

Síndrome metabólico en mujeres obesas. Evaluación de biomarcadores de resistencia insulínica y lipoproteicos

► José María Múscolo^{1*}, María Laura D'Ambrosio^{2*}, Mónica Núñez^{3*}, Carlos Trebisacce^{1*}, Gloria Lastretti^{1*}, Cristina Doallo^{1*}, Antonio Palma^{1*}, Vivian Sijerkovich^{4*}, Rodolfo García^{1*}, Regina Wikinski^{5**}, Fernando Brites^{6**}

1. Médicos.

2. Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Química Clínica, UBA.

3. Bioquímica.

4. Licenciada en Nutrición.

5. Doctora en Farmacia y Bioquímica. Profesora Titular Emérita. Decana.

6. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos. Investigador Asistente del CONICET.

* Laboratorio Central y Servicio de Nutrición, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita", Río de Janeiro 1910, 1824 Lanús, Buenos Aires.

** Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, Depto. de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, 1113 Buenos Aires.

Resumen

El síndrome metabólico (SM) es un importante factor de riesgo aterogénico. Las mujeres, antes de la menopausia, presentan menor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular que los hombres. Sin embargo, la presencia de obesidad se correlaciona con aumento de dicho riesgo. Los objetivos del presente trabajo fueron determinar la frecuencia del SM en un grupo de mujeres obesas y evaluar la sensibilidad diagnóstica de distintas variables asociadas al SM. Se estudiaron 123 mujeres obesas (índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m²). Se evaluaron índices antropométricos, presión arterial, indicadores del metabolismo de hidratos de carbono, niveles de fibrinógeno, ácido úrico, lípidos y lipoproteínas. En esta población, la frecuencia relativa del SM fue 40,7%, considerablemente superior a lo informado para la población femenina general. La presencia del SM se asoció con resistencia insulínica, hipertensión arterial, hiperuricemia, modificaciones del metabolismo de los hidratos de carbono y un perfil lipoproteico aterogénico que consistía en alteraciones de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El valor de corte hallado para el modelo del registro homeostático (HOMA) fue 3,1. Este índice, junto con la presión arterial sistólica, los niveles plasmáticos de triglicéridos y el índice triglicéridos/colesterol-HDL resultaron ser los predictores más sensibles de la presencia del SM.

Palabras clave: síndrome metabólico * resistencia insulínica * aterosclerosis * mujeres * obesidad.

Summary

METABOLIC SYNDROME IN OBESE WOMEN. EVALUATION OF INSULIN RESISTANCE AND LIPOPROTEIN BIOMARKERS

The metabolic syndrome (MS) is an important atherogenic risk factor. Premenopausal women are more protected from atherosclerosis than men. However, obesity is associated with increase in cardiovascular risk. The aims of the present study were to determine the frequency of MS in a group

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

of obese women, and to analyze the diagnostic sensibility of different variables associated with MS. For these purposes, 123 obese women were evaluated (body mass index ≥ 30 Kg/m²). The study comprised measurement of anthropometric parameters, arterial blood pressure, markers of carbohydrate metabolism, fibrinogen, uric acid, lipids and lipoproteins. In this population, the frequency of metabolic syndrome was 40.7%, considerably higher than the reported value for overall female population. The presence of MS was associated with insulin resistance, high arterial blood pressure, hyperuricemia, abnormalities in the carbohydrate metabolism, and an atherogenic lipoprotein profile characterized by alterations in triglyceride-rich and high density lipoproteins (HDL). The cut-off point for the homeostasis model (HOMA) was 3.1. The latter, together with systolic pressure, triglyceride levels and the ratio triglycerides/HDL-cholesterol became the most sensitive predictors of MS.

Key words: *metabolic syndrome * insulin resistance * atherosclerosis * women * obesity.*

Introducción

El síndrome metabólico (SM) fue inicialmente definido por Reaven durante la década del 80 (1) pero sólo fue reconocido como un objetivo terapéutico muchos años después (2). Este síndrome se caracteriza por la presencia de una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos de origen metabólico. Dichos factores se encuentran estrechamente relacionados con un estado de resistencia insulínica y representan un importante riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Es de notar que en este país, la enfermedad cardiovascular es responsable del 36% de las muertes, proporción que asciende al 45% si se le suman las originadas por los accidentes cerebrovasculares (3).

Debido a la gran diversidad de criterios empleados para describir al SM, en el año 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso unificar su definición y los criterios a emplear para su diagnóstico (4). Posteriormente, en el año 2001, el informe del Adult Treatment Panel III (ATPIII) (2), National Cholesterol Education Program (NCEP), ratificó al SM como una situación de alto riesgo aterogénico y mejoró los criterios de diagnóstico establecidos por la OMS. El ATPIII considera componentes del SM los siguientes: a) obesidad central (circunferencia de la cintura > 102 cm en el hombre y > 88 cm en la mujer); b) triglicéridos ≥ 150 mg/dL; c) colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad, HDL, < 40 mg/dL en el hombre y < 50 mg/dL en la mujer; d) hipertensión arterial (presión diastólica ≥ 85 mm/Hg y/o presión sistólica ≥ 130 mm/Hg); y e) hiperglucemia en ayunas (glucemia ≥ 110 mg/dL). Según el informe del ATPIII, para diagnosticar SM, se requiere de la presencia de, por lo menos, tres de los criterios antes mencionados.

Además de los desórdenes clínicos y bioquímicos más conocidos, el SM presenta componentes asociados que contribuyen al incremento de la morbi-morta-

lidad por enfermedad cardiovascular, como el aumento de los niveles plasmáticos de apoproteína (apo) B, predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, hiperuricemia, aumento de factores protrombóticos (fibrinógeno) y antifibrinolíticos (inhibidor del activador del plasminógeno, PAI-1), e hiperleptinemia (5-7).

Es de notar que entre todos los componentes del SM, la obesidad central presenta la particularidad de asociarse muy estrechamente a la resistencia insulínica (8) (9). De hecho, la grasa visceral presenta alta actividad adrenérgica que estimula la lipólisis y consecuente liberación de ácidos grasos, los cuales pueden dificultar la transducción de la señal de la insulina a nivel hepático y muscular, generando así resistencia insulínica (10). En cambio, el aumento de la grasa subcutánea no tiene dicho efecto. Por este motivo, el SM no siempre está asociado a la presencia de obesidad general. Este hecho marcaría una diferencia importante en relación al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular entre sujetos con obesidad y SM y aquellos con obesidad y sin SM (11). Por otro lado, si bien las mujeres, antes de la menopausia, presentan menor riesgo aterogénico que los hombres, la presencia de exceso de peso y, especialmente, la distribución de la grasa corporal con predominio de obesidad central elimina esa protección natural y eleva el riesgo de aparición de otras enfermedades crónicas como dislipemia y diabetes tipo 2 (9). Más aún, Ashton y col. (12) demostraron claramente que el riesgo de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres aumentaba en forma lineal con el incremento del índice de masa corporal (IMC).

A pesar de los informes elaborados por los organismos internacionales (2) (4), aún existe controversia acerca de los componentes principales del SM y de cuáles son las variables que se deben medir para definirlos (13). De hecho, el informe del ATPIII sugiere más de una variable para definir algunos de los com-

ponentes, sin categorizarlas de acuerdo a su poder predictivo. Por otro lado, no se conoce con exactitud la frecuencia con que el SM se presenta en mujeres con obesidad, siendo ésta una asociación de elevado riesgo aterogénico. Los objetivos del presente trabajo fueron determinar la frecuencia del SM en un grupo de mujeres obesas y evaluar la sensibilidad diagnóstica de distintas variables asociadas al SM, pertenecientes o no a los criterios del informe del ATP III, luego de haberlas agrupado por componente (hipertensión arterial, dislipemia, e hiperglucemia).

Materiales y Métodos

SUJETOS:

Se estudiaron 123 mujeres obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) que concurrieron al Servicio de Nutrición del Hospital Interzonal de Agudos "Evita" de la ciudad de Lanús entre octubre de 1997 y diciembre de 2000, siendo la obesidad el motivo de consulta.

Se incluyeron mujeres pre ($n = 82$) y postmenopáusicas ($n = 41$) cuyas edades fueron 36 ± 9 y 52 ± 8 años, respectivamente. Fueron consideradas postmenopáusicas todas aquellas mujeres que presentaban un período de amenorrea mayor a un año, sin evidencias de otros factores causales de la misma.

Para clasificar a las pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia del SM, se tuvo en cuenta el criterio establecido por el ATP III (2).

No se incluyeron en el presente estudio pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus, o con presencia de hipotiroidismo, hepatopatías, y nefropatías, las cuales fueron detectadas a través de evaluación clínica y bioquímica. Se excluyeron aquellas pacientes que al momento del estudio se encontraban bajo algún tratamiento farmacológico.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Científico del Hospital Interzonal de Agudos "Evita" y se obtuvo consentimiento informado de todas las participantes.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Se midió la talla y el peso sin calzado, la circunferencia de la cintura y de la cadera. La circunferencia de la cintura fue medida en la zona media abdominal, entre la cresta ilíaca y el último arco costal. Se calcularon el IMC, como $\text{peso}/\text{talla}^2$, y el índice cintura/cadera.

Se efectuó la medición de la presión arterial con la paciente sentada y en ambos brazos.

PROTOCOLO DE ESTUDIO Y MUESTRAS:

Las pacientes fueron citadas al laboratorio con 12 horas de ayuno y sin ingesta de alcohol el día anterior.

Se extrajeron muestras de sangre por punción de la vena antecubital y se separó tanto el suero como el plasma, que contenía citrato de sodio (concentración final 0,6% P/V), dentro de las dos horas. Se conservaron alícuotas de suero a 4°C para la medida de glucosa, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, y ácido úrico, así como alícuotas de plasma para fibrinógeno. Los ensayos antes mencionados fueron llevados a cabo el día de la extracción. Se guardaron además alícuotas de suero a -20°C para la evaluación de la insulinemia.

MÉTODOS ANALÍTICOS:

Los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol total, triglicéridos y ácido úrico fueron medidos por métodos enzimáticos colorimétricos estandarizados en un autoanalizador Hitachi 902 (Roche). Los coeficientes de variación (c.v.) intraensayo fueron 1,4; 1,9; 3,1; y 2,3%; respectivamente. Los c.v. interensayo fueron 1,9; 3,3; 4,0; y 3,8%; respectivamente. La concentración de colesterol-HDL fue determinada empleando el método homogéneo (Roche) en el mismo autoanalizador. Los c.v. intra e interensayo fueron 2,9 y 3,6%, respectivamente. Los niveles de colesterol-LDL fueron calculados según la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos eran menores de 300 mg/dL . Con triglicéridos mayores de 300 mg/dL , la concentración de colesterol-LDL fue determinada como la diferencia entre el colesterol total y el colesterol medido en el sobrenadante obtenido después de precipitada la LDL con polivinilsulfato (Wiener). Los c.v. intra e interensayo fueron 2,6 y 3,8%, respectivamente. Se determinó la insulinemia por ensayo inmunoensayo en micropartículas (MEIA) en forma automatizada (Abbott). Los c.v. intra e interensayo fueron 2,9 y 3,4%, respectivamente. Se midió la concentración de fibrinógeno en un coagulómetro ACL 200 (International Link). Los c.v. intra e interensayo fueron 2,8 y 8,2%, respectivamente. Se calcularon la relación glucosa/insulina y el índice HOMA, para el cual se empleó la siguiente fórmula: $\text{HOMA} = \text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/L}) / 22,5$ (14). Para las determinaciones antes mencionadas, se efectuó control de calidad interno y externo, este último a través del Programa de Control de Calidad Interlaboratorio de la Provincia de Buenos Aires y del Programa "Buenos Aires" (CEMIC).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados fueron expresados como media \pm desvío estándar. Se analizó la distribución de las distintas variables. Para aquellas con distribución normal, se usó el *test* t de Student. Para las variables que no presentaron distribución normal, se emplearon los *test* no paramétricos de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Se empleó, además, el *test* de diferencias de proporciones

para comparar el porcentaje de mujeres postmenopáusicas entre los grupos con y sin SM. Se consideró significativo $p < 0,05$ en la condición bilateral. Para evaluar la sensibilidad diagnóstica de las distintas variables, se trazaron las curvas de características operativas para el receptor (ROC) y se determinaron las correspondientes áreas bajo la curva. Se considera que una variable posee poder predictivo cuando su área bajo la curva supera el valor de 0,5. Mientras más se acerque a 1 dicho valor, mayor será su capacidad discriminadora (15). Para estimar el punto de corte para el índice HOMA a partir de la curva ROC, se elige el valor para el cual la sumatoria de sensibilidad y especificidad es máxima. El análisis estadístico fue realizado empleando los *software* SPSS 10.0 y Statistix.

Resultados

La frecuencia relativa del SM en esta población de mujeres obesas fue del 40,7%. Al comparar las características generales y los parámetros clínicos del grupo de mujeres con y sin SM (Tabla I), se observó que

no presentaban diferencias significativas en las edades, ni en la distribución de mujeres pre y postmenopáusicas. Tal como surge de los criterios empleados para definir al SM y de la conformación de cada grupo, las mujeres con SM presentaron valores significativamente aumentados de IMC, circunferencia de cintura, índice cintura/cadera, y presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en comparación con el grupo de mujeres sin SM.

En la Tabla II se exhiben los indicadores de resistencia insulínica y algunos parámetros bioquímicos generales. Como era previsible, los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, así como los índices glucosa/insulina y HOMA estaban significativamente aumentados en las mujeres con SM. En cuanto al fibrinógeno y al ácido úrico, también se observó un incremento significativo en las mujeres con SM con respecto a aquellas sin SM.

Al estudiar el perfil de lípidos y lipoproteínas (Tabla III), no se hallaron diferencias significativas en relación al colesterol total y al colesterol-LDL. Sin embargo, los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol-no-HDL, y los índices colesterol total/colesterol-

Tabla I. Características generales y parámetros clínicos en las mujeres con y sin síndrome metabólico. Los valores se expresan como media \pm desvío estándar.

	Mujeres con SM (n = 50)	Mujeres sin SM (n = 73)	p
Edad (años)	43 \pm 12	40 \pm 11	ns
Mujeres postmenopáusicas (n)	18	23	ns
IMC (kg/m ²)	39,9 \pm 7,0	36,4 \pm 4,7	< 0,001
Circunferencia de cintura (cm)	109 \pm 13	103 \pm 11	< 0,005
Índice cintura/cadera	0,88 \pm 0,07	0,84 \pm 0,06	< 0,001
Presión sistólica (mm/Hg)	137 \pm 22	118 \pm 18	< 0,001
Presión diastólica (mm/Hg)	86 \pm 13	76 \pm 11	< 0,001

SM, síndrome metabólico; IMC, índice de masa corporal; ns, no significativo.

Tabla II. Indicadores de resistencia insulínica y parámetros bioquímicos generales en mujeres con y sin síndrome metabólico. Los valores se expresan como media \pm desvío estándar.

	Con SM (n = 50)	Sin SM (n = 73)	p
Glucosa (mg/dL)	100 \pm 16	92 \pm 11	< 0,005
Insulina (μ U/L)	21,8 \pm 13,0	12,0 \pm 7,2	< 0,001
Índice glucosa/insulina	6,3 \pm 4,6	9,6 \pm 4,7	< 0,001
Índice HOMA	5,6 \pm 4,6	2,7 \pm 1,7	< 0,001
Fibrinógeno (g/L)	4,1 \pm 0,9	3,7 \pm 0,7	< 0,05
Acido úrico (mg/dL)	5,6 \pm 1,6	4,5 \pm 1,3	< 0,001

SM, síndrome metabólico; índice HOMA, modelo de registro homeostático empleado como evaluador de resistencia insulínica; ns, no significativo.

Tabla III. Perfil de lípidos y lipoproteínas en mujeres con y sin síndrome metabólico. Los valores se expresan como media \pm desvío estándar.

	Con SM (n = 50)	Sin SM (n = 73)	p
TG (mg/dL)	203 \pm 109	123 \pm 49	< 0,001
C total (mg/dL)	222 \pm 51	210 \pm 40	ns
C-LDL(mg/dL)	131 \pm 37	132 \pm 36	ns
C-HDL (mg/dL)	48 \pm 14	54 \pm 11	< 0,05
C-no-HDL (mg/dL)	173 \pm 52	156 \pm 40	< 0,05
C-Total/C-HDL	4,9 \pm 2,0	4,2 \pm 1,2	< 0,05
C-LDL/C-HDL	2,8 \pm 1,2	2,6 \pm 0,9	ns
TG/C-HDL	4,7 \pm 3,0	2,5 \pm 1,3	< 0,001

SM, síndrome metabólico; TG, triglicéridos; C, colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; ns, no significativo.

HDL y triglicéridos/colesterol-HDL resultaron ser significativamente más altos y la concentración del colesterol-HDL más baja en las mujeres con SM que sin SM.

Para identificar a las variables más sensibles discriminatorias de la presencia del SM, se construyeron curvas ROC, agrupándolas según el componente a analizar (Fig. 1). En el panel A, se exhiben las curvas y las áreas bajo la curva correspondientes a la presión sistólica y la presión diastólica. Se observó que ambas superaban el valor de 0,5 considerado como valor mínimo para establecer que una variable posee sensibilidad diagnóstica (15). En el panel B, se observan las curvas y áreas bajo la curva correspondientes a los indicadores de resistencia insulínica (glucosa, insulina, índice glucosa/insulina, e índice HOMA). Tanto el índice HOMA como la insulina resultaron ser altamente sensibles para predecir la presencia del SM. A partir del estudio de las coordenadas de la curva, se pudo estimar el valor de corte para el índice HOMA que fue de 3,1 en la población estudiada. En el panel C, se muestran las curvas y las áreas bajo la curva correspondientes al perfil de lípidos y lipoproteínas (triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, y colesterol-no-HDL). Los parámetros más sensibles como predictores de la presencia del síndrome resultaron ser, en primer lugar, los triglicéridos y luego el colesterol-HDL. Las curvas ROC y las áreas bajo la curva para los índices de riesgo aterogénico (colesterol total/colesterol-HDL y colesterol-LDL/colesterol-HDL) y para la relación triglicéridos/colesterol-HDL se presentan en el panel D. En este caso, se observó que el cociente triglicéridos/colesterol-HDL resultó ser el mejor indicador del síndrome.

A partir de cada curva ROC, se seleccionó a la variable con mayor área bajo la curva y se analizó la presencia de valores alterados de las mismas en los grupos de mujeres estudiadas (presión sistólica \geq 130 mm/Hg; in-

dice HOMA $>$ 3,1; triglicéridos \geq 150 mg/dL; y cociente triglicéridos/colesterol-HDL \geq 3,0). Se observaron por lo menos tres de estas variables alteradas en el 36% de las mujeres con SM y en el 1% de las mujeres sin SM ($p < 0,001$), mientras que se detectaron por lo menos dos de estas variables alteradas en el 76% de las mujeres con SM y sólo en el 18% de las mujeres sin SM ($p < 0,001$).

Discusión

En el presente trabajo, se halló que la frecuencia relativa del SM en la población de mujeres obesas (IMC \geq 30 Kg/m²) estudiadas fue del 40,7%. Este valor, al igual que otros reportados en la bibliografía, no debería ser interpretado como indicador de la prevalencia del SM en la población de mujeres obesas general ya que la muestra fue tomada de un único centro hospitalario. Por otro lado, resulta difícil comparar este resultado con el reportado en otros trabajos publicados debido a la gran diversidad de criterios aplicados para definir la presencia del síndrome. De esta manera, Coniglio y col. (16) encontraron una prevalencia del 11,1% en 67 mujeres con edad promedio de 53 años y con un IMC de 27,0 \pm 5,2 Kg/m². La baja frecuencia hallada por estos autores podría deberse al menor IMC de la población estudiada y a la elección de criterios propios para definir al síndrome. Isomaa y col. (17) estudiaron 4483 sujetos y describieron presencia del síndrome (según OMS) en 10,0% de las mujeres con tolerancia a la glucosa normal, en 42,0% de las mujeres con glucemia en ayunas y/o tolerancia a la glucosa alteradas y en 78,0% de las mujeres diabéticas. El análisis de datos pertenecientes al estudio NHANES III que incluyó 8.814 hombres y mujeres adultos determinó la presencia del SM (según ATPIII) en el 21,8% (18).

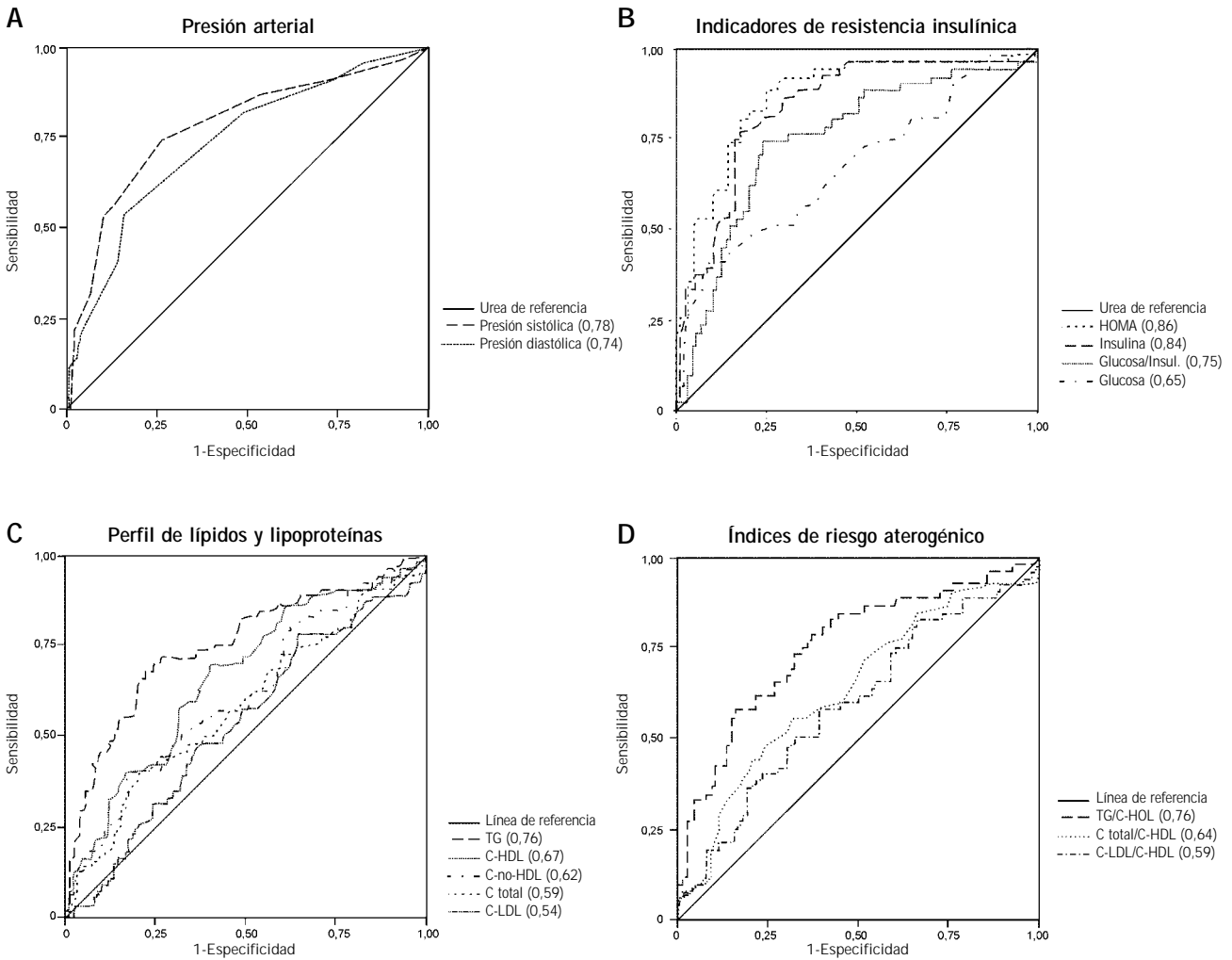


Figura 1. Curvas ROC y áreas bajo la curva correspondientes a presión sistólica y presión diastólica (Panel A), indicadores de resistencia insulínica (Panel B), perfil de lípidos y lipoproteínas (Panel C), e índices de riesgo aterogénico y relación triglicéridos/colesterol-HDL (Panel D). Índice HOMA, modelo de registro homeostático empleado como evaluador de resistencia insulínica; TG, triglicéridos; C, colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

Al comparar mujeres con y sin SM, es necesario tener en cuenta que algunas de las diferencias halladas se deberían a los criterios empleados para diagnosticar el síndrome. De esta manera, en las mujeres con SM, se halló aumento significativo de los siguientes parámetros: circunferencia de cintura, presión sistólica y diastólica, glucemia en ayunas, y triglicéridos. También se observaron niveles de colesterol-HDL significativamente disminuidos en las mujeres con SM en comparación con aquellas sin SM. Entre los parámetros que no integran directamente los criterios de definición del SM, se encontró que las mujeres con SM presentaron aumento significativo del IMC, del índice cintura/cadera, de la insulina, del índice glucosa/insulina, del índice HOMA, del fibrinógeno, de la uricemia, de los niveles plasmáticos de colesterol-no-HDL y de los diferentes índices lipídicos. Las concentraciones

plasmáticas de colesterol total y colesterol-LDL no fueron diferentes entre ambos grupos estudiados, lo cual coincide con resultados de otros autores (2) (5) (8). Con respecto a los niveles de fibrinógeno, Grundy y col. (19) consideraron que tanto el aumento de este parámetro, como el incremento del PAI-1 eran responsables del estado protrombótico asociado al SM. El aumento de la concentración de ácido úrico es un hallazgo frecuente en pacientes con SM. Más aún, en estudios anteriores (20), también se lo consideró como otro componente del síndrome.

Con el objetivo de establecer las variables con mayor sensibilidad para predecir la presencia del síndrome (pertenecientes o no a los criterios del informe del ATPIII), se agrupó a las mismas de acuerdo al componente del SM al cual definían, se construyeron las respectivas curvas ROC y se analizaron las áreas bajo las

curvas. En el caso de la hipertensión arterial, la presión sistólica resultó ser más sensible que la diastólica. Para la hiperglucemia y la resistencia insulínica, el índice HOMA fue más sensible que los otros parámetros evaluados. En el caso de la dislipemia, se halló que los niveles de triglicéridos y el índice triglicéridos/colesterol-HDL mostraron mayor sensibilidad. Es de notar que algunas variables que no formaban parte de los criterios establecidos por el ATP III para definir al SM (índices HOMA y triglicéridos/colesterol-HDL) mostraron mayor sensibilidad que otras utilizadas para su diagnóstico. De hecho, el hallazgo de dos o más de las variables mencionadas en el 76% de las mujeres con SM y sólo en el 17% de las mujeres sin SM confirmó la sensibilidad discriminatoria de las mismas.

En la población estudiada, el valor de corte hallado a partir de la curva ROC para el índice HOMA, considerado como una medida confiable de la resistencia insulínica en humanos (21), fue de 3,1. Este valor es comparable a los hallados por otros autores. En el San Antonio Heart Study realizado en una población mexicana-americana, se halló que el valor medio de HOMA en individuos con tolerancia a la glucosa normal era de 2,7 y en aquellos con tolerancia a la glucosa alterada era de 5,2 (14). Coniglio y col. (16) sugirieron que el valor de corte (percentilo 75) para el índice HOMA en una población adulta del sur argentino era de 3,1. En un estudio llevado a cabo en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 no obesos en tratamiento, se utilizó como punto de corte un valor de índice HOMA de 2,5 (22). Ferrara y col. (23) estudiaron un grupo de gerontes con tolerancia a la glucosa alterada y reportaron un valor medio de HOMA de 2,2.

El hallazgo de niveles plasmáticos de triglicéridos y del índice triglicéridos/colesterol-HDL significativamente aumentados en la población con SM, así como su identificación como predictores de alta sensibilidad confirma que el SM se asocia preferentemente con alteraciones de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de las HDL. Más aún, Reaven (24) considera al índice triglicéridos/colesterol-HDL como un buen indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular y de resistencia insulínica.

Basándose en metaanálisis de estudios prospectivos, el reciente reporte del ATP III concluyó que los niveles plasmáticos elevados de triglicéridos constituyen un factor de riesgo aterogénico independiente (2). Hasta ese momento, la hipertrigliceridemia había sido considerada sólo un factor condicionante. Las principales evidencias que relacionaban a la hipertrigliceridemia con la aterosclerosis surgían del hallazgo de alteraciones lipoproteicas cuantitativas, cualitativas y funcionales que frecuentemente acompañan a la elevación de triglicéridos (25) (26). Por otro lado, el colesterol-no-HDL, considerado un fiel reflejo de las fracciones más aterogénicas (2) (5), se encontró significativamente

aumentado en el grupo con SM. En cuanto a las LDL, en el SM se suelen observar niveles conservados, pero una distribución anormal de sus subfracciones con predominio de las LDL pequeñas y densas (5).

Conclusiones

En síntesis, la frecuencia del SM en esta población de mujeres obesas ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) fue del 40,7%. Este valor sugiere la necesidad de investigar la posible presencia del SM en mujeres con exceso de peso, aunque se trate de mujeres premenopáusicas. Asimismo, estos resultados muestran que no toda mujer obesa es portadora del SM y por lo tanto, detectar una posible asociación entre obesidad y SM sería importante para identificar una situación de mayor riesgo aterogénico. En la población estudiada, el SM se asoció con alteraciones de distintos parámetros antropométricos, hipertensión arterial, modificaciones del metabolismo de los hidratos de carbono, elevación del fibrinógeno, hiperuricemia, y un perfil lipoproteico aterogénico. Entre todas las variables analizadas en el presente estudio para definir a los componentes del síndrome, el índice HOMA, la presión sistólica, los niveles de triglicéridos, y el índice triglicéridos/colesterol-HDL resultaron ser los principales predictores de la presencia del SM. Por lo tanto, si bien no existen dudas con respecto a los componentes constitutivos del SM, la elección de las variables que los definen aún parece ser tema de discusión. En el presente trabajo, se identificaron como más sensibles para detectar la presencia del síndrome algunas variables ya sugeridas por el ATP III y otras no incluidas en dichas recomendaciones, como ser los índices HOMA y triglicéridos/colesterol-HDL.

CORRESPONDENCIA

DR. FERNANDO D. BRITES
Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas,
Depto. Bioq. Clínica
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA
Junín 956
1113 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
Fax: 4508-3645
E-mail: fbrites@dbc.ffyb.uba.ar
fdbrites@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1595-607.
2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

3. Montero J. Epidemiología de la obesidad y de sus comorbilidades. *Pharmaco-Economics: Obesity* 2000; 7-9.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
5. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
6. Bastard JP, Pieroni L, Hanique B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor I and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 192-201.
7. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14: 200-8.
8. Cefalou W. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *PSEBM* 2001; 226: 13-26.
9. Khan BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.
10. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-2.
11. Liu S, Manson JE. What is the optimal weight for cardiovascular health? *B M J* 2001; 322: 631-2.
12. Ashton W, Nanchahal K, Wood D. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J* 2001; 22: 46-55.
13. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-81.
14. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087-92.
15. Hanley JA, Mcneil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-43.
16. Coniglio R, Pino M, Cailotto M, Colombo O, Selles J, Framarini S, et al. Índice de insulinoresistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. *Revista Argentina de Cardiología* 2000; 68: 671-81.
17. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
19. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
20. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? syndrome X? multiple metabolic syndrome? a syndrome at all? factor analysis reveals pattern in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908-11.
21. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
22. Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Yoshii S, Hayashi M, Nishitani K. Relationship of regional adiposity to insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 966-8.
23. Ferrara CM, Goldberg AP. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 245-9.
24. Reaven G. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
25. Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Delfly B, Yael MJ, Fruchart JC, et al. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2000; 152: 181-92.
26. Brites FD, Bonavita CD, Cloës M, Yael MJ, Fruchart JC, Castro G, et al. VLDL compositional changes and plasma levels of triglycerides and high density lipoprotein. *Clin Chim Acta* 1998; 269: 107-24.

Aceptado para su publicación el 10 de septiembre de 2004