

Dra. María Silvia Pérez  
 División Biología Molecular  
 Laboratorio de Análisis Clínicos  
 Centros Médicos Dr. Stamboulían

El Síndrome Metabólico (SM) descrito en 1988 por G. Reaven, es definido como la co-existencia de factores de riesgo vinculados con insulino-resistencia (IR). Estas características metabólicas constituyen una condición favorable para el desarrollo de patología cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, esta entidad es anterior a la definición de Reaven, ya que en el año 1923 fue publicado por Kylin como un cluster de hipertensión, obesidad y gota.

El SM es un desorden del metabolismo de alta prevalencia en la población, en el cual la resistencia a la insulina constituye el eje fisiopatológico determinante (o el más aceptado).

Los componentes de esta entidad son:

- Hiperglucemia
- Obesidad central
- Dislipemia aterogénica
- Aumento de la tensión arterial
- Estado protrombótico-proinflamatorio

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial de este desorden, el cual también ha recibido diferentes denominaciones: síndrome X, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico. (Modan et al. 1985, Meigs et al 1997; Haffner et al 1992).

En 1998 un grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso el nombre de síndrome metabólico y la primera definición unificada del mismo.

Este grupo definió los criterios diagnósticos del SM: Presencia de DBT o glucosa alterada, más la presencia de 2 de los siguientes componentes:

- Tensión arterial: 140-190 mmHg
- Triglicéridos plasmáticos: > 150mg/dL
- HDL colesterol: < 35mg/dL para hombres, < 39mg/dL para mujeres
- Obesidad central: c:c > 0,90 para hombres y c:c > 0,85 para mujeres y/o BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Microalbuminuria: excreción 20ug/min o relación albúmina: creatinina en orina 30mg/g (Alberti et al. 1998)

Por otro lado, el tercer Panel de Tratamiento del Adulto (ATPIII, 2001) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó una nueva definición de los criterios diagnósticos para SM y reconoce a este desorden como una entidad separada.

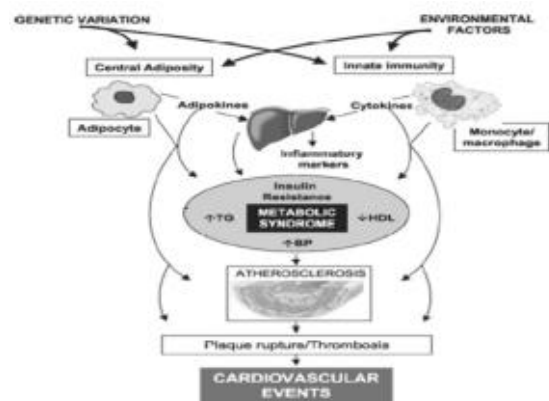
Estos criterios no incluyen necesariamente la presencia de IR. (JAMA 2001).

Los criterios propuestos por ATPIII son la presencia de 3 o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
- Triglicéridos plasmáticos: > 150mg/dL
- HDL colesterol: < 40mg/dL para hombres, < 50mg/dL para mujeres
- Tensión arterial: ≥ 130/ ≥ 85 mmHg.
- Glucemia en ayunas: > 110mg/dL

A pesar de las definiciones propuestas y los distintos criterios diagnósticos la definición de dicho síndrome se considera incompleta, ya que debería incluirse una evaluación del estado protrombótico y proinflamatorio del paciente.

Figura 1. Patofisiología de la enfermedad cardiovascular en el SM.



Reilly et al. Circulation (2003) 108:1546-51

Debido a que hasta el momento no se ha conseguido manejar una única definición de SM y no se ha llegado a un acuerdo entre los distintos criterios diagnósticos a tener en cuenta, es difícil comparar prevalencias entre países. Varios estudios concuerdan en que alrededor de un 25% de la población adulta padece síndrome metabólico, que la prevalencia aumenta con la edad, siendo de un 24% a los 20 años, de un 30% o más

en los mayores de 50 años y ya por encima de los 60 años más del 40% de la población padece síndrome metabólico. (Aschner Chavez M et al, 2002; Ford ES et al, 2002).

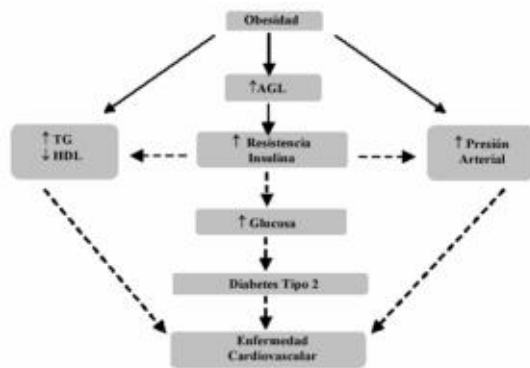
Se considera a la insulino-resistencia (IR) como el link entre los diferentes componentes del SM.

La IR, se define como una respuesta atenuada de las células blanco a la acción biológica de la insulina. Como consecuencia de este estado, se produce una respuesta exagerada del páncreas que lleva a una hiperinsulinemia con una glucemia normal. Cuando este mecanismo compensatorio es insuficiente, se desarrolla intolerancia a la glucosa o DMTII.

La IR sería el mecanismo que conduce a otras alteraciones, que afectan factores de riesgo cardiovascular, como lo son las alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento de Tg, disminución de HDL colesterol). Los tejidos afectados por la IR son: adiposo, hepático, muscular, endotelio y páncreas.

Parte del trastorno inicial de la IR está centrado en el tejido adiposo, y consiste en una incapacidad para el correcto almacenamiento de los ácidos grasos en el mismo. En este tejido, existe una disminución de ingreso y metabolización de la glucosa y aumento en la liberación de los ácidos grasos libres por un aumento de la lipólisis. En el adipocito, la presencia de esta condición metabólica, aumenta la liberación de ácidos grasos libres que promueven la síntesis de VLDL a nivel hepático; a su vez como la LPL (lipoprotein-lipasa) es una enzima dependiente de la insulina, su actividad está perjudicada por el estado de IR y por lo tanto la captación de triglicéridos desde las partículas de VLDL está disminuida.

Figura 2. Alteraciones metabólicas que conducen al desarrollo de enfermedad cardiovascular.



Además, el tejido adiposo es considerado actualmente, como un órgano endócrino y se han identificado numerosas moléculas sintetizadas y expresadas en este tejido que se liberan al torrente circulatorio y ejercen acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas en otros tejidos. Muchas de las adipocitoquinas liberadas del mismo participan en el mecanismo molecular de la IR. (Reilly p et al. 2003).

Las adipocitoquinas se dividen en:

- Citoquinas con función proinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1, angiotensinógeno.
- Citoquinas con función endocrina: adiponectina, leptina y resistina.

Cuando se trata de definir la etiología de este acúmulo de factores de riesgo, podemos nominarla como una compleja interacción genético-ambiental. De este modo, se considera hoy al SM como una patología multifactorial poligénica, donde existen factores genéticos de riesgo y ambientales desencadenantes.

Variantes genéticas comunes y factores ambientales intervendrían en el desarrollo de aterosclerosis a través de influencias sobre adiposidad central, inmunidad innata, metabolismo glucídico y lipídico, y función endotelial.

Gran variedad de genes han sido asociados al desarrollo de SM: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa, síntesis, secreción y mecanismo de acción de la insulina, etc. Los conocimientos actuales, indican un rol de adipocitoquinas como factores contribuyentes patológicos o protectivos.

Aunque es evidente que la acumulación de anomalías involucra componentes genéticos y ambientales, no hay un modelo que explique tal agrupamiento.

El término enfermedad compleja o multifactorial, precisamente pone de manifiesto el importante número de moléculas (todas ellas codificadas por diferentes genes) involucradas en la regulación de los aspectos biológicos que en forma individual y en su conjunto están asociadas al desarrollo de la obesidad en humanos. (Johnson RL et al, 2006).

Estos diferentes componentes biológicos se refieren a:

- Mecanismo molecular de IR
- Regulación de la distribución de la grasa
- Regulación del apetito
- Regulación del gasto de energía y termogénesis
- Regulación de las moléculas producidas por el tejido adiposo
- Regulación del metabolismo del tejido adiposo

En general, este tipo de patologías llamadas complejas, tienen una considerable agregación familiar. El riesgo de contraer una enfermedad poligénica en los familiares de primer grado es alto, dependiendo de la enfermedad en cuestión.

El tipo de herencia de las enfermedades poligénicas no está completamente establecido, pero lo más probable es que la causa genética de las mismas esté determinada por varios loci menores los que aportan un pequeño porcentaje a la predisposición genética favoreciendo así una importante dispersión entre las diferentes alteraciones genéticas.

Uno de los caminos estratégicos que se ha seguido para determinar las causas genéticas de las enfermedades complejas es el análisis de polimorfismos, fundamentalmente los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes candidatos. Los SNPs constituyen el fundamento de la diversidad genética humana, que incluye la capacidad del hombre para hacer frente a los desafíos del medio ambiente.

Las variantes polimórficas que confieren susceptibilidad a las enfermedades hereditarias poligénicas tienen sin duda una alta prevalencia en la población. Por lo tanto, es muy probable que esos polimorfismos hayan contribuido a mantener el equilibrio metabólico en nuestros

antepasados cazadores-recolectores y que esos mismos polimorfismos actualmente respondan al sedentarismo y la sobrealimentación (factores ambientales) de las sociedades contemporáneas determinando predisposición a las enfermedades multifactoriales que afectan al hombre actual.

Los SNPs presentes en genes candidatos biológicos se ubican preferencialmente en regiones codificantes produciendo generalmente cambios de aminoácidos a nivel de la proteína o en la región promotora de esos genes modificando la expresión del gen.

Dentro de los numerosos genes candidatos, se consideran los relacionados a la distribución de la masa grasa, síntesis y secreción de la insulina, genes que favorecen el estado protrombótico y proinflamatorio.

En la lista de los numerosos genes candidatos, se han estudiado polimorfismos, entre otros, en los siguientes genes: PPAR $\gamma$ , IRS-1, ADRB2, ADRB 3, TNF $\alpha$ , PAI-1, PCR, adiponectina. (Groop L.2000).

Si bien la literatura es controvertida, con los resultados publicados por distintos grupos, sí se puede afirmar que en forma aislada cada uno de los polimorfismos estudiados favorece el desarrollo de IR, obesidad y de un estado protrombótico.

Por todo lo anteriormente mencionado, se puede concluir que la presencia de variantes alélicas determinadas en estos genes candidatos predispone a los individuos portadores de los mismos al desarrollo de insulino-resistencia y obesidad.

Conocer las bases moleculares del desarrollo de obesidad e insulino-resistencia proporciona una manera de detectar pacientes con riesgo genético para desarrollar SM y tener la posibilidad de, en un futuro, aplicar una terapéutica adecuada que impida o retrase el desarrollo de las enfermedades consecuentes de la IR.

*Un mayor entendimiento de la arquitectura genética del SM podría ayudar en la prevención de ésta condición. (Bouchard C. 2001).*

**Revista N° 15 Mayo-Junio: Síndrome Metabólico.**

Revista N° 16 Julio-Agosto: Trombofilias.