

Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico

Emilio Luengo Fernández^a, Beatriz Ordóñez Rubio^b, Clara Bergua Martínez^b
y Martín Laclaustra Gimeno^c

^aServicio de Cardiología. Hospital General de la Defensa. Zaragoza. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

^cInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.

El síndrome metabólico (SM) define una enfermedad centrada en la resistencia insulínica (RI) y en la que se encuentra implicado el tejido adiposo disfuncionante. Las alteraciones del metabolismo glucolípido tienen un componente genético y son favorecidas por la inactividad física y la obesidad.

En la actualidad, la obesidad es un problema de salud con una alta prevalencia y múltiples repercusiones orgánicas. El aumento del sobrepeso infantil es especialmente llamativo. El papel de la obesidad como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular es controvertido, ya que, en parte, se explica por factores de riesgo clásicos asociados a ella.

La dislipemia característica del SM, la hipertrigliceridemia con cifras bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, es consecuencia de la hiperinsulinemia en el metabolismo de las lipoproteínas. Aunque la elevación de las lipoproteínas de baja densidad no es característica del SM, la presencia de cambios en su composición sí lo es y da lugar a las denominadas SLDL, más pequeñas, densas y aterogénicas.

Palabras clave: Obesidad. Dislipemia. Síndrome metabólico.

Obesity, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome

Insulin resistance plays a central role in the pathophysiology of the metabolic syndrome, though adipose tissue abnormalities may also be involved. Physical inactivity and excessive weight can lead to impaired lipid and glucose metabolism in patients with a genetic predisposition to insulin resistance. Today, obesity is a serious public health problem, in children as well as adults. Whether or not being overweight is an independent risk factor for cardiovascular disease is controversial, since it is associated with more traditional cardiovascular risk factors. The dyslipidemia typical of the metabolic syndrome, which is characterized by a high triglyceride level with a low high-density lipoprotein cholesterol level, results from the effect of hyperinsulinemia on lipoprotein metabolism. However, an elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level is not characteristic of the syndrome. Nevertheless, structural changes occur in LDL cholesterol particles, which become smaller, more dense and more atherogenic.

Key words: Obesity. Dyslipidemia. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de signos clínicos (tabla 1)^{1,2} que definen una situación patológica cuyo núcleo radica en la resistencia a la insulina (RI)¹⁻⁴, y que gira en torno a la obesidad y a la disfunción del tejido graso. El adipocito, célula fundamental de este último, es capaz de regular su propio metabolismo e influir en el manejo de la glucosa, la insulina y

TABLA 1. Determinación clínica del síndrome metabólico

Parámetro	Dato
Obesidad abdominal	
Varones	cintura > 40 cm
Mujeres	cintura > 35 cm (o IMC > 28,8)
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucemia basal	≥ 110 mg/dl
Trigliceridemia	≥ 150 mg/dl
cHDL	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl

Diagnóstico de síndrome metabólico: ≥ 3 parámetros por encima de los límites. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Tomada de NCEP¹ y Sattar et al².

Correspondencia: Dr. E. Luengo Fernández.
Servicio de Cardiología. Hospital General de la Defensa.
Vía Ibérica, 1, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: emilio.luengo@terra.es

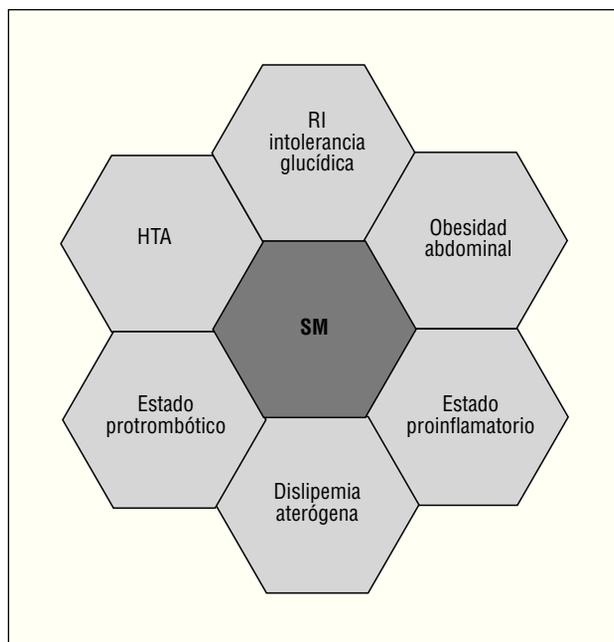


Fig. 1. Circunstancias morbosas que contribuyen al síndrome metabólico como causa, consecuencia o factor asociado.

los lípidos. El complejo humoral e inflamatorio que circunda la función adipocitaria alterada⁵ tiene relación también con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por la misma RI⁶.

Apenas estamos empezando a conocer la fisiopatología del SM, pero hay un conjunto de circunstancias morbosas que parece contribuir a él como causa, consecuencia o factor asociado, y que se indican en la figura 1: obesidad, dislipemia, RI, hipertensión arterial (HTA), estado proinflamatorio y protrombótico¹. La estrecha interrelación entre todos estos componentes hace difícil valorar la contribución individual al riesgo cardiovascular (RCV), como evidencian los capítulos 2 y 4 de esta misma monografía. El conjunto de obesidad (central), hipertensión y dislipemia explica más del 60% de los SM^{7,8}. En concreto, obesidad y

dislipemia son 2 factores clínicamente ligados entre sí y por el mismo SM, a los que haremos sucesiva referencia.

OBESIDAD

En la bibliografía se encuentran distintas definiciones en función del índice de masa corporal (IMC) (tabla 2)^{4,9,10}. Según el porcentaje de grasa corporal¹⁰, se considera que un sujeto es obeso cuando éste se sitúa por encima del 25% en varones y del 33% en mujeres. Los valores comprendidos entre el 21 y el 25% en varones y el 31 y el 33% en mujeres se consideran casos límite. Los valores normales de porcentaje de grasa corporal son del 12-20% en varones y del 20-30% en mujeres.

El concepto de obesidad abdominal¹¹ es importante en cuanto a la relación de ésta con el riesgo de enfermedad cardiovascular, y se define como diámetro de cintura > 102 cm en los varones y > 88 cm en mujeres.

En la infancia se utilizan nomogramas de los Centers for Disease Control and Prevention¹² según el IMC específico para la edad y el sexo; se considera normal un IMC entre el percentil 5 y 85, sobrepeso entre el percentil 85 y 95 y obesidad para IMC mayor del percentil 95.

Prevalencia de la obesidad

El problema de la obesidad, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo, está tomando dimensiones dramáticas. Se ha observado un aumento importante de la prevalencia de obesidad en la última década con una tendencia claramente ascendente en el futuro.

El aumento en la prevalencia de obesidad se asocia con un incremento de los procesos crónicos, una disminución de la calidad de vida del paciente, un empeoramiento de la capacidad laboral de los individuos y un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (FRC), lo que conlleva un

TABLA 2. Definiciones de obesidad

NHANES III (IMC) ^b		OMS (IMC) ^c	SEEDO 2000 (IMC) ^a
Normopeso IMC < 25		Normopeso IMC 18,5-24,9	Peso insuficiente < 18,5 Normopeso 18,5-24,9
Sobrepeso IMC 20-25		Sobrepeso IMC 25-29,9	Sobrepeso grado I 25-26,9 Sobrepeso grado II 27-29,9
Obesidad IMC > 25	Obesidad en varones IMC > 27,3 Obesidad en mujeres IMC > 27,8	Obesidad grado I IMC 30-34,9 Obesidad grado II IMC 35-39,9 Obesidad grado III IMC > 40	Obesidad tipo I 30-34,9 Obesidad tipo II 35-39,9 Obesidad tipo III 40-49,9 Obesidad tipo IV > 50

IMC: índice de masa corporal.

^aTomado de Zimmet et al⁴.

^bTomado de Kuczmarski et al⁹.

^cTomado de Aranceta et al¹⁰.

incremento importante de los costes asistenciales. En 1995, el tratamiento de la obesidad supuso un 5,7% del gasto nacional sanitario en Estados Unidos¹³.

En Estados Unidos, más de 97 millones de adultos son obesos y más de la mitad de la población presenta sobrepeso¹³. En el estudio NHANES¹¹, realizado en una población estadounidense entre los años 1960 y 1991, se observó que un tercio de la población > 20 años presentaba sobrepeso y que había una clara tendencia al alza. Entre 1960 y 1991 se produjo un aumento de la prevalencia de obesidad en Estados Unidos del 8,9% en varones y del 9,2% en mujeres. Había importantes diferencias étnicas, geográficas, socioeconómicas y demográficas en cuanto a la prevalencia de obesidad en la población estadounidense. Entre los inmigrantes procedentes de áreas geográficas de baja prevalencia de obesidad se observó un aumento del peso paralelo al tiempo de estancia en Estados Unidos.

En 1997 se realizó un estudio europeo por parte del Institute of European Food Studies¹⁴ con la finalidad de determinar la proporción y las características socio-demográficas de la población obesa. Se observó una mayor prevalencia de obesidad en el Reino Unido (12%) seguida de España (11%), mientras que la menor se halló en Italia, Francia y Suecia (7%). Si se consideraban en conjunto la obesidad y el sobrepeso, la mayor prevalencia se encontró en España, Alemania y Grecia. El análisis global demostró que la mitad de los varones y una tercera parte de las mujeres presentaban un IMC superior al deseable (> 25). Al analizar los datos por separado en función del sexo, entre las mujeres predominaba la obesidad y entre los varones, el sobrepeso.

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)¹⁰ ha realizado varios estudios sobre la prevalencia de obesidad en España. En el último estudio de la SEEDO realizado en 2000 se observó una prevalencia de obesidad en la población de 25-60 años del 14,5%. En el colectivo femenino, la prevalencia fue del 15,7% y en el masculino del 13,3%. El 0,5% presentaba cifras de IMC consideradas como obesidad mórbida (IMC > 40). La prevalencia de sobrepeso en la misma población fue del 45% en varones y del 32% en mujeres. La obesidad aumenta con la edad, tanto en varones como en mujeres.

Datos publicados de la Encuesta Nacional de Salud permiten conocer la evolución de la obesidad en España entre 1987 y 1997, observándose un aumento del 3,9% en la prevalencia en este período. También se demostraron factores dietéticos asociados al aumento de prevalencia de obesidad, de forma que las dietas ricas en grasas, pobres en hidratos de carbono y con mayor consumo de alcohol se asociaban con una mayor prevalencia.

Fisiopatología de la obesidad

En la bibliografía hay datos contradictorios sobre si la obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular o si ésta contribuye a la presencia y al aumento del número de FRC e influye así en el proceso arteriosclerótico¹⁵. El tejido adiposo es muy activo, produce distintos tipos de citocinas o péptidos de regulación. Los más importantes son: leptina, adiponectina, resistina, interleucina (IL)-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. La presencia de estas citocinas asociadas a la obesidad nos informa de la presencia de un componente inflamatorio crónico subyacente a ésta. La ausencia de leptina se asocia con una obesidad importante. La hormona más abundante producida en los adipocitos es la adiponectina, con un efecto antiinflamatorio y promotor del aumento de la sensibilidad a la insulina, y presenta una correlación negativa con los valores de proteína C reactiva (PCR). La resistina es un péptido producido en los adipocitos que facilita la RI. Se han asociado las concentraciones elevadas de PCR con el exceso de peso y la asociación de distintos componentes del SM¹⁶. Se ha observado que tanto la IL-6 como la PCR son marcadores adversos en cuanto al riesgo de enfermedad cardiovascular.

Tanto la obesidad como la aterosclerosis son procesos multifactoriales con muchos puentes de unión entre sí¹⁰. Muchos de los elementos fisiopatológicos asociados con la obesidad son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La obesidad se asocia con múltiples FRC como la HTA, la RI y la DM2. No es exactamente el exceso de tejido adiposo lo que contribuye a la aparición de los distintos FRC, sino la distribución de éste ya que, al ser la grasa visceral abdominal la que se asocia con alteraciones importantes en el metabolismo de la glucosa y la insulina y con el aumento de la prevalencia de cardiopatía isquémica, parece ser un nexo de unión entre la obesidad y la enfermedad aterosclerótica.

La hiperinsulinemia, promovida por las dietas hipercalóricas y el sedentarismo, se produce por un aumento de la secreción pancreática y por la disminución de la extracción hepática de insulina. Algunos pacientes presentan RI sin obesidad, por lo que cabe pensar que en el desarrollo de la RI no sólo participan factores medioambientales, sino también genéticos. La RI y el hiperinsulinismo pueden promover *per se* la HTA. La prevalencia de HTA entre los pacientes obesos es alta; esta relación entre obesidad e HTA es reversible con la pérdida de peso. En el paciente obeso también se producen unos cambios en el perfil lipídico: el denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico.

El tabaco desempeña un papel importante en los pacientes obesos al promover y facilitar las alteraciones

lipídicas que presentan estos pacientes. La prevalencia de DM es 3 veces mayor en las mujeres obesas con un índice cintura-cadera elevado.

La obesidad se asocia con alteraciones de la hemostasia que promueven la enfermedad macrovascular. La obesidad, y más concretamente la obesidad severa, se ha asociado con alteraciones estructurales y funcionales cardíacas; estas alteraciones están en relación con el grado y la duración de la obesidad¹⁷. La pérdida de peso tiene implicaciones importantes en cuanto a mejoría del RCV, al disminuir la prevalencia de FRC. Las pérdidas pequeñas de peso de alrededor de un 5% del peso corporal se asocian con importantes beneficios en el RCV. El descenso de peso mejora todos los componentes de SM y mejora la sensibilidad a la insulina. Tras la pérdida de peso se produce un descenso en las concentraciones de PCR y de otros factores, como la IL-6.

Implicaciones clínicas de obesidad

La obesidad está asociada con un incremento de la mortalidad total que disminuye con la edad, lo que se ha confirmado en numerosos estudios, entre los que se encuentran el Nurses' Health Study, los estudios de prevención de la Sociedad Americana contra el Cáncer, el Aerobic Center Longitudinal Study y el Finnish Heart Study. La distribución de grasa no es igual en todos los individuos ni confiere el mismo riesgo, ya que su localización abdominal se relaciona con mayor intensidad con la RI y el SM.

La obesidad se relaciona con todos los criterios de SM. En un reciente estudio italiano se propone que el criterio de hiperglucemia entre los obesos es el más específico para predecir el SM, mientras que el más sensible es la HTA¹⁸.

Asimismo, se ha comprobado que el adelgazamiento mejora los FRC y, en concreto, la DM2, la RI, la dislipemia, la HTA y los parámetros inflamatorios¹⁹.

Enfermedades cardiovasculares ligadas a la obesidad

Enfermedad coronaria

Actualmente, la obesidad se considera un factor de riesgo principal en el desarrollo de la enfermedad coronaria, aunque no todos los autores coinciden en su independencia de otros factores de riesgo, a la luz de los resultados dispares obtenidos en varios estudios²⁰.

La obesidad actúa posiblemente como un factor de riesgo coronario, en parte a través de la HTA, la dislipemia, la intolerancia a la glucosa y la DM2. El resto del riesgo asociado con ella podría atribuirse a su relación con factores de riesgo «no convencionales», como las citocinas inflamatorias, el riesgo de trombosis o de alteración de la coagulación.

La obesidad abdominal tiene mayor precisión a la hora de predecir la coronariopatía y es un parámetro fácilmente medible a través del índice cintura-cadera o la circunferencia de la cintura²¹.

Hipertensión arterial

Gracias a los estudios realizados hasta el momento se ha comprobado que tanto el aumento de peso como el IMC elevado incrementan el riesgo de HTA²². En el registro NHANES III, entre los sujetos con IMC ≥ 30 había 2 veces más porcentaje de hipertensos que entre los no obesos¹. Los mecanismos implicados en este fenómeno son diversos, como se ha explicado con anterioridad. La hipertensión en obesos se produce mayoritariamente por un aumento del volumen vascular, mientras que las resistencias periféricas sólo son ligeramente superiores a lo normal. Se ha comprobado que en los obesos se produce una retención de sodio y una expansión de volumen, además del estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. También hay cambios en la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ y cambios en la estructura de la pared arterial mediados por factores de crecimiento. Por otra parte, en estos individuos hay un aumento de actividad simpática asociado con la resistencia a la leptina.

Alteraciones en la estructura y la función cardíacas

La obesidad es causa del 11% de la insuficiencia cardíaca en varones y del 14% en mujeres en Estados Unidos²³. Hay 2 mecanismos fisiopatológicos que explican los efectos cardíacos de la obesidad. En primer lugar, se encuentran los cambios hemodinámicos: aumento de precarga secundario al incremento de volumen plasmático y a la retención de sodio renal secundaria al hiperinsulinismo, y el aumento de poscarga debido a la hipertensión asociada y generada por la hiperactividad simpática relacionada con el hiperinsulinismo. En segundo lugar, hallamos los cambios relacionados con la hipertrofia y la aceleración de la aterosclerosis coronaria.

La disfunción diastólica está relacionada con la fibrosis intersticial y la hipertrofia del miocito que, a su vez, se ha asociado con el hiperinsulinismo como anabólico y con las alteraciones en el metabolismo cálcico.

La disfunción sistólica puede deberse a una enfermedad coronaria asociada o a una hipertrofia inadecuada que no es capaz de normalizar el estrés parietal y provoca una miocardiopatía.

Por otro lado, la obesidad incrementa el riesgo de muerte súbita, entre otras causas porque puede asociarse con cambios dinámicos en el intervalo QT del electrocardiograma. También se han relacionado con la obesidad los depósitos de grasa en el tabique interauricular.

Enfermedades no cardiovasculares ligadas a la obesidad

Enfermedades pulmonares

Entre la población con sobrepeso son frecuentes el síndrome hipoventilación-obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), capaces de provocar fallo cardíaco derecho. En el SAOS relacionado con la obesidad se producen cambios en la geometría de la vía aérea superior por depósito graso y aumento del diámetro del cuello y, como consecuencia de la hipoxemia que se induce, el enfermo puede presentar un aumento del tono simpático, hipertensión pulmonar y sistémica, y arritmias.

Enfermedades digestivas

El riesgo de litiasis biliar y colecistectomía aumenta con la obesidad, especialmente en mujeres, en relación con el exceso de reutilización de colesterol (*turn over*)²⁰. La esteatohepatitis no alcohólica es más frecuente en obesos y diabéticos. La fisiopatología parece tener relación con el aumento de la grasa visceral, los ácidos grasos libres y la hiperinsulinemia que ocurre en la obesidad¹⁹.

Enfermedad osteomuscular

El aumento de peso eleva el riesgo de osteoartritis a través del incremento del estrés de las articulaciones que sustentan el peso. Además algunos autores proponen que la obesidad puede implicar cambios en el metabolismo óseo o cartilaginoso. La obesidad aumenta también el riesgo de hiperuricemia y gota²⁴.

Enfermedades neoplásicas

El sobrepeso se asocia de manera llamativa con las enfermedades neoplásicas. En un estudio publicado en 1985 ya se comprobaba que la mortalidad por cáncer en varones y mujeres obesos era un 33 y un 55% mayor, respectivamente, que en los pacientes con peso normal. Los tumores colorrectal, prostático, cervical, ovárico, vesicular, endometrial, renal y mamario son ejemplos de dicha relación²⁴.

Enfermedades del sistema nervioso

El IMC en edades medias de la vida predice el desarrollo de demencia posterior, sobre todo en mujeres. La obesidad aumenta el riesgo de ictus isquémico y puede asociarse con disfunción del sistema nervioso autónomo.

Otras enfermedades

También se asocian con la obesidad otras enfermedades, como el síndrome del túnel carpiano, la insufi-

ciencia venosa, el linfedema o a la trombosis venosa profunda, entre muchas más.

Aspectos particulares de la obesidad en mujeres

La obesidad afecta de manera predominante a las mujeres. En el registro NHANES de 1999-2000 se comprueba que el 33,4% de las mujeres norteamericanas son obesas, frente al 27,5% de los varones. Las cifras todavía son más elocuentes entre las mujeres de origen hispano y, sobre todo, en las afroamericanas, en las que la obesidad afecta a la mitad de la población. La obesidad femenina frente a la masculina está favorecida por circunstancias como la menopausia, el embarazo o la administración de preparados hormonales. El sobrepeso es un riesgo para infertilidad de origen primario ovulatorio, en parte debido a la capacidad del tejido adiposo para aromatizar andrógenos a estrógenos o metabolizarlos a otros andrógenos.

El síndrome del ovario poliquístico se ha relacionado con la obesidad, el SM y la resistencia periférica a la insulina. Como consecuencia de la elevación de la lutropina, los andrógenos y los estrógenos, la anovulación se hace persistente, con la subsiguiente infertilidad, trastornos menstruales, acné e hirsutismo. Se incrementa en estas pacientes el riesgo de cáncer de mama, cáncer de endometrio y enfermedad cardiovascular.

En cuanto a las peculiaridades del RCV atribuible a la obesidad en la mujer, en el conocido Nurses Health Study se observó que pequeños incrementos de peso se asociaban con una elevación del riesgo de diabetes en el seguimiento posterior y que la comorbilidad de la obesidad era proporcional al grado de sobrepeso. En la revisión de Anderson et al²⁵ se postula que el riesgo coronario del aumento de peso es mayor en mujeres que en varones: por cada kilogramo de aumento de peso en adultos aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 5,7% para las mujeres y 3,1% para los hombres.

Al analizar la asociación de obesidad total y central con la mortalidad en mujeres posmenopáusicas se observa que la circunferencia de la cintura parece ser un mejor predictor de eventos cardiovasculares en mujeres con coronariopatía establecida que el IMC²⁶.

Aspectos particulares de la obesidad infantil

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la obesidad en niños se define de forma diferente que en los adultos, en función de unos nomogramas según la edad y el sexo. La definición de SM en niños también es diferente²⁷; así, hablaremos de SM si se cumplen 3 o más de los criterios que se expresan en la tabla 3²⁷. Se ha evidenciado un importantísimo aumento de la obesidad entre niños y adolescentes en la última década; la prevalencia de obesidad a esta edad ha aumentado de 2 a 4 veces en estos últimos 10 años. En Estados Unidos, la

TABLA 3. Determinación clínica del síndrome metabólico en niños

Parámetro	Dato
Obesidad abdominal	Circunferencia cintura > percentil 75 (según edad y sexo)
Presión arterial	> percentil 90 (según edad y sexo)
Glucemia basal	≥ 110 mg/dl
Trigliceridemia	≥ 100 mg/dl
cHDL	Hasta 14 años: ≤ 50 mg/dl 15-19 años: ≤ 45 mg/dl

Diagnóstico de síndrome metabólico: ≥ 3 parámetros por encima de límites, según De Ferranti et al²⁷.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

prevalencia de sobrepeso en la infancia se ha triplicado entre 1980 y 2000²⁸. En Australia, la prevalencia de sobrepeso en la infancia se ha duplicado entre 1985 y 1995²⁸. El sobrepeso en la infancia y la adolescencia tiene una importancia vital, ya que se asocia con un aumento de riesgo de HTA, dislipemia, DM2, lesiones ateroscleróticas tempranas y aumento de riesgo de obesidad en la edad adulta, así como con un aumento de la morbimortalidad asociada a la obesidad en el adulto²⁹. El aumento del RCV comienza en la edad pediátrica en estos niños obesos y persiste posteriormente en la edad adulta²⁸. Hay datos que evidencian que la aterosclerosis comienza en la infancia y que la extensión de estos cambios en la infancia y la adolescencia se correlaciona con la presencia de FRC en adultos.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de SM en individuos jóvenes es el aumento del IMC. La prevalencia de SM también ha aumentado de forma paralela al incremento de la obesidad en la adolescencia de manera que, en adolescentes con obesidad severa, la prevalencia de SM es del 50%, y entre los que presentan obesidad moderada, del 38,7%. Los distintos componentes del SM empeoran con los distintos grados de obesidad, independientemente de la edad, el sexo y el estatus puberal. El seguimiento a medio-largo plazo de estos individuos con SM en la edad juvenil sugiere que el fenotipo de SM tiende a persistir en el tiempo y a progresar clínicamente.

La prevalencia de DM2 en edad pediátrica ha presentado un aumento importante³⁰; parece que este aumento es paralelo al incremento en la prevalencia de obesidad severa en niños y adolescentes. La DM2 evoluciona de forma asintomática en la mayoría de los casos y para su diagnóstico se requiere la presencia de insulinemia aumentada, aumento del péptido C y la ausencia de anticuerpos antiisletos beta pancreáticos. Como la DM2 es un problema de reciente conocimiento entre los adolescentes, hay pocos datos en cuanto a su evolución a largo plazo. Hay individuos obesos que presentan distintos grados de RI y no todos llegan a desarrollar una DM2, por lo que parece que hay una fuerte predisposición familiar para presentarla.

Hay una relación entre la obesidad en niños y adolescentes y el estado de RI, dislipemia e HTA en adultos jóvenes. La presencia de cifras elevadas de presión arterial en niños es un predictor de HTA en la edad adulta²⁹. Los niños con un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tienen un alto riesgo de ser adultos dislipémicos²⁹.

El consumo de cigarrillos es la causa evitable más importante de muerte por todas las causas y de mortalidad cardiovascular en nuestra sociedad. Con respecto al tabaco, es importante destacar que la mayoría de los fumadores adquiere el hábito tabáquico en la adolescencia. El hecho de ser fumador pasivo o activo se asocia con un aumento del número de enfermedades mayores y menores durante la infancia.

La pérdida de peso en obesos jóvenes produce un aumento de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la hiperinsulinemia. El aumento de la masa ventricular izquierda observada en adultos obesos y que supone un FRC independiente se ha observado ya en niños y se relaciona con la obesidad y la insulinoresistencia. La obesidad en niños supone un aumento del RCV en la edad adulta y está fuertemente asociada con la RI en normoglucémicos y en pacientes con DM2³¹.

DISLIPEMIA

En la misma definición de SM se encuentran incluidas las alteraciones lipídicas (tabla 1), que son los marcadores clínicos de esta enfermedad: la elevación de los triglicéridos (TG) y la disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Hay una relación fisiopatológica entre ambos, a través del metabolismo de las lipoproteínas que se desarrolla alrededor de la acción de las lipasas (lipoproteinlipasa [LPL], lipasa hepática [LH]), de la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), el *cassette* de enlace a ATP tipo A1 (ATP-binding-cassette-A1 ABCA1), los receptores basureros del macrófago y del hígado (SR-A, SR-B1) y el receptor hepático de la LDL (LDL-r). Todos intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en su transformación a las de densidad intermedia (IDL) hasta las de baja densidad (LDL), y en el transporte anverso de TG y colesterol a la periferia.

La LCAT desempeña un papel importante en el transporte reverso del colesterol de nuevo al hígado vehiculizado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En este circuito, una proteína, la transportadora de éster de colesterol (CETP), tiene la capacidad de intercambiar TG por colesterol en las lipoproteínas. La CETP intercambiaría colesterol de las lipoproteínas ricas en apolipoproteína-A1 (apo A): las HDL por TG de las ricas en apolipoproteína B100 (apo B): las LDL. Por ello, las LDL se vuelven más ricas en colesterol, más densas y pequeñas, y más aterogénicas. Asimismo,

mo, las HDL aumentarían sus TG, perdiéndolos después vía lipasas. Las HDL serían también más fácilmente eliminadas por vía renal, lo que disminuye su concentración en sangre y reduce la capacidad del organismo para lavar el colesterol de las lesiones arteriales^{32,33}.

Por ello, en el SM se explica la presencia de elevaciones de TG asociados a HDL bajo y a la presencia de LDL que, si bien no se encuentran necesariamente en mayor cantidad, sí son más pequeñas y densas. No hay evidencias seguras de que los TG sean en sí mismos lesivos en el proceso inflamatorio que es la arteriosclerosis, pero participan en el patometabolismo del SM en diferentes ámbitos, de forma que el cambio de sus concentraciones es un buen marcador de enfermedad³⁴. La presencia de TG elevados ha suscitado debate, especialmente por la incapacidad de muchos estudios para demostrar una relación independiente entre TG y RCV (en especial cuando su cifra se corrige para la concentración de HDL), mientras que otros sugieren que ese riesgo sí existe. Las personas con TG elevados al menos moderadamente son más obesas, tienen menores concentraciones de HDL y mayores de insulina, abundantes partículas SLDL y más del triple de RCV que los que tienen los TG normales. Incluso los pacientes con cifras de TG moderadamente elevadas pero con apo B, insulina y HDL normales tienen un riesgo elevado, aunque sólo la cuarta parte (riesgo relativo [RR] = 3,4) del de los que tienen alterados los cuatro parámetros (RR = 13,6)³⁵.

Las concentraciones de TG > 150 mg/dl tienen significación clínica. Las cifras de TG consideradas como «muy elevadas», > 200 mg/dl, se corresponden con elevaciones de VLDL que, a su vez, son expresión de la presencia de residuos de quilomicrones (QMR), que han demostrado ser aterogénicos¹. Las cifras aún más elevadas de TG, incluso > 1.000 mg/dl, pueden estar relacionadas con el SM, pero hacen sospechar la presencia de otras enfermedades. Esa hipertrigliceridemia (hiper-TG) puede ser secundaria a hepatopatías o a la ingesta de alcohol. También puede ser primaria, como en el caso de la hipertrigliceridemia familiar o el déficit genético de LPL³⁶. Mención especial merece la hiperlipemia familiar combinada (HLFC), que puede estar en la base de algunos SM^{36,37}. La HLFC, la DM2 y el SM comparten un conjunto de características comunes: obesidad abdominal, RI, HTA y dislipemia, y es una enfermedad oligogénica que se desarrolla a partir de la tercera década de la vida, con factores ambientales como posible desencadenante^{36,38}.

Las cifras bajas de HDL que son propias del SM están bien definidas como factor independiente de riesgo³⁹, por la capacidad de las partículas HDL de lavar el colesterol de las lesiones arteriales. El SM disminuye sus HDL a través del mecanismo ya referido, en el que la CETP es intercambiador de TG por colesterol. Esas HDL ricas en TG pueden ser captadas por

el hígado, pero también son más susceptibles de ser eliminadas vía renal (especialmente HDL₃, aunque también HDL₂ que es más antiaterogénica³⁸), con lo que su concentración plasmática puede descender mucho más⁴⁰. También hay que destacar que, en el SM, la capacidad antioxidante de las HDL está reducida porque se modifican sus apolipoproteínas A-I (apo A-I), que tienen menor afinidad para retirar los lípidos oxidados (lípidos-OOH) en presencia de glucosa elevada, por glucarse en exceso la apo A-I. La presencia de TG elevados y RI es una respuesta a esta disfunción antioxidante y reflejo de un mayor estrés oxidativo⁴¹. Las HDL que se manejan como límite diagnóstico son 50 mg/dl para mujeres y 40 mg/dl para varones¹. Esos límites son generosos y, probablemente, las diferencias de HDL entre varones y mujeres no sean tan amplias o incluso no existan; de hecho, las mujeres en edad laboral con SM tienen en mayor proporción HDL por debajo de sus propios límites que los varones comparables bajo los suyos⁴².

En la población norteamericana, el estudio NHANES-III demostró la presencia de TG > 150 mg/dl en más del 30%, y de HDL por debajo de lo esperable (40 mg/dl para varones y 50 mg/dl para mujeres) en el 37%, sólo precedido en frecuencia por la obesidad. Y ello en una muestra en la que el 24% cumplía criterios de SM⁴³. Se deduce que los sujetos con obesidad central tienen gran probabilidad de presentar la «tríada lipídica» (TG elevado, HDL bajo y SLDL)³⁵. Esa tríada, que también se ha denominado «fenotipo lipoproteínico aterogénico», es un conjunto de anomalías que muestra una estrecha relación con la RI, y es un fenotipo frecuente en la DM2 y la dislipemia familiar combinada^{36,44,45}. Frente a pacientes con sensibilidad normal a la insulina se observa que los pacientes con RI tienen más SLDL, VLDL e IDL, que es lo que refleja la elevación de la apo B que también muestran³⁸.

Las elevaciones plasmáticas de LDL no son una característica típica del perfil lipídico del SM, si bien hay grupos de pacientes que sí las tienen, expresión de una gran cantidad de SLDL³⁸. De hecho, esta aparente normalidad o poca elevación de las LDL hace subestimar el RCV³⁸. Las LDL son un conjunto heterogéneo de partículas lipoproteínicas que varían en tamaño, densidad, composición y capacidad aterogénica. Todas comparten su carga de colesterol, pero cuando pierden su carga en TG aumentan su densidad reduciendo su tamaño: las SLDL (entre 12 y 18 nm). Esta forma de SLDL es altamente aterogénica y, aunque la razón de que sean tan lesivas no está clara, sólo ya desde el punto de vista mecánico su menor tamaño hace que atraviesen la pared endotelial con facilidad⁴⁶. Además, se sabe que su pequeño tamaño hace que tengan mayor afinidad por los proteoglicanos de la íntima de la pared arterial y que sean más susceptibles a la oxidación y, como consecuencia de ello, a ser fagocitadas por los macrófagos⁴⁷, lo

que conduce a la aparición o progresión de la enfermedad ateromatosa.

El colesterol que no está unido a HDL (CNOHDL) sería un marcador razonable de RCV, puesto que representaría el colesterol que está disponible en transporte anverso para pasar a formar parte de las lesiones ateromatosas¹. El CNOHDL representa la suma de VLDL (ricas en TG) y LDL, y se calcula como el colesterol total (CT) menos el ligado a HDL. Las LDL y VLDL son lipoproteínas ricas en apolipoproteína B-100 (apo B), y hay evidencias de que ésta puede ser un marcador de RCV independiente. Sin embargo, la concentración de apo B y de CNOHDL mide cosas sutilmente distintas. El CNOHDL representa el colesterol que transportan las lipoproteínas que contienen apo B, pero la concentración de apo B lo que mide es la masa de partículas transportadoras. En el SM, las LDL son más pequeñas y más densas (SDDL) por la acción de la CETP, de forma que la apo B sería más sensible que el CNOHDL al RCV. Además, el CNOHDL incluye las VLDL, que son ricas en TG, además de las LDL convencionales (que tienen pocos TG) y las SDDL (muy pobres en TG). En los pacientes hipertriglicéridémicos, como en el caso del SM, hay fuertes evidencias que hablan a favor de que la medición de la concentración de apo B representa más el riesgo aterogénico que el CNOHDL^{48,49}. En la práctica, la cifra de apo B puede variar ligeramente entre laboratorios, pero concentraciones > 120-150 mg/dl pueden ser muy indicativas de RCV en el SM.

La lipemia posprandial en el SM ha demostrado ser aterogénica⁵⁰. En el concepto de lipemia posprandial se incluye la presencia excesiva, en tiempo y concentración, de VLDL cargadas de TG, quilomicrones (QM) y partículas residuales de QM (QMR) que se producen por la acción de las lipasas (LPL y LH). Todas esas partículas son ricas en TG, y esa hiper-TG en el SM es un eficaz marcador de riesgo, aunque ya hemos comentado con anterioridad que la participación directa de los TG en la fisiopatología de la ateromatosis no está ni mucho menos clara.

Las VLDL no contienen solamente la apolipoproteína B100, sino también E, C-II y C-III, que puede ser otro de los marcadores lipídicos en el perfil del SM porque participa en la envoltura proteínica de los QM y las VLDL. Estas partículas son las que se elevan en la lipemia posprandial, que eleva el RCV en pacientes con SM. La apo C-III se encuentra en pequeñas proporciones en las HDL, pero sólo en sujetos normolipémicos. Sin embargo, en hiperlipémicos, especialmente si están elevados los TG, las apo C-III aparecen en las lipoproteínas ricas en TG (LRT)⁵¹. La apo C-III inhibe la actividad de la LPL y, como consecuencia de ello, se reduce el aclaramiento de HDL y también de las LRT⁵². La elevación de la apo C-III en el SM es, por tanto, consecuencia de altas tasas de TG más que por las HDL (hay pocas y cada partícula HDL contiene

poca apo C-III). Si la apo C-III sobrepasa los 12,6 mg/dl, es un potente marcador de RCV, especialmente en presencia de SM⁵¹. Aún más, la presencia de una apo C-III elevada es un predictor de riesgo de presentar el mismo SM, que puede llegar a multiplicarse por 2,5 respecto a una concentración menor de la anteriormente citada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;106:3143-421.
2. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. 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;108:414-9.
3. Zachary T, Bloomgarden MD. Highlights From The First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 2004;6. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/467200>
4. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, De Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:25-44.
5. Després JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 1: 8-17.
6. Groop LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 1999;1 Suppl 1:1-7.
7. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, Myers RH, Heiss G, Lewis CE, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metabol*. 2005;2:2.
8. Olijhoek JK, Martens FM, Banga JD, Visseren, FL. The metabolic syndrome: a cluster of vascular risk factors. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:2162.
9. Kuczmarski RJ, Flegal DM, Campbell SM, Johanson CL. Increasing prevalence of overweight among US Adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys. 1960 to 1991. *JAMA*. 1994;272:205-11.
10. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:196-233.
11. Smith SC Jr, Clark LT, Cooper RS, Daniels SR, Kumanyika SK, Ofili E, et al; American Heart Association Obesity, Metabolic Syndrome, and Hypertension Writing Group. Discovering the Full Spectrum of Cardiovascular Disease. Minority Health Summit 2003. Report of the Obesity, Metabolic Syndrome, and Hypertension Writing Group. *Circulation*. 2005;111:e134-9.
12. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111:1999-2012.
13. Lena Vega G. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001;142:1108.
14. Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr*. 1999;2:125-33.
15. Grundy MD. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696-8.
16. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-7.

17. Klein S, Burke LE, Bray GA. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. *Circulation*. 2004; 110:2952-67.
18. Marchesini G, Melchionda N, Apolone G, Cuzzolaro M, Mannucci E, Corica F, et al; QUOVADIS Study Group. Obesity and metabolic syndrome in treatment seeking obese patients. *Metabolism*. 2004;53:435-40.
19. Klein S, Burke LE, Bray GA, Balir S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with special focus on cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;110:2952-67.
20. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2583-9.
21. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. 2002;23:706-13.
22. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res*. 2002;10 Suppl 2:105-15.
23. Galinier M, Pathak A, Roncalli J. Obésité et insuffisance cardiaque. *Arch Mal Coeur*. 2005;98:39-45.
24. Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, Grunstein R, Hansen BC, Hong Y, et al; American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Group III: worldwide comorbidities of obesity. *Circulation*. 2004;110:e476-83.
25. Anderson JW, Konz EC. Obesity and Disease Management: Effects of weight loss on comorbid conditions. *Obesity Research*. 2001;9(Suppl 4):326-34.
26. Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Barrett-Connor DE. Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 2003;158:1161-70.
27. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2004;110:2494-7.
28. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH. Overweight in children and adolescents pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111:1999-2012.
29. Williams CL, Hayman L. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002;106:143-60.
30. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. *Circulation*. 2003;107:1448-53.
31. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J*. 1999;138:122-7.
32. Bays HE, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidemia: current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1901-38.
33. Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S. Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter. *Am J Cardiol*. 2003;92:K10-6.
34. Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M, Atlan-Gepner C, Defoort C, Juhel C, et al. Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:184-91.
35. Lamarche B, Desroches S. Metabolic syndrome and effects of conjugated linoleic acid in obesity and lipoprotein disorders: the Québec experience. *Am J Clin Nutr*. 2004;79 Suppl:1149-52.
36. Luengo E. Las dislipemias como factor de riesgo. Definición, clasificación y diagnóstico. En: Del Río A, De Pablo C, editores. *Manual de cardiología preventiva*. Ed. SCM Sociedad Española de Cardiología; 2005. p. 57-71.
37. Julien P, Vohl M-C, Gaudet D, Gagné C, Lévesque G, Després JP, et al. Hyperinsulinemia and abdominal obesity affect the expression of hypertriglyceridemia in heterozygous familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes*. 1997;46:2063-8.
38. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2601-7.
39. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
40. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. *Future Cardiol*. 2005;1:39-59.
41. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4963-71.
42. Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, Ferreira JJ, et al. Registro MESYAS: prevalencia de síndrome metabólico en población laboral. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares, 2004.
43. 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;287:356-9.
44. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diab Care*. 1996;19:629-37.
45. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;115:S24-8.
46. Bjornheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis*. 1996;123: 43-56.
47. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PJ, Krauss RM. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med*. 2001;110:103-10.
48. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004;110: 2697-3.
49. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1918-23.
50. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med*. 2000;160: 1937-44.
51. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis*. 2003;168:81-9.
52. Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JC, Van Stiphout WA, Krauss XH, Havekes LM, et al. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 1994;121:576.