



*Universidad de Buenos Aires
Carrera de Nutrición*

SINDROME METABOLICO

ORIGEN, FISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO

DELGADO, Andrea

LA PORTA, Silvina

RICCI, Maria Laura

DR. REYES TOSO, Carlos

INDICE

I. Objetivos	3
II. Abreviaturas	4
III. Introducción	7
IV. Historia y definición	10
V. Prevalencia y distribución	14
VI. Criterios diagnóstico	21
VII. Fisiopatología del SM	28
VIII. Tratamiento del SM	43
IX. Conclusiones	107
X. Anexos	109
XI. Bibliografía	144

I. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Objetivo general:

- Realizar un análisis e investigación exhaustiva sobre las causas, tratamiento y prevención del Síndrome Metabólico y la nueva enfermedad que afecta a la población a nivel mundial: la obesidad.

Objetivos específicos:

- Buscar, interpretar y relacionar la información disponible sobre el Síndrome Metabólico y sus patologías asociadas;
- Relacionar las causas del Síndrome Metabólico y sus diferentes componentes;
- Detallar los tratamientos disponibles para esta patología;
- Confirmar que la prevención y, fundamentalmente la dietoterapia son pilares esenciales para detener el avance del Síndrome Metabólico y para su tratamiento.

II. ABREVIATURAS

SM: Síndrome Metabólico

DMT II: Diabetes Mellitus tipo II

IDF (En sus siglas en inglés): Federación Internacional de Diabetes

HTA: Hipertensión arterial

TAG / TG: Triglicéridos

WHO / OMS: Organización Mundial de la Salud

BMI / IMC: Índice de masa corporal

ACV: Accidente cerebro vascular

PCR: Proteína C Reactiva

RI / IR: Insulina Resistencia

ATG: Intolerancia oral a la glucosa

AGA: Glucemia en ayunas

IL6: Interleuquina 6

FNT alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

AGL: Ácidos grasos libres

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

ICC: Índice cintura/cadera

LPL: Lipoprotein lipasa

CETP: Proteína transportadora de ésteres de colesterol

Na⁺: Sodio

H⁺: Hidrogeno

K+: Potasio

PAI: Inhibidor tisular del plasminógeno

AG: Acidos grasos

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

TA: Tensión arterial

VCT: Valor calórico total

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

IG: Índice glucémico

ECV: Enfermedad cardiovascular

AGCC: Acidos grasos de cadena corta

VO₂Max: Consumo máximo de oxígeno

ATP: Adenosina trifosfato

LHS: Lipasa hormono sensible

LCAT: Lecitina colesterol acil transferasa

ON / NO: Óxido nítrico

HAD: Hormona antidiurética

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina

HMGCoA: Hidroximetil glutaril coenzima A

HMGCoA reductasa: hidroximetil glutaril coenzima A reductasa

AGn3: Acidos grasos omega 3

FDA: Food and Drug Administration

IH: Insuficiencia hepática

ALA: Acido alfa linolénico

AGn6: Acidos grasos omega 6

EPA: Acido eicosapentaenoico

DHA: Acido docosahexaenoico

AGPI: Acidos grasos polinsaturados

IDL: Lipoproteína de Densidad Intermedia

NCEP: National Colesterol Education Program

ATP III: Adult Treatment Panel III

AAEC: American Association of Clinical Endocrinologist

CARMEN: Carbohydrate Ratio Management in European National Diets

AHA: American Heart Association

PREDIMED: Estudio de Prevención con Dieta Mediterránea

EGIR: Grupo europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina

III. INTRODUCCIÓN

Tras la selección natural producida en la antigüedad actualmente encontramos individuos capaces de generar un gran ahorro de energía y reserva grasa en un ambiente en el que abundan los alimentos, se excede la ingesta y se minimiza el consumo de reservas. En este mismo ambiente se desarrollan las grandes epidemias del siglo XXI: obesidad, diabetes e hipertensión.

En la transición epidemiológica que sucedió en el siglo pasado, el control de enfermedades transmisibles con el progreso de la ciencia y la prevención, se dio lugar a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles.

Desde mediados del XX, con la venida de la industrialización, la alimentación saludable basada en alimentos ricos en nutrientes y fibra dietética se vio reemplazada por "comidas rápidas", snacks, golosinas y bebidas azucaradas, teniendo estos alimentos elevadas cantidades de hidratos de carbono simples, grasas saturadas y alto contenido en sodio.

Esta acumulación de factores sumados al tabaquismo, la falta de actividad física, el sedentarismo, el consumo en exceso de bebidas alcohólicas y el estrés cotidiano convergen en determinados factores conocidos y clasificados en su conjunto como síndrome metabólico (SM).

Este término describe una serie de factores de riesgo que pueden aparecer en forma secuencial o simultánea en un individuo y que aumentan la posibilidad que se produzca una cardiopatía o Diabetes Mellitus tipo II (DBT II), según datos recientes de la IDF. Los determinantes de dichos factores están íntimamen-

te relacionados con el estilo de vida anteriormente mencionado y su combinación con factores genéticos, ambientales y socioculturales.

El creciente interés por la etiología de este síndrome está dado por la disminución de la esperanza de vida, por su asociación a la mortalidad debida a enfermedad cardiovascular y al alto costo que representa para el sistema de salud de cualquier nación enfrentarse a una entidad con una morbimortalidad elevada, que es fundamentalmente prevenible.

Los signos a los que se hace mención son Diabetes tipo II, Insulino-resistencia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, obesidad centro-abdominal y concentraciones en sangre bajas de colesterol HDL.

Existen diferentes criterios de evaluación y diagnóstico actualmente vigentes, entre los que se mencionan los del NCEP, ATP III, el de la OMS, Asociación Americana de Cardiología, EGIR y, finalmente el de la IDF.

En la actualidad, los criterios para diagnosticar el SM difieren entre si, aunque en todas están presentes los mismos signos mencionados.

En este trabajo se expondrán las diferentes clasificaciones, sus principales diferencias y los tratamientos comúnmente utilizados para controlar las consecuencias generadas por cada una de estas patologías aisladas y, como se verá, los que abarcan al síndrome en su conjunto, tratando de individualizar el tratamiento y lograr mejores resultados a través de la disminución del uso de fármacos.

Al ser una patología principalmente determinada por el estilo de vida y los factores higiénico-sanitarios de la dieta, se hará especial hincapié en la dietotera-

pia y la actividad física, como pilar fundamental en la prevención y tratamiento de la epidemia del siglo XXI.

IV. HISTORIA Y DEFINICION

En el año 1947 el médico francés Jean Vague (1) de la Universidad de Marsella fue el primero en identificar la obesidad androide y ginoide, siendo la androide la obesidad en la cual la grasa se localiza principalmente en la cara, región cervical, tórax y abdomen (forma de manzana) y la ginoide cuando la grasa se localiza principalmente en las caderas, región glútea y femoral (forma de pera) (2). Este médico se dedicó a realizar estudios en personas obesas dado que sólo algunas formas de obesidad eran causa de mortalidad y otras no lo eran. Se comprobó que la topografía de la grasa corporal se correlacionaba mejor con las complicaciones de la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y enfermedades coronarias. Finalmente Bjontorp demostró la importancia decisiva de la localización abdominal de la grasa como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y DBT II.

Simultáneamente, en los Estados Unidos, Ahmed Kissebah y col. informaron resultados que enfatizan la importancia de la distribución del tejido adiposo como un correlato importante de la tolerancia alterada a la insulina, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, ya que estas anomalías eran más frecuentes en personas con disposición del tejido adiposo en forma androide que ginoide. A la presencia frecuentemente simultánea de obesidad, hiperlipidemia, diabetes e hipertensión se lo llamo Síndrome Plurimetabólico y también Cuarteto de la Muerte.

Paralelamente fue elaborándose la idea de que muchas de las alteraciones endócrino metabólicas más importantes como factores de riesgo aterogénico (DBT II, ciertas dislipemias, la obesidad central, la hipertensión) en su conjunto o en la reunión de algunas de ellas constituían un síndrome con fuerte incidencia en la enfermedad coronaria con un rasgo común en todas: la resistencia a la insulina. En un principio este fue llamado Síndrome X.

En el año 1988 el Dr. Reaven (3) durante la conferencia Banting de la Asociación Americana de Diabetes, introdujo el concepto de que una acción alterada de la insulina in vivo era un componente central de las nombradas anomalías metabólicas que no necesariamente incluían factores de riesgo cardiovasculares clásicos como el colesterol LDL elevado; sino que incluía la elevada concentración de TAG, bajos niveles de colesterol HDL, hiperinsulinemia en ayunas y tensión arterial elevada. Sugirió que la resistencia a la insulina con su consecuente hiperinsulinemia era la causa subyacente de esta conjunción de hechos y representaba por sí misma un importante factor de riesgo cardiovascular.

La obesidad no fue incluida en la denominación de este síndrome de insulino resistencia (sí la distribución de la grasa corporal en forma centrípeta o abdominal), dado que Reaven sostuvo que pudo encontrar sujetos insulino resistentes no obesos.

En 1991 De Fronzo y Ferrarini (4) hablaron de la insulino resistencia y la hiperinsulinemia crónica como factores asociados a la hipertensión, hiperlipidemia y arteriosclerosis y ya mencionaban que con el descubrimiento de drogas con efecto de sensibilizadores de la insulina podrían disminuirse los valores de la

misma con sus beneficiosos efectos metabólicos, puesto que no sólo mejoraría la utilización de la glucosa, sino que también se normalizaría el perfil lipídico y bajaría el riesgo de contraer enfermedad cardiovascular.

En 1997, Meigs y col concluyeron que sólo la insulino resistencia y la hiperinsulinemia no podían explicar este síndrome, por lo que lo llamaron a este Síndrome Metabólico.

Pero para Reaven el término Síndrome Metabólico no es el más adecuado dado que muchas de las manifestaciones de la resistencia a la insulina y su compensadora hiperinsulinemia no son "metabólicas" y también señaló que el nombre Síndrome de Insulina Resistencia implica que el principal defecto se encuentra en el músculo esquelético y tejido adiposo solamente. Por otro lado, Reaven señala que el nombre de Síndrome X induce a pensar que no se conocen las principales alteraciones que lo provocan, dejando lugar a dudas sobre el origen de los factores causales. También dejó de llamarse "El cuarteto de la muerte" ya que no incluyó el término de obesidad entre los componentes (5). Pero de todos modos cree que la insulino resistencia es la principal causa para el desarrollo del síndrome.

Múltiples estudios (6) tanto en Estados Unidos como en Europa han demostrado asociación entre SM y el desarrollo de morbi-mortalidad cardiovascular. En un estudio publicado en el año 1992 de Kupla Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, la mortalidad cardiovascular fue 3.5 veces mayor en pacientes con SM tras un seguimiento de 12 años, algo claramente significativo. Además, los sujetos que tienen SM tienen una mayor mortalidad global que aquellos sin síndrome metabólico.

A pesar de que la insulino resistencia era el factor más importante en este síndrome, posteriormente otros factores han sido involucrados, tales como obesidad y sedentarismo. Así, al incrementarse en el mundo la obesidad, al punto de ser clasificada como epidemia, el SM es ahora considerado como un problema de salud pública y se le ha asignado el código ICD-9-Cm Code 277.7 (4).

Muchos otros factores fueron incluidos a través del tiempo dentro del SM, como la microalbuminuria, elemento incorporado por la WHO/OMS (7) y muy recientemente Wisse en su trabajo publicado "The role of adipose tissue cytokines in the metabolic disorders linked to obesity", agrega que la inflamación del tejido adiposo es un paso crucial que contribuye a la emergencia de las características patológicas que caracterizan al SM (4).

Por otro lado Furukawa y col (8) sugieren que la obesidad puede inducir un estrés oxidativo sistémico y que esta situación en la grasa acumulada es, al menos en parte, la causa de la disminución de las adipocitoquinas y del desarrollo del SM. De esta forma propone que el estado redox del tejido adiposo es un blanco potencialmente útil para el SM asociado a la obesidad.

En sus publicaciones la ADA NCHI ha agregado al SM la presencia de hígado graso no alcohólico, sobre todo en aquellos que poseen mayor resistencia a la insulina. El SM (9) se reconoce en la actualidad como entidad patológica con personalidad propia esencialmente porque:

- Los factores que ocurren en el síndrome incurren con frecuencia en determinadas poblaciones en forma simultánea
- Estos factores de riesgo contribuyen de manera individual al riesgo cardiovascular, intolerancia a la glucosa en sujetos normoglucémicos y

diabetes, pero en su combinación no dan mayores riesgos que los nombrados. Su asociación lo incrementa más que de forma meramente adictiva (10).

Ya explicada su historia y definición, luego se detallaran los criterios según ATP III, OMS 1998, AAEC, ADA, AHA, EGIR y sus principales diferencias.

V. PREVALENCIA Y DISTRIBUCION

El SM es una asociación de factores de riesgo con alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular.

Numerosos estudios se han realizado para saber sobre la incidencia y prevalencia del mismo.

El estudio pionero (11) en advertir la alarmante prevalencia de esta entidad fue el de la Tercera Encuesta de Salud Americana (NHANES III) (12), realizado sobre 1800 sujetos de edades comprendidas entre los 20 y 89 años el cual además obtuvo resultados muy llamativos: la prevalencia global de SM fue de 24%, observándose que las mismas se modificaban según la edad, sexo y grupo racial.

Para el año 2004 se publicaron trabajos estableciendo la prevalencia en los más diversos países tales como Filipinas, 33 %, India 25 %, Corea 29 %, Marruecos 16 %, Grecia 24%, Turquía 33% y la población Maori de Nueva Zelanda con un elevado 53%.

En el estado de Zulia, un estudio asociativo entre el Instituto de Enfermedades Cardiovasculares y el de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia, realizado entre los años 2000 y 2002, encontró que la prevalencia del SM, siguiendo los criterios diagnóstico propuestos por ATP III, era del 35% (13), pero al igual que el estudio de NHANES III, esta tasa de prevalencia resultó altamente variable dependiendo de la edad, género, grupo étnico e Índice de masa corporal (IMC o Body Mas Index en Ingles: BMI).

De acuerdo al sexo, según NHANES III, la prevalencia fue ligeramente mayor en hombres (24%) que mujeres (23.4%) (14). Según el estudio realizado en Zulia la prevalencia en hombres es mayor en las primeras décadas de la vida, igualándose en la cuarta década, para prevalecer entre las mujeres luego de la quinta década (13).

Con respecto a la edad, ambos estudios acuerdan que la prevalencia aumenta en forma paralela a la edad, superando el 40 % luego de los 60 años (14).

Teniendo en cuenta las relevantes diferencias interraciales el estudio de Zulia, constando que la prevalencia fue menor entre los amerindios (33%) aumentando en ellos con la edad. En los sujetos de raza negra la prevalencia se mantuvo casi inalterable con la edad a partir de la tercera década, siendo la prevalencia total de un 36%. La mayor prevalencia se encontró entre los blancos con un 37% (13).

Con respecto a la edad, este estudio reportó que la misma juega un papel importante aumentando la prevalencia de un 14 % a los 20-29 años hasta 46 % en los mayores de 69 años en todos los grupos étnicos (13).

Análisis subsiguientes de NHANES III han demostrado que el SM se asocia independientemente con ACV, microalbuminuria e insuficiencia renal (14).

De forma consecutiva, cohortes tan relevantes de la prevención cardiovascular como los estudios de Framingham (15), WOSCOPS (16) y Women`s Health Study o San Antonia Heart Study (10,13) han evaluado la prevalencia del SM encontrando valores similares, corroborando la importante asociación de SM y la cardiopatía isquémica. Los Estudios de WOSCOPS y Women`s Health Study han demostrado que los valores de PCR y el número de componentes del SM

se relacionan en forma directa, de tal modo que la presencia de estos se asocia con mayores valores de PCR. Por otra parte pacientes con SM muestran mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares que los que no tienen dicho síndrome, independientemente de los valores de PCR. Además, la presencia de SM y valores elevados de esta proteína (> a 3 mg/l) es la asociación que confiere mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Con respecto a al riesgo de padecer Diabetes Mellitus, las cohortes de Framingham y WOSCOPS demostraron que el padecer SM aumenta 4 veces la posibilidad de padecer la enfermedad, especialmente en los que tienen niveles elevados de PCR.

De todos los componentes del SM, los más frecuentemente encontrados en el estudio de Zulia son: el Colesterol HDL bajo (65 %) y la obesidad abdominal (43 %). El menos frecuente fue la hiperglicemia basal (11 %) (13).

Con respecto a los TAG su nivel se encuentra elevado. Lo mismo sucede con los valores de Leptina. Con respecto a estos dos parámetros, en un estudio realizado se comprobó que a mayores niveles de triglicéridos y de Leptina el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta, pero luego de alcanzar niveles elevados el riesgo hace una meseta y luego decae. A la Leptina se la relacionó con una mayor probabilidad de desarrollar diabetes que a los triglicéridos, siendo también mayor el riesgo en mujeres que varones (10,14).

Un análisis de regresión logística múltiple (13) reveló que la obesidad, el sedentarismo y la insulino resistencia fueron los factores determinantes en la aparición del SM (10).

Ahora bien, se comprobó que la prevalencia aumenta con la edad, pero según el estudio de NHANES realizado entre 1988 y 1992 en los Estados Unidos reveló que un 4.2% de los adolescentes presentaba SM y que esta tasa aumentó a un 6.4% en un estudio posterior realizado por el mismo grupo entre 1999 y el 2000, siendo más importante entre los varones (9.1%) que entre las mujeres (3.4%) (14).

El papel que juega la obesidad entre los adolescentes es importante dado que en sujetos con valores de IMC en PC 85 – 95 la prevalencia del SM aumenta, no sucediendo así en los sujetos en normo peso.

En un estudio realizado en Maracaibo a 147 adolescentes entre 14 y 17 años se encontró que existía hiperinsulinemia en un 56 % de los varones y 37 % de las mujeres. Inclusive un 37 % de los adolescentes delgados (con IMC promedio de 21.5 kg/m²) presentaron niveles elevados de insulina, insulino resistencia (calculado por HOMA), triglicéridos elevados e hipertensión, comparados con los delgados normoinsulinemicos)

El seguimiento por 15 años del Bogalusa Heart Study reportado por Chen y col. demostró que la condición de poseer las variables de riesgo SM en los niveles más bajos durante la niñez conllevaba a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto, por lo que se refuerza el concepto del beneficio que provee la promoción de la salud y las modificaciones del estilo de vida en la edad temprana, para mantener un perfil de bajo riesgo en la adultez (13).

En un estudio cruzado realizado en Australia, Corea y Japón, se obtuvo una prevalencia que va desde el 16 al 42% en Australia, del 3 al 11% en Japón y

del 7 al 29% en Corea. La mayor prevalencia se obtuvo con la definición de la IDF (17).

Nuestro país se encuentra en los primeros lugares de mortalidad cardiovascular en América, siendo superada sólo por Trinidad y Tobago (18).

De acuerdo al último censo nacional del año 2001 (19), Argentina tiene una población de de 36.760.000 habitantes, un 54 % comprendidos entre los 20 y 74 años de edad.

Un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo realizado en la Provincia de Salta, Argentina (20) demostró que el SM ya puede ser detectado en el 20% de los niños y en el 20.8% de los adolescentes, cifra similar a la encontrada en los adultos (19).

La Sociedad Argentina de Cardiología realizó otro estudio en Viedma para obtener datos sobre la prevalencia del SM en el sur argentino: los datos hallados informan un 12.6% de prevalencia, de los cuales el 23.3% también presentaban obesidad centrípeta, el 18.1% eran mayores de 52 años y el 21.7% eran sujetos sedentarios (21).

Datos recogidos de un estudio realizado en la provincia del Chaco, Argentina sobre 180 pacientes de edades comprendidas entre los 30 y 84 años, muestran una prevalencia superior a la anteriormente mencionada, 37.22% (22).

En otro estudio realizado sobre pacientes coronarios agudos, se obtuvo una prevalencia del 53.3%, siendo más frecuente la presencia del síndrome en las mujeres (23).

Según datos del año 2006 de la OMS (24), la prevalencia de sobrepeso en la población argentina en las edades comprendidas entre 20-74 años es del

60.9%, siendo según el BMI, el 55.4%. La importancia de este dato está dada por ser la obesidad uno de los principales predictores del SM.

En los estudios de Dean Funes, en la provincia de Córdoba, Argentina, el cual tuvo por finalidad evaluar la prevalencia de HTA y su vínculo con otros factores de riesgo metabólicos, se tomó una muestra aleatoria estratificada plurietápica del total de la población de Dean Funes (Norte de Córdoba) compuesta por 750 individuos, hombres y mujeres de 20 a 70 años de edad (18).

Se encontró que la prevalencia global para SM es del 21.4 %. Los mismos utilizaron el criterio de ATP III para los individuos de 20 y 70 años de edad. Esto significa que de acuerdo a estas cifras, hay en Argentina 4.255.600 individuos que cumplirían criterios de inclusión para SM y seguramente muchos de ellos esperan diagnóstico. En este estudio se obtuvo la prevalencia de HTA del 29.7 %. Se concluyó que los factores que comprenden el SM aumentan el riesgo de padecer hipertensión arterial de la siguiente manera: la diabetes otorgó un riesgo 2.93 veces mayor de desarrollo de HTA en tanto que la obesidad un riesgo 2.57 veces mayor. Otros factores de riesgo cardiovascular, como el sedentarismo, aumenta el riesgo de HTA 1.73 veces. La insulinemia basal también fue significativamente elevada entre los hipertensos (18).

VI. CRITERIOS DIAGNOSTICO

1. Criterios Diagnósticos según OMS 1998

- Parámetros principales

- Intolerancia a la Glucosa o DBT Mellitus tipo 2 (glucemia en ayunas \geq 110 mg/dl y/o 2 hrs. post-carga \geq 140 mg/dl).
- Resistencia a la insulina con tolerancia a la glucosa normal (captación de la glucosa por debajo del P25 en clamp) (25)

- Otros parámetros adicionales

- Presión arterial \geq a 140-90 mmHg
- Dislipemia (TG > 150 mg/dl y/o HDL < 35-39 mg/ dl en hombres y mujeres)
- Obesidad (índice cintura cadera > 0.9 -0.85 en hombres y mujeres respectivamente y/o IMC > 30 Kg./m²)¹
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina \geq 20 mg/min.)

Para diagnosticar según OMS 1998 es indispensable la presencia de un parámetro principal y al menos dos parámetros adicionales.

La OMS considera la presencia de RI indispensable para el diagnóstico de este síndrome, utilizando las pruebas indirectas de ATG y de AGA o DBT II.

¹ El índice cintura - cadera se obtiene dividiendo el diámetro de la cintura por el de la cadera. Para la cintura se debe poner la cinta métrica en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla. Para la cadera se debe de medir por la prominencia mas elevada de los músculos glúteos.

Una potencial desventaja para diagnosticar según OMS es la necesidad de tener datos de laboratorio que confirmen la resistencia a la insulina o la intolerancia a la glucosa, siendo la técnica citada anteriormente de un costo elevado y compleja. También la OMS considera que la microalbuminuria es un importante predictor de la enfermedad cardiovascular.

2. Criterios Diagnósticos según NCEP ATP III ² (26)

La gran trascendencia del síndrome metabólico radica en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes. Por este motivo, la NCEP lo definió en el 2001 en el ATP III según seis componentes del síndrome metabólico relacionados a la enfermedad cardiovascular.

- Obesidad Abdominal :
Hombres \geq 100 cm y mujeres \geq 88 cm.
- Triglicéridos : \geq 150 mg /dl
- Colesterol HDL: \leq 40 mg en hombres; \leq 50 en mujeres.
- Presión Arterial : \geq 130-85 mmHg
- Glucosa en ayunas : 110 mg /dl
- Estado proinflamatorio
- Estado protrombótico

² Se obtiene por la medición del perímetro de la cintura. El sobrepeso y obesidad están relacionados con la insulina resistencia y síndrome metabólico. De todos modos, la presencia de obesidad abdominal esta mas correlacionada con presentar síndrome metabólico que un IMC elevado. Pero la sola medición del perímetro de la cintura se recomienda como criterio para el síndrome metabólico (NCEP ATP III).

Según el ATP III, los factores de riesgo en los que se basa la enfermedad cardiovascular son obesidad (especialmente abdominal), inactividad física y dieta aterogénica.

También los separa en factores de riesgo mayores y emergentes.

Factores de riesgo mayores:

- Tabaquismo
- Hipertensión
- LDL elevadas
- HDL bajas
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura

Factores de riesgo emergentes:

- Triglicéridos elevados
- Estado proinflamatorio
- LDL pequeñas
- Resistencia a la insulina
- Intolerancia a la glucosa
- Estado protrombótico.

La definición del NCEP se basa en la coexistencia de cualquier combinación de tres alteraciones: distribución de la grasa corporal, hipertensión arterial, triglicéridos elevados, bajo HDL y glucemia alterada en ayunas.

Este criterio es más fácil de llevar a la clínica diaria que el de OMS 1998 dado que no es necesaria la presencia de insulino-resistencia para llegar a un diagnóstico.

Al basarse en criterios de fácil reconocimiento, permite la detección de un mayor número de pacientes. Uno de los inconvenientes del diagnóstico, según los criterios del ATP III, es que no identifica con precisión a los pacientes con RI en la que se basa gran parte de su patogenia.

Como la prevalencia del SM es elevada y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico precoz para iniciar una prevención temprana (27).

3. Criterios diagnósticos según la AAEC (28):

La AAEC para la definición del síndrome metabólico toma los siguientes criterios, los cuales serían una combinación de los criterios de la OMS y del ATP III.

Criterios mayores:

- Resistencia a la insulina (medida por hiperinsulinemia o por los valores de glucosa).
- Acantosis Nicrigans ³.
- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm. en hombres y > a 88 cm. en mujeres).
- Dislipemia (colesterol HDL < 45 mg/dl en mujeres y < 35 mg/dl en hombres o TG > 150 mg / dl).
- Hipertensión arterial.
- Intolerancia a la glucosa o DBT II.

³ Trastorno cutáneo caracterizado por piel oscura, gruesa y aterciopelada en las áreas flexibles del cuerpo. La obesidad puede conducir a este trastorno y con frecuencia se lo encuentra en personas con Diabetes.

- Hiperuricemia.

Criterios menores

- Hipercoagulabilidad.
- Síndrome del ovario poliquístico.
- Disfunción endotelial.
- Microalbuminuria.
- Enfermedad cardíaca coronaria.

Esta Asociación no define un número de factores de riesgo y depende más del criterio clínico. Al igual que la OMS incluye la realización de un test de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico. El ATP III no lo incluye por su elevado costo.

Se puede observar que la AAEC amplió el concepto de síndrome metabólico sumándole otros criterios como Acantosis Nigricans, síndrome del ovario poliquístico, hiperuricemia, disfunción endotelial y enfermedad coronaria.

4. Criterios diagnósticos según la IDF (29)

En el año 1995 la IDF publicó nuevos criterios que consideraban necesaria la presencia de obesidad abdominal junto con dos factores adicionales de la lista del ATP III. En las publicaciones de ADA/BCHI se mantienen los criterios del ATP III dado que los mismos son fáciles de aplicar en la práctica clínica. Tan sólo modifica el punto de corte para la glucemia en ayunas reduciéndolo de 110 mg/dl a 100 mg/dl.

Los criterios diagnóstico actuales comprenden tres de los siguientes:

- Circunferencia de la cintura > 102 cm. en hombres y > 88 cm. en mujeres.
- TG > 150 mg/dl.
- Presión arterial sistólica > 130 mmHg o diastólica > 85 mmHg.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
- Glucemia > 100 mg/dl.

Los factores que predisponen a la resistencia a la insulina y SM incluyen:

- DBT II en parientes de primer grado antes de los 60 años.
- Enfermedad de ovario poliquístico.
- Hígado graso.
- Proteína C reactiva > 3 mg/l.
- Microalbuminuria.
- ATG.
- Elevación de apo B.

5. Criterio Diagnóstico según American Heart Association (30)

La Asociación Americana de Cardiología y el Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre proponen un diagnóstico en el cual se identifica el síndrome metabólico por la presencia de tres o más de los siguientes componentes.

- Perímetro de cintura elevado
Hombres: Diámetro \geq a 102 cm.
Mujeres: Diámetro \geq a 88 cm.
- Elevada Trigliceridemia: \geq 150 mg/d

- Bajo colesterol HDL:
En hombres valor Menor a 40 mg/dL.
En mujeres valor menor a 50 mg/dL.
- Hipertensión arterial: $\geq 130/85$ mmHg.
- Glucemia en ayunas : ≥ 100 mg/dL.

6. Grupo europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)

(31)

Diagnostican como síndrome metabólico a la hiperinsulinemia en ayunas y dos o más de los siguientes criterios:

- Glucosa en ayunas ≥ 6.10 mmol/L, pero no diabético.
- Presión arterial $\geq 140/90$ mmHG o tratamiento para HTA.
- Triglicéridos en suero > 2 mmol/L o HDL-C < 1 mmol/L o con tratamiento para la dislipemia.
- Circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres.

A modo de síntesis se ha elaborado un cuadro con los principales puntos de los criterios diagnósticos. [Ver anexo 1](#)

Las diferencias en el criterio diagnóstico de este síndrome serían las responsables de las variaciones en la prevalencia reportada en diversos estudios. En la actualidad la más utilizada es la del ATP III dado su practicidad en la clínica para detectar precozmente pacientes con SM sin necesidad de contar con datos de laboratorio.

VII. FISIOPATOLOGÍA

Introducción

En muchos de los casos el síndrome metabólico responde a mutaciones genéticas del gen que codifica la proteína constituyente del receptor de la insulina localizado en el cromosoma 19. La sensibilidad a la insulina en los distintos tejidos se encuentra influenciada por ciertos factores del estilo de vida tales como la obesidad y el sedentarismo. La disminución de la sensibilidad a la insulina conduce a un menor ingreso de glucosa al músculo y tejido graso y, secundariamente, a la hiperglucemia que estimula a las células beta pancreáticas a producir más insulina y finalmente, el agotamiento de éstas con la aparición de hiperglucemia con hiperinsulinemia (diabetes tipo II).

Manifestaciones clínicas del síndrome metabólico:

1. Intolerancia a la glucosa.
2. Obesidad centroabdominal.
3. Dislipemia aterogénica.
4. Hipertensión arterial.
5. Estados protrombogénicos.
6. Estados proinflamatorios.
7. Arteriosclerosis.
8. Poliquistosis ovárica.
9. Esteatohepatitis no alcohólica.
10. Lipodistrofias.

11. Cáncer (32).

El componente básico del síndrome metabólico es la insulino resistencia con hiperinsulinemia (probablemente con déficit en el metabolismo oxidativo fosforilado mitocondrial de las células del músculo esquelético) que provoca una menor utilización de la glucosa por las células musculares y adiposas que originan hiperglucemia que, a su vez, estimula las células beta pancreáticas hasta su agotamiento desencadenando hiperglucemia con hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia en el riñón incrementa la reabsorción de sodio y disminuye el clearance de uratos y en el ovario estimula la producción de andrógenos originando el ovario poliquístico. Así mismo, la hiperinsulinemia activa el sistema adrenérgico provocando vasoconstricción e incremento del volumen minuto (hipertensión), acompañándose de estrés oxidativo vascular, disfunción endotelial y elevación de factores proinflamatorios (PCR, IL6, FNTalfa, etc.) y factores pro-trombogénicos (fibrinogeno, PAI-1) aumentando así el riesgo cardiovascular en los pacientes que la padecen.

Factores aterogénicos del síndrome metabólico:

1. Dislipemia aterogénica: elevación de VLDL y triglicéridos, aparición de partículas LDL-c (pequeñas y densas), incremento del C-no HDL y descenso del C-HDL.
2. Hipertensión: activación adrenérgica con vasoconstricción e incremento de la reabsorción renal de sodio.
3. Obesidad centroabdominal: menor estabilidad a la supresión de la lipólisis por la insulina.
4. Disfunción endotelial y estrés oxidativo (microalbuminuria).

5. Incremento del crecimiento y proliferación celular vascular: provocado por la insulina.
6. Disminución de la tolerancia a la glucosa o diabetes tipo II.
7. Estados proinflamatorios: elevación de la PCR, FNT alfa. Descenso de la adiponectina.
8. Estados protrombogénicos: incremento del fibrinógeno y PAI-1 (32).

A continuación se desarrollarán los principales elementos del SM y su relación entre ellos.

1. Resistencia a la insulina

Se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal (33,34).

El principal contribuyente en el desarrollo de RI es el exceso de AGL circulantes que derivan de las reservas de TG del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina. Los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa.

En el músculo modifican la acción de las proteincinasas; en el hígado provocan defectos en los receptores estimulados por insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la

génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionadas con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina.

En la obesidad las células adiposas secretan en exceso varias proteínas, péptidos y citocinas que afectan las vías de señalización intracelular de insulina. Los adipositos producen TNF α , una citosina que disminuye la captación de glucosa por las células musculares. La leptina, otro producto de los adipocitos, disminuye el apetito y aumenta la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía. La producción de leptina y su concentración plasmática aumentan de manera directamente proporcional a la masa de tejido adiposo, lo que debería producir sensación de saciedad y aumentar el metabolismo energético. Sin embargo aparece resistencia a la leptina, lo que lleva a la acumulación intracelular de TG y a la disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo y en el hígado. Los adipocitos secretan también adiponectina, una proteína que sensibiliza varias células a la acción de la insulina. En personas con SM la concentración plasmática de adiponectina disminuye de manera proporcional a la masa de tejido adiposo y peso corporal. La reducción de la producción de adiponectina por los adipocitos es asociada a la resistencia a la insulina (28,35).

2. Intolerancia a la glucosa

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque éstos pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar disminución de su secreción por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes.

3. Obesidad Abdominal

La obesidad es el aumento del tejido adiposo en el organismo como consecuencia de dietas ricas en calorías y del bajo consumo energético asociado al sedentarismo. Cualquier aumento del depósito graso se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, pero la obesidad abdominal o de distribución androide y, muy especialmente el cúmulo de tejido adiposo visceral abdominal, es el mejor relacionado con éstos (28).

Tradicionalmente se ha utilizado como parámetro objetivo de obesidad el IMC, resultado de dividir el peso en kg por altura del individuo en m². La desventaja es que no discrimina la grasa abdominal, considerando sólo la total.

Según la OMS, la masa corporal se clasifica en:

Índice de Masa	Corporal (Kg/m ²)
Bajo Peso	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-30
Obesidad	> 30

Otra medida que se utiliza para determinar obesidad es el ICC, cuando supera los 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres. Este es indicativo, a diferencia del IMC, de obesidad abdominal.

La tendencia fisiológica es el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI en dichos tejidos (36).

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias son aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas pro-trombóticas.

4. Dislipemia Aterogénica

- El papel de la obesidad y la IR en la predicción de la misma

Como se mencionó anteriormente, una consecuencia de la obesidad abdominal (característica del SM) es el aumento del flujo de ácidos grasos al hígado, produciéndose:

- Aumento de VLDL ricas en TG.
- Aumento de la producción de Apo B.
- Disminución del colesterol LDL.

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL

entre el tejido adiposo y el hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso.

En presencia de insulinoresistencia el flujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y apo B. En condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad LPL, por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y favorece la acumulación de IDL y LDL. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP.

Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la LPL.

Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas) (37,38).

Las LDL pequeñas y densas también son más aterogénicas porque:

- Son más tóxicas para el endotelio
- Son más capaces de transitar a través de la membrana basal del endotelio.
- Se adhieren bien a los glucosaminoglicanos.
- Tienen un aumento en la susceptibilidad a la oxidación (28).

El aumento de la liberación de AGL y la síntesis de TG son los puntos claves en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TG.

Desde el punto de vista clínico, la concentración de Apo B, colesterol HDL y la concentración de TG son los parámetros mejor relacionados con la dislipemia del SM, pero sólo la medición de estos dos últimos parámetros se recomienda en la práctica clínica actualmente.

5. Hipertensión Arterial

Para que un paciente sea considerado hipertenso según los criterios de la OMS los valores de su presión arterial deben igualar o superar los 140-90 mmHg y según los criterios de la NCEP igualar o superar los 130-85 mmHg. Si un paciente presenta una presión arterial menor a esta última pero con tratamiento antihipertensivo también será considerado hipertenso.

- Papel de la insulina resistencia en la hipertensión arterial:

En la patogenia de la hipertensión arterial se conoce que intervienen múltiples factores: genéticos, ambientales, endócrinos y metabólicos. Se destacan aquellos relacionados a un estado de resistencia a la insulina/hiperinsulinismo:

- Activación del sistema Renina-Angiotensina.
- Efecto estimulador del sistema nervioso simpático.
- Aumento del gasto cardíaco.
- Incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal.
- Disminución de la acción vasodilatadora de la insulina (28).

Los mecanismos por los que la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son:

- el aumento de reabsorción renal de sodio,

- el incremento de la actividad nerviosa simpática,
- las modificaciones del transporte iónico de membrana celular,
- la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular.

La insulina potencia el papel del sodio (Na^+/Na) de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.

La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio, provocando un incremento de la reabsorción en el túbulo contorneado proximal renal. La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na^+ / H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ .

La insulina también provoca una alteración de los cationes intracelulares: son numerosos los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana que están regulados por la insulina: estimula la bomba $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$ (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y también regula la bomba $\text{Ca}^{++} \text{ATPasa}$ (que mantiene el Ca^{++} intracelular). Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el calcio (Ca^{++}) intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada a los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa (39).

La integridad de la vía de señal de la insulina, reguladora del metabolismo celular de la glucosa debe encontrarse íntegra para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. De esa manera, la resistencia primaria a la insulina cuando ocurre en las células endoteliales puede contribuir a la disfunción vascular (40).

En el sujeto sano los efectos presor y vasodilatador se compensan por lo que la infusión crónica de insulina poco modifica la presión arterial. En estados fisiopatológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina).

Hay una estrecha relación entre la hipertensión arterial y el tejido adiposo visceral. Esta puede ser atribuida a varias sustancias liberadas por el tejido graso en exceso:

- PAI
- AG
- Leptina

La obesidad podría afectar la presión arterial a través de la leptina ya que ésta estimula la actividad del Sistema Nervioso Simpático y el Sistema Renina/Angiotensina (28,41,42).

6. Estado protrombótico

Este factor de riesgo se caracteriza por elevaciones del Fibrinógeno, PAI1 y otros factores de la coagulación.

El plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis, por lo tanto, un incremento en la concentración de su principal inhibidor (PAI) aumentará el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen trombótico. El tejido humano, especialmente la grasa visceral, contribuye de manera importante a la elevación de los niveles plasmáticos de dicho factor (28).

7. Estado proinflamatorio

La obesidad esta relacionada a un estado inflamatorio de bajo grado, consecuencia de la secreción de citoquinas proinflamatorias por los adipocitos.

Estas citoquinas pueden ser la base de varios de los componentes del Síndrome de RI, de disfunción endotelial y potencialmente, de riesgo cardiovascular.

Las principales son:

- PCR: es un reactante de fase aguda de la inflamación que aumenta en plasma en estados de inflamación crónica subclínica. Puede traer consecuencias negativas tales como disminución de angiogénesis, favorecer la apoptosis de las células endoteliales, disminución de la supervivencia y diferenciación de células endoteliales progenitoras e incrementar la expresión endotelial de moléculas de adhesión.
- FNT α : es sintetizado y liberado por músculo esquelético y cardíaco, además del tejido adiposo. En cuanto a sus funciones, en el adipocito es capaz de inhibir por un lado la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa, y por el otro, la activación de la insulina, a través de la fosforilación de la serina del receptor de insulina.

- IL6: es un importante marcador de infección y estados inflamatorios, siendo un regulador relevante de la producción hepática de PCR y otros reactantes de fase aguda.

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI: la adiponectina es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia y la resistina, directamente proporcional. La adiponectina es una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.

La Leptina interviene en el control de la saciedad en el diencéfalo y su defecto produce hiperfagia y obesidad y sus valores están elevados en los obesos con SM, lo que podría implicar un defecto de su actividad. El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial (43).

8. Microalbuminuria

La microalbuminuria o la presencia de proteínas en orina es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular. En un estudio prospectivo de individuos sin diabetes, la presencia de microalbuminuria pudo predecir el desarrollo de diabetes tipo 2. Ésta ha sido relacionada con un incremento en la salida transcapilar de albúmina y con el stress oxidativo (28).

Síndrome metabólico y Síndrome de Ovario Poliquístico

El SOP puede ser la endocrinopatía más común entre pacientes jóvenes y es un síndrome de anovulación crónica e hiperandrogenismo que afecta un 6-10% de mujeres en edad fértil y da cuenta del 50-60% de infertilidad femenina debido a la anovulación.

Tanto el SOP como el SM comparten la resistencia a la insulina como elemento fundamental en la fisiopatología, debido a esto presentan similares características clínicas. La insulina juega un rol directo e indirecto en la patogénesis de la hiperandrogenemia en el SOP. Esta actúa sinérgicamente con la hormona luteinizante aumentando la producción de estrógenos en las células tecaes. También inhibe la síntesis hepática de globulina ligadora de hormonas sexuales, proteína circulante clave que liga testosterona, y así aumenta la proporción de testosterona que circula en estado libre, biológicamente activa.

Entonces, el ovario poliquístico ha sido vinculado a una serie de alteraciones no sólo a nivel reproductivo, sino también metabólico y cardiovascular: obesidad, intolerancia a la glucosa, RI, dislipemia e hipertensión entre otros.

Una proporción importante de estas mujeres tienen sobrepeso y muchas son obesas con una obesidad principalmente abdominal reflejada a través de una elevada circunferencia de la cintura (> 88 cm.) e incremento en la relación cintura/cadera. La dislipemia e hipertensión se presentan de la misma manera que en el síndrome metabólico (28,44).

9. Hígado graso no alcohólico

Este cuadro clínico es uno de los últimos descritos en el SM. Dado que el hígado es un órgano diana para la insulina, también se ve afectado en el ambiente de RI.

Su fisiopatología no es del todo conocida y se estudian diferentes teorías. La causa de la esteatosis hepática podría estar relacionada con el aumento de la grasa abdominal y visceral por tener estos adipocitos gran actividad, tanto de lipólisis como de lipogénesis (25). En estos pacientes, la producción y liberación de ácidos grasos por los adipocitos se encuentra aumentada, con lo que se aporta gran cantidad de AGL al hígado, lo que supone, por mecanismo competitivo, una mala utilización de la glucosa hepática.

Se ha postulado que en pacientes con peso normal o sobrepeso moderado el contenido en grasa hepática es independiente del índice de masa corporal o de la grasa subcutánea, pero que está correlacionada significativamente con la insulina en ayunas y con la concentración de TG.

Por último, se argumenta que la obesidad incrementa el riesgo de presentar RI y la misma es la causante del incremento del tejido graso del hígado.

El hígado graso no alcohólico es debido, por lo tanto, a un incremento en la concentración de insulina plasmática circulante y de AGL que llevará a aumentar la síntesis de TG hepáticos. Si el hígado es incapaz de incorporar los nuevos TG a las VLDL y secretarlos, se producirá un incremento en el contenido hepático de grasas.

Los valores elevados de insulina pueden aumentar la degradación de apolipoproteína B100, que impediría el transporte y la salida de TG, con lo que continuaría el proceso de acumulación hepática.

VIII. TRATAMIENTO DEL SINDROME METABOLICO

La prevención primaria del SM consiste en el manejo eficaz de todos los factores que lo componen; con un adecuado trabajo multidisciplinario (que involucre a nutricionistas, kinesiólogos, psicólogos y cirujanos) e individualizado de los distintos factores de riesgo que lo definen para intentar reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

No es suficiente tratar por separado cada componente del síndrome, es preciso intentar detener su origen: la resistencia a la insulina, por este motivo la lucha contra la obesidad es el pilar fundamental (45).

Sería conveniente detectar en primera instancia los factores de riesgo mediante programas preventivos específicos como la dislipemia, hipertensión arterial, obesidad o tabaquismo.

El inicio del tratamiento en prevención primaria vendrá determinado por el riesgo cardiovascular global del paciente, que incluye plan alimentario y ejercicio.

La prevención secundaria del SM se centrará en efectuar su diagnóstico y tratamiento precoz, siempre interviniendo sobre los factores de riesgo asociados.

Como primera medida se recomienda adoptar un estilo de vida saludable a través de una dieta apropiada, la práctica de ejercicio físico regular, alcanzar el peso ideal y el abandono del hábito del tabaco (considerado como prevención primaria). Si estas medidas resultan insuficientes para el control de los FRCV se recurrirá a la intervención farmacológica sobre los mismos, utilizando fárma-

cos que además de ser útiles en su indicación específica no aumenten la resistencia a la insulina (considerado prevención secundaria).

- Determinación del tratamiento adecuado (46):

Si el paciente presenta obesidad central, glucemia alterada, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL y no padece diabetes y/o enfermedad coronaria, se da comienzo al tratamiento para prevención primaria que involucra los siguientes parámetros:

I. Prevención primaria

1. Plan alimentario

Existe consenso en que la presencia de los componentes del SM como la IR y los que de la misma derivan (obesidad, hiperinsulinemia, microalbuminuria e hipertensión arterial) están estrechamente relacionados con la posibilidad o riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (47).

La obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo subyacentes en la patogenia del SM (48) además de ser considerados como factores de riesgo del tipo ambientales para padecer diabetes mellitus al igual que los factores del orden genéticos. Otros factores a tener en cuenta son la edad, el tabaquismo, el nivel socioeconómico y el lugar de residencia (47).

Además de existir un acuerdo generalizado en que cada uno de los componentes del SM se relaciona con cambios en el estilo de vida, el sedentarismo, el desequilibrio entra las calorías ingeridas y las consumidas, se asocian con la presencia de cada uno de los componentes (48). Por ello se cree apropiado que el cambio en el estilo de vida juega un papel fundamental a la hora de tra-

tar los componentes del SM. Existen evidencias de que dichos cambios pueden ser efectivos en la prevención del SM. Trevor y Cols. de la Universidad de Pittsburgh en Pensilvania, realizaron un seguimiento de 3234 personas que todavía no habían desarrollado diabetes clínica, pero tenían glucemia en ayuno alterada y/o intolerancia a la glucosa. Los sujetos estaban registrados en el «Diabetes Prevention Program» (Programa de Prevención de Diabetes) y fueron asignados aleatoriamente a recibir el fármaco metformina o placebo o a iniciar una intervención programada en el estilo de vida diseñada para lograr y mantener una pérdida de peso del 5 al 10% y realizar 150 minutos de ejercicio por semana. Existía SM en el 53% del total de participantes que estaban registrados en el estudio. Tras un seguimiento promedio de 3 años, la tasa del SM disminuyó del 51% al 43% en el grupo con intervención de estilo de vida (49). Otro estudios han observado que una ingesta elevada de azúcares simples, de alimentos con alto índice glucémico (que se definirá mas adelante) y de dietas con alta carga glucémica se asocian a resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y cifras bajas de colesterol HDL (47).

Un bajo consumo de grasas saturadas a favor de ácidos grasos políinsaturados y monoinsaturados, aumento del consumo de fibra y la reducción de la sal también son pilares del tratamiento (50).

Estos hallazgos sugieren un posible rol de las intervenciones sobre el estilo de vida, en la prevención y tratamiento del SM (51).

Diversos tratamientos dietoterápicos permanecen como una de las estrategias para de reducción de los riesgos cardiovasculares más importantes, siendo la reducción ponderal y el ejercicio claves en el plan de tratamiento (47,51,52,53).

A continuación se detallan los objetivos a lograr con el plan alimentario o la dietoterapia para el tratamiento del SM.

Según el NECP ATP III el objetivo central del tratamiento es que el paciente adquiera un estilo de vida saludable eliminando los factores de riesgo ambientales y modificables, lo cual se lograría mediante: dieta, ejercicio y reducción de peso (26,45,47,54,55). Además de la suspensión del hábito tabáquico, y de cualquier fármaco que afecte el perfil lipídico (56).

Dichos objetivos son los siguientes:

- Alcanzar un peso deseable a partir de una disminución de la masa grasa y mantenimiento del mismo.
- Mejorar la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los niveles de glucemia en ayunas y evitar la progresión de la intolerancia a la glucosa en diabetes tipo 2.
- Normalizar valores de TA.
- Normalizar los niveles de lipoproteínas plasmáticas disminuyendo el colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos y aumentando HDL colesterol.
- Prevenir la aparición de la enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.
- Disminuir la morbimortalidad asociada a todos los componentes del SM.

Tratamiento dietoterápico de la obesidad

La prioridad preventiva/terapéutica del SM se basa en la reducción de peso. Se ha demostrado que la pérdida de peso progresiva, incluso en forma prolongada en los años, disminuye la incidencia de SM (47,52,53).

La reducción de peso está recomendada para (57):

- Personas obesas o con sobrepeso y que presentan dislipidemia para reducir valores elevados de colesterol, colesterol LDL, triglicéridos, y para elevar los valores de HDL.
- Personas obesas o con sobrepeso y que presentan diabetes mellitus para disminuir los valores de glucemia (58).
- Personas obesas o con sobrepeso e hipertensión arterial, para reducir la presión arterial (59).
- Alcanzar un peso deseable a partir de una disminución de la masa grasa, con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a la obesidad o a los riesgos futuros y obtener mejora en la calidad de vida.
- Mejorar los hábitos alimentarios para asegurar el mantenimiento del peso obtenido en el contexto de un estilo de vida saludable (60).

El tratamiento de la obesidad es del tipo multidisciplinario (60) siendo la dieta hipocalórica el componente principal pero además de esta es necesario la actividad física y cambios conductuales, estos tres componentes llevarán a lograr cambios en el estilo de vida y la adopción de prácticas saludables (47,49,57,60,61,62,63) que deben de corregir la ingesta excesiva de energía y el sedentarismo (58).

Las posibilidades preventivas y terapéuticas abarcan desde sencillas medidas educativas orientadas a corregir conductas inadecuadas hasta tratamientos más complejos y agresivos, como los quirúrgicos, pasando por una serie de eslabones intermedios. La OMS ha realizado una propuesta sistemática de tratamiento basado en el IMC y en la presencia y evolución de los factores de

riesgo. Esta propuesta establece el objetivo y la estrategia más adecuada en cada caso (54,61).

[Ver anexo 2](#) : propuesta sistemática de tratamiento basado en el IMC y en la presencia de factores de riesgo.

Caracteres de la dieta

El grado de prevención y tratamiento se diferencia en tres niveles y el plan de alimentación debe de ser planificado individualmente (58,61).

Según plantea el Dr. Salas-Salvado, en su libro Nutrición clínica y dietética, existen tres niveles de intervención basándose en la propuesta sistemática de la OMS (61).

Nivel 1: Dieta saludable y consejos para mantener el peso (plan de alimentación saludable. Prevención primaria del SM).

Nivel 2: dieta con restricción moderada de calorías (moderadamente hipocalórica).

Nivel 3: dietas altamente hipocalóricas (en caso de cirugías).

En este apartado del trabajo consideraremos los niveles 1 y 2.

El nivel 3 será tratado en tratamiento quirúrgico de la obesidad.

Nivel 1: Plan de Alimentación Saludable

Indicada en pacientes con normopeso o con sobrepeso sin factores de riesgo asociados. En este plan el valor calórico no se restringe siendo el adecuado para mantener un peso saludable y de acuerdo a los requerimientos del sujeto. Es importante destacar el papel de la prevención de enfermedades cardiovas-

culares, haciendo hincapié principalmente en el origen de las grasas de la dieta y en la adopción de un estilo de vida saludable.

Nivel 2: Plan de alimentación hipocalórico

Se utiliza en pacientes con obesidad y con sobrepeso con factores de riesgo asociados.

a) Composición del Plan de alimentación hipocalórico

La composición de la dieta se basa en un plan de alimentación saludable con distribución normal de los macronutrientes (48,52,53,54,56).

- Hidratos de carbono: 50-60 % del VCT.
- Proteínas: 15-20 % del VCT.
- Lípidos: 25-35 % del VCT.
 - Ácidos grasos saturados: < 7%.
 - Ácidos grasos monoinsaturados: hasta 20 %.
 - Ácidos grasos poliinsaturados: hasta 10 %.
 - Colesterol: 200 mg.

Fibra Soluble: 20-35 mg .

La distribución de los nutrientes difiere de otras recomendaciones en la cantidad de grasa aportado por los ácidos grasos monoinsaturados.

El aporte energético será el adecuado para suficiente para obtener y mantener un peso saludable.

Se ha discutido ampliamente sobre el reparto óptimo de macro nutrientes en la dieta hipocalórica. En un estudio del tipo meta análisis se ha analizado la eficacia de dietas bajas en carbohidratos con respecto a dietas con escaso conteni-

do lipídico. Aunque tras seis meses todos los parámetros analizados apuntaban hacia un mayor beneficio de las dietas de bajo contenido hidrocarbonado, al año siguiente no se observaron diferencias en el peso perdido entre ambos grupos, concluyendo, de esta manera sus autores, que no existe evidencia significativa (48).

La popularidad de la dieta Atkins (baja en hidratos de carbono y alta en lípidos y proteínas) llevó al Dr. Foster de la universidad de Pensilvania a investigar sobre la misma. Indicó que un régimen bajo en hidratos de carbono producía una pérdida de peso mayor (de un 4%) que con la dieta convencional (bajo contenido en grasa y calorías y alto en hidratos de carbono) durante los primeros seis meses, aunque las diferencias no fueron significativas al año. Otro estudio realizado también en la Universidad de Pensilvania asignó a 132 individuos con obesidad, alta prevalencia de diabetes y SM que siguieran la dieta baja en hidratos de carbono o bajo en calorías y grasa. Los resultados demostraron que a los seis meses la primera era más beneficiosa que la segunda. Por su parte el grupo de Foster realizó un ensayo comparativo multicéntrico en 63 obesos que fueron asignados a cada una de las dietas, observándose que con ambas se reducía la presión diastólica y la respuesta a la insulina a una carga oral de glucosa. Foster reconoce que es necesario realizar estudios más amplios y duraderos para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de las dietas de alto contenido lipídico y proteico (64).

Por otro lado La Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) no recomienda este tipo de dietas aumentadas en proteínas y lípidos ya que las mismas alientan a las personas a consumir alimentos con altos valores

de colesterol y ácidos grasos saturados. Hay muchas evidencias que reafirman el hecho de que se aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardíacas y algunas formas de cáncer si se consume una dieta con alto contenido en grasa saturada durante mucho tiempo (65).

La dieta recomendada por la mayoría de las autoridades sanitarias y organizaciones médicas en las últimas décadas para la población general y diabética es pobre en grasa y rica en hidratos de carbono complejos. Por lo tanto se cree que un plan alimentario controlado en calorías, que disminuya los valores lipídicos es más beneficioso en el tratamiento de la obesidad y sus factores asociados, pudiendo obtener con la misma baja tasa de cardiopatía isquémica y mejoría en la tolerancia a la glucosa en sujetos no diabéticos y posiblemente en pacientes con diabetes 2 leve o con alteración de la tolerancia a la glucosa (61).

Las dietas desequilibradas han sido preconizadas para obtener pérdidas de peso sin restringir el aporte calórico: hiperprotéicas, cetogénicas y disociadas entre otras. La mayoría de estas dietas comparten efectos secundarios indeseables para la salud, pero el inconveniente principal común a todas ellas es que no se ajustan al objetivo principal del tratamiento dietético < Establecer hábitos alimentarios saludables que se puedan mantener toda la vida > (54,56,61).

Varios metanálisis y revisiones sistemáticas (48) han valorado los cambios en el estilo de vida sobre la obesidad, el sobrepeso, la intolerancia a la glucosa y demás componentes del SM. Todos han observado una reducción significativa

tras dieta destinada al control ponderal, generalmente una combinación de (56,60,66,67):

- Reducción de peso.
- Restricción del consumo de sal.
- Limitación del consumo de alcohol.
- Aumento de la actividad física.
- Aumento del consumo de frutas y verduras.
- Reducción del consumo de grasa total y grasa saturada.
- Abandono del tabaco.

Reducción de energía

La reducción de energía alimentaría para producir un balance energético negativo constituye el componente fundamental del tratamiento del sobrepeso, la obesidad y de los factores asociados que de las mismas derivan. Con un plan bajo en calorías se busca la creación de un balance energético negativo para reducir el excedente de triglicéridos existentes en el tejido adiposo (58).

La reducción de la misma se ve facilitada limitando la ingesta de lípidos y aumentando la de hidratos de carbono complejos. El estudio CARMEN también demostró, tras un seguimiento de un año de 400 pacientes de cinco países diferentes, que es posible perder peso aumentando el porcentaje de hidratos de carbono y disminuyendo el consumo de grasa (68). El déficit energético de 500 kcal diarias conduce a una pérdida de peso de 400 g por semana. Otros autores aseguran que la pérdida llega a ser de 500 a 1000 g semanales (54,58). Las guías clínicas (46) recomiendan una pérdida de peso entre el 7 y el 10 % a

través de una dieta con un déficit de 500 a 1000 kcal mas ejercicio físico (30-60 minutos de ejercicio aeróbico moderado-intenso) (ver apartado de actividad física), completando con ejercicio de entrenamiento progresivo dos veces a la semana y programas de terapia conductual (48,54,61).

La reducción de peso previene el desarrollo de HTA, reduce la presión arterial en hipertensos con sobrepeso en aproximadamente 1 mmHg de PAS y PAD por cada kg de peso perdido (51,53), disminuye las necesidades de medicación antihipertensiva y tiene un efecto favorable sobre los factores de riesgo cardiovasculares asociados como IR, diabetes, hiperlipidemia, o hipertrofia ventricular izquierda. El efecto antihipertensivo de la reducción de peso aumenta cuando se lo asocia con actividad física, moderación en el consumo de alcohol en bebedores intensos y a una restricción en el consumo de la sal (59,66).

A continuación se detallan el manejo dietoterápico de los componentes del SM y factores asociados.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

- Hidratos de carbono

Para planificar un plan de alimentación destinado a mejorar la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia aterogénica hay que tener en cuenta:

- IG
- Los ácidos grasos de la dieta.
- Sodio.
- Vitaminas y minerales.

- La fibra dietaria.
- Alcohol.

La elevada ingesta de carbohidratos puede aumentar la resistencia a la insulina, pero no existe evidencia a largo plazo de que las dietas baja en hidratos de carbono sean superiores a aquellas bajas en grasa con restricción energética con respecto a su capacidad en mejorar la sensibilidad a la insulina (47).

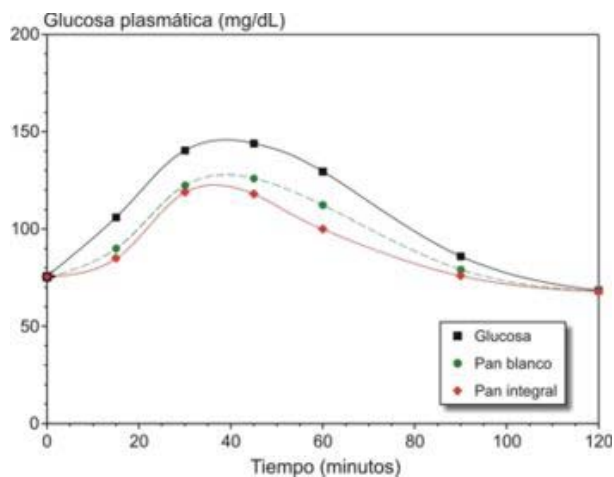
El Índice Glucémico

El índice glucémico es un sistema fisiológico para clasificar los carbohidratos considerando sus efectos sobre los niveles de glucosa plasmática (69,70). Expresa la rapidez mediante la cual los alimentos son absorbidos, digeridos y llegan al flujo sanguíneo. La Carga Glucémica (CG) (IG multiplicado en gr por la cantidad de carbohidratos del alimento y dividido por 100) representa la calidad y cantidad de los hidratos de carbono y puede ser interpretada como una medida de demanda de insulina directa. En cambio el IG solo representa la calidad de los carbohidratos.

Ambos se han propuesto como un método para enumerar los alimentos en base al aumento posprandial de la glucemia que se produce al dar una cantidad determinada de carbohidratos.

Para establecer el índice glucémico (69) de un alimento se recurre a personas que, tras un ayuno nocturno, se mide la glucemia después de haber ingerido una cantidad del alimento en cuestión (50 g de carbohidratos disponibles biológicamente). Las medidas de la glucemia se realizan a intervalos de tiempo previamente establecidos.

Tales medidas se comparan con las de un producto de referencia, como la glucosa o el pan blanco (50 g), al que se le asigna arbitrariamente un índice 100^4 . El cociente entre las áreas de las respectivas curvas se denomina Índice glucémico.



Fuente wikipedia.

Los carbohidratos con alto índice glucémico aumentan en mayor medida el nivel de azúcar en la sangre que los de bajo índice glucémico.

Ver [Anexo 3: Tabla de IG de los alimentos](#)

Factores que modifican el índice glucémico:

- Naturaleza y propiedades de los glúcidos
- Preparación y formas de cocción
- Presencia de otros nutrientes
- Textura de los alimentos
 - Factores que Condicionan el índice
- Estructura celular: amilosa, fibra, fitatos, pectina, taninos, saponinas.
- Cocción de los alimentos.
- Tiempo de cocción.

- Subdivisión de los alimentos.
- Presencia de fibra.

Los hidratos de carbono: Su control para el control del perfil lipídico

El consumo de azúcar refinada no sólo aumenta los niveles glucosa en sangre sino que también aumenta el depósito de grasas, principalmente en abdomen y tejido subcutáneo (70). El consumo elevado de hidratos de carbono favorece la hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol HDL (56,71) y aumenta también las VLDL (72) debido a que los carbohidratos rápidamente digeribles o monosacáridos tienden a exacerberar la hiperlipidemia post prandial. En sujetos con IR la respuesta lipémica post prandial aumenta con la adición de carbohidratos sobretodo cuando se consumen alimentos con alto índice glucémico (47), aumentándose la lipogénesis. Esta puede reducirse al minimizar las elevaciones de glucosa e insulina post prandial (70) lo que se obtiene luego de la ingesta de una comida con bajo IG.

Los azúcares complejos no parecen incrementar las cifras de colesterol plasmático, por lo que se ha sugerido que podrían sustituir a los alimentos ricos en grasas saturadas (72). En este sentido se ha evidenciado que esta sustitución provoca la disminución del colesterol LDL, aunque también de HDL.

En 1987, Jenkins, observó que los sujetos con hipercolesterolemia del tipo IIb y IV presentaron reducción de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, luego de realizar un plan de alimentación con bajo IG. Con una dieta de estas características se observó una reducción del 10 % en los niveles de colesterol total,

del 13 % del colesterol LDL, obteniéndose mejoras en los niveles de colesterol HDL y colesterol total.

Esto llevó a realizar varios estudios, uno de ellos en Méjico que valoró los efectos de las dietas de bajo IG con respecto a una de valor intermedio y otra de alto. Se observó que con los sujetos que siguieron la dieta con bajo IG disminuyeron el colesterol total y el colesterol LDL.

Más estudios se hicieron en EE.UU. y en Inglaterra, demostrando que las dietas con alto IG aumentaban el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Por lo mencionado anteriormente, se cree que los alimentos con bajo IG al disminuir la carga glucémica post prandial, disminuyen la lipogénesis hepática.

En el Nurse Health Study (70) se observaron cifras más elevadas de trigliceridemia en ayunas y más bajas de colesterol HDL en relación con dietas de carga glucémica alta. Datos derivados del Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) han expuesto una relación inversa entre índice y cargas glucémicas y cifras plasmáticas de colesterol HDL. También se ha encontrado en otras poblaciones consumo elevado de carbohidratos, hipertrigliceridemia y descenso en los niveles de colesterol HDL, demostrando así una correlación inversa entre niveles de colesterol HDL y carga glucémica, porcentaje global de carbohidratos y cantidad total de azúcares y fructosa de la dieta (47).

El control de los ácidos grasos para favorecer el metabolismo hidrocarbonado.

- El aumento de la relación Grasa / Hidratos de carbono.

De los 27 trabajos realizados entre 1970 y 1991 permitieron estimar que la sustitución del 10 % de ácidos grasos saturados por hidratos de carbono complejos mejoraría los perfiles de colesterol LDL y el colesterol HDL. También el consumo aumentado de grasas en pacientes con intolerancia a la glucosa predeciría el desarrollo de diabetes tipo 2.

Dadas estas tasas, la disminución de ácidos grasos saturados en diabéticos está plenamente justificada (73). En múltiples estudios se ha puesto en manifiesto que más que el consumo total de grasa lo que parece estar relacionado con las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonato y con el SM en general es el tipo de grasa que se ingiere (47), habiéndose sugerido que el efecto sobre la IR sería superior cuando las grasas son de origen animal (73). Diversos estudios recomiendan disminuir los ácidos grasos saturados, las grasas trans y aumentar los ácidos grasos monoinsaturados y los poliinsaturados (47). Los beneficios de estos cambios sobre el metabolismo hidrocarbonado serían:

- Disminución del riesgo de padecer diabetes tipo 2
 - Mejora del control glucémico
 - Aumento de la sensibilidad a la insulina
-
- **Vitaminas y Minerales (47).**

Minerales tales como el Magnesio, Calcio, Potasio, Zinc, Vanadio y Cromo disminuyen la IR y así se han relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar diabetes y SM.

El tratamiento de la hipertensión arterial

La hipertensión es actualmente un factor de alto riesgo prevalente para la ECV en todos los países industrializados. Está resultando un problema de salud común en incremento en todo el mundo debido al aumento de longevidad y la prevalencia de factores que contribuyen como la obesidad, inactividad física y una dieta poco saludable (66).

Objetivos del plan de alimentación hiposódico. (45,52,55,59,63,74)

- Negativizar el balance de sodio hasta equilibrarlo mediante una reducción en la ingesta en los pacientes hipertensos sensibles a la reducción de sodio de la exógena.
- Prevenir la morbimortalidad cardiovascular asociada y en especial el ACV.
- Disminuir la presión sistólica a 140 mmHg en hipertensos de medio y bajo riesgo

No hay nuevas evidencias de estudios sobre objetivos en presión arterial de mediano riesgo en hipertensos más allá de los conocidos en 1999 del estudio HOT, que encontró reducciones óptimas en eventos cardiovasculares mayores sobre 139/83 MmHg. Este reafirma el objetivo pragmático de descenso por debajo de 140 mmHg.

- Disminución de la presión arterial diastólica 80 mmHg y sistólica: 130 mmHg en hipertensos de alto riesgo (pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida, diabetes e insuficiencia renal).

Algunos estudios han mostrado que, en pacientes diabéticos, la reducción de la presión diastólica (PAS) hasta 80 mmHg y la presión sistólica (PAD)

hasta 130 mmHg se acompaña de una posterior reducción de eventos cardiovasculares ó complicaciones micro vasculares relacionadas con la diabetes.

- *Umbrales de descenso de presión arterial en hipertensos de riesgo medio y bajo.*

Antes de 1999, cuando se publicó la guía de control de hipertensión de la OMS/SIH , la evidencia de los beneficios del inicio de la terapia para reducir la presión arterial a umbrales menores de 160 mmHg de PAS estaba limitada por datos observacionales. Mientras algunas evidencias anteriores de estudios aleatorizados y controlados aconsejaban una intervención en umbrales de 90 mmHg de PAD, la mayoría de los estudios confirmaban los beneficios del tratamiento en niveles de 160 mmHg PAS y 100 mmHg de PAD y superiores. Estas nuevas evidencias de ensayos clínicos y datos observacionales publicados desde 1999 apoyan el descenso de los umbrales de PAS. Mientras no se han obtenido nuevas evidencias de ensayos clínicos que apoyen el descenso a umbrales por debajo de 160 mmHg de PAS y 90 mmHg PAD en pacientes con bajo riesgo, los datos observacionales publicados desde 1999 han apoyado el descenso de los umbrales sistólicos. Estos datos observacionales sugieren que incluso en pacientes de bajo riesgo con sistólicas > 140 mmHg y/ó diastólicas > 90 mmHg se beneficiarán probablemente del descenso de la presión arterial. Aunque la mujer tiene menor riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular para un nivel dado de presión arterial, y la evidencia de los estudios aleatorios incluye una mayor

proporción de hombres que mujeres, el umbral de tratamiento debería ser el mismo en ambos (66).

- El cambio en el estilo de vida:

El efecto antihipertensivo total de las intervenciones en los estilos de vida varía con la adherencia del paciente a la terapia (66). Cuando la adherencia es óptima, la presión sistólica se reduce en más de 10 mmHg, pero en la práctica clínica de poco control, se han visto efectos más modestos.

Las modificaciones han sido recomendadas para todos los pacientes hipertensos, ya que incluso pequeñas reducciones en la PA están asociadas a largo plazo con una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sumado a su posible influencia sobre la PA, algunos estudios observacionales han encontrado que otras modificaciones de estilo de vida, en particular el abandono del tabaco, reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

- **Reducción del consumo de sal (55,59,66,74)**

El elevado consumo de sal y la mala adaptación evolutiva de la especie humana a dicho consumo es una de las principales causas de hipertensión arterial y se asocia con mayor mortalidad cardiovascular. La restricción del consumo de sal previene la aparición de HTA en sujetos obesos normotensos y reduce las cifras de PA en pacientes hipertensos. Dicha reducción es más intensa en sujetos de edad avanzada, en hipertensos graves y en los de raza afroamericana. El efecto antihipertensivo de la reducción de sal de la dieta se añade al de las

otras modificaciones dietéticas o a la restricción calórica. Además potencia el mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos.

Se recomienda reducir el aporte a menos de 5-6 g por día. Dicha reducción se logra disminuyendo la adición de sal a los alimentos, evitando los alimentos con alto contenido de sodio y eliminando la sal de mesa.

Debe además advertirse a los sujetos la elevada cantidad de sal que contienen los alimentos envasados y precocinados, así como los menús habituales de comidas rápidas

[Ver Anexo 4: Alimentos desaconsejados por su alto contenido en sodio](#)

[Ver Anexo 5: Alimentos permitidos por su bajo contenido en sodio](#)

Valores de Sodio en los planes de alimentación controlados (74)

Hiposódica amplia: 40-90 mEqv/día (920-2070 mg)

Hiposódica moderada: 22-40 mEqv/día (506-920 mg)

Hiposódica estricta: < 22 mEqv/día (506 mg)

- **Reducción del consumo excesivo de alcohol**

La moderación del consumo de alcohol o su cese reduce las cifras de TA en hipertensos bebedores. La media de reducción es de 3/2 mmHg, aunque en sujetos con consumo muy elevado esa reducción puede ser aun mayor (59).

- **- Manejo de las dislipidemias.**

El manejo de las dislipidemias requiere de un enfoque poblacional destinado a modificar distintas conductas de riesgo. El tratamiento es multifactorial y está

dirigido a intervenir sobre el riesgo global del paciente, además de la corrección del lípido afectado (54,55).

La intervención puede ser:

- *Primordial*: para evitar la aparición de conductas y hábitos de riesgo.
- *Prevención Primaria*: destinada a corregir factores de riesgo establecidos antes de la aterosclerosis con manifestaciones clínicas.
- *Prevención secundaria*: destinada a evitar nuevos accidentes cardiovasculares en presencia de enfermedad cardiovascular.

Los factores de riesgo pueden ser:

- *Modificables*: Tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad central, menopausia y sedentarismo.
- *No modificables*: edad, sexo, antecedentes familiares de cardiopatía.

El perfil de lípidos plasmáticos de los pacientes con SM se caracteriza por:

- Alto colesterol no HDL.
- Bajo colesterol HDL.
- Hipertrigliceridemia.
- Partículas de LDL colesterol pequeñas y densas (75).

Este perfil lipídico alterado es llamado Dislipidemia Aterogénica y se lo ha relacionado en diversos estudios epidemiológicos con un aumento marcado del riesgo de sufrir un evento cardiovascular (47,55,67).

El ATP III del National Cholesterol Education Program (76) (EE.UU.) destaca la importancia de la prevención primaria en los individuos asintomáticos con múltiples riesgos identificando al LDL colesterol como objetivo primario del tratamiento. Este planteó nuevas y mas exigentes metas en los objetivos de las

terapias hipolipemiantes fundandose con evidencia clínica basada en estudios controlados (WOSCOPS, AFCaps-TexCaps, 4S, CARE LIPID, AVERT, MIRACL). En tanto que ATP III mantiene la atención en el tratamiento intensivo de pacientes con enfermedad coronaria, su nueva característica principal es poner el foco en la prevención primaria de personas con factores de riesgo múltiples; quienes tienen riesgo relativamente alto de enfermedad coronaria y se beneficiarían de un tratamiento reductor de LDL.

Entre las principales propuestas del ATP III se encuentran:

1. Equiparar riesgo y considerar un manejo hipolipemiante similar al de los pacientes coronarios en todos aquellos pacientes con:
 - Diabetes.
 - Aterosclerosis periférica.
 - Sujetos asintomático con riesgo calculado mayor al 20% a 10 años (según estudio Framingham).
2. Establecer un nivel LDL colesterol <100 mg/dl como valor óptimo.
3. Aumentar el umbral para la definición de HDL-colesterol bajo desde < 35 a <40 mg/dl.
4. Brindar mayor atención a las anormalidades en triglicéridos, HDL colesterol bajo y demás rasgos del SM.

Así establece como objetivo secundario para la prevención del riesgo cardiovascular dislipémico al SM.

Con respecto al riesgo dislipidémico el ATP III establece tres categorías de riesgo (alta, mediano y bajo) con metas cuantitativas deseables para el colesterol LDL y el no HDL.

Las mismas se detallan a continuación

Categoría de riesgo cardiovascular	C-LDL	C no HDL
Alto riesgo : Enfermedad coronaria o equivalente)	<100 mg %	<130 mg%
Riesgo mediano (sujetos con SM)	<130 mg%	<160 mg%
Riesgo bajo cardiovascular (0-1 factor de riesgo)	< 160 mg%	<190 mg%

Por otra parte, debido a la presencia de factores de riesgo agregados a los dislipidémicos como sucede en el SM (hipertensión, edad mayor a 55 en mujeres, tabaquismo, etc) pueden modificar los objetivos del ATP III para el descenso del colesterol LDL. En este sentido el ATP III destaca algunas recomendaciones para el control del riesgo cardiovascular múltiple especialmente en la prevención primaria y en el SM. A continuación se detallan:

1. Foco en el riesgo cardiovascular múltiple mediante:
 - Incorporación de pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad coronaria en el nivel de riesgo equivalente a enfermedad coronaria.
 - Identificación de pacientes con riesgo metabólico múltiple para el cambio de hábitos de vida.
2. Modificación en el perfil lipoproteico
 - Valor óptimo de colesterol LDL < 100 mg% , elevar el nivel aceptable de c-HDL a 40 mg% y disminuir el nivel de triglicéridos a 150 mg% .

El hallazgo de la hipertrigliceridemia constituye un factor de riesgo independiente y sugiere que algunas lipoproteínas ricas en triglicéridos tengan capacidad aterogénica como los productos de degradación de las VLDL. En la práctica clínica es posible evaluar a las partículas remanentes, midiendo el C-VLDL (colesterol no HDL) que constituye un objetivo secundario de la hipertrigliceridemia. (El colesterol No-HDL es igual al Colesterol Total menos el C-HDL).

Por último, el paciente diabético tiene un riesgo cardiovascular semejante a la presencia de enfermedad coronaria y una dislipidemia con perfil aterogénico (75).

LA DIETA

Consiste en disminuir el consumo de lípidos, que comprende los ácidos grasos saturados y colesterol. Estos componentes están relacionados con la reducción de colesterol sanguíneo, LDL-C, triglicéridos y con la elevación de HDL-C. La terapia es efectiva si el paciente está en condiciones de llevarla a cabo y convencido de la necesidad de hacerlo (72,77).

Plan para corregir la hipertrigliceridemia (54,71)

El papel de los triglicéridos en la enfermedad cardiovascular está menos establecido, aunque se lo utiliza como marcador de riesgo. Para su manejo deberán controlarse:

- El consumo de alcohol, debiéndose suprimir su ingesta dado que es una de las causas conocidas de dislipidemia secundaria

- El consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono simples (como la sacarosa y la fructosa)
- El control del peso, debido a que con frecuencia la hipertrigliceridemia se asocia con obesidad y tolerancia anormal a la glucosa, la reducción del contenido calórico de la dieta y el control de los hidratos de carbono simples será esencial.
- Actividad física

[Ver anexo 7: factores de la dieta que modifican el perfil lipídico](#)

[Ver anexo 8: recomendaciones de consumo de fibra.](#)

Factores de la dieta a tener en cuenta para el control de los componentes del SM.

-El consumo de fibra

La fibra, además de los efectos benéficos para el tratamiento del estreñimiento y la posible prevención del cáncer del colon, reduce los valores de colesterol total y LDL en sujetos diabéticos y no diabéticos (78). Su ingesta se relaciona en forma inversa con la IR y por lo tanto con una menor prevalencia de SM y diabetes (47). Además se comprobó que los alimentos con fibra dietética disminuyen el IG de los alimentos que la contienen, disminuyendo los niveles de glucemia post prandial (79).

- El efecto de la fibra sobre el control de la glucemia.

La fracción soluble parece ser la más eficaz en el control de la glucemia. Los mecanismos que se proponen son:

- retraso del vaciamiento gástrico

- disminución en la absorción de glucosa al quedar atrapada por la viscosidad de la fibra y ser entonces menos accesibles a la amilasa pancreática
- producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC): el propionato influiría en la neoglucogénesis reduciendo la producción hepática de glucosa. El butirato podría actuar reduciendo la resistencia periférica a la insulina al reducir la producción de TNF alfa.

- **Restricción del consumo de Alcohol**

El consumo moderado de alcohol, particularmente vino, se ha asociado con una disminución de la prevalencia del SM. Freiberg MS. y cols., en un análisis de 8.125 participantes de la Tercera Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de U.S., concluyeron que el consumo moderado de alcohol se asocia a una prevalencia más baja del SM. Se observa en ellos también un perfil lipídico más favorable, menor circunferencia de cintura e insulinemia en ayuno, siendo esta asociación más fuerte entre bebedores de vino o cerveza. También se ha sugerido que a cantidades equivalentes de alcohol, el vino tiene un mejor efecto protector del desarrollo de ECV que otras bebidas. Esto posiblemente se deba a que el vino tinto contiene más de 200 compuestos fenólicos (ácido fenólico 140mg/L, flavonoles 30mg/L, catequinas monoméricas 300mg/L, antocianidinas poliméricas, resveratrol, entre otros) derivados de la piel de la uva, particularmente abundantes en el vino tinto. Estos polifenoles (antioxidantes) del vino pueden modular la producción de óxido nítrico del endotelio vascular induciendo

do vaso dilatación. Además, inhibir la oxidación de LDL y un incremento de la capacidad antioxidante del plasma (49).

Aunque todo esto no hay evidencia científica que proponga a personas abstemias consumir alcohol para mejorar el SM (78).

La recomendación general para los pacientes hipertensos debe de ser la siguiente:

- A los hipertensos abstemios, debe recomendarse que se mantengan abstemios (59,74).
- A los hipertensos bebedores se les debe aconsejar la reducción del consumo a cifras inferiores a 210 g/semana (30 g/día) en los varones y a 140 g/semanales (20 g/día) en las mujeres y sujetos de raza negra.

La recomendación para los pacientes con dislipidemia:

La relación inversa que se ha evidenciado entre la ingesta de alcohol y la mortalidad coronaria parece ser debida a un incremento en el colesterol ligado a las HDL. Sin embargo este efecto se produce con ingesta moderadas, menos de 30 g/día. Parece que aumenta la fracción HDL 3 y no se modifica la fracción HDL 2 (71), además de la disminución de las partículas de colesterol LDL. Así el alcohol produce cambios en las lipoproteínas plasmáticas y sus metabolitos. El efecto depende de la dosis y forma de ingesta (54). Se sugiere que su ingesta no sea mayor a dos veces al día (72). Resulta de máximo interés los datos que sugieren que determinadas bebidas alcohólicas como el vino tinto, debido a sus compuestos de carácter fenólico podrían proteger a las lipoproteínas LDL de la oxidación, aunque su consumo excesivo es una de las causas mas

frecuentes de dislipidemia secundaria debido a la estimulación de la producción hepática de triglicéridos y VLDL. Se repite que no existen razones científicas para recomendar a los sujetos abstemios el consumo de cantidades moderadas (71) de alcohol, pero si recomendar a los bebedores disminuir a 30 g/día. Sólo en los casos de hipertrigliceridemias el consumo del mismo debe de ser suspendido (56,71,72).

[Ver en anexo 9: Recomendaciones dietéticas por grupo de alimentos.](#)

[Ver anexo 10: Dieta mediterránea](#)

2. Ejercicio

Hace ya muchos años se están estudiando los beneficios de la práctica regular de actividad física y el riesgo que conlleva un estilo de vida sedentario principalmente por su contribución al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes tipo II, sinónimo de síndrome metabólico. Según estimaciones de la OMS, para el año 2020, las enfermedades no transmisibles causaran en 70% de los fallecimientos y el 60% de la carga de morbilidad (80). Fue en esta última década que se implementó el trabajo o actividad física como pilar fundamental en la prevención primaria y tratamiento de diferentes entidades patológicas.

El ejercicio físico acoplado a la restricción calórica en la dieta representan múltiples beneficios tales como disminución del componente graso con aumento de la masa muscular esquelética, mejora la sensibilidad a la insulina, modifica beneficiosamente el perfil lipídico, estabiliza la presión arterial, ejerce un efecto protector y reduce el riesgo de aparición de otras enfermedades como

osteoporosis, depresión, cáncer de mama y colon y produce un cambio a nivel psicosocial del individuo.

Ciertos estudios indican que hasta un 80% de los casos de cardiopatía coronaria y hasta el 90% de los casos de Diabetes tipo II podrían prevenirse modificando estilos de vida, comiendo de manera saludable, manteniendo un peso normal y haciendo ejercicio (81).

El estilo de vida sedentario no sólo es un factor negativo hacia la salud de la población, si no que también genera un alto costo económico para el país.

Por este motivo se hace especial hincapié en la actividad física, ya que de todos los factores de riesgo, el sedentarismo es el mas fácilmente modificable, con un costo económico bajo y numerosos beneficios hacia la salud de la población.

En un estudio realizado en Estados Unidos sobre 50277 participantes, se determinó que las mujeres que miraban televisión por un largo tiempo eran mas propensas a fumar, consumir bebidas alcohólicas, realizar menor cantidad de ejercicio, tener mayor consumo energético y peores hábitos alimentarios (82).

La OMS, entre los objetivos de “Salud para todos en el año 2010” incluye la reducción de la prevalencia del sobrepeso-obesidad y el aumento de la actividad física moderada de práctica regular bajo el lema “Por tu salud, muévete” (83).

Mas allá de la prescripción individualizada del tipo de ejercicio que cada persona debe realizar, se debe lograr constancia, adherencia y disfrute de la actividad para prolongarla en el tiempo.

- DEFINICIONES

Se adoptaran los siguientes términos clave para actividad física, ejercicio y aptitud física (84):

- 1- Actividad física: cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que provocan un gasto energético.
- 2- Ejercicio: Movimiento corporal planeado, estructurado y repetitivo, realizado para mejorar o mantener uno o mas componentes de la aptitud física.
- 3- Aptitud física: serie de atributos que las personan tienen o adquieren, que se relaciona con la capacidad para realizar actividad física.

- Deporte: Actividad física realizada bajo un reglamento, que tiene un fin competitivo y por lo tanto no es posible controlar la intensidad (85).

- Consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx): Cantidad máxima de oxígeno capaz de ser transportado por la sangre hacia los músculos en actividad y ser consumido por ellos. El Vo₂max se expresa en ml O₂ / Kg / min (86).

El tipo de actividad física se clasifica según su intensidad (87):

- a- Moderada: requiere movimientos sostenidos y se refiere a un nivel de esfuerzo que se lleva a cabo caminando a paso rápido, bailando, nadando o andando en bicicleta en un terreno llano.
- b - Intensa: requiere movimientos sostenidos y se refiere a un nivel de esfuerzo que un individuo sano puede hacer mientras corre, mueve objetos pesados, corta madera, realiza un baile aeróbico de alto impacto, nado continuo y ciclismo en pendiente. Tiene que ser lo sufi-

cientemente intensa como para representar un reto para el individuo y genere un aumento de la frecuencia respiratoria y cardiaca.

Sedentarismo: Existen dos variables para definir el concepto (51,57,88,89).

- 1- Consumir activamente menos del 10% del gasto energético total.
- 2- No realizar al menos 20-30 minutos diarios de ocio activo.

A los fines de este trabajo, y por su mayor practicidad en la clínica, se utilizará la segunda variable.

FISIOLOGIA DE LA ACTIVIDAD FISICA

- Respuesta endócrina al ejercicio.
- Efectos hormonales sobre el metabolismo y la energía.

El metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas es responsable del mantenimiento de los niveles de ATP musculares durante la realización de ejercicios prolongados. Varias hormonas trabajan para asegurar la disponibilidad de la glucosa y ácidos grasos libres para el metabolismo energético muscular.

- **Regulación del metabolismo de la glucosa durante el ejercicio (90).**

La glucosa se almacena en el cuerpo como glucógeno, localizado principalmente en músculos e hígado. Para que aumente la liberación de glucosa, debe aumentar la glucogenolisis. La glucemia también puede incrementarse mediante la gluconeogénesis.

El producto final, la glucosa, será transportada a los tejidos activos.

Las hormonas que intervienen en estos dos procesos, glucogenolisis y gluconeogénesis son las siguientes:

- Glucagon
- Adrenalina
- Noradrenalina
- Cortisol

La concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio depende del equilibrio entre el consumo por los músculos y su liberación por el hígado.

Durante el ejercicio, aumentan las concentraciones de glucagon y también se incrementa el ritmo de liberación de catecolaminas por la médula adrenal, realizando una acción sinérgica junto con el glucagon aumentando la glucogenolisis.

El cortisol aumenta el catabolismo de proteínas, liberando aminoácidos para su uso dentro del hígado, aumentando la gluconeogénesis.

La cantidad de glucosa liberada por el hígado depende de la intensidad y duración del ejercicio. Cuando la intensidad aumenta, también lo hace el ritmo de liberación de catecolaminas. Esto puede provocar que el hígado libere más glucosa de la que están utilizando los tejidos activos. Este suceso tiene lugar no sólo en el hígado, si no también en los músculos. La glucosa liberada por el hígado entra en la sangre para quedar disponible para los músculos. Pero estos usan sus propias reservas de glucógeno antes de usar la glucosa plasmática, por lo que el exceso de sustrato circulante aumenta la glucemia. Es después del ejercicio que descienden los niveles de glucosa en sangre cuando la

misma es captada por el músculo para reponer sus reservas de glucógeno muscular, durando este efecto al menos por 16 horas en personas sanas y en sujetos con Diabetes Mellitus tipo II.

Estos efectos se recuperan después de una nueva sesión, por lo que los cambios relacionados con la sensibilidad del tejido muscular a la insulina reflejan el efecto del entrenamiento y la última sesión de ejercicio (91).

Durante las prácticas de ejercicio que duran varias horas, el ritmo de liberación de glucosa se mantiene constante y las concentraciones plasmáticas son iguales o ligeramente superiores a las encontradas durante el reposo.

La insulina ayuda a que la glucosa liberada entre en la célula, donde se utiliza para la producción de energía. Los niveles de insulina disminuyen durante la realización de ejercicios prolongados, indicando que la actividad física facilita la acción de la insulina, necesitándose menor cantidad de esta hormona para la captación de glucosa por la célula muscular debido también a los efectos de las catecolaminas.

Un estudio realizado en Colombia (92) en 15 pacientes de ambos sexos diagnosticados por la Asociación Colombiana de Diabetes confirma la baja de los niveles de glucemia por el aumento de la sensibilidad muscular a la insulina durante el ejercicio aeróbico que superaban el 70% de Vo_{2max} , registrando al inicio del programa de actividad física concentraciones de glucosa superiores a 110 mg/dl en todos los participantes.

Otro estudio experimental, longitudinal realizado en México (93) sobre 10 pacientes de ambos sexos de entre 25 y 65 años arroja los mismos resultados, informado la normalización de los niveles de insulina en los pacientes que ini-

ciaron el programa con hiperinsulinemia y el mantenimiento o reducción de los valores en los pacientes normoinsulínicos.

EJERCICIO Y DIABETES (94)

Los sujetos con Diabetes tipo II poseen una menor capacidad de consumo de oxígeno y de su magnitud, VO₂MAX.

Esto se debe a diferentes mecanismos patogénicos presentes en esta enfermedad tales como hiperglucemia, baja densidad capilar, baja capacidad de transporte de oxígeno y presencia de neuropatías musculares.

Durante el entrenamiento físico crónico, el diabético experimenta mecanismos de adaptación descritos como preventivos del riesgo cardiovascular (disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, aumento del volumen sistólico y disminución de la presión arterial) y aumento de la sensibilidad a la insulina tanto en tejido muscular como en el adiposo sin haber experimentado ningún cambio en la composición corporal, a diferencia de lo que ocurre durante el ejercicio agudo.

La grasa centro abdominal es un excelente sustrato para el metabolismo de las grasas, lo que impide la metabolización de glucosa, provocando hiperglucemias como consecuencia, por lo que la pérdida de grasa abdominal favorece la utilización de glucosa como sustrato energético tanto en reposo como durante el ejercicio, disminuyendo así la insulino resistencia.

- **Regulación del metabolismo de las grasas durante el ejercicio.**
(91,95)

El tejido adiposo es un tejido dinámico con inervación simpática y estímulo adrenérgico a través de los receptores Beta, en el cual los ácidos grasos son movilizados constantemente por la lipólisis. Este proceso se inicia vía estimulación simpática y por activación de la hormona Lipasa Hormona sensible (LHS). Aunque las grasas generalmente contribuyen en menor medida que los hidratos de carbono a las necesidades de energía de los músculos durante la actividad, la movilización de los ácidos grasos libres son críticas para el rendimiento en ejercicios prolongados (65% de VO₂max) (96).

Durante dichos ejercicios las reservas de hidrato de carbono se agotan y el organismo depende con mayor intensidad de la oxidación de grasas (lipólisis) para la provisión de energía.

El aporte de grasas se realiza a partir de los triglicéridos almacenados en los adipocitos y dentro de las fibras musculares.

En el ejercicio prolongado de alta intensidad, para el cual el glucógeno muscular es esencial, los ácidos grasos prolongan el tiempo de ejercicio antes de la depleción de glucógeno y que el individuo quede exhausto.

En el ejercicio de intensidad moderada, los ácidos grasos se utilizan como principal combustible, haciendo posibles actividades muy prolongadas aún estando en estado de ayuno. Este fenómeno sucede a los 30 minutos del comienzo del ejercicio (97).

La lipólisis, llevada a cabo por la enzima lipasa LHS, es estimulada por las bajas concentraciones de glucosa plasmática y por la elevación de los niveles de adrenalina y noradrenalina y es inhibida por la insulina, el lactato y los cuerpos cetónicos.

Tabla 1

LIPASA HORMONO SENSIBLE	
Estimulantes	Inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Simpático 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina
<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> • Lactato
<ul style="list-style-type: none"> • Cafeína 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuerpos Cetónicos

La lipólisis es activada por al menos cuatro hormonas:

- Cortisol
- Adrenalina
- Noradrenalina
- Hormona de crecimiento

Además de la función del cortisol en el metabolismo de los hidratos de carbono, esta hormona acelera la movilización y uso de los ácidos grasos libres para la obtención de energía durante el ejercicio. Los niveles de cortisol en sangre alcanzan su nivel más elevado a los 30-45 minutos de ejercicio, decreciendo luego a niveles normales, por lo que la lipasa debe seguir siendo activada por las catecolaminas y la hormona de crecimiento.

Una vez que el ácido graso ingresa a la célula muscular, proceso mediado por el transportador llamado Carnitina, se desencadena la Beta oxidación en las mitocondrias.

Por efecto del ejercicio crónico, se produce un aumento en la densidad mitocondrial, lo que explicaría la mayor tasa de oxidación de grasas y reducción del flujo glucolítico en sujetos entrenados (98).

- **Metabolismo de las lipoproteínas durante el ejercicio**

Los efectos principales del ejercicio en las lipoproteínas son la disminución de los triglicéridos y el aumento del colesterol HDL (subfracciones HDL2, HDL3 y Apo A-1). Las partículas de colesterol HDL3 se enriquecen con colesterol y pierden triglicéridos. Estas son el sustrato de la enzima lecitil colesterol acil transferasa (LCAT), transformando la HDL3 en HDL2, menos aterogénica. Un descenso de los triglicéridos plasmáticos es un efecto producido por el ejercicio aeróbico agudo.

Un aumento del estímulo de la LPL inducida por el ejercicio puede provocar el descenso de los valores rompiendo la unión VLDL-triglicéridos y aumentando su uso y consumo por parte del músculo esquelético. Este efecto puede llegar a permanecer por 24-48 horas después del ejercicio.

Estos cambios son transitorios, sólo se hacen crónicos una vez que se establece una rutina de entrenamiento constante.

Con el ejercicio crónico, aumentan las concentraciones de HDL2 que excretan colesterol vía hepática.

Al ejercicio aeróbico crónico se han asociado también cambios enzimáticos, la LPL, LCAT y la lipasa aumentan, mientras que la lipasa hepática disminuye y, como resultado, siguen aumentando las concentraciones de HDL2.

La frecuencia del ejercicio es más importante que la intensidad para mejorar las relaciones LDL/HDL y colesterol total/HDL.

El efecto del ejercicio tiene múltiples beneficios sobre el metabolismo de lípidos, afectando también al de los hidratos de carbono indirectamente. En el caso de las dislipemias, los lípidos aumentan la intolerancia a la glucosa, disminuyendo la utilización mediada por la insulina e inhiben su oxidación y almacenaje en el músculo esquelético durante el ejercicio.

El ejercicio aumenta la utilización de lípidos por los músculos, en el caso de ser una intensidad moderada o leve, se incrementa la Beta oxidación. También aumenta la oxidación de las reservas musculares de lípidos, del tejido adiposo y de los lípidos circulantes en plasma. Es luego de éste proceso que el músculo aumenta la sensibilidad a la insulina para reponer sus reservas de glucógeno.

No obstante, el colesterol total y el colesterol LDL no modifican sus valores a través del ejercicio, si no que lo hacen a través de la restricción calórica y pérdida de peso.

- **Efectos hormonales sobre el equilibrio de los fluidos corporales y electrolitos durante el ejercicio. Control de la presión arterial.**

Al inicio del ejercicio el agua es desplazada desde el plasma hacia el intersticio y espacio intracelular.

Los productos de desecho metabólico comienzan a acumularse dentro y alrededor de las fibras musculares, incrementando la presión osmótica en la zona.

El producto de estas acciones combinadas es el aumento del volúmen muscular a expensas del volúmen plasmático a través de la ganancia de líquido.

Al disminuir el volumen plasmático, disminuye la presión arterial durante el ejercicio.

Además, el ejercicio tiene un efecto crónico o de entrenamiento sobre la presión arterial, producida por cada sesión de actividad física.

Durante la actividad física, existen 2 tipos de fuerzas actuando sobre los vasos sanguíneos (91,99):

- La pulsatilidad, determinada por la presión arterial que actúa perpendicularmente a los vasos.
- Fuerzas de Cizallamiento ("shear stress"), provocado por el flujo vascular actuando en forma paralela a los vasos sanguíneos.

El ejercicio provoca un aumento del flujo sanguíneo que incrementa las fuerzas de cizallamiento, provocando una vasodilatación. Para ello requiere de un endotelio intacto y está mediada principalmente por la liberación de óxido nítrico (NO).

En base a estos argumentos, se puede concluir que cada sesión de ejercicio puede producir un efecto hipotensor. Para alcanzar los efectos a largo plazo, el entrenamiento debe ser regular para disminuir, de esta forma, la carga hipertensiva, así como el riesgo cardiovascular.

Paralelamente, el sistema endócrino desarrolla un papel importante en el control de los niveles de fluidos y en la corrección de los desequilibrios que pudieran ocurrir durante la actividad física.

Las dos hormonas más importantes son la hormona antidiurética (HAD) y la aldosterona. Post ejercicio, estas dos hormonas actúan sinérgicamente produ-

ciendo una reducción en la producción de orina y aumentando la reabsorción tubular de sodio, siendo estas acciones antideshidratantes.

Mecanismo del sistema renina-angiotensina y aldosterona. (100)

En los riñones se desarrollan sistemas que permiten mantener la volemia y, por lo tanto, la presión arterial.

Cuando el volúmen plasmático disminuye, también lo hace la presión arterial. Este suceso estimula el sistema renina-angiotensina produciendo vasoconstricción periférica y aumentando, de esta forma, la tensión arterial. A través de la hormona activa, angiotensina II, se estimula la producción de aldosterona, que provoca un aumento en la reabsorción tubular de sodio con el consecuente arrastre osmótico de agua. El efecto neto es aumentar el contenido de agua en el organismo y aproximar la tensión arterial a valores normales.

A través de otro mecanismo, la hormona antidiurética se activa por la elevada osmolaridad de la sangre (producida por el desplazamiento del volúmen plasmático hacia el intersticio y las células musculares), aumentando la reabsorción renal de agua.

- **PRESCRIPCION DE LA ACTIVIDAD FISICA Y RECOMENDACIONES**

Luego de la revisión de diferentes trabajos de investigación, se concluye que todos los individuos, ya sea que hayan tenido un episodio cardiovascular o diabetes II diagnosticada o individuos sanos, a modo de prevención primaria, secundaria o como uno de los pilares del tratamiento del síndrome metabólico, deben comenzar con una actividad física leve, como caminar todos los días de la semana por lo menos durante 30 minutos o realizar 20 minutos de actividad

intensa tres o más días a la semana para obtener beneficios y efectos favorables sobre la reducción de peso y la distribución de la grasa corporal, mejorar la presión arterial basal, aumentar los valores sanguíneos de c-HDL, aumentar la sensibilidad a la insulina, disminuir la trigliceridemia (52) y reducir así los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular, generando de esta forma un cambio permanente en el estilo de vida y el principio de un programa de entrenamiento prolongado (42,51,52,53,61,62,63,101,102,103,104,105).

El ejercicio reduce la morbi-mortalidad asociada al SM a través de diferentes mecanismos, uno de ellos es la reducción de la presión arterial sistólica, de 5 a 20 mmHg, por cada 10 kg de peso perdido y 4 a 9 mmHg al realizar actividad aeróbica regular (caminatas de 30 minutos, la mayoría de los días de la semana (97)).

En un estudio realizado en Estados Unidos, se comprobó que mantenerse de pie o caminar dentro de la casa o del trabajo representaba una disminución del riesgo de obesidad en un 9% y del 12% de diabetes. Por cada hora diaria de caminata enérgica se asoció una reducción del 24% del riesgo de obesidad y 43% del riesgo de diabetes (106).

El ejercicio físico también reduce la grasa corporal, la insulino-resistencia por lo que mejora el perfil glucémico, el perfil lipídico y además es un gran componente del bienestar psicológico y social del individuo (91,107).

A continuación, a modo de síntesis, se presenta la tabla con los principales efectos de la actividad física.

MANIFESTACIONES CLINICAS	EFFECTOS DEL EJERCICIO
DIABETES TIPO II	Aumento de la sensibilidad a la insulina. Efecto Hipoglucemiante
DISLIPEMIA	Aumento de las concentraciones de Colesterol HDL, disminución de colesterol LDL y triglicéridos.
TENSION ARTERIAL	Disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Aumento de síntesis de NO. Disminución de la frecuencia y gasto cardiaco.
OBESIDAD	Disminución del peso corporal. Aumento de la masa magra y disminución de la masa grasa.

[Ver anexo 11: Oxido nítrico y su papel como mediador de las funciones fisiopatológicas](#)

II. Prevención secundaria

Si el tratamiento de prevención primaria fracasa luego de 6 meses, con la aparición de diabetes y/o enfermedad coronaria, se da inicio al tratamiento para prevención secundaria que involucra los siguientes pilares:

- Plan alimentario más estricto.
- Ejercicio controlado.

- Fármacos para HTA.
- Fármacos para el tratamiento de la obesidad y tratamiento quirurgico.
- Fármacos para dislipemia.
- Fármacos para DBT II.

Tratamiento farmacológico para la prevención secundaria

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión

1- Diuréticos

2- Inhibidores de la Enzima Convertidora

3- Bloqueantes de las Receptores de Angiotensina

4- Beta Bloqueantes

5- Bloqueantes Cálccicos

1- Diuréticos

Se pueden dividir en:

- Tiacidas: Inhiben la resorción de NaCl del lado luminal de las células epiteliales en el túbulo contorneado distal, aumentando por lo tanto la excreción de agua, cloro y sodio.

Dentro de los efectos adversos se encuentran la intolerancia a los hidratos de carbono, hiperlipidemias (pueden producir un aumento del 5 al 15% de LDL y colesterol total), hiperuricemia, hipomagnesemia (debido a que aumentan la excreción de magnesio) (45).

-Ahorradores de Potasio (Amiloride, Espironolactona): Los diuréticos ahorradores de potasio aumentan la excreción de sodio y retienen potasio.

- Diuréticos de Asa (Furosemida, Torasemida): El mecanismo de acción es la inhibición de la absorción de sodio y cloro en la rama ascendente gruesa de Henle.

2- Inhibidores de la Enzima Convertidora (IECA): En pacientes diabéticos ciertos estudios muestran que estos agentes son más eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares comparados a los bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos/beta bloqueadores, además de disminuir la resistencia a la insulina (45,55).

Los fármacos son los siguientes:

- Captopril
- Lisinopril
- Quinapril
- Enalapril
- Benazepril

3- Bloqueadores de los receptores de Angiotensina Tipo I (Sartantes)

- Losartan
- Valsartan
- Telmisartan
- Irbesartan
- Candesartan

4- Beta Bloqueantes: Actúan bloqueando los recetores beta1 a nivel cardíaco, por lo tanto disminuyen las cuatro propiedades cardíacas. Además inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona. Son drogas muy útiles para tratar la hipertensión leve a moderada por este motivo son indicados como primera opcion para el tratamiento de la hipertensión arterial asociada a enfermedad coronaria. Entre los efectos adversos que tienen los beta-bloqueantes es sobre el perfil lipídico, ya que pueden aumentar los triglicéridos, el colesterol total, reducir el c-HDL, provocar aumento de peso, intolerancia a la glucosa, aumentando así el riesgo de aparición de DBT II (55).

Los fármacos son los siguientes:

- Atenolol
- Bisoprolol
- Metoprolol
- Propranolol
- Carvedilol

5- Bloqueantes Cálcidos

Todos estos fármacos producen vasodilatación por la inhibición de los canales de calcio a nivel del músculo liso arterial en los vasos sanguíneos.

Se dividen en:

a- Bloqueantes cálcicos con acción a nivel periférico y cardíaco:

▪ Verapamilo
▪ Diltiacem
▪ Nifedipina

b- Bloqueantes cálcicos con acción únicamente a nivel periférico

▪ Felodipina
▪ Amlodipina
▪ Lercanidipina
▪ Nitrendipina

[Ver Anexo 12: interacción drogas antihipertensivas con los alimentos.](#)

- **Fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad**

La farmacoterapia es considerada en pacientes con IMC ≥ 30 o con IMC ≥ 27 asociado a otras patologías relacionadas con la obesidad y que no hayan perdido el 1% del peso inicial al mes, después de uno a tres meses de tratamiento no medicamentoso (55). El uso de los fármacos que se detallaran solo sirven como terapia adyuvante en el tratamiento y unicamente deben ser indicados

cuando no se obtiene una respuesta adecuada a las modificaciones del estilo de vida (51,53,61,63,108,109).

Las drogas para el tratamiento de la obesidad actúan por diversos mecanismos (45,51,53,55,61,110,111):

- Aumentan el gasto de energía
- Disminuyen la ingesta
- Reducen la absorción de nutrientes

Existen actualmente tres drogas aprobadas para tratamiento de la obesidad: ellas son Orlistat, Sibutramina y Rimonabant.

Se detallaran dos de ellas, ya que la Sibutramina esta contraindicada en pacientes que presentan los signos del SM:

- Orlistat

Esta droga actúa localmente, uniéndose covalentemente a los grupos serina de las lipasas gástricas y pancreáticas inhibiendo la actividad de ellas y no permitiendo la hidrólisis de las grasas en la luz intestinal. Dado que los triglicéridos no digeridos no se absorben, se produce el déficit calórico. En condiciones normales, la eliminación de grasa por heces es baja, y proviene principalmente de las paredes bacterianas y no de la grasa alimentaria.

El orlistat puede inhibir un 95 a 97% de esta enzima, pero a pesar de ello un 70% de la grasa de la alimentación sigue siendo absorbida. El orlistat sólo impide que un 30% de la grasa no sea absorbida y sea eliminada con la materia fecal.

En promedio, el tratamiento con orlistat en personas obesas suma una disminución promedio de un 3-4% del peso corporal sobre la dieta sola, en un período

do de 2 años de duración. No hay evidencias que esta disminución de peso adicional, tenga un impacto sobre la morbilidad y mortalidad.

La pérdida de peso inducida por Orlistat se acompaña de una mejoría del control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 2, lo cual puede requerir una reducción en las dosis de los antidiabéticos orales (por ejemplo sulfonilureas).

El paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada y moderadamente hipocalórica, con aproximadamente no más del 30% de las calorías proveniente de las grasas, para no aumentar los efectos adversos. La grasa debe estar distribuida en las principales comidas.

Debido a que orlistat inhibe la absorción de las grasas a nivel gastrointestinal, se pueden afectar los niveles de estas vitaminas liposolubles, por lo tanto los pacientes deben ser evaluados y en caso de ser necesario, se les indicará suplementos vitamínicos mientras estén crónicamente medicados.

Orlistat reduce el LDL-C y la incidencia de diabetes y está asociado a la reducción de la presión sanguínea.

La indicación para su administración es ingerirlo en el momento de la comida o dentro de la media hora de finalizada.

- Rimonabant

Es el primer bloqueante del receptor CB1 desarrollado para el tratamiento de la obesidad, del tabaquismo y de los factores de riesgo cardiometabólicos.

El Sistema Endocannabinoide es un sistema fisiológico descubierto en la década del 90, que juega un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos, almacenamiento y metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono.

La sobreestimulación de este sistema se asocia a la obesidad, trastornos metabólicos y a la dependencia de la nicotina en los fumadores. Los niveles de endocannabinoides son elevados cuando tenemos hambre y descienden después de comer.

Los endocannabinoides del cerebro regulan el apetito al inducir sensación de hambre y aumentar la motivación para comer y también regulan la función de los adipocitos.

Si se bloquean los receptores CB1 (evitando que así actúen) se estimula la producción de adiponectina, una proteína beneficiosa y versátil que puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los lípidos. Este bloqueo de los receptores CB1, evita que se estimule en exceso el sistema de los endocannabinoide, generando mejoras metabólicas y pérdida de peso.

El rimonabant está indicado con dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²), o pacientes con sobrepeso (IMC > 27 kg/m²) con factores de riesgo asociados, tales como diabetes tipo 2 o dislipemia.

Rimonabant puede ser considerado en pacientes con dislipemia asociada a síndrome metabólico (112).

Efectividad del tratamiento para la obesidad

Si bien no existen estudios bien diseñados que evalúen el efecto de la reducción de peso sobre la mortalidad, se ha demostrado que una reducción de 10% del peso corporal mejora el control glucémico, reduce la presión arterial y los niveles de colesterol sanguíneo. Se estima que por cada 1% en reducción del peso, se reduce en 1 y 2 mmHg la presión sistólica y diastólica respectivamente.

te. El colesterol LDL disminuye 1% por cada kg de peso perdido. También por cada 9 pacientes diabéticos que bajan al menos 5% de su peso corporal, uno de ellos podrá suspender su terapia hipoglucemiante. Además la reducción del peso tiene beneficios sobre la condición psicológica del paciente y mejora su calidad de vida.

- **Tratamiento farmacológico para dislipemias:**

- Estatinas

Los fármacos que componen este grupo son:

▪ Lovastatina
▪ Simvastatina,
▪ Fluvastatina
▪ Pravastatina
▪ Atorvastatina
▪ Rosuvastatina

Son drogas estructuralmente similares al precursor de colesterol, HMG-CoA (hidroxi metil-glutaril-Coenzima A), y ejercen un efecto inhibitor sobre el paso limitante de esta enzima clave la: HMG-Coa reductasa.

La reducción de los niveles de LDL-C, se producen por:

- Inhibición de este paso biosintético (produce la disminución de colesterol total y de LDL-C).

- Aumento de los receptores hepáticos y musculares para LDL, los cuales captan e inactivan LDL-C de la sangre.

Otras acciones de estas drogas es la disminución de los triglicéridos en suero (que oscila entre el 10 y el 20% con estatinas menos potentes o en dosis bajas y entre el 20 y el 30% con las más potentes o en dosis altas) (53), la disminución de fibrinógeno, de la viscosidad sanguínea, un aumento leve del colesterol HDL y disminuye significativamente el riesgo cardiovascular (113).

Este grupo de fármacos se indica al paciente cuando la dieta es insuficiente y necesita de ellos para mejorar su perfil lipídico.

- Hiperlipidemia asociada a diabetes, o a la insuficiencia renal.

- Fibratos: Son estructuralmente similares a los ácidos grasos de cadena corta. Aumentan la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo. Además de la formación de cuerpos cetónicos, aumentan la proteína lipasas, y reducen los niveles de lipoproteínas ricas en TG hasta en un 36% y aumenta el HDL hasta en un 8% (53).

Tienen una acción secundaria sobre la VLDL-C y LDL-C elevados. También fueron efectivas en prevención secundaria, en varones con bajo HDL-C.

Las indicaciones para la administración de fibratos es para pacientes con hipertrigliceridemia > 1000 mg/dl, ya sea si tiene asociado VLDL-C, o la que se produce secundariamente al uso de inhibidores de proteasas.

Hasta ahora existe evidencia que el gemfibrozil tiene el mejor aval de ensayos clínicos, mostrando retroceso de placa aterosclerótica cuando se lo combina con un programa de dieta y actividad física.

Los fármacos son:

- Clofibrato
- Fenofibrato
- Gemfibrozil
- Bezafibrato

- Colestiramina

Este fármaco disminuye la cantidad de LDL colesterol en 10-20%.

Su mecanismo de acción se basa en ser una resina que secuestra los ácidos biliares (no colesterol) en el intestino y disminuye la conversión hepática de colesterol en sales biliares, aumentan tanto la síntesis hepática de colesterol, como la secreción de VLDL-C a la circulación, y en el nivel de los TAG. La resina incrementa además el HDL-C.

- Acido nicotínico o niacina (53)

El acido nicotínico o niacina es una vitamina hidrosoluble del grupo B que en dosis farmacológicas de 1 a 5 g al día presenta efectos vasodilatadores y disminución en la producción y secreción hepática de VLDL. Las acciones más importantes son la reducción de los niveles de TAG en un 20% e incrementa los niveles de HDL-C sérica desde un 16 hasta 30%, el máximo efecto entre los hipolipemiantes. Además reduce los niveles de LDL-C y deprime Lp(a) en 30%.

- Ezetimibe

Actúa inhibiendo selectivamente el paso del colesterol de la dieta y el de origen biliar a través de la pared intestinal. También reduce los triglicéridos en un 2-5% y el c-LDL en un 18% (55). Este fármaco está indicado principalmente en pacientes intolerantes al uso de estatinas o asociado a ellas.

- Suplementos farmacológicos con ácidos grasos omega 3 (AGn-3).

En la década de los 70, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían una tasa de morbimortalidad cardiovascular y un perfil lipídico peculiar, con cifras más bajas de TAG y niveles más elevados de c-HDL, dado que la mayor parte de la grasa de su dieta provenía del consumo de pescado y mamíferos marinos, importantes fuentes de AGn-3.

Por este motivo han sido aprobados por la FDA suplementos dietarios como tratamiento combinado a las estatinas, para pacientes que presentan niveles altos de triglicéridos como terapia coadyuvante (53,55). Los ingredientes activos de los ácidos grasos omega 3 son los ácidos eicosapentanoico y docosahexaenoico, los cuales son los responsables de la reducción de los triglicéridos, al disminuir la producción de VLDL por el hígado (55).

A modo de resumen, se presenta en este cuadro la eficacia de fármacos hipolipemiantes:

Fuente: ATP III

Estatinas	LDL reducción	18-55%
	HDL aumento	5-15%
	TAG reducción	7-30%
Ezetimibe	LDL reducción adicional	21%
	HDL aumento adicional	2-3%
	TG disminuye adicional	7-8%
Fibratos	LDL reducción	5-20%
	HDL aumenta	10-20%
	TG disminuye	20-50%

- Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (45,52,111)

Se utilizan para conseguir reducciones significativas de la enfermedad aterosclerosa en pacientes con SM y DBT II.

Los utilizados son:

- Acido acetilsalicílico: en dosis que van desde los 75 y los 325 mg/día.
- Copliforgel: Se puede administrar en el caso de que el paciente presente intolerancia al ácido acetilsalicílico en dosis de 75 mg/día.
- Otros fármacos son: ticlopidina, trifusal y dicumarinicos.

[Ver anexo 13: Interacción de fármacos hipolipemiantes y alimentos.](#)

- **Tratamiento Farmacológico de la Diabetes**

La diabetes cuando no es controlada puede producir hiperglucemia y otras alteraciones en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Sus consecuencias a largo plazo incluyen la aceleración de la aterosclerosis, la nefropatía crónica y la ceguera.

Cuando el tratamiento dietético y la actividad física fracasan, deben prescribirse fármacos hipoglucemiantes orales e incluso, a veces, insulina.

Los fármacos que son utilizados en el tratamiento de la diabetes se pueden clasificar en:

- Insulinas
- Antidiabéticos orales
- Terapia Adyuvante

Insulinas

A través de la interacción con receptores de membrana, la insulina estimula los procesos que extraen glucosa de la sangre, por diversos mecanismos:

- Disminuye el aporte de glucosa a la sangre: inhibe la glucogenolisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la proteólisis.
- Aumenta la extracción de glucosa de la sangre: activa la captación periférica por los tejidos y estimula la glucólisis, la glucogenogénesis, la lipogénesis y la proteinogénesis.

Según su origen se pueden dividir en bovina, porcina y recombinante humana.

Según su duración de acción se las clasifica en: rápidas, intermedias, prolongadas y, según su aspecto en cristalinas y turbias

En la siguiente tabla se exponen los tiempos de acción de las insulinas clásicas, administradas por vía subcutánea:

Tipo	Insulina	Inicio	Máximo	Duración
Rápida	Cristalina	30 minutos	2-4 horas	5-8 horas
Intermedia	NPH	1-2 horas	6-12 horas	18-24 horas
	Lenta			
Prolongada	Ultralenta zinc y protamina	4-6 horas	16-18 horas	20-36 horas

La insulina de acción rápida más utilizada es la cristalina (regular o corriente).

Las insulinas de acción intermedia que se utilizan con mayor frecuencia son la NPH y la lenta. Ambas preparaciones contienen sustancias retardadoras que minimizan su solubilidad y le dan un aspecto turbio, es por este motivo que no pueden administrarse por vía intravenosa.

Las insulinas de acción prolongada se utilizan excepcionalmente en pacientes que requieran una acción de base.

Las llamadas “insulinas nuevas” se pueden combinar con otras insulinas y son de aspecto cristalino. Las insulinas de acción rápida, denominadas insulinas ultracortas, son la Lispro, la Aspártica y la Glulisina. Las insulinas de acción prolongada, denominadas insulinas basales son la insulina Glargina y la Detemir. Recientemente, la FDA ha aprobado la insulina inhalatoria, cuyo perfil tiempo/acción permite clasificarla entre las insulinas ultracortas.

En la siguiente tabla se exponen las propiedades más importantes de los preparados insulínicos actualmente disponibles:

Tipo	Insulina	Inicio	Máximo	Duración
Ultracortas nuevas	Lispro	5-15 minutos	1 hora	3-5 horas
	Aspártica			
	Glulisina			
	Inhalatoria			
Rápida	Cristalina	30 minutos	2-4 horas	5-8 horas
Intermedia	NPH	1-2 horas	6-12 horas	18-24 horas
	Lenta			
Basales nuevas	Glargina	2-5 horas	5-24 horas	18-24 horas
	Detemir			
Prolongada	Ultralenta zinc y protamina	4-6 horas	16-18 horas	20-36 horas

La administración de insulina por vía subcutánea esta indicada en:

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2 no controlada por dieta, antidiabéticos orales o ambos.

La administración de insulina regular por vía intravenosa esta indicada en:

- Cetoacidosis diabética.
- Coma hiperosmolar.

Por último, la administración de insulina regular por bombas de infusión continua esta indicada en:

- Diabetes tipo 1 y 2, en pacientes que deseen un tratamiento más estricto (114).

- Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la diabetes es mantener un control glucémico adecuado mediante la combinación de actividad física, dieta y, de ser necesario, la administración de insulina.

Los regímenes de múltiples dosis diarias de insulina permiten alcanzar un estado cercano a la normogluceemia.

Los regímenes de dosificación mas frecuentemente utilizados son:

- “Mixto dividido” (involucra una inyección de una mezcla de insulina rápida (regular, lispro, aspártica o glulisina) y de acción intermedia (NPH o lenta) antes del desayuno y antes de la cena);
- “Bolo basal” (requiere el uso de una insulina de acción rápida(regular, lispro, aspártica o glulisina) antes de cada comida(la inyección “bolo”) e inyecciones de insulina de acción intermedia (NPH o lenta) o prolongada (ultralenta, glargi-

na o detemir) antes del desayuno o antes de acostarse o ambos (la inyección “basal”).

Antidiabéticos orales

Los antidiabéticos o hipoglucemiantes orales son drogas de administración oral cuyo objetivo primordial es evitar la hiperglucemia crónica, principal responsable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus (55).

Teniendo en cuenta los mecanismos de acción, podemos clasificarlos en:

- Secretagogos: drogas que aumentan la secreción de insulina por el páncreas.

Familias de drogas:

- Sulfonilureas: glibenclamida, glimepirida, glicazida.
- Meglitinidas: repaglinida y nateglinida.
- Inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV: sitagliptina.

- Sensibilizadores: drogas que aumentan la respuesta de los tejidos a la insulina.

Familias de drogas:

- Biguanidas: metformina.
- Tiazolidinedionas (o glitazonas): rosiglitazona y pioglitazona.

- Inhibidor de la alfa-glucosidasa: f. acarbosa.

- Secretagogos: Sulfonilureas

Actúan como secretagogos al estimular la secreción de insulina por parte del páncreas. Son de vida media breve pero mantienen sus efectos hipoglucemiantes durante 12 a 24 horas, pudiendo ser administradas 1 o 2 veces al día.

- Indicaciones

Son drogas de primera elección en diabetes tipo 2 cuando esta no puede ser controlada adecuadamente solo con dieta, control de peso y actividad física. Sin embargo, es esencial acompañar el tratamiento con dieta y actividad física para mejorar sus resultados.

Las Glitazonas consiguen también reducir la resistencia a la insulina a nivel periférico. Mejoran los perfiles glucémicos y lipídicos del paciente y reducen ligeramente la presión arterial.

Las asociaciones farmacológicas más frecuentes de hipoglucemiantes son (45):

Sulfonilurea	Metfomina
Metformina	Glitazonas
Sulfonilurea	Inhibidor de la alfa glucosidasa
Sulfonilurea	Glitazona

- Terapia adyuvante

Una nueva droga recientemente aprobada por la FDA, que no es una insulina ni tampoco un antidiabético oral, dado que su vía de administración es subcutánea, obliga a abrir una nueva categoría: los incretinamiméticos.

Esta droga, la exenatida, actualmente se encuentra disponible en la Argentina y está indicada como terapia adyuvante en el tratamiento con hipoglucemiantes

orales, si bien su valor terapéutico aún no ha sido comprobado de manera conclusiva.

La exenatida estimula la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagon, lentifica el vaciamiento gástrico y reduce el apetito. De este modo, podría ser útil para disminuir las concentraciones posprandiales de glucosa y para inducir la pérdida ponderal.

Debe ser administrada por vía subcutánea 2 veces al día, dentro del periodo de 60 minutos antes de las comidas de la mañana y de la noche.

-Indicaciones

Está indicada como terapia adyuvante en pacientes diabéticos tipo 2 que estén tomando metformina, sulfonilureas, o una combinación de metformina y una sulfonilurea pero que aún no han alcanzado un control adecuado de la glucemia. A modo de resumen y de integración, se presentan las características principales de los hipoglucemiantes orales y terapias adyuvantes en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (114).

Droga Antidiabética	Mecanismo	Uso	Efectos adversos	Precauciones
sulfonilureas	secretagogo	basal 1-2/día	hipoglucemia aumento de peso	embarazo lactancia IH, IR
meglitinidas	secretagogo	preprandial 3/día	hipoglucemia	IH, IR
sitagliptina	secretagogo	1-2/día	hipoglucemia	IR
exenatida	secretagogo	preprandial 2/día inyectable	hipoglucemia náuseas	IR
metformina	sensibilizador	preprandial 3/día	gastrointestinal acidosis láctica	IH, IR acidosis láctica
tiazolidinedionas	sensibilizador	basal 1/día	edema anemia	IH
acarbosea	inhibidor de absorción	preprandial 3/día	malabsorción meteorismo	IH, IR

Abreviaturas: IH: insuficiencia hepática, IR: insuficiencia renal.

- Tratamiento quirúrgico de la obesidad.

Pacientes con un IMC de 40 kg/m² o con IMC >35 kg/m² asociado a comorbilidades relacionadas a la obesidad y con una respuesta inadecuada al tratamiento médico, pueden ser candidatos para tratamiento quirúrgico (53,61). Este

último ha demostrado ser efectivo en la reducción del peso y en la mejoría de las comorbilidades asociadas.

Un metaanálisis reciente que incluyó 136 estudios (22.094 pacientes), evaluó el impacto de diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, sobre la reducción del peso corporal, los cambios en parámetros metabólicos y las complicaciones asociadas a esta cirugía y evidenció una reducción del exceso de peso de 61,2%. La diabetes mellitus fue resuelta en 76,8%, la hiperlipidemia mejoró en 70% y la hipertensión arterial en 61,7% (53).

La cirugía bariátrica es probablemente el tratamiento de elección en pacientes obesos mórbidos u obesos severos con comorbilidades asociadas. No obstante, su indicación y seguimiento a largo plazo de los pacientes, deben ser realizados por un equipo médico altamente calificado y multidisciplinario de modo de disminuir el riesgo asociado a esta cirugía, así como también obtener el mayor éxito en la reducción permanente del peso y en la mejoría de las patologías asociadas.

El éxito y la efectividad de la cirugía bariátrica se define por un IMC menor a 35 kg/m² o por una pérdida superior a 50% del exceso de peso preoperatorio (55).

Los procedimientos quirúrgicos pueden ser de tres tipos, según el objetivo que se persiga:

- Restricción de la ingestión: comprende las gastroplastías y el balón intragástrico. Los dos tienen el efecto de provocar mayor sensación de plenitud gástrica en el paciente obeso y de esta forma obligarlo a comer menos, ya que de lo contrario se producirá vómito.

- Mala absorción de nutrientes: Esta se ocasiona a través de la creación de un puente yeyunoileal que reduce de manera significativa el tamaño del intestino delgado y por ende la superficie de absorción. De acuerdo con la magnitud de la obesidad, estas técnicas tienden a dejar menor o mayor longitud útil del intestino ya que mientras más extensa sea la proporción del intestino excluido, más grande será la pérdida de peso.
- Alteración en la regulación del apetito: Comprende la intervención en los mecanismos reguladores del apetito. La vagotomía aún se encuentra en fase de experimentación del tratamiento de obesos (115).

IX. CONCLUSIONES

Luego de un exhaustivo trabajo de investigación, recopilación y análisis interpretativo de la bibliografía médica disponible, publicaciones científicas, bibliografía referida al tema y actualizaciones, se logró realizar un completo análisis no sólo sobre el SM como una entidad, si no sobre los diferentes componentes del mismo.

Comenzando con el estudio de la obesidad centro abdominal, la cual se pudo diferenciar en su etiología con la obesidad androide, se pudo demostrar que esta es la causa principal para el desarrollo posterior de las patologías asociadas, principalmente la IR, la cual mediante mecanismos fisiopatológicos citados en este trabajo conduce al desarrollo de los demás componentes del SM mencionados, pudiendo llegar a desarrollar DBT II y enfermedad cardiovascular sin una intervención temprana, oportuna, eficaz y adecuada.

Así se concluye que la prevención primaria y un tratamiento oportuno de los hábitos alimentarios, factores ambientales y estilos de vida actuales llevarían a disminuir la aparición de la obesidad, ya considerada una enfermedad.

Se debe apuntar a prevenir el desarrollo de la obesidad a través de una alimentación adecuada y actividad física, eliminando el sedentarismo, el hábito tabáquico y promoviendo la adopción de un estilo de vida saludable, evitando así la aparición de factores de riesgo que desarrollaran a futuro las patologías asociadas mencionadas en este trabajo.

Cuando la enfermedad ya se encuentra instalada se debe recurrir al tratamiento específico de la misma sin dejar de lado la importancia de la adopción y mantención de hábitos de vida saludables. Si dicha estrategia fracasa, se debe apuntar a tomar medidas más estrictas, tratando siempre de evitar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y/o DBT II.

El hecho de que en la actualidad existan diferentes fármacos disponibles para tratar los componentes del SM, no implica dejar de lado la prevención y tratamiento a través de la dietoterapia y la actividad física, dado que se ha demostrado científicamente los beneficios de estos aspectos a nivel salud, económico y psicosocial del individuo.

Mas allá de que se administren múltiples fármacos para el tratamiento de los diferentes componentes que se pueden desarrollar en el SM, es bien sabido que los mismos no lograrían los mismos efectos si no se los acompaña de una alimentación saludable adaptada a la farmacodinamia de la droga a elección para el tratamiento y con un plan de actividad física acorde al individuo.

Finalmente, se resalta que ante la información recopilada, se puede dejar así demostrado que ante cualquier etapa en el desarrollo de la patología, la dietoterapia y la actividad física son pilares elementales en el tratamiento y nunca deben dejarse de lado a la hora de proponerse lograr la remisión de la enfermedad y el completo bienestar del paciente.

X. ANEXOS

Anexo 1

Criterios		ATP III	OMS	ADA/IDF	AAEC	AHA	EGIR
OBESIDAD	IMC		X				
	Coeficiente cintura/cadera u obesidad abdominal	X		X	X	X	X
HIPERGLICEMIA	Basal	X	X	X	X	X	X
	A los 120"		X				
Hipertensión Arterial		X	X	X	X	X	X
Dislipidemia		X	X	X	X	X	X
Microalbuminuria			X	X	X		
Hiperinsulinemia u HOMA –IR elevado			X		X		
Diabetes Mellitus 2 o intolerancia a la glucosa en ayunas			X		X		
Estado proinflamatorio		X					
Estado protrombotico		X					
Acantosis Nicrigans					X		
Hiperuricemia					X		

Anexo 2

Propuesta sistemática del tratamiento de la obesidad basada en el IMC y otros factores de riesgo

IMC	Riesgo Para la salud		Estrategias para el tratamiento
	Factores de riesgo		
	No	Si	
18.- 4.9	Normal	Incrementado	<p>Dieta saludable y consejos para mantener el peso.</p> <p>Circunferencia de la cintura elevada: control de peso.</p> <p>Historia familiar de obesidad: prevenir el aumento de peso a ≥ 3kg.</p> <p>Tabaquismo: abandonar el habito tabaquico.</p> <p>Hiperlípemia: consejos dietéticos.</p> <p>HTA: dieta, ejercicio, mantenimiento del peso.</p> <p>Intolerancia a la glucosa: ejercicio, dieta, mantenimiento del peso.</p>
25 - 24.9	incrementado		Mantenimiento del peso, dieta saludable, ejercicio.

		Moderado	Dieta, ejercicio y tratamiento conductual orientados primordialmente hacia el control del riesgo. Es necesaria la pérdida de peso si el riesgo no se reduce sustancialmente en tres meses, en cuyo caso se intentara una pérdida de 5 a 10 kg en 6 meses, mediante un a dieta moderadamente hipocalórica. Si no se consigue y el riesgo persiste se iniciará tratamiento farmacológico para reducir el riesgo mediante el control del peso.
30-34.9	moderado	Grave	Incrementar una pérdida del 5 a 10 %.
			Considerar una dieta altamente hipocalórica y tratamiento farmacológico si la dieta, el ejercicio y el tratamiento no son efectivos en reducir los factores de riesgo en 12 semanas.
35-39.9	Grave	Muy grave	Utilizar todos los tratamientos, incluyendo fármacos para alcanzar una pérdida de peso $\geq 10\%$ del peso.
40	Muy grave		Se deberá obtener una pérdida mayor del 20-30% del peso. Derivar a los especialistas para el tratamiento específico y considerar la cirugía si fallan los trata-

		mientos convencionales.
--	--	-------------------------

Fuente: Jordi Salas-Salvadó. [et.al.].Nutrición y dietética clínica.-2ª ed.-
Barcelona:Masson,2000. Cap 16:p159.

Anexo 3: Ig de los alimentos

ALIMENTO	IG	ALIMENTO	IG
Azúcares		Cereales	
Glucosa	100	Galletitas de agua	72
Maltosa	110	Arroz blanco	56
Miel	73	Maíz dulce	55
Sacarosa	65	Arroz parborizado	47
Lactosa	46	Trigo	41
Fructosa	23	Centeno	34
Frutas		Cebada	25
Sandia	72	Panificados y pas- tas	
Pasas	64	Baguete francesa	95
Mango	55	Pan de trigo/ glu- ten	90
Banana	53	Pan de harina blanca	70
Kiwi	52	Pan de centeno	65
Naranja	43	Pan de salvado de avena	47
Manzana	36	Macarrón	45
Pera	33	Spaghetti	37
Durazno fresco	28	Fetuccini	32

Ciruela	24	Hortalizas y legumbres	
Cereza	22	Papa al horno	85
Otros		Calabaza	75
Gaseosas	68	Zanahoria	71
Helados	61	Batata	54
Jugo de naranja	57	Arvejas	48
Chocolate	49	Garbanzos	33
Jugo de manzana	41	Lentejas	29
Leche descremada	32	Porotos	27
Leche entera	27	Porotos de soja	27
Maní	14		
Yogur descremado con edulcorante	14		

Fuente: www.nutrinfo.com.ar [consulta:15 jun. 2008]

Anexo 4: Alimentos desaconsejados por su alto contenido en sodio

Alimentos desaconsejados por su alto contenido en sodio	
Carnes	<p>Carnes saldas o ahumadas, salchichas, pate, morzilla, chorizo.</p> <p>Preparados comerciales precocinados y congelados basados en carnes, como croquetas, canelones, pizza, lasaña, empanadas de carne y jamón.</p> <p>Extractos de carne.</p>
Pescados	<p>Pescados salados o ahumados como el salmón y el bacalao.</p> <p>Productos en conserva como el atún, las sardinas, las anchoas.</p> <p>Productos comerciales precocinados y congelados basados en pescado y mariscos, como palitos de pescado, empanadas y rebozados.</p> <p>Extracto de pescado.</p>
Lácteos	<p>Quesos curados de toda clase y mantecas, margarinas (excepto los sin sal).</p>
Verduras y hortalizas	<p>Toda clase de verdura en conserva y hortalizas envasados, precocinados y/o listo para freír.</p>
Frutas y frutas secas	<p>Aceitunas de todo tipo.</p> <p>Toda clase de frutas secas como avellanas, almendras, semillas de girasol de maíz.</p>

Varios	Agua mineral con gas. Salsas preparadas. Caldos concentrados. Sopas de sobre. Alimentos cocinados y enlatados. Bicarbonato de sodio, todos los alimentos que contienen Glutamato monosódico. Salsas comerciales como mayonesa, ketchup, Aperitivos salados en general.
--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: Jordi Salas-Salvadó. [et.al.]. Nutrición y dietética clínica.-2ª ed.- Barcelona: Masson, 2000. Cap 40:353-360.

Anexo 5: Alimentos permitidos por su bajo contenido en sodio

Alimentos permitidos por su bajo contenido en sodio	
Carnes	Todo tipo de carne magra, fresca o congelada. Pollo, pavo y pato. Vísceras y huevo.
Pescados	Pescados frescos o congelados.
Lácteos	Leche. Quesos frescos sin sal. Derivados lácteos como yogur entero o descremado.
Cereales, tubérculos y productos de pastelería	Pan y galletitas sin sal. Harinas, sémola, pastas alimenticias, repostería casera sin adición de sal durante su preparación
Verduras y hortalizas	Verduras frescas o congeladas.
Frutas y frutas secas	Ciruelas secas, higos secos, dátiles secos, pasa de uva. Almendras tostadas, castañas y avellanas.
Varios	Agua poco mineralizada (con bajo contenido en sodio). Jugos de frutas naturales.

Fuente: Jordi Salas-Salvadó. [et.al.]. Nutrición y dietética clínica.-2ª ed.- Barcelona: Masson, 2000. Cap 40:353-360.

Anexo 6: Otras modificaciones dietéticas. La dieta Dash.

En el contexto de una dieta americana con un alto consumo de sal el aumento en el consumo de frutas, verduras, lácteos descremados y reducción en el consumo de carnes rojas tiene un efecto antihipertensivo. Estos alimentos forman parte de la dieta DASH (enfoques dietarios para detener la hipertensión). Esta dieta es el patrón dietético mas estudiado en la actualidad (47) . Nació de un estudio realizado por el National Heart , Lung, and Blood Institute (NHLBI). Este estudio demostró que esta dieta reduce mucho la presión arterial, reduciendo o eliminando la necesidad de medicamentos (116). El estudio que demostró la efectividad de la dieta comparaba el valor de tres dietas diferentes: la dieta estadounidense promedio, una dieta con gran cantidad de frutas y vegetales y la dieta Dash. Durante la prueba original de la dieta Dash, los participantes que siguieron el plan durante ocho semanas mostraron una reducción importante en sus valores de TA (117). Esta dieta además de ser avalada por el NHLBI, lo es por la AHA. Otro estudio realizado a mujeres de edad media (Nurses´Health Study) demostró que la dieta Dash reduce los valores de TA y colesterol LDL disminuyendo la incidencia de cardiopatía isquémica y ACV a largo plazo (118).

- ¿En que consiste la dieta DASH?

Tiene un enfoque hacia los alimentos integrales, ricos en magnesio y potasio, consumo de frutas y verduras y la reducción de las carnes rojas y grasas saturadas y el aumento en el consumo de alimentos lácteos descremados.

Hay que hacer hincapié en que si se adopta la dieta DASH debe de ser parte de un estilo de vida con comidas bajas en sal, con un peso saludable, suficiente actividad física y, si se bebe alcohol, debe ser con moderación (116).

- Comer con DASH

La dieta Dash tiene bastantes similitudes con la Dieta Mediterránea, fundamentalmente por el consumo de elevado de frutas y verduras y por la sustitución de la carne de vaca por la de pescado. Aunque no está probado que la dieta mediterránea disminuya los valores de TA, si se la ha asociado a una menor incidencia de enfermedad cardiovascular, por lo que debe aconsejarse su consumo a toda la población (59).

Otras modificaciones dietéticas como el consumo de ajo o la utilización de suplementos de calcio, magnesio, potasio, hierbas medicinales, fitoesteroles o soja no tienen una eficacia antihipertensiva comprobable (59,74).

Alimento	Raciones diarias	Equivalencia de 1 racion	Ejemplos y comentarios
Granos y derivados	7-8	1 rodaja de pan, 1/2 taza de cereal, 1/2 taza de arroz hervido, pasta o cereal.	Pan de trigo entero, pan integral, cereales y fibra. Avena.
Vegetales	4-5	1 taza de vegetales de hoja crudos, 1/2 taza de vegetales cocidos.	Tomate, brócoli, espinaca, papa, achicoria, habas, zanahoria. Fuentes de K, Mg y fibras
Frutas	4-5	230 g de jugo de frutas, media fruta, 1/4 taza de frutas secas.	Damasco, banana, uva, naranja, pomelo, melón, mango, durazno, anana, frutilla. Provee K, Mg y Fibra.
Lácteos hipograsos y sin grasa	2-3	230 g de leche, 1 taza de yogur, 43 g de queso.	Leche, yogur, muzzarella, queso por salud descremados. Fuente primordial de calcio y proteínas.
Carne vacuna, de aves y de pescado	2 o menos	85 g de carne vacuna, pollo o pescado cocida.	Solo carne magra, quitando los vestigios de grasa. Preferentemente hervida o a la parrilla, no frita. Quitar la piel al pollo. Fuente de proteínas y Mg.
Frutas secas y semillas	1/2	1/3 de taza de granos 1/2 taza de legumbres cocidas	Almendras, avellanas, nueces, maníes, semillas de girasol, lino. Proveen energía, proteínas y fibra.

Fuente: adaptado de www.dash.bwh.harvard.edu

Anexo 7: Factores de la dieta que modifican el perfil lipídico

Ácidos grasos saturados: están compuestos por ácidos grasos que no tienen dobles ligaduras. Actúan reduciendo el número de receptores celulares para la LDL y aumentando la síntesis intracelular de colesterol. Son fuentes de grasas saturadas la grasa láctea, el aceite de coco y de palma; el cacao; las carnes vacunas, de cordero, cerdo y piel de pollo.

Ácidos grasos monoinsaturados: disminuyen el colesterol LDL, sin reducir la fracción HDL. Son fuentes de grasas monoinsaturadas el aceite de oliva y el aceite de canola, el aceite de soja, las frutas secas, la palta, aceitunas.

- 1- **Omega-6:** reducen el colesterol total y el colesterol LDL. En cantidades elevadas de consumo pueden reducir el HDL y aumentar la trombogénesis por ser el ácido araquidónico precursor del tromboxano.
- 2- **Omega-3:** previenen el desarrollo de la insulinoresistencia en el músculo y en el hígado. Además reducen el riesgo coronario vascular, por la disminución de la lipemia posprandial. Se sugieren que aumentan la concentración de colesterol HDL, disminuyen los niveles de triglicéridos. Reducen el riesgo de trombosis por disminuir la inflamación y la tendencia a la coagulación (119).

Colesterol: su ingesta en exceso induce, al igual que las grasas saturadas, la reducción en el número de receptores LDL. Son fuente de colesterol los crustáceos (centolla, langostinos, langosta, cangrejo y camarones). Los mariscos, por su parte, tienen bajo contenido de colesterol.

Ácidos grasos trans: a través de la hidrogenación, gran parte de los ácidos grasos insaturados cis se transforman en ácidos grasos trans los cuales in-

hiben los procesos de desaturación y elongación del ácido linoleico y linolénico para formar ácidos grasos esenciales. Las fuentes de ácidos grasos trans son en un 50% de origen dietario y en otro 50% de origen tecnológico. La industria, a través de los procesos de hidrogenación de los aceites líquidos, con el objetivo de transformarlos en semisólidos y más estables, transforma los ácidos grasos poliinsaturados en monoinsaturados o en saturados y se aumenta la consistencia del aceite, hasta transformarse en una grasa semisólida o sólida. Éstos aumentan los niveles de colesterol plasmático LDL, disminuye el HDL y aumenta los niveles de Apo A y la razón LDL/HDL.

- Fuente de ácidos grasos n-3

Entre los aceites vegetales, el aceite de linaza es considerado como la fuente más rica de ALA (ácido α -linolénico), representando el 57% de los ácidos grasos totales. La semilla de colza, la soja, el germen de trigo y las nueces contienen entre un 7% y un 13% de ALA. La carne de origen animal, particularmente la de rumiantes, y los productos lácteos también proporcionan ALA. Sin embargo, las técnicas agrícolas modernas han originado un descenso en el contenido de ácidos grasos n-3 de la carne (especialmente cordero y ternera) debido al uso casi generalizado de concentrados de cereales ricos en ácidos grasos n-6 para alimentar al ganado (120).

En cuanto al EPA y al DHA, las fuentes más ricas son los aceites de pescado y el pescado azul. El alto contenido de DHA y EPA en el pescado es consecuencia del consumo de fitoplancton (rico en AGPI n-3), que contribuye a la adaptación de los peces a las aguas frías.

En relación a las recomendaciones nutricionales de ingesta de ácidos grasos n-3, la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (“ISS-FAL”) sugiere la cantidad de 0.65g/día de DHA más 1g/día de ácido α -linolénico (121).

Por otra parte, las nuevas recomendaciones de la AHA son: a) las personas adultas han de consumir pescado al menos dos veces por semana, b) para pacientes con enfermedad coronaria las recomendaciones de consumo son de un gramo diario de EPA+DHA procedente de aceites de pescado o suplementos, y c) para pacientes con hipertligliceridemia se recomienda el suplemento de 2 a 4 gramos diarios de EPA+ DHA a fin de disminuir en un 20-40% los niveles de TAG del plasma (122).

La organización para Agricultura y Alimentación y la OMS en su informe del año 2003 sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan una ingesta de grasas saturadas menor al 10% y de grasa monoinsaturada del 15 al 30% de la energía total. Además, los ácidos grasos poliinsaturados totales han de representar un 6-10% y los ácidos grasos n-3 en particular un 1-2% de la energía total (123).

El estudio “The Seven Countries”, de 20 años de duración y seguimiento, demostró que aquellos hombres que consumían 30g/día de pescado reducían el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en un 50% en relación a los voluntarios que no consumían pescado. El estudio “The Western Electric” determinó que los hombres que consumían más de 35g/día de pescado presentaban un riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria de 0.62 en comparación con los que raramente lo consumían. El estudio “US Physicians

Health” demostró que el consumo semanal de pescado estaba asociado a un riesgo relativo de 0.48 de muerte súbita cardíaca. El estudio sobre “Prevención de Aterosclerosis Coronaria Mediante Intervención con Ácidos Grasos Omega-3 de Origen Marino” (también conocido por “SCIMO”), demostró una reducción en el desarrollo de la aterosclerosis al administrar dosis bajas de AGPI n-3 (g/día).

Tres estudios de intervención han demostrado que el consumo de pescado o de aceite de pescado tiene efectos protectores importantes frente a las ECV. El “Diet and Reinfarction Trial” (DART) demostró que dosis relativamente bajas de AGPI n-3 (2.3g/semana), equivalentes a 2-3 porciones de pescado azul a la semana, reducían el riesgo de sufrir un episodio coronario secundario y producían un descenso del 30% en la mortalidad a causa de ECV. En el estudio “GISSI-Prevenzione”, el consumo de un suplemento nutricional de AGPI (1g/día) disminuyó en un 17% el riesgo de mortalidad por ECV, en relación con el grupo control que no consumió el suplemento. Además el estudio “Lyon Herat” demostró que una dieta tipo mediterránea, que aportaba ácido oleico, antioxidantes naturales, cantidades reducidas de ácidos grasos saturados y aproximadamente 2g/día de ALA, redujo la aparición de episodios coronarios en un 70% y la mortalidad en un 80%.

- Posibles mecanismos de acción de los AGPI n-3

El efecto más conocido derivado del consumo de ácidos grasos n-3 es el hipolipemiante (124), en concreto el efecto reductor sobre los TAG del plasma. Los TAG elevados son un factor de riesgo independiente de las ECV, especialmen-

te en individuos con valores reducidos de colesterol HDL. Tras consumir una comida rica en grasa se produce un aumento característico de los triglicéridos sanguíneos que se conoce con el nombre de hiperlipemia postprandial o respuesta postprandial. La intensidad de esta respuesta también se considera un factor de riesgo de ECV y está relacionada con el tipo de grasa ingerida. Algunos estudios indican que la ingesta de DHA y EPA reduce el aumento posprandial de los TAG y, por lo tanto, produce un efecto beneficioso (125).

La hipertensión es uno de los factores más importantes de riesgo de ECV. Entre otros efectos, la hipertensión provoca la activación del endotelio, lo que a su vez origina la producción endotelial de moléculas de adhesión (como ICAM-1, VCAM-1) y la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, contribuyendo al engrosamiento de la arteria y al desarrollo de la aterosclerosis. Existen evidencias científicas de que los ácidos grasos n-3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico (126).

Esta molécula provoca la relajación de las células del músculo liso permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, que reduce a su vez la presión sanguínea y la activación endotelial. Se ha demostrado que sólo cantidades elevadas de aceites de pescado (un mínimo de 3g/día) producen un descenso significativo, aunque moderado, de la presión sanguínea (127).

- Alternativas para incrementar la ingesta de ácidos grasos n-3

Una forma eficaz de aumentar la ingesta es la fortificación o la adición de ácidos grasos n-3 a alimentos de uso cotidiano. La tecnología moderna de los alimentos hace posible hoy en día que una gran cantidad de alimentos puedan

enriquecerse en ácidos grasos n-3 y, de hecho, existe en todo el mundo una gran variedad de productos alimenticios enriquecidos. Algunos ejemplos de estos alimentos que se comercializan en la casi totalidad de los países de Europa son el pan y los productos de panadería, margarinas, grasas untadas, huevos y derivados, pastas, salsas, zumos y bebidas no alcohólicas, carnes, productos lácteos y leche.

Antioxidantes:

Estos agentes tienen acciones sinérgicas que potencian el beneficio de su administración conjunta. La vitamina C es uno de los antioxidantes más potentes presente en los cítricos, pero también en algunos otros vegetales, en el melón y en el kiwi. Las zanahorias son una fuente importante de vitamina E, el principal antioxidante liposoluble que reduce los riesgos cardiovasculares. La vitamina E tiene un poder antioxidante 10 veces superior sobre las LDL al de otros agentes similares, lo que sustenta su acción anti-ateroesclerótica, además tiene efectos específicos antiinflamatorios y otros locales sobre la pared arterial. Mejora el perfil de TAG y el control metabólico en diabéticos, lo cual se ha observado en forma particular en algunos trabajos de suplementación. Las fuentes naturales son el aceite, algunos cereales integrales y algunos frutos.

El licopeno si bien es un pigmento, dentro de los carotenos se menciona por separado como un antioxidante a cuyas ventajas se agrega que disminuye la síntesis de colesterol, y aumenta los receptores de LDL. Estos agentes están presentes en los tomates y en algunos otros frutos de color rojo.

Los flavonoides están presentes en las infusiones más habituales (té, café) en el vino tinto, la cebolla y el ajo. En tanto se encuentran fitoestrógenos en la proteína de soja, grano entero, semillas y cereales.

Alimentos funcionales:

* “Aquellos que logren demostrar satisfactoriamente que poseen un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas, más allá de las funciones nutricionales”.

* *International Life Science Institute* ” El alimento funcional, incluyendo alimentos integrales y fortificados o enriquecidos, tienen un potencial efecto en la salud cuando es consumido como parte de una dieta variada a niveles efectivos”.

Estos alimentos tienen la capacidad de prevenir algunas enfermedades. Algunas de las formas más comunes de estos productos son:

- Probióticos: son microorganismos vivos que al ser ingeridos ejercen un efecto positivo en la salud. Además de los microorganismos del yogur, incluye las últimas generaciones de leches fermentadas con diversas bacterias (L. Acidophilus, L. Casei).
- Prebióticos: sustancias que resisten la digestión y son fermentadas por la flora bacteriana del intestino grueso, teniendo un efecto favorable sobre la misma. Son diferentes tipos de fibras presentes en leches, yogures, flanes y margarinas.

- Ácidos grasos omega-3: son ácidos grasos poliinsaturados que inciden favorablemente en caso de riesgo cardiovascular y son fundamentales para el sistema nervioso central.
- Fitoesteroles: ayudan a la absorción del colesterol LDL.
- Antioxidantes añadidos: las vitaminas E y C, los betacarotenos, el zinc y el selenio han demostrado tener propiedades antioxidantes. Reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Anexo 8: Recomendaciones sobre el consumo de fibra

La ADA recomienda una ingesta de fibra diaria entre 20-35 g tanto soluble como insoluble para mantener un mejor nivel glucémico e insulínico. La misma recomendación es también para pacientes no diabéticos (73) o bien 10 a 14 g por 1000 kcal consumidas. No parece que la ingesta superior a 50 g por día aporten beneficios adicionales y si podrían provocar tolerancia. De forma general la fibra consumida debe de tener una relación 3/1 entre insoluble y soluble.

Recomendación practica:

- Diariamente 3 porciones de verduras.
- Diariamente 2 porciones de frutas.
- Diariamente 6 porciones de cereales en forma de pan, cereales de desayuno, arroz, o pasta. Preferiblemente integrales dado el mayor aporte de fibra.
- Semanalmente 4-5 porciones de legumbres.

Siempre debe aconsejarse que las fuentes de fibra sean variadas y se acompañe su ingesta con una buena hidratación (79).

La fibra y la prevención de desarrollar enfermedad coronaria.

El efecto de la fibra soluble sobre la reducción de los lípidos es probablemente el mejor conocido (79). Esta tiene efectos sobre el colesterol total y el colesterol LDL sin modificar los demás tipos de lipoproteínas (78), no siendo así los efectos de la fibra insoluble (72). El NCEP ATP III recomienda el aumento en la ingesta de fibra soluble para disminuir el colesterol sérico y el riesgo de cardiopatía, estableciendo una cantidad de fibra de 10- 25 g y 2 g de fitoesteroles por

día. Por otro lado, American Heart Association recomienda 25 a 30 g por día (71).

El informe más amplio sobre fibra dietética y enfermedad coronaria, consiste en un análisis que agrupa once importantes estudios. Se observó que el efecto era mayor para la fibra soluble que para la insoluble. La fuente de fibra era la pectina. Se asoció una reducción del 30 % del riesgo de enfermedad coronaria por cada 10g/día que se aumenta el consumo de pectina. Los mecanismos propuestos para explicar los beneficios de la fibra estarían con la relación de la capacidad de limitar la absorción del colesterol intestinal y con la acción quelante sobre las sales biliares. Asimismo, se ha visto que el propionato, tras ser absorbido desde el colon a la circulación, puede actuar inhibiendo la circulación portal puede actuar inhibiendo *la HMG-CoA reductasa*, disminuyendo así la síntesis endógena de colesterol (79).

Anexo 9: Recomendaciones dietéticas por grupo de alimentos

- Carnes y aves: debido al elevado contenido en grasa saturada de la carne roja, debe limitarse su consumo a cortes magros y eliminar la grasa visible antes de cocinarla. La carne de conejo y de aves sin piel puede consumirse de forma regular. Deben evitarse las vísceras, elaborados cárnicos y embutidos en general, aquellos que contengan sólo partes magras del animal y no contengan grasas de adición. La carne de cerdo puede permitirse con una frecuencia de dos a tres veces por semana, siempre eliminando la grasa visible.

- Pescado y mariscos: se recomienda un consumo diario de pescado, blanco o azul. Éste último es fuente de ácidos grasos poliinsaturados n-3, están indicados en caso de hipertrigliceridemia. Se limitará el consumo de crustáceos y cefalópodos.

- Huevos: en la yema se encuentran fosfolípidos y colesterol, por lo que se recomienda su consumo moderado (2-3 yemas a la semana). La clara no contiene grasa y es una buena fuente de proteínas, por lo que no debe limitarse su ingesta.

- Leche y derivados: presentan un elevado contenido de ácidos grasos saturados y deben recomendarse siempre en su forma descremada o semidescremada. Su consumo no debe limitarse por ser la principal fuente de calcio. Se limita el consumo de los quesos frescos a un máximo de dos a tres veces por semana y se desaconsejan los quesos duros y semiduros.

- Cereales y féculas: el contenido en grasa es despreciable, siendo una fuente importante de proteínas, hidratos de carbono complejos, así como vitaminas del complejo B y fibra. Se limitan aquellos derivados que puedan contener grasas añadidas, como la pasta con huevo y los platos precocinados, en los que desconocemos el tipo de grasa utilizada.

- Frutas y verduras: son fuente de fibra, vitaminas y minerales e hidratos de carbono. Sólo las aceitunas que por su alto contenido en grasa, aunque de predominio monoinsaturado, debe limitarse su ingesta. Las frutas desecadas son una importante fuente de fibra y energía y su contenido lipídico es despreciable, por ello pueden utilizarse para asegurar el aporte energético en la prevención y tratamiento de las ECV.

- Frutos secos: contienen cantidades considerables de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, siendo recomendable su consumo regularmente.

- Legumbres: pueden considerarse sustitutos de la carne por el importante aporte proteico, por lo que pueden resultar especialmente recomendables en las dislipemias. Por otro lado contienen grandes cantidades de fibra en mayor parte soluble y, por lo tanto, con un efecto potencialmente beneficioso sobre el perfil lipídico para disminuir las concentraciones de colesterol. Debe recomendarse su consumo regular al menos dos veces por semana.

- Grasas y aceites: los aceites vegetales no contienen colesterol y, en general, la cantidad de ácidos grasos saturados es poco destacable. El aceite de oliva, debido a su contenido en ácidos grasos monoinsaturados, es más estable y debería ser la grasa culinaria preferente. Los aceites de semillas (girasol, maíz y soja) contienen cantidades considerables de poliinsaturados, especialmente de ácido linoléico, y su consumo es recomendable, aunque son más inestables. Los aceites de coco y palma, utilizados para bollería, deberán evitarse, así como las margarinas, que pueden contener hasta un 30-40% de ácidos grasos trans.

- Misceláneas: las grasas y aceites saturados, las grasas hidrogenadas y las formas trans son ampliamente utilizadas en la industria alimentaria por su bajo costo. Es el caso de los platos preparados, cubitos de caldo, snack, postres industriales, bollería, entre otros. El chocolate, las cremas de cacao, bombones, entre otro, también estarían en este grupo y se desaconsejan.

- Alcohol: no deben ingerirse más de 30gr/día de etanol, y debe evitarse en caso de hipertrigliceridemia y sobrepeso.

Técnicas de cocción: las recomendadas son al horno, papillote, hervidos, al vapor, plancha, parrilla y microondas. Se aconseja disminuir guisos, cocidos, fritos, rebozados y salteados (71).

Anexo 10: La Dieta Mediterránea

En los años sesenta, financiado por la Fundación Reina Guillermina de Los Países Bajos y dirigido por el profesor Ancel Keys, se llevo a cabo el llamado “Estudio de los Siete Países” (EE UU, Japón, Finlandia, Holanda, Grecia, Italia y la antigua Yugoslavia). El objetivo fue intentar relacionar la alimentación con la aparición de enfermedades cardiovasculares. Sus resultados se presentaron a principio de los años ochenta. En él se puso de manifiesto la gran diferencia que existía entre las tasas de mortalidad por ECV de países como EE UU o Finlandia, y otros como Grecia. Entre los componentes analizados de la dieta, lo que diferenciaba esencialmente los hábitos alimentarios del Mediterráneo de los países de Europa y Norteamérica no era tanto la cantidad total de grasa, si no el tipo de ácidos grasos consumidos.

Los países del mediterráneo consumen preferentemente ácidos grasos monoinsaturados (AGM) procedente del aceite de oliva y aceitunas, mientras que en los países de Europa y Norteamérica consumen en su mayoría ácidos grasos saturados (AGS) procedentes de carnes y lácteos altos en grasa.

La dieta Mediterránea fue considerada por Keys como una dieta baja en grasas saturadas que proporciona protección contra las enfermedades cardiovasculares reduciendo los niveles de colesterol plasmático.

En las últimas décadas, el estudio de la dieta Mediterránea se amplió mucho mas allá de sus efectos sobre las ECV incluyendo efectos posibles sobre la mortalidad general, el predominio de algunos desórdenes metabólicos (hipertensión arterial y obesidad) y en la incidencia de varios tipos de cáncer.

El patrón dietético de la dieta mediterránea se podía describir, específicamente de la siguiente forma:

- a) consumo diario: cereales y sus productos (pan de grano entero, pastas, arroz integral, entre otros), verduras (2-3 porciones/día), frutas (4-6 porciones/día), aceite de oliva no refinado (como principal grasa agregada) y productos lácteos (queso y yogur) bajos en grasas o sin grasas (1-2 porciones/día).
- b) Consumo semanal: papas (4-5 porciones/semana), pescados (4-5 porciones/semana), aceitunas y nueces (> 4-5 porciones/semana), y aves de corral (1-3 porciones/semana), huevos (1-3 porciones/semana).
- c) Consumo mensual: carne roja y sus productos derivados (4-5 porciones/mensuales).

También es caracterizado por el consumo moderado de vino (1-2 vasos/día), principalmente sobre las comidas.

Beneficios de la dieta Mediterránea:

Esta dieta es muy rica en compuestos antioxidantes (vitamina A, E, C, carotenoides y polifenoles) que posiblemente interfieren con la oxidación del LDL, los que en cierto modo inhiben su captación por los macrófagos de la íntima arterial.

Existen razones científicas para recomendar el consumo de aceite de oliva, tales como: no tener colesterol y poseer un bajo contenido de AGS, alrededor de un 15%.

Los AGM reducen las concentraciones de LDL-C, manteniendo la de HDL-C. El ácido oleico es menos susceptible a modificación oxidativa por tener

un solo doble enlace, en comparación con AGP que poseen varios, las LDL ricas en AGM se oxidan menos que las que contienen AGP. Además el aceite de oliva virgen contiene una gran cantidad de compuestos fenólicos, (500mg/L promedio) sustancias antioxidantes que protegen a las LDL del daño oxidativo, incrementan los niveles de HDL-C e inhiben la expresión endotelial de moléculas de adhesión.

Los ácidos grasos omega 3 tendrían efectos antiaterogénicos como: antiagregante-plaquetario, antiarrítmico, vasodilatador y reductor de la síntesis y secreción hepática de C-VLDL, lo cual se manifiesta en efectos clínicos anti-trombóticos, hipotensores y de reducción de los niveles de triglicéridos séricos. El consumo de pescado, producto rico en ácidos grasos omega 3, es un componente esencial de la dieta mediterránea.

Cabe destacar que el contenido de omega 3 varía mucho entre las distintas especies de pescado. Así, el pescado azul (atún, salmón, sardina, entre otros) contiene mayor cantidad de grasa, por tanto, de ácidos grasos omega 3 que el pescado blanco (merluza, lenguado, entre otros). Por lo tanto se debe recomendar un mayor consumo de pescado azul, lo que incrementará el aporte de ácidos grasos omega 3.

La dieta mediterránea incluye diariamente alimentos de origen vegetal como, frutas, verduras, legumbres y cereales.

Muchos investigadores han relacionado la dieta mediterránea con una mejor presión arterial y perfil lipídico más saludable (especialmente C-LDL y triglicéridos), también disminución del riesgo de trombosis, mejor función en-

dotelial y menor resistencia a la insulina y reducción en las concentraciones de homocisteína plasmática.

El consumo moderado de alcohol, particularmente vino, otro componente característico de la dieta mediterránea, se ha asociado con una disminución del SM, un perfil lipídico mas favorable, menor circunferencia de cintura e insulinemia de ayuno.

También se ha sugerido que a cantidades equivalentes de alcohol, el vino tiene un mejor efecto protector del desarrollo de ECV que otras bebidas. Esto posiblemente se deba a que el vino tinto contiene más de 200 compuestos fenólicos (ácido fenólico 140mg/L, flavonoles 30 mg/L, catequinas monoméricas 300 mg/L, antocianidinas poliméricas, entre otros) derivados de la piel de la uva, particularmente abundantes en el vino tinto. Estos polifenoles (antioxidantes) del vino pueden modular la producción de óxido nítrico del endotelio vascular induciendo vasodilatación. Además, inhibir la oxidación de LDL y un incremento de la capacidad antioxidante del plasma.

La dieta mediterránea puede regular la presión arterial. En el estudio de Psaltopoulou y cols. Se observó que a mayor adherencia a la dieta mediterránea menor era la prevalencia de HTA. Particularmente, el consumo de aceite de oliva, verduras y frutas presentaron la mayor asociación.

El estudio de Paschos GK y cols determinaron que el aceite de oliva virgen en dosis diarias de 50ml por 3 semanas, tiene un efecto beneficioso sobre la presión arterial al asociarse inversamente con la presión sistólica. Además se observó, en el grupo intervenido, disminución plasmática de

LDL oxidasas, disminución de la peroxidación lipídica y aumento en la actividad de la glutatión peroxidasa.

En un subestudio randomizado del PREDIMED demostró que una dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva o nueces, presenta efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, como disminución del índice HOMA, C-LDL, TG, PCR, presión sistólica y aumento de C-HDL.

La adherencia a esta dieta se asocia a una reducción del 20% de la incidencia de SM, independiente de edad, sexo, nivel de actividad física, de los niveles lipídicos y de la presión arterial.

Una dieta de estilo mediterránea parece ser eficaz en la reducción de la prevalencia del SM, específicamente, 87% de los pacientes en el grupo control continuaron presentando SM, comparado con el 51% del grupo intervenido, lo que corresponde a una reducción del riesgo de padecer SM del 58%, según el estudio de Esposito y cols (128).

Anexo 11: Oxido nítrico y su papel como mediador en diversas funciones fisiológicas y fisiopatológicas (99)

El oxido nítrico tiene actividad vasodilatadora, estimulante de la síntesis del músculo liso vascular, antiagregante plaquetario y está involucrado en la génesis de enfermedades como hipertensión, shock séptico e inflamación entre otras.

- Oxido nítrico; endotelio y función cardiovascular

El oxido nítrico actúa mediando la regulación del tono vasomotor, la inhibición de la actividad plaquetaria, el balance entre los procesos de trombosis y fibrinólisis y la regulación del reclutamiento de células inflamatorias dentro de la pared vascular.

Esta sustancia puede liberarse en mayor cantidad como consecuencia de la acción de desencadenantes locales (serotonina, norepinefrina), mediante un proceso de comunicación bioquímica y endocrina; adicionalmente el endotelio responde a señales hemodinámicas, como el incremento del estrés por roce producido por el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo, efecto observado durante la actividad física.

Se ha demostrado que en ausencia de una función endotelial intacta, o incluso durante el proceso normal de envejecimiento, la capacidad de sintetizar y liberar NO se ve disminuida, y en consecuencia la capacidad de vasodilatación se reduce.

En la clínica se ha demostrado que existen menores niveles de NO en sujetos normotensos hijos de individuos hipertensos, por lo que se sugiere que parte del proceso de síntesis y liberación estaría regulado genéticamente.

- Oxido Nítrico y Ejercicio

La evidencia clínica y patológica ha demostrado que el ejercicio físico regular es capaz de producir una reducción en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y dislipemias.

Sin embargo, el mecanismo por el cual se producen estos efectos no está del todo claro.

En el sistema cardiovascular presenta respuestas singulares a las fuerzas del flujo sanguíneo (pulsátil y de cizallamiento), siendo estas fuerzas responsables en parte de la liberación basal de NO.

En diversos estudios se ha realizado el dosaje del NO en sangre en atletas e individuos sedentarios, evidenciando que la concentración sanguínea basal en atletas duplicaba a la de los sujetos sanos que no practicaban ningún deporte.

El resultado de los diversos estudios contribuye a la explicación parcial del beneficio del ejercicio sobre la salud cardiovascular.

Anexo 12: Interacciones de Antihipertensivos con los alimentos

Cuando se administra a un paciente diuréticos tiazidicos, la alimentación que recibe el mismo debe ser hiposódica, rica en potasio y rica en magnesio.

En cuanto a los diureticos de Asa (furosemida), es conveniente ingerirlos sin alimentos, ya que puede haber una disminución en la velocidad de absorción, sin alteración en la biodisponibilidad de la droga. Se sugiere administrarlos con jugos de fruta para suplementar el aporte de potasio. Se debe tener en cuenta el aporte de magnesio en la alimentación de quienes consumen estos diuréticos.

Cuando se administran ahorradores de potasio (espirolactona), no es conveniente dar suplementos que contengan potasio en su composición, juntamente con este grupo de drogas.

En cuanto a los Inhibidores de la Enzima Convertidora:

- Enalapril: cuando se ingiere junto con la felodipina debe ingerirse sin alimentos o con una comida muy liviana.
- Captopril, se recomienda ingerirlo una hora antes para garantizar su mejor absorción.

Los otros IECA pueden ingerirse con o sin alimentos.

Sobre los Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina (propranolol, metoprolol), si se los ingiere con alimentos aumenta la biodisponibilidad de los mismos, esta interacción depende de la susceptibilidad de cada paciente.

Cuando se ingiere alcohol y propranolol, el alcohol aumenta el metabolismo del mismo y produce una disminución de la actividad del fármaco.

Todos los antagonistas del Calcio (nifedipina, felodipina, amlodipina, verapamilo, nicardipina, nitrendipina) incrementan su biodisponibilidad si se los ingiere con jugo de pomelo.

Verapamilo: Si se dan suplementos de Calcio y vitamina D pueden disminuir los efectos del verapamilo (109,110).

Anexo 13: Interacción de drogas Hipolipemiantes con los Alimentos

Estatinas: se recomienda su toma junto con los alimentos, para mejorar su absorción y tolerancia. Se recomienda ingerir las estatinas de vida corta (todas excepto atorvastatina y rosuvastatina), por la noche, porque entre las doce de la noche y las tres de la madrugada es el momento de mayor síntesis de colesterol. De no hacerlo así su eficacia disminuye.

En el caso de la lovastatina no debe administrarse con salvado de avena ni cereales integrales, porque puede producirse una disminución en la absorción del fármaco.

Fibratos: es aconsejable consumirlos con alimentos para mejorar su absorción.

Colestiramina: debe ser administrada antes de las comidas, de esta manera al ingerir alimentos hay incremento de los ácidos biliares, sobre los que la colestiramina actúa. Esta droga tiende a constipar, por lo que se indica una dieta rica en fibra, y se aconseja su ingestión con jugos de frutas o verduras.

En tratamientos prolongados tiene interacción con:

- vitaminas liposolubles.
- hierro y folatos.

Por lo tanto en este caso está indicado suplementar con vitaminas liposolubles, hierro, folatos y consumir estos suplementos alejados de los medicamentos.

Ezetimibe: puede administrarse con o sin alimentos. No hay interferencia entre ezetimibe y la absorción de vitaminas liposolubles, ni alteración de los niveles séricos de las mismas. No se recomienda el uso con fitoesteroles ya que ezetimibe reduce también la absorción de fitoesteroles (129).

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Crepaldi G, Maggi . El Síndrome Metabólico. Contexto histórico. Diabetes Voice. 2006;51.
2. Jordi Salas-Salvadó. [et.al.]. Nutrición y dietética clínica.-2ª ed.- Barcelona:Masson,2000. Cap 16:156-169.
3. Reaven GM, Banting Conference lecture 1988. Role of inusline resistance in human disease. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. [Consulta:26 mayo.2008].
4. Ryder, Elena. Una epidemia global: El Síndrome Metabólico. An Venez Nutr, 2005;18(1):105-109.
5. An interview with Gerald Reaven: Syndrome X: the Risks of insuline resistente. <http://www.cacrc.ca> (Canadian Association of cardiac Rehabilitation-CARC Newsletter Fall 2000). [Consulta Mayo 2008].
6. Waisman G. La insulina resistencia como factor de riesgo. VI Foro argentino de lípidos. Septiembre 2006:28-29.
7. Word Health Organization: definitions, diagnosis and a classification of Diabetes Mellitus and its complications: report of WHO consultation. Geneva. World Health Org., 1999.)
8. Furukawa et al. Increased oxidative stress in obesity ans its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004 December 15:114(12):1752-1761. Disponible en <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=535065>. [Consulta Mayo 2008].
9. Lacustre Gimeo Martín [et al.]. Síndrome metabólico. Concepto y Fisiopatología. Rev esp cardiología supl. 2005;5:3-10.
10. Boyko and Associates. Features of metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetes care. September 2000;23(9).
11. Cordero A, Alegria E, Montserrat L . Prevalencia del Síndrome Metabólico. Revista española de cardiología 2006; 5:11-15.
12. Third National Health and Nutrition Examination Survey.
13. Instituto de Investigaciones clínicas Dr. Americo Negrette"Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Maracaibo, Venezuela. An Venez Nutr.18 (1). Caracas 2005.
14. Cordero A, Alegria E, Montserrat Leon . Prevalencia del Síndrome Metabólico. Revista española de cardiología 2006; 5:11-15.

15. The Framingham Offspring Study.
16. West of Scotland Coronary Prevention Study.
17. Ying Lee C.[et al.]. Comparison of Metabolic Definitions in Four Populations of the Asia-Pacific Region. *Metabolic Syndrome and related disorders*. 2008;6:37-46.
18. Luquez R. [et al.]. Prevalencia de hipertensión arterial y factores de riesgo asociados. *Rev. Fed Arg Cardiol* 1999;28:93-104.
19. Luquez R. Síndrome metabólico: Las definiciones actuales y la realidad argentina. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 2005;34:195-201.
20. Gotthelf S, Jubany, L. Prevalencia de factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos de la ciudad de Salta. *Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales*. 2004.(faltan paginas).
21. Coniglio R, [et al.]. Índice de insulina resistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. *Sociedad Argentina de Cardiología. Centro de Investigaciones Biomédicas. Cátedra de análisis clínicos II, Universidad del Sur, B. Blanca*. Pág. 2-4.
22. Infran L, Coll –Beron C, Roganovich J.Gonzalez S. Lenkovich R. Gorodner A. Prevalencia del síndrome metabólico en una muestra poblacional del Chaco. *Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones científicas y tecnológicas* 2005.Disponible en www.unne.edu.ar/Web/cyt/com2005/3-Medicina/M-004.pdf. [Consulta: 13 mayo 2008].
23. Piombo A, [et al.]. *Revista Argentina de Cardiología*. Prevalencia, características y valor pronóstico del síndrome metabólico en los síndromes coronarios agudos. 2005;73(6). <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/2005/73-6-5.pdf>. [Consulta: 13 mayo 2008].
24. OMS. Prevalencia de sobrepeso en población adulta. <http://www.who.int/countries/arg/es/>. [Consulta:12 mayo 2008].
25. Martínez de Moretin BE, Rodríguez MC y Martínez JA. Síndrome metabólico, Resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinología y Nutrición* 2003;50(8):326.
26. Tercer reporte de The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adults treatment panel III (ATP III).
27. Laclaustra Gimeno M, [et. Alt.]. Síndrome Metabólico. Concepto y fisiología.
28. American Association of Clinical Endocrinologist. Code for dismetabolic Syndrome X. Año 2002. <http://www.aace.com> [Consulta: 19 abril 2008].

29. <http://www.ada.org> [Consulta: 19 abril 2008].
30. <http://www.americanheart.org> [Consulta: 19 abril 2008].
31. <http://www.egir.org> [Consulta:19 abril 2008].
32. Reaven GM. Role of insulin resistance in human diseases (Syndrome X) an expanding definition Ann. Rev. Med. 1993; 44:121.
33. Farreras-Rozman Medicina Interna 13ra Edición Pág 669, 1919, 1941.
34. El Manual Merk 9na Edición Española Pág. 555.
35. Hanson RL. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. Am J Epidemiol 2000;151:190-198.
36. Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. Am Heart J. 2005;149:33-45.
37. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-8.
38. Malik J, Melnikov V, Wichterle D, [et al.]. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. Cardiovasc Res 2001;52:290-298.
39. Fruehwald E, Schultes B. Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;1:538-540.
40. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, [et al.]. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. J. Clin Invest. 1991;87:2246-2252.
41. Crook ED. The genetics of human hypertension. Semin Nephrol 2002;22:27-34.
42. Cubeddu LX. Insulin resistance and upper - normal glucose levels in hypertension: a review. J Human Hypertens 2002;16(1):52-55.
43. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:972-8.
44. García Romero de Tejada G, Escobar Monrreale HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. Endocrinol Nutr. 2003;50:363-368.

45. Del Alamo Alonso A. Síndrome metabólico. Guías Clínicas Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. Revista Española de Cardiología 2006;8(44):46-52.
46. Paho Revista Journal. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood on cholesterol in adults. Executive summary on 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). J. AM Med. Assoc. 2001; 285(19):2486-97. Hallado en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/colesterol>. [Consulta:28 mayo 2008].
47. Matía Martín P., Pascual E., Pascual A. Nutrición y síndrome metabólico. Revista Española de Salud Pública. 2007;81(5) <http://www.scielo.cl/scielo.php> [Consulta:5 jun. 2008].
48. Internacional Diabetes Foundation. IDF. <http://www.idf.org> [Consulta:6 jun.2008].
49. Valenzuela A., Arteaga A., Rozowski J. Rol de la dieta mediterránea en la prevalencia del Síndrome metabólico. Rev Chil Nutr 2007;34(3). <http://scielo.cl/scielo.php> [Consulta: 5 jun.2008].
50. K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet and J. Shaw. Metabolic Syndrome-a new world wide definition. Aconsensus Statement form the International diabetes federation decembrer 2005.
51. Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del Síndrome del Metabolismo. Med Int Mx 2002;18(1):12-41.
52. Garza B, [et al.]. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5:46-52.
53. Ada Cuevas M, Reyes M. Lo ultimo en diagnostico y tratamiento de la obesidad. ¿Hay lugar aún para la terapia conservadora?. Rev Med Chile 2005;133:713-722.
54. Urzua Zabala C. Dislipidemias: diagnóstico y tratamiento. Servicio de nutrición y Diabetes, Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
[http:// www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/dislipidemias2](http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/dislipidemias2). [Consulta: 19 jun 2008] Pag 1-19
55. I Directriz brasileña de diagnostico y tratamiento del Síndrome metabólico. Revista de la Sociedad Brasileña de Hipertensión. <http://www.sbh.org.br>. [Consulta: 22 jun.2008].

56. Aguilar Salinas C. [et al.]. Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias. Revista de endocrinología y nutrición. 2004;(12)1.
57. Arrizabalaga J. [et al.]. Recomendaciones y algoritmo de tratamiento de sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Med Clin (Barc) 2004; 122(3):104-10.
58. Stumboll M, Goldstein BJ, Van Heerten BJ. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005 Apr 9-15;365(9467):1333 - 46. <http://www.intramed.net>. [Consulta: 12 jun. 2008].
59. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. Capítulo VIII. Hipertensión 2005;22(2):44-46. www.sch.lelha.org/guias05-7. [Consulta: 20 jun 2008].
60. Jordi Salas-Salvadó, [et al.]. Nutrición y dietética clínica.-2da ed-. Barcelona:Masson 2000 Cap 16:156-169.
61. Garza Benito F, Ferreira Montero I, Del Rio Ligorit A. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol 2006;5:46-52.
62. Brandao P. Síndrome metabólico en jóvenes: diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Cardiol 2005;58:3-13.
63. Definición mundial de consenso para el Síndrome metabólico. Revista panamericana de salud pública 2005;18:451-454.
64. La dieta restrictiva en Hidratos de carbono logra mas perdida de peso <http://www.nutrar.com> [Consulta:11 jun.2008].
65. Dietas con bajo contenido en hidratos de carbono <http://www.ific.org> [Consulta:12 jun.2008].
66. Declaración 2003 de la OMS/SH sobre el manejo de la hipertensión arterial. International Society of Hypertension, World Health Organization Journal of Hypertension 2003;21:1983-1992.
67. Carrillo E. [et al.]. Síndrome metabólico, Rev Fac Med UNAM 2006;49(3).
68. <http://www.sabormediterraneo.com> [Consulta:19 jun.2008].
69. <http://www.wikipedia.org> [Consulta:15 jun. 2008].
70. A-Jimenez C. Efecto de dietas con bajo índice Glucémico en pacientes hiperlipidémicos. Nutr Hosp 2003;18:331-335.
71. Jordi Salas-Salvadó, [et al.]. Nutrición y dietética clínica.-2da ed-. Barcelona:Masson 2000 Cap. 37:327-338.

72. Badimo J, Badimon L, Fuster V. Hipercolesterolemias, problemas preventivos, diagnóstico y terapéuticos. Cap. 4. Aterogénesis implícita del colesterol en la formación, progresión y regulación de la placa ateromatosa.
73. Jordi Salas-Salvadó, [et al.]. Nutrición y dietética clínica.-2da ed-. Barcelona:Masson 2000 Cap. 19:185-201.
74. Jordi Salas-Salvadó, [et al.]. Nutrición y dietética clínica.-2da ed-. Barcelona:Masson 2000 Cap. 40:353-360.
75. Valdes Quintana. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. Acta cardiológica argentina.
76. Executive summary of the third report of national cholesterol education program. (NCEP ATP III) 2001.
77. Casanueva E, [et al.]. Nutriología Médica. Enfermedades cardiovasculares y nutrición.-2da ed-. D.F. México:Panamericana 2001;313-324.
78. Jordi Salas-Salvadó, [et al.]. Nutrición y dietética clínica.-2da ed-. Barcelona:Masson 2000 Cap. 34:299-309.
79. Escudero Alvarez E, Gonzalez Sánchez P. La fibra dietética. Nutrición Hospitalaria 2002;21(2).
80. OMS. Régimen alimentario, actividad física y salud. 55º Asamblea Mundial de la Salud. Punto 1 del orden del día provisional. Marzo, 2002.
81. OMS. Régimen alimentario, actividad física y salud. 55º Asamblea Mundial de la Salud. Punto 11 del orden del día provisional. Marzo, 2002.
82. OPS. El ejercicio físico ligero disminuye el riesgo de obesidad y Diabetes tipo II. Revista Panamericana de Salud Pública. 2003;13(5).
83. OMS. Régimen alimentario, actividad física y salud. 55º Asamblea Mundial de la Salud. Punto 8 del orden del día provisional. Marzo, 2002.
84. Carpensen, CJ, Powell, K.E. Christenson, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. 1985.
85. Montenegro Mejía, J. Rodríguez Maya, J. Rodríguez Velasco, A. Efectos del ejercicio en personas con Diabetes Mellitus tipo II. Umbral científico. 007; 56. 2007.
86. Acuña, CE. Didáctica de anatomía y fisiología. Pág. 134. Marzo, 2007.

87. Demir, E. The Influences of Site Design on Physical Activity and Social Interaction in Residential Planned Unit Developments. Pág. 6. Año 2006. <http://www.lib.ncsu.edu/theses/available/etd-06072006-131007/unrestricted/etd.pdf> [Consulta: 20 mayo 2008].
88. Cabrera de León A, [et al.]. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje de gasto energético. Revista española de Cardiología 2007:244-250. http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.resumen?pident=13100275
89. Varo J , Martínez González M. Los retos actuales de la investigación en actividad física y sedentarismo. Rev Esp Cardiol 2007:231-233. <http://www.revespcardiol.org>. [Consulta:10 mayo 2008].
90. Wilmore J , Costill D , Fisiología del esfuerzo y del deporte. Ed. Paidotribo. Pág 135-138.
91. Valenti C. Beneficios de la actividad física en el entrenamiento y prevención de trastornos metabólicos y hemodinámicos. Sociedad Argentina de Nutrición. 2008;9(1):65-68.
92. Montenegro Mejia J, Rodríguez Maya J, Rodríguez Velasco A. Efectos del ejercicio en personas con Diabetes Mellitus tipo II. Umbral científico. 2007;7:58.
93. Fuentes Gonzalez P, Canton Cuevas F, Vargas Cano W. Comportamiento de la insulina plasmática con el ejercicio de baja intensidad en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Revista Biomédica. 2002;13(2):110-114.
94. Saavedra C. Ejercicio físico adecuado: Ejercicio físico adecuado y Diabetes (tipo 2) no insulino dependiente (DNID). Fisiogym. 2002. Disponible en <http://www.portalfitness.com/Nota.aspx?i=751>. [Accedido:10 mayo 2008].
95. Wilmore J, Costill D, Fisiología del esfuerzo y del deporte. Ed. Paidotribo. Pág. 138-139.
96. Terrera E. Factores limitantes de la oxidación de las grasas III. Instituto del profesorado en Educación Física. <http://www.sobreentrenamiento.com> [Consulta:10 may.2008].
97. Wong On M, Murillo Cuzza G. Fundamentos fisiopatológicos de la obesidad y su relación con el ejercicio. Acta médica Costarricense. 2004;46(1):1-9
98. Bulacio P. Efectos del ejercicio sobre el metabolismo de lípidos. <http://www.sobreentrenamiento.com> [Consulta:10 may.2008].

99. Alfieri A. Oxido Nítrico: estudios sobre su papel como mediador en diversas funciones fisiológica y fisiopatológicas. <http://caibco.ucv.ve/Caibco/vitae/Vitaediciseis/Articulos/Farmacologia/Archivos/PDF/articulofarmacologia.pdf>. [Consulta:24 abr.2008].
100. Wilmore J, Costill D, Fisiología del esfuerzo y del deporte. Ed. Paidotribo. Pág. 139-142.
101. Metabolic Síndrome. <http://www.americanheart.org> [Consulta:10 abr.2008].
102. El ejercicio moderado reduce el riesgo de síndrome metabólico. <http://www.healthfinder.gov> [Consulta:24 abr.2008].
103. Caminar menos al día dispara los marcadores de enfermedad. <http://nlm.nih.gov> [Consulta:10 abr.2008].
104. Cabo Soler JR, Moreno Mercer J. Obesidad y ejercicio. <http://www.seme.org> [Consulta:10 abr.2008].
105. Coniglio R, [et al.]. Índice de insulino resistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. Sociedad Argentina de Cardiología. Centro de Investigaciones Biomédicas. Cátedra de análisis clínicos II, Universidad del Sur, B. Blanca. Pág. 18.
106. OPS. El ejercicio físico ligero disminuye el riesgo de obesidad y Diabetes tipo II. Revista Panamericana de Salud Pública. 2003;13(5).
107. Papel de la actividad física en el tratamiento de la obesidad. Sociedad Iberoamericana de información científica. <http://www.siicsalud.com> [Consulta:5 mayo 2008].
108. Lahsen M R. Síndrome metabólico. Hospital Clínico Universidad de Chile.
109. Parafioritti E. Farmacología II, Farmacología de la HTA, 2004;1:3-50.
110. Reynoso C, Isolabella D. Actualización en farmacología para nutricionistas II, Tratamiento farmacológico de la hipertensión.-2da ed.- Buenos Aires:Cooperativa,2008:139-149.
111. De la Peña A. Continuación del proyecto de investigación sobre riesgo cardiovascular. Grupo de trabajo de riesgo vascular de la semi. Estudio CI-FARC-2. Hospital Son Llatzer.
112. Reynoso C, Isolabella D. Actualización en farmacología para nutricionistas I. Tratamiento farmacológico de la obesidad.-2da ed-Buenos Aires:Cooperativa,2008:95-118.

113. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Rev Esp Cardiol 2002;55(5):525-527.
114. De la Peña A. Continuación del proyecto de investigación sobre riesgo cardiovascular, Grupo de trabajo de riesgo vascular de la SEMI. Fundación Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca. Pág. 9.
115. Casanueva E. [et al.]. Nutriología Médica.-2da ed- D.F. México:Panamericana 2001:297-305.
116. <http://www.dash.bwh.harvard.edu> [Consulta:6 jun. 2008].
117. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash> [Consulta:6 jun. 2008].
118. Fung TT y col. Adherence to a DASH-style diet and risk of Coronary Heart Disease and stroke in Women. Arch Intern Med 2008;168: 713-720.
119. Lopez L, Suárez M. Fundamentos de Nutrición Normal. Buenos Aires:El Ateneo 2002;Cáp7:p145.
120. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. Eur J Lipid Sci Technol 2001;103:45-55.
121. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr.: Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. Am Nutr Metab 1999:127-130.
122. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: AHA Nutrition Committee. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:151-2.
123. Report of the British Nutrition Foundation's Task Force: n-3 fatty acids and health. The British Nutrition Foundation. Chapman & Hall. New York & London, 1999.
124. The British Foundation: Diet and heart disease, a round table of factors. Sda edición, Chapman & Hall, Londres, 1997.
125. Zampelas A, Roche H, Knapper JM y cols.: Differences in postprndial lipemic response Edición, Chapman & Hall, Londres, 1997.
126. Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. Lipids 1996;31:243-252.

127. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK: Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Int Med 1993;153:429-438.

128. <http://www.scielo.cl/scielo.php>. [Consulta:10 jun.2008].

129. Reynoso C, Isolabella D. Actualización en farmacología para nutricionista II, Tratamiento farmacológico para Dislipemias.-2da ed.-Buenos Aires:Cooperativa,2008:61-71.

