aumento de la actividad de PAI-1 (disminución de fibrinolisis).⁴⁴

Diagnóstico

El reporte actual realizado por el National Heart, Lung, and Blood Institute donde la definición del síndrome metabólico resume los criterios diagnósticos dados por el Adult Treatment Panel (ATP) III, World Health Organization (WHO), y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).³⁷

ATP III (45)

En el 2001, el National Cholesterol Education Program (NCEP) introdujo el concepto de síndrome metabólico dentro de las guías para mejorar la reducción de riesgo cardiovascular, al alcanzar la disminución del LDL-C.⁴⁵ A diferencia de la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico en ausencia de diabetes tipo 2 no estuvo acorde con el riesgo equivalente (alto riesgo) necesitando un

tratamiento agresivo contra el LDL -C para obtener el objetivo de < 100 mg/dL. De acuerdo a las ecuaciones del estudio Framingham, muchos hombres con diabetes tipo 2 exceden los criterios del ATP III de 10 años de riesgo coronario absoluto de un 20 %, pero muchos hombres con síndrome metabólico solo se considera un riesgo intermedio de 10 años entre el 10 al 20 %.⁴⁵ Muchas mujeres con síndrome metabólico se mantienen a un bajo riesgo, pero con la edad aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria. De acuerdo al estudio Framingham la terapia para disminuir el colesterol, y así la enfermedad coronaria, está basada en la combinación de cinco medidas: hábito de fumar, tensión arterial, edad, colesterol total, y HDL-C. No HL-C (colesterol total menos HDL-C) que es un tratamiento secundario si no se alcanza disminuir la LDL-C en pacientes con triglicéridos elevados.

El síndrome metabólico se identifica por diferentes pero coincidentes factores de riesgo: circunferencia de la cintura, nivel de triglicéridos, HDL-C, tensión arterial, y glucosa. El rango de adiposidad abdominal como primer factor de riesgo refleja su prioridad como contribuyente a la patogénesis del síndrome metabólico. Aún con un modesto aumento de la cintura < 40 pulgadas en el hombre (< 35 pulgadas en mujeres), puede asociarse con el desarrollo de múltiples factores de riesgo, particularmente en grupos raciales o étnicos que están predispuestos genéticamente a la resistencia a la insulina (Asia del Sur). De acuerdo al ATP III, no es necesario demostrar la resistencia a la insulina, para diagnosticar el síndrome metabólico el aumento de la glucosa en ayunas en sangre es suficiente (Tabla 1).

Tabla 1. ATP III Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

| Factor de riesgo | Medidas |
|---------------------------|--|
| Obesidad abdominal | |
| Hombres | Circunferencia de cintura. \geq 40 pulgadas. |
| Mujeres | Circunferencia de cintura. \geq 35 pulgadas. |
| Triglicéridos elevados | \geq 150 mg/dL |
| Bajo HDL colesterol | |
| Hombres | < 40 mg /dL |
| Mujeres | < 50 mg/dL |
| T.A elevada | \geq 130 / \geq 85 mm Hg |
| Glucosa en ayunas elevada | \geq 110 mg/dL |

Las guías de la OMS difieren del ATP III principalmente en que requiere la presencia de resistencia a la insulina para hacer el diagnóstico del síndrome metabólico.

Los criterios diagnósticos de la OMS del síndrome incluyen³⁷:

- La resistencia al insulina se identifica por uno de los siguientes:
 - Diabetes tipo 2.
 - Intolerancia a la glucosa en ayunas.
 - Intolerancia la glucosa.
 - Respuesta de glucosa por debajo de los niveles de la población estudiada bajo hiperinsulinemia, condiciones euglicémicas (en pacientes con niveles de glicemia en ayunas < 110 mg/dL)

- · Más dos de los siguientes:
 - Tratamiento antihipertensivo y /o tensión sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 90 mm Hg
 - Triglicéridos en plasma \geq 150 mg/dL;

 - HDL colesterol < 35 mg/dL en hombres o < 39 mg/dL en mujeres ;
 - Índice de masa corporal > 30 kg/m² o radio cintura/cadera * > 0.9 en hombres o > 0.85 en mujeres.
 - Radio de excreción urinaria de albúmina \geq 20 mcg/min o radio de albúmina/creatinina \geq 30 mg/g

* Circunferencia de caderas al nivel del ombligo dividido entre el de las caderas en su punto mayor.

La demostración de la resistencia a la insulina en pacientes sin diabetes tipo 2 generalmente necesita una prueba de tolerancia a la glucosa o pruebas de

hiperinsulinemia/euglicemia, pruebas muy costosas e inconvenientes en la práctica clínica.

La OMS además usa otras pruebas de presiones sanguíneas y HDL-C de la ATP III, incluyendo sobrepeso (índice de masa corporal) $> 30 \text{ kg/m}^2$ y adiposidad central radio cintura /cadera > 0.9 en hombres y 0.85 en mujeres, identificando la proteinuria como factor de riesgo.

AACE (American College of Endocrinology) 10

La combinación del ATP III y las guías de la OMS, las guías de AACE no especifican el número de factores de riesgo necesarios para completar la definición del síndrome metabólico, pero se prefiere el juicio clínico individual,

Tratamiento

El consenso del panel incluye la terapéutica multidisciplinaria de cambios del estilo de vida como primera línea del tratamiento del síndrome metabólico según ATP III, incrementar la actividad física (~ 30 minutos de caminar rápido diario) ya que el 70 % de los americanos son sedentarios; reducción de la ingesta energética, baja grasa, bajo colesterol, dieta de alto complejo de carbohidratos (CHO), posibilidad de la sustitución de grasas insaturadas isocalóricas por CHO⁴⁷ para la pérdida de peso en pacientes obesos, y la incorporación al ejercicio físico, manejo del stress, y manejo grupal de la pérdida de peso a largo plazo.⁴⁵

Farmacoterapia

En los pacientes con síndrome metabólico a los que se les indican cambios de su estilo de vida, pero aún persisten las manifestaciones de alto riesgo, es importante controlar estos riesgos particulares con drogas. Así la hipertensión requiere drogas hipotensoras, y la presencia de diabetes también usará drogas hipoglicemiantes. El riesgo de ECA en 10 años, como determinó el índice de riesgo de Framingham, el cual es $\geq 10\%$, la aspirina en bajas dosis para

prevenir el síndrome coronario la cual se indica a menos que existan complicaciones. Finalmente las consideraciones deben dirigirse a administrar drogas hipolipemiantes en pacientes con colesterol elevado o con dislipidemia aterogénica (triglicéridos altos y bajo HDL-C).

Consideraciones mecánicas

Los inhibidores de la reductasa son las más potentes drogas par disminuir las LDL-C , ellas actúan inhibiendo la síntesis de colesterol en el hígado, la terapia con estatinas solas o unidas con regímenes que incluyen los fibratos (preferiblemente fenofibrato) y niacina pueden también disminuir los niveles de PCR, fibrinógeno y otros indicadores pro inflamatorios y protrombóticos.⁴⁸⁻⁵¹

El principal efecto hipotrigliceridemiante de los fibratos es atribuido a su habilidad de aumentar el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos y reducir la salida de de VLDL.⁵² Los fibratos aumentan el HDL y disminuyen los triglicéridos activando el alfa-PPAR, alterando la regulación de la expresión genética de las apoA y reduciendo la expresión genética de las apoC-III, PAI-1, y fibrinógeno, los fibratos también aumentan la expresión genética de la lipoproteína de lipasa, dejando indefensas la sdLDLD tanto las grandes, así como las partículas menos densas (aterogénicas).

Los derivados del ácido fibríco también estimulan la entrada de AGL, su conversión en esteres de colesterol, y su catabolismo por vía de la beta oxidación, estos efectos están mediados por la unión de los fibratos a los receptores del alfa PPAR en el hígado. El Bezafibrato, conocido como pan agonista del PPAR53 es evidentemente una débil unión a los receptores del gamma PPRA en los adipositos los cuales son potentes sensibilizantes a la insulina (Tiazolidinediones. TZDs); unión a glitazones; la actividad de este receptor puede explicar en parte los efectos beneficiosos del bezafibrato en la regulación de la glicemia y el índice de masa BMI.⁵³ Por otra parte la terapia de benofiftrato no se une a los gamma-PPAR y así no mejora la tolerancia a la

glucosa o el recambio de los AGL o su concentración.⁵⁴ La Niacina reduce los AGL movilizándolos de los adipositos y reduciendo la salida de VLDL del hígado.

Resultados de la investigaciones clínicas

Estatinas: hay una serie de investigaciones clínicas con estatinas que documentan los beneficios de la disminución del LDL-C en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con alto o moderado riesgo.^{55,56} La droga aprobada recientemente es la Rosuvastatin, en cinco estudios multicéntricos que utilizaron 589 pacientes, con dosis bajas de rosubastatin (10 mg) por 12 semanas mejoraron significativamente el perfil lipídico . Rosuvastatin disminuye el radio las LDL-C y el no HDL-C/HDL-C en un 47 %, no HDL-C en un 43 % y los triglicéridos en un 23 % aumentando el HDL-C en un 10 %.⁵⁶ Las bajas dosis de Rosuvastatin también aumentaron las apo A y disminuyeron las apo B, estos beneficios lipiditos fueron similares en 194 pacientes (33 %) con síndrome metabolito,⁵³ de acuerdo a la definición de ATP III modificada, comparado con 382 pacientes sin síndrome metabólico. En un total del 55 % de los pacientes con niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dL obtuvieron los resultados esperados en sus no HDL-C con el tratamiento de Rosuvastatin a 10mg.

Un subanálisis de 212 (26.2 %) de pacientes con síndrome metabólico (por la definición de ATP III modificada)⁵⁴ mostraron que el tratamiento con atorvastatin 80mg por 36 semanas disminuyen el radio LDL -C en 50 %, el no HDL -C en 47 %, triglicéridos en 32 % y el colesterol total /radio HDL -C en un 40 %. Por comparación sin Simvastatin 80mg disminuye esos parámetros en 49, 45, 27, y 42 %, respectivamente. Como ha sido observado en otras investigaciones clínicas, Simvastatin 80mg, eleva el HDL-C, hasta el 9 %, más que el Atorvastin 80mg, que la eleva hasta le 3 %. Siguiendo el tratamiento con otros agentes ~48 % de los pacientes con síndrome metabólico no cubren los criterios.

Fibratos: series de investigaciones clínicas han mostrado que los fibratos reducen el riesgo de EA.⁵⁷ Un estudio del Veterans Affairs HDL Infarction Trial (VA-HIT), mostró que el Gemfibrozil reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo, particularmente en aquellos con diabetes e insulina resistencia.

En un apretado análisis controlado contra placebo en Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) en pacientes con ECA que se reporta recientemente por un grupo israelí,⁵³ refiere que de un total de 303 pacientes no diabéticos con historia de CHD e intolerancia a la (glicemia en ayunas = 110-125 mg/dL), pero sin diabetes tipo 2 recibieron Bezafibrato 400mg (n = 156), y placebo (n = 147) diario monitorizado por seis años, el mismo disminuyó significativamente todas las causas de mortalidad cardiaca solamente en pacientes con triglicéridos menor o igual de 200 mg/dl, dentro del subgrupo con intolerancia a la glucosa, 42 % de pacientes con Bezofibrato desarrollaron diabetes tipo 2 comparado con el 54 % del grupo control (P = .04). El tratamiento con Bezafibrato retardó también significativamente la aparición de diabetes tipo 2 (P = .004); con un promedio ~10 meses. El tratamiento con fibratos aumentó la HDL-C en 16 % y disminuyó los triglicéridos en 24 %.

Notablemente los pacientes que reciben Bezafibrato disminuyen considerablemente los valores de glucosa en ayuna e índice de masa corporal comparados con los que reciben placebo.⁵³ La mejoría en la regulación de la glucosa y el IMC puede ser atribuible a los efectos del Bezafibrato en los receptores del adiposito PPAR -gamma, los cuales mejoran la sensibilidad a la acción de la insulina (TZDs; glitazonas) y también las ligandinas. Un potencial fallo de los fibratos es el aumento del LDL -C en algunos pacientes.⁵⁸

Combinación de estatinas y fibratos: en un reciente estudio fase 3 randomizado, y cruzado,⁵⁹ 20 pacientes con síndrome metabólico por la definición de ATPIII e hiperlipidemia combinada (LDL-C >160 mg/dl y triglicéridos 200 - 800 MG/DL) fueron tratados diariamente con placebo, Simvastatin 10mg o Sinvastatin 10mg plus fenofibrato 200mg. Cada uno de estos tratamientos duró tres meses y arrojaron los siguientes resultados:

Simvastatin disminuyó los triglicéridos en un 23 %, el colesterol total en 27 %, no HDL -C en 30 %, apoB EN 31%, VLDL plus lipoproteínas de intermedia densidad del colesterol (IDL-C) en 36 %, VLDL -C plus IDL apoB en 20 % y la suma de las partículas de sdLDL en 9 %, aumentando el HDL -C en 6 %;

La adición de fenofibrato potenció significativamente los efectos del Simvastatin sobre el HDL-C, aumentando los parámetros en 16 % v/s Simvastatin solo, con una disminución significativa de VLDL plus IDL -C en 36 % y VLDL plus IDL apoB en 34 % v/s las monoterapia de Simvastatin.

Niacina: La niacina sola o en combinación con estatinas, se ha empleado en un gran número de estudios en pacientes con diabetes tipo 2. En general la niacina aumenta los niveles de HDL-C de 15 a 35 % comparada con otras monoterapias a dosis de 3g.

Las altas dosis de niacina empeoraron el resultado de la glicemia, así que bajas dosis \leq 2 g por día se considera prudente.⁶⁰ Dosis fijas combinadas de niacina de larga acción con Lovastatin se comercializa actualmente.

Debido a que los fibratos (particularmente gemfibrozil) y la niacina pueden aumentar el riesgo de la miopatía por estatinas, se necesita pesar cuidadosamente los beneficios del tratamiento combinado contra los riesgos. La aparición de diferentes miopatías en algunas estatinas o fibratos aun es área de debate, la administración concomitante de fenofibrato más Rosubastatin no aumenta la exposición sistémica de ninguno de los dos agentes, lo cual fue reportado por un estudio de Garg y Grundy⁶⁰, y el régimen fue bien tolerado. La monitorización del músculo y las enzimas hepáticas, particularmente durante los primeros meses del uso de estatinas solas o en combinación es obligatorio.⁶¹

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico ha emergido como un problema creciente y un gran reto clínico, tratamientos multidisciplinarios combinando terapéuticas con cambios del estilo de vida plus medicamentos que actúen sobre los lípidos son recomendados para prevenir el desarrollo de CHD y/o diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. Futuros estudios controlados y randomizados en gran número de pacientes deben evaluar los beneficios comparativos de las diferentes terapéuticas y sus resultados finales (mortalidad, eventos cardiovasculares, y aparición de la diabetes tipo 2), así como sus resultados a corto plazo como son control de la diabetes, niveles de lípidos, y marcadores inflamatorios o trombóticos circulantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Al Lawati JA, Jousilahti PJ. Prevalence and 10-year secular trend of obesity in Oman. *Saudi Med J* 2004;25:346-51.
3. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: are we meeting the challenge?. *Eur Heart J* 2004;25:121-8.
4. Gutierrez Fisac JL. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004;12:710-15.
5. Matsushita Y. Trends in childhood obesity in Japan over the last 25 years from the national nutrition survey. *Obes Res* 2004;12:205-14.
6. Yoshinaga M. Rapid increase in the prevalence of obesity in elementary school children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:494-99.
7. Sosca V. Nuclear receptors PPAR α . *Vnitr Lek* 2006;52(6):628-31.
8. Rami B, Schober E, Kirchengast S. Prevalence of overweight and obesity in male adolescents in Austria between 1985 and 2000. A population based study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:67-72.
9. Rio Navarro BE, Velazquez Monroy O, Sanchez Castillo CP. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res* 2004;12:215-23.

10. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome?. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:267-82.
11. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
12. Roberts A, King J, Greenway F. Class III obesity continues to rise in African-American women. *Obes Surg* 2004;14:533-35.
13. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2590-94.
14. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
15. Kennedy RL, Chokkalingham K, Srinivasan R. Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:3-9.
16. Cabale Vilariño MB, Sanchez Serrano M, Flores Sanchez A. Prevalencia del síndrome metabólico en dislipidémicos. *Rec Cubana Med* 2006;45(3):2.
17. 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;287:356-59.
18. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-14.
19. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:121-8.
20. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 1998;6:97-106.
21. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.

22. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
23. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
24. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24.
25. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-67.
26. Jastrzebska M, Przybycien K, Chelstowski K. Increased levels of factor VII, fibrinogen and activity of plasminogen activator inhibitor during postprandial triglyceridemia in patients with ischemic heart disease confirmed by angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:33-40.
27. Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S548-S559.
28. 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;20:1595-99.
29. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002;51:755-61.
30. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999;48:1270-74.
31. Dresner A, Laurent D, Marcucci M. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103:253-9.
32. Boden G, Chen X, Rosner J, Barton M. Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 1995;44:1239-42.

33. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1261-68.
34. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
35. Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:977-82.
36. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115:24S-28S.
37. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-18.
38. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-38.
39. Festa A, D'Agostino RJr, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
40. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-2698.
41. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000;84:149-61.
42. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
43. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
44. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001; 44:2025-31.

45. Mertens I, Vander PM, Corthouts B. Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001;33:602-7.
46. Expert P. 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 Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
47. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
48. Garg A, Bonanome A, Grundy SM. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;319:829-34.
49. Sager PT, Melani L, Lipka L. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-18.
50. Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166:129-35.
51. Bays HE, Stein EA, Shah AK. Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 2002;90:942-46.
52. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C. Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). Fluvastatin Alone and in Combination Treatment. *Thromb Haemost* 2000;83:549-53.
53. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
54. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:2197-2202.

55. National Cholesterol E. 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.
56. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz C. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
57. Vega GL, Cater NB, Hadizadeh DR, Meguro S, Grundy SM. Free fatty acid metabolism during fenofibrate treatment of the metabolic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:236-44.
58. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, Southworth H. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:25C-27C.
59. Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. *Clin Ther* 2003;25:1670-86.
60. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes* 1989;38:364-72.
61. Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:956-60.

Recibido: 18 de junio de 2007.

Aceptado: 5 de septiembre de 2007.

Dr. Alfredo Arredondo Bruce. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar del ISCM.-C. Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camagüey. Cuba. alfredoab@finlay.cmw.sld.cu