



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Postgrado

“PREVALENCIA DEL SINDROME METABÓLICO EN UNA COMUNIDAD RURAL”

Carrera de Especialista en Medicina Interna
Directores: Prof. Dr. Martínez, Jorge Guillermo
Prof. Dr. Rodríguez, Eduardo
Prof. Dra. Rodríguez, María Elvira

Autor: Morante, Mariela

La Plata, Buenos Aires. Argentina.



Desde hace muchos años se conoce que las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares suceden por la exposición continua a factores de riesgo no modificables y modificables. Entre los primeros se menciona la edad, el sexo y los antecedentes hereditarios. Entre los segundos se acepta que cifras elevadas de colesterol y/o triglicéridos, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y diabetes contribuyen significativamente a la instalación de la enfermedad. Hasta hace unos años, se describían estas variables como fenómenos sumatorios que aumentan el riesgo, pero que no guardaban una estricta relación entre si. Fue Reaven quien tuvo la virtud de integrar estas variables bajo la denominación de síndrome metabólico (1). A partir de entonces se dice que un paciente es portador del mismo cuando presenta obesidad de tipo central, hipertensión arterial, e hipertrigliceridemia. Este nuevo concepto ha permitido una visión diferente del paciente, que condicionó cambios hasta en la valoración del examen físico. Así el medico clínico en su consultorio debe adquirir la rutina de medir el perímetro abdominal en sus pacientes y cuando las cifras superan los 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer es un signo de alerta ya que estos valores se asocian a aumento de la grasa abdominal e infieren de alguna manera insulinoresistencia, aun con cifras de glucemia normales.

Mas recientemente se insiste en que pacientes que no completan desde el punto de vista clínico el síndrome no deben soslayarse, ya que pueden estar transitando hacia el resto de las manifestaciones demorando años en completar el mismo(2). A partir de entonces, es que se pone especial atención en cada una de las variables que integran el síndrome metabólico tratando de entender como participan cada una de ellas en el mismo, teniendo todas como común denominador la insulinoresistencia. En modelos animales para estudiar la obesidad y la insulinoresistencia se han observado niveles altos de factor de necrosis tumoral alfa que podrían condicionar inhibición de la acción insulínica (3, 4,5). Sin embargo, estudios que han utilizado por corto tiempo anticuerpos para neutralizar los receptores de TNF no han mostrado efectos sobre la sensibilidad insulínica en individuos obesos, diabéticos, insulinoresistentes (6). La concentración de insulina en estos modelos donde el TNF alfa estaba ausente, fue mas baja que en los obesos que presentaban activación del mismo (7).

Obviamente también en los diabéticos tipo 2 se observa una marcada insulinoresistencia muchas veces responsable del riesgo cardiovascular que estos pacientes presentan. (1,8).

Finalmente debe comentarse que la hipertrigliceridemia que caracteriza al síndrome metabólico se acompaña de disminución de HDL colesterol con aumento de las LDL densas y pequeñas. Se observan también alteraciones en la fibrinólisis (9).

Independientemente del síndrome metabólico, en los últimos años se ha puesto especial énfasis en otros factores de riesgo que aparentemente son también importantes. Entre estos merece destacarse el valor de homocisteína (10), la cuantificación de la proteína C reactiva (11), el factor V de Leyden (12), etc.

Nuestro grupo de trabajo ha comenzado a considerar la posibilidad de que los triglicéridos determinados basalmente no representar un valor real, ya que hemos

observado que pacientes con cifras en ayunas normales presentan cifras postprandiales alteradas, de esta manera la determinación de los triglicéridos en esta circunstancia se ajustaría mas a la realidad. Por otra parte se conoce que en esta situación ocurre una oxidación de las LDL densas y pequeñas que transcurren entre las células endoteliales que podría representar la etapa inicial de la disfunción del endotelio (13).

En el individuo sano, una perfecta sincronización metabólica, permite mantener un nivel adecuado de lipoproteínas en el plasma a pesar de una ingesta lipídica variable. Esta sincronización metabólica, permite mantener un nivel adecuado de lipoproteínas en el plasma a pesar de una ingesta lipídica variable. Esta sincronización depende fundamentalmente de la síntesis, secreción y acción lipolítica de la lipoproteinlipasa (LPL), la cual se encuentra bajo control hormonal y en periodo postprandial es estimulada por la insulina (14).

La LPL es una enzima clave puesto que, anclada en el espacio vascular, “atrapa” las partículas ricas en triglicéridos hasta su completa lipólisis. Esto permite la formación y maduración intra vascular de las HDL gracias a las partículas liberadas durante la hidrólisis. (15).

Los quilomicrones ricos en triglicéridos compiten con la VLDL por la hidrólisis a cargo de la Lipoproteinlipasa. Esta competencia puede causar un incremento de las mismas en un estado postprandial, dando como consecuencia un aumento en los niveles de estas lipoproteínas aterogénicas.

Una lipólisis completa y eficaz es necesaria para que se exprese la apoproteína (HL), es el de favorecer la unión de las lipoproteínas a sus receptores específicos (16).

Merece mencionarse también el Factor VII activado, reconocido como un riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria, se halla incrementado transitoriamente en estado postprandial luego de una comida rica en grasa, asociándose dicho aumento con el incremento en la concentración de triglicéridos (17). Teniendo en cuenta que el Factor VII activado inicia la respuesta trombotica luego de la ruptura de la placa, su aumento transitorio postprandial, incrementa la posibilidad de desarrollo de una trombosis coronaria.

Entre los mecanismos responsables de la dislipemia postprandial se destacan por su mayor frecuencia las disfunciones metabólicas y genéticas de la LPL que se citan a continuación:

- a) Alteraciones metabólicas: Están ligadas a la falta de insulina en la diabetes tipo 1 o a la resistencia a su acción en el síndrome X y la diabetes tipo 2. Puede relacionarse también a otras disfunciones hormonales menos definidas como el hipercortisolismo y el hiperandrogenismo.

En estos casos la deficiencia en la lipólisis se ve agravada por una hipersecreción hepática de VLDL ya que compiten con los remanentes de quilomicrones por su depuración.

- b) Mutaciones genéticas: Se producen por un déficit de LPL o Apo CII (su cofactor). Puede presentarse en dos formas, una que cursa con hiperquilomicronemias mayores a 2000 mg/dl y pancreatitis desde la infancia o a veces detectarse solo por una lipemia postprandial exagerada siendo su frecuencia según recientes estudios de aproximadamente 1/100-300 habitantes.

Otra mutación genética esta dada por la presencia de un genotipo especial de apoproteína E (E2/E2) que esta relacionado con la dislipemia tipo III

Finalmente se observan mutaciones en otras apoproteínas y enzimas que se ven excepcionalmente (18,19).

La hiperlipemia postprandial es un trastorno frecuentemente hallado en los obesos, presentándose como una situación commorbida, e incrementado el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (20).

Zilversmith fue uno de los pioneros en plantear, hace 30 años “la dislipemia es un fenómeno postprandial”, otorgándole importancia a la determinación de los niveles lipídicos luego de las comidas (21).

Actualmente debido a su asociación con otros factores de riesgo como la diabetes, el tabaquismo, la obesidad y el síndrome metabólico, la hiperlipidemias postprandial ha tomado nuevo impulso. (22).

La detección temprana de dicho trastorno tiene como objetivo predecir enfermedades como la aterosclerosis y la diabetes, evitando de este modo el derioro precoz de la función endotelial (23).

Debido a lo dicho previamente, prevenir la dislipemia postprandial, permitiría evitar o detener en forma temprana el deterioro de la función endotelial y el posterior desarrollo de la placa ateroma.

La hiperlipemia postprandial se define como el aumento significativo del triglicéridos y/o el retorno lento a los valores basales luego de un test de carga oral de lípidos. Estos valores elevados de triglicéridos se encuentran por encima del observable en una población control, sin enfermedad vascular, dislipemia, obesidad o diabetes (24).

Como este concepto es muy reciente, se carece de información acerca de cual es la cifra de triglicéridos postprandiales normal. Esta falta de estandarización requiere de un estudio de una población exenta de factores de riesgo a la que le determinen los triglicéridos basales y los observados a las 2 y 4 horas después de una comida rica en grasas previamente establecida. Para algunos autores la respuesta que pueda obtenerse luego de una ingesta grasa podría responder a un fenómeno poligenico (25).

Se ha observado que esta alteración metabólica postprandial podría beneficiarse con la actividad física intensa realizada 12 horas previas a la ingesta de comida grasa (26) y con el uso de algunas drogas como el orlistat.

OBJETIVOS

- 1) Conocer la prevalencia del síndrome metabólico en una comunidad rural.
- 2) Registrar las alteraciones de la respuesta postprandial de triglicéridos en dicha población.
- 3) Sugerir en base a los resultados obtenidos conductas a seguir.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes, de ambos sexos, seleccionados al azar perteneciente a la comunidad de Gral. Lamadrid, que es una ciudad que se encuentra ubicada al sudeste de la zona central de la provincia de Buenos Aires a 455 Km. de la ciudad de La Plata de aproximadamente 11000 que vive exclusivamente de la ganadería y del agro, a los que se les realizó una evaluación clínica consistente en la determinación del índice de masa corporal, la circunferencia en centímetros del perímetro abdominal, los valores de tensión arterial y determinación de la glucemia en ayunas.

Ulteriormente se les determinaron los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, y LDL luego de un periodo de ayuno de 12 hs.

En forma seguida se les indico a los individuos que debían comer una comida estandarizada rica en grasas e hidratos de carbono. Esta comida consiste en un café de malta con 20 cc de crema y 10 g de azúcar, 105 gramos de pan tostado y 40 g de manteca que deben ingerirse en un periodo de 20 minutos, siguiendo el protocolo de By Abayomi Akanjy. Esta ingesta representa 50 g de grasa y 75 gr. de hidratos de carbono, con una distribución porcentual de 6.5% de proteínas, 37% de carbohidratos y 57% de grasas. El contenido calórico total es de 810 Kcal. Se instruyo a los pacientes a no ingerir alimentos luego de este desayuno, excepto agua y te con edulcorante, debiendo realizar un reposo relativo. Posteriormente se realizaron extracciones de sangre para determinar los niveles de triglicéridos y glucemia, a las 2 y 4 hs de la ingesta.

Tomando como valores de referencia de triglicéridos postprandiales un trabajo realizado con la misma metodología en la ciudad de La Plata con un total de 243 pacientes en el cual se determino valores de 132 ± 49.9 mg/dl a las 2 hs y de 110 ± 46.7 mg/dl a las 4 hs.

El colesterol total y su fracciones HDL y LDL, se determinaran por el método CHODPAP (calometria Oxidasa Peroxidasa según trinder (fenol-4-AF), siendo el HDL obtenido por separación por desproteinizacion con acido fosfotungstico y las LDL por precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol. Los datos de las VLDL se obtendrán indirectamente a través de un cálculo matemático. Los triglicéridos y la glucemia se

determinaran por el método GODPAP (glucosa oxidasa peroxidada 4- aminofenazona (4-AF) con buffer fosfato.

Todas las determinaciones se realizaron con el auto analizador ALCION 300i(ABBOT).

Se calcularon los valores promedios para las variables estudiadas y se realizó un análisis descriptivo de las mismas a través de medidas de posición y dispersión.

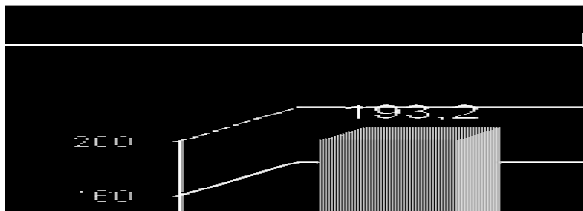
Se utilizó el método de Student para comparar los promedios de los grupos y el test de Chi-2 para estudiar la dependencia entre variables.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos.
- Edad mayor a 15 años.
- Consentimiento escrito de aceptación de ser incluido en el estudio.
- Cumplir con las normas pertinentes que permitan la correcta realización del estudio (dietéticas y de ausencia de actividad).

Criterios de exclusión

- Edad menor de 15 años.
- Haber tomado estatinas, fibratos, u otros fármacos que interfieran con el metabolismo de los lípidos. (antes de los 3 meses de realizado este estudio).
- Intolerancia a algunos de los componentes de la ingesta.
- No cumplir con las normas pertinentes al estudio.



En el total de la muestra, el promedio del IMC= 29,17 (D.S.=5,96).

Respecto del hábito de tabaco, el 41% de los pacientes fumaban.

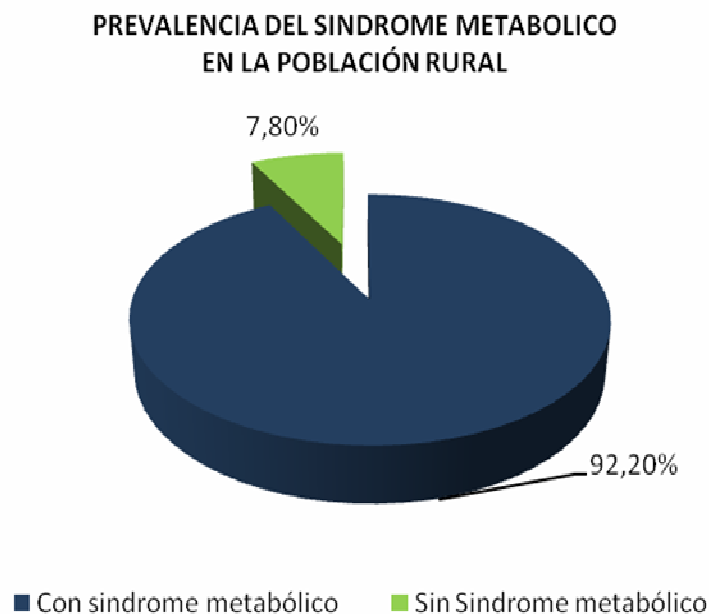
El perímetro abdominal promedio = 91,5 (D.S.=14,2).

El 9,8% son hipertensos, el 13,7% son pre-hipertensos.

Se observa que el 21,6% tienen los triglicéridos en ayunas elevados. Si el análisis lo realizamos por género, vemos que el 20% son mujeres y el 25% son varones.

El 7,8% presenta síndrome metabólico con las tres variables alteradas, hipertrigliceridemia, perímetro abdominal elevado y HTA y el 11.7% presenta solo dos variables elevadas, hipertrigliceridemia y perímetro abdominal (fig. 4).

Figura 4



Se realizó un análisis por género, encontrando que el 29,4% de la población femenina tenía colesterol elevado siendo un valor mucho menor en la población masculina que fue del 7.8%.

Con respecto al HDL, el porcentaje en las mujeres fue del 11,8% y el 3,9% de los varones.

En las mujeres el 29,4%n presenta el IMC dentro de valores de obesidad y en los hombres este porcentaje desciende a 3,9%.

En conclusión cabe destacar que la población femenina del grupo en estudio presenta valores más altos para todas las variables analizadas comparativamente con la población masculina, pero mediante la realización del test de Chi-2 demostramos que no existe

dependencia entre el género y anormalidad de las variables: colesterol, HDL, LDL, y tabaco.

Finalmente comparamos los valores de triglicéridos postprandiales a las 2 y a las 4 horas de realizado el protocolo con un grupo control que está realizando el mismo análisis pero en pacientes de una población urbana obteniendo los siguientes resultados.

El valor promedio de los triglicéridos a las 2 horas del Grupo Control=132 (.D.S.=49,9) y en el Grupo en estudio = 168,4 (D.S.=114,1). Esto determina la existencia de diferencias significativas al comparar estos dos promedios ($P=0,013$).

El mismo análisis realizado a las 4 horas, presenta un valor promedio de los triglicéridos del Grupo Control = 110 (D.S.=46,7) y en el Grupo en estudio = 138,7 (.D.S.=100,5). Las diferencias también en este caso, resultan significativas ($P=0,027$) (Fig. 5 y 6).

Figura 5

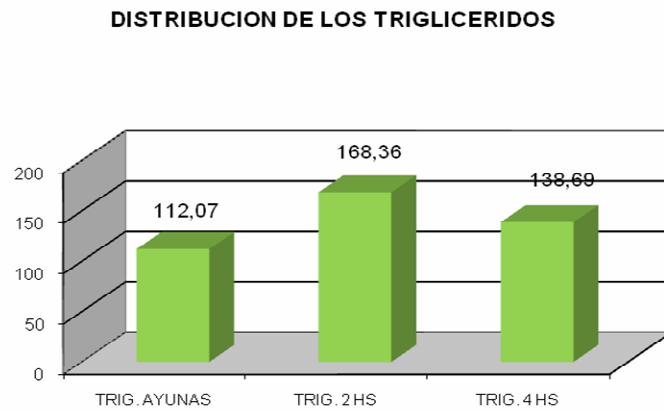
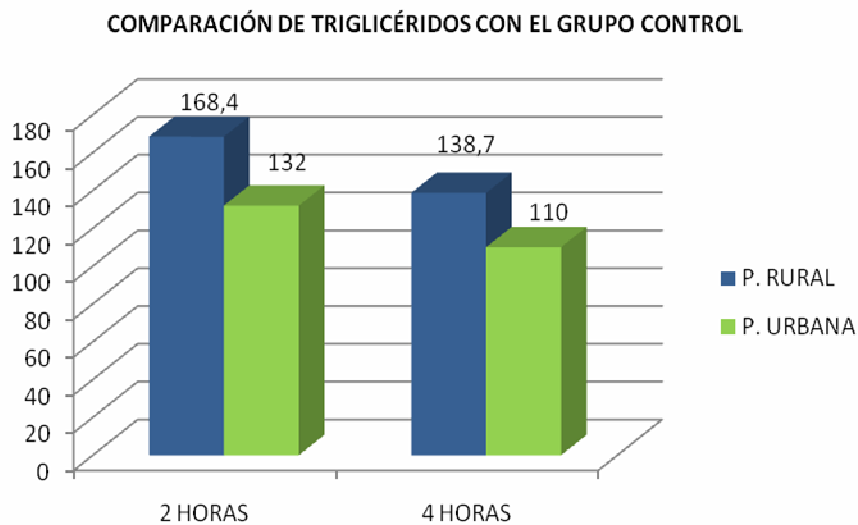


Figura 6



CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia del síndrome metabólico en la población estudiada es del 7.8 %
- 2) Según el grupo control de referencia la población rural estudiada presenta una respuesta de lipemia postprandial alterada tanto a las 2 hs como a las 4 hs, siendo los mismos estadísticamente significativos. (P=0.0013 y P= 0.0027 respectivamente).
- 3) La población femenina tiene un IMC promedio del 30.17 que corresponde a obesidad grado I.
- 4) Ni la obesidad ni el perímetro abdominal en el grupo estudiado se asocian a HTA.
- 5) Solo el 9,8 % son hipertensos lo que contrasta mucho con la población mundial general que es del 25 %, teniendo además en cuenta que fue una población estudiada al azar.
- 6) Se deberá organizar en forma conjunta con el municipio de Gral. Lamadrid un programa de educación alimentaria a la población en general, y estimular la actividad física, ya que según lo observado, la misma presenta como rasgo mas relevante un índice de masa corporal elevado, que podría corresponder al grado de sedentarismo y la calidad de alimentación que presentan poblaciones de estas características.

Bibliografía

1. Raeven GM. Role of insulina resistance in human disease. *Diabetes*. 37:1595-1607.1988.
2. Ruderman N, Chrisholm D, Pi-Sunyer F. The metabolically obese normal weight individual revisited *Diabetes*. 47:699-713. 1998.
3. Hotamisligil Gs, Shargill NS, Spiegelman BM. Reduce tyrosine Kinase activity of the insuline receptor in obesity diabetes. Central role of tumor necrosis factor alpha. *J clin Invest*. 94: 1543-1549. 1994.
4. Hamann A, Benecke H, Le Marchand Brustel Y, Susulic VS, Lowel BB, Filer JS. Characterization of insuline resistance and NIDDM in transgenic mice whit reduced brown fat. *Diabetes*. 44: 1266-1273. 1995.
5. Cheung AT, Ree D, Koll JF, Coy DH, Bryer Ash M, An in vivo model for elucidation of the mechanism ot TNF alpha induce insuline resistance: evidence por differential regulation of insuline signaling by TNF alpha. *Endocrinol*. 139:4935. 1998.
6. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwhit M, Taylor R. Effects of an engineered human anti TNF alpha antibody on insuline sensitive an glycemic control in patients whit NIDDM. *Diabetes*. 45: 881-885. 1996.
7. Uysal KT, Wisbrock SM, Marino MM. Protection from obesity induced insuline resistance in mice lacking TNF alpha function. *Nature*. 389:610-614.1997.
8. Haffner Sm, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analyses of the insuline resistance syndrome. *Diabetes*. 41:715-722. 1992.
9. Meigs J, Mittleman M, Nathan D. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and impaired hemostasis. The Framingham offspring Study. *Jama* 283: 221-228. 2000.
10. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nord F, de Garno P. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 121: 572-576. 1990.
11. Mora S, Bloomenthal R, Yanek L. Elevated c-reactive protein in high risk asymptomatic individuls is strongly associated with the metabolic syndrome. *J Am. Coll. Cardiol*. 41: 292. 2003
12. Dandona P, Aljada A, chudhuri A. The potential influence of inflammation and insulina resistance on the patogénesis and treatment of atherosclerosis related complication in type 2 diabetes. *J. Clin Endocrinol. Metab*. 88: 2422-2429. 2003.
13. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *New Engl. J Med*. 340: 115-126. 1999.
14. Wiltnow TE. Poostprandial Lipaemia. *Diabetic Medicine*; 14:875-880. 1997.
15. Lipemia Postprandial. Clave para la conversión de HDL 2 en HDL 3 por la lipasa hepática. Patch j, et al. *J Clin Invest* vol. 74, 2017-2023. 1994
16. Correlation of Factos VII Values With Factor VII Gene Polymorphhism, Fasting and Postprandial Triglyceride Levels, and Subclinical Carotid Atherosclerosis E- mail kkwu@heart.med.uth.tmc.edu.
17. Zhang Q, Cavallero E, Jacotot B, Galton D. Mutations at their relation to the syndrome of insulina resistance *Ann N Y acad Sci*; 827: 100-109. 1997.
18. Zhang Q, Cavallero E, Jacotot B, Galton D. Mutations at the lipoproteinlipasa gene locus in subjects with diabetes mellitus, obesity and lipaemia *Cin Sci*; 93: 335. 1997.
19. Lewis G.F, O`Meara N. M et al, Postprandial Lipoprotein Metabolism in Normal and Obese Subjets. *L Clin Endocrinol Metab* 71: 1041- 1050. 1990.
20. Silversmith D. B. Atherogenesis : a Postprandial phenomenon. *Circulation*. 60 : 473-485. 1979.
21. Thushuizen ME, Diamant M, Heine Rj. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med j*. 81. 951: 1-6. 2005.
22. Hsueh W, Queinones M. Role of endothelial dysfunction in insuline resistance, *Am. J. Cardiol*. 92: 10-17. 2003.
23. Coppack Sw. Postprandial Lipoproteins in non insuline dependent diabetes mellitus. *Diabetic Me*. 14:67-74. 1997.
24. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Coddinos DV. Clinical Relevance of Postprandial Lipaemia. *Curb Med Chem*. 12 (17) : 1931-1945. 2005.

25. Zhang Q, Ji LL, Nunez G, Feathers S, Hart CL, Yao WX. Effect of exercise timing on postprandial lipemia in hypertriglyceridemic men. *Can J Appl Physiol.* 29: 590-603. 2004.
26. Suter PM, Mamier G, Veya- Linder C, Hanseir E, Lentz J Vetter W, Otvos J. Effect of orlistat postprandial Lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 180 (1): 127-135. 2005.