

Relación entre la obesidad central y los componentes del síndrome metabólico*

Relationship between central obesity and metabolic syndrome components

Relação entre a obesidade central e os componentes da síndrome metabólica

► Raúl Ignacio Coniglio¹

¹ Doctor de la Universidad de Buenos Aires en Bioquímica Clínica

* Instituto Bioquímico Clínico Integral. Saavedra 372. Viedma. Argentina.

Resumen

La prevalencia de obesidad está en aumento en Argentina y en el mundo y ésta se asocia con la DMT2 y las ECV. El tejido adiposo abdominal o central se comporta como órgano secretor de citoquinas y ácidos grasos libres que interfieren en la transducción de la señal de la insulina favoreciendo la insulino-resistencia y generando un ambiente diabetogénico, protrombótico e inflamatorio crónico de bajo grado. Estas alteraciones metabólicas conducen a través del tiempo a la glucosa alterada en ayunas, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, aumento de apolipoproteína B y aumentos de la presión arterial, entre otras alteraciones, las cuales se hallan integradas en el síndrome metabólico (SM), aunque no siempre están presentes todas ellas simultáneamente. El bajo nivel de educación formal se encuentra significativamente asociado con la obesidad central, sobretudo en las mujeres, y se asocia con SM. Es necesario concienciar a la población sobre el control de la obesidad y estimular cambios en los estilos de vida para disminuir el riesgo de DMT2 y ECV.

Palabras clave: obesidad central * síndrome metabólico * insulino resistencia * componentes del síndrome metabólico * fisiopatología * diabetes mellitus tipo 2 * enfermedad cardiovascular

Summary

The prevalence of obesity is increasing in Argentina and the world and this is associated with T2DM and CVD. Abdominal or central body adipose tissue behave secreting cytokines and free fatty acids that interfere with insulin signal transduction and promote insulin resistance generating diabetogenic, prothrombotic and chronic low-grade inflammation. These metabolic changes over time lead to impaired fasting glucose, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol levels, high levels of apolipoprotein B and blood pressure increases, among other conditions, which are integrated in the metabolic syndrome (MS), although not always are all of them present simultaneously. Low levels of formal education are significantly associated with central

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

obesity, especially in women, and MS. It is necessary to raise public awareness on obesity control and encourage changes in lifestyle to reduce the risk of T2DM and CVD.

Key words: *central obesity * metabolic syndrome * insulin resistance * components of the metabolic syndrome * pathophysiology * diabetes mellitus type 2 * cardiovascular disease*

Resumo

A prevalência da obesidade está aumentando na Argentina e no mundo e ela é associada à DM2 e CVD. O tecido adiposo abdominal ou central comporta-se como órgão de secreção de citocinas e ácidos graxos livres que interferem na transdução do sinal da insulina favorecendo a resistência à insulina e criando um ambiente diabetogênico, protrombótico e inflamatório crônico de baixo grau. Essas alterações metabólicas conduzem através do tempo à glicose alterada em jejum, hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol HDL, aumento de apolipoproteína B e aumentos da pressão arterial, dentre outras alterações, as quais se encontram integradas na síndrome metabólica (SM), embora nem sempre estejam todas elas presentes ao mesmo tempo. O baixo nível de educação formal está significativamente associado à obesidade central, especialmente nas mulheres, e se associa à SM. É necessário aumentar a conscientização na população sobre o controle da obesidade e incentivar mudanças nos estilos de vida para reduzir o risco de DM2 e CVD.

Palavras-chave: *obesidade central * síndrome metabólica * resistência à insulina * componentes da síndrome metabólica * fisiopatologia * diabetes mellitus tipo 2 * doença cardiovascular*

Abreviaturas

AGL: Ácidos grasos libres
 AHA: *American Heart Association*
 DMT2: *Diabetes Mellitus Tipo 2*
 ECV: Enfermedades cardiovasculares
 GAA: Glucosa alterada en ayunas
 GLUT4: Transportador de glucosa 4
 HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance*
 ICAM-1: molécula de adhesión intercelular -1
 IL-6: Interleucina 6
 IMC: Índice de masa corporal
 IR: Insulino-resistencia
 IRS-1: Sustrato del receptor de insulina

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1
 NF-κB: nuclear factor-Kb
 NHANES: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*
 NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute*
 PI3K: Fosfo inositol 3 quinasa
 PPAR: Receptor activado proliferador de peroxisomas
 QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*
 SM: Síndrome metabólico
 TAG: Tolerancia alterada a la glucosa
 TLR-4: *toll-like receptor 4*
 TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

Introducción

Probablemente hace algunos miles de años los antepasados del hombre actual dedicaban muchas horas del día para conseguir los alimentos necesarios para su vida, debían caminar largos trayectos, sufrían hambrunas y la obesidad adquirida es probable fuera poco frecuente. Con la evolución del hombre y el desarrollo de la tecnología, fue posible la accesibilidad a los alimentos, se mejoraron las condiciones para su producción, almacenamiento y conservación y disminuyeron las hambrunas. Se ha argumentado que para subsistir en épocas de escasez de comida, el ser humano tenga programado un “gen ahorrador de energía” por el cual en épocas de abundancia de nutrientes guarda energía en el tejido adiposo. Esta hipótesis podría explicar el incremento de la obesidad. Por otra parte, cambios en

el estilo de vida hicieron que haya aumentado el sedentarismo y con ello se facilite el depósito de grasas en el tejido adiposo.

La prevalencia de obesidad aumenta en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud el número de individuos con sobrepeso y obesidad alcanzará 1,5 billones para 2015 si la tendencia actual continúa. Aproximadamente 80% de las enfermedades del corazón, cerebro-vasculares y DMT2 y entre 7% y 40% del cáncer podría ser evitado con una dieta saludable, adecuada actividad física y sin el hábito de fumar. En adultos de 20 a 74 años de EE.UU. aumentó la prevalencia de obesos; mientras en el período 1976-1980 era de aproximadamente 15%, en el período 2003-4 sobrepasó 30% (1). También se observó una tendencia creciente en la prevalencia de obesidad y sobrepeso desde la niñez y adolescencia. Según datos del *National Center for Health Statistics* de

EE.UU. para chicos de 2 a 5 años de edad la prevalencia de sobrepeso se incrementó en el período indicado más arriba de 5,0% a 13,9%; para aquellos de 6 a 11 años de 6,6% a 18,8%; de 12 a 19 años pasó de 5,0% a 17,4%, respectivamente (1). En Argentina, la Segunda Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo para Enfermedades No-Transmisibles realizada por el Ministerio de Salud de la Nación en el año 2009 (2) sobre 35.000 personas mayores de 18 años, halló una frecuencia de sobrepeso de 35,4% y obesidad 18%, valores que son sensiblemente más bajos que los informados en EE.UU. (3). En 2806 empleados de empresas y comercios de Argentina, de 40 a 65 años de edad, se halló 33,3% de varones y 25,1% de mujeres con obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) (4).

Se está frente a una epidemia de obesidad. Entre el 40% y 70% de la variabilidad del peso corporal se atribuye a la herencia genética (5) y se conocen numerosas regiones cromosómicas que involucran más de 20 genes relacionados con la obesidad (6). Sin embargo, con mucha frecuencia se produce la obesidad porque el individuo consume más energía (alimentos) que la que gasta, generalmente combinado con el sedentarismo.

Los trastornos metabólicos que genera la obesidad desde la niñez o adolescencia actúan por muchos años en la vida de la persona que la padece, por lo que la prevención de las enfermedades relacionadas con la obesidad y el sobrepeso, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, debe comenzar desde temprana edad. Se necesitan programas de educación para la salud en todos los niveles con adecuada preparación teórica de parte de los docentes sobre esta materia para lograr transmitir adecuadamente los conceptos. La cooperación de toda la sociedad es fundamental para mejorar la adherencia a estos cambios. Los resultados actuales son desalentadores porque existe baja prevención general, pobre adherencia a las terapias prescritas y pobre adherencia a los cambios en el estilo de vida.

La obesidad tiene una fuerte asociación con el riesgo para la diabetes *mellitus* tipo 2. Según la *International Diabetes Federation* cuando el IMC se incrementó del rango 24,0 – 24,9 kg/m² al 29,0-30,9 kg/m² el riesgo relativo de DMT2 en mujeres pasó de 5,0 a 15,8 y en varones de 1,5 a 6,7 indicando la necesidad de controlar el IMC para la prevención de la diabetes. La obesidad se encuentra relacionada con la pérdida de la sensibilidad a la insulina y explica porqué los individuos con obesidad tienen mayor probabilidad de desarrollar ECV, pero no todos los sujetos con obesidad son insulino-resistentes y deben realizarse esfuerzos en la clínica para detectar aquel subgrupo (7). Recientemente se informó que IMC es comparable con la circunferencia de la cintura para la presencia anormalidades metabólicas asociadas con el riesgo incrementado de ECV y la predicción de insulino-resistencia (8). Sin embargo, la obesidad es una condición heterogénea y no todos los sujetos obe-

tos tendrán co-morbilidades. Aunque existe una fuerte correlación entre IMC y la obesidad central, las alteraciones metabólicas están más vinculadas a esta última, la cual es diabetogénica, aterogénica, protrombótica y proinflamatoria (9) por lo que resulta necesaria su determinación.

En 2806 empleados de comercios y empresas de Argentina de 40 a 65 años (4) la obesidad central estuvo presente en 33,5% de varones y 40,2% de mujeres ($p < 0,001$) determinada con el criterio de NCEP-ATP III (circunferencia de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres) (10). Cuando se utilizó el criterio de la *International Diabetes Federation* (IDF), que usaba como condición previa la presencia de obesidad central para la identificación de sujetos con SM (11) se halló presente en 63,4% de varones y 65,3% de mujeres (> 94 cm y > 80 cm respectivamente). Sin embargo, cabe agregar que el criterio actual consensuado para la identificación de sujetos con SM utiliza la presencia de tres o más alteraciones metabólicas de las cinco descritas por consenso (12).

En un estudio observacional y multicéntrico sobre 625 trabajadores de ambos sexos entre 40 a 65 años de edad de Argentina que presentaban síndrome metabólico (SM) (Criterio NCEP-ATP III) (13) fue de interés conocer cuáles eran las asociaciones más frecuentes de la obesidad central con los demás componentes del SM. La combinación más frecuente en varones fue obesidad central con presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratados y TG ≥ 150 mg/dL 26,5%. En mujeres fue obesidad central con presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratados con C-HDL bajo, 20,5%. En ese trabajo se mostró que 18,8% de varones y 11,4% de mujeres tenían obesidad central con glucosa alterada en ayunas (glucemia ≥ 110 mg/dL) además de otros componentes de SM. Aunque se ha mencionado que la presencia de SM incrementa el riesgo de DMT2 en cinco veces (14), otros autores han informado que SM y la insulino-resistencia tienen un efecto aditivo y los pacientes muestran seis a siete veces aumentando su riesgo para DMT2 (15).

La elevada frecuencia con que se presenta la obesidad central y su vinculación con estas alteraciones metabólicas se asocia con el aumento la incidencia de DMT2 que se observa en este país y también a nivel internacional. En el año 2010 la prevalencia global de diabetes en el mundo fue 6,4% y alcanzó a 284 millones de personas; se estima que en 2030 será de 7,7% y alcanzará a 439 millones, con el consiguiente impacto sobre las economías por los gastos en la atención de la salud que demandará. El 90% de la diabetes es de tipo 2 y la prevalencia aumenta con la edad. Datos informados en EE.UU., entre 30 y 39 años la prevalencia fue 3,8%, en el intervalo 40-49 fue 5,8%, 50-59 años fue 10,9% y después de los 60 años alrededor de 14% de la población la tiene presente (16). En la República Argentina la 2ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009 para En-

fermedades no Transmisibles, sobre 35.000 argentinos de distintas provincias del país mayores de 18 años informó una prevalencia de diabetes de 9,6% (2).

El tejido adiposo central como órgano secretor

El tejido adiposo abdominal, visceral o central está relacionado con múltiples procesos a través de la producción de hormonas que lo involucran con la homeostasis de la energía y otras moléculas denominadas adipocitoquinas, que lo vinculan con el sistema fibrinolítico, sistema inmune, con la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria (17-20). La leptina es producida por los adipocitos, está incrementada en la obesidad y colabora con el mantenimiento del equilibrio de la ingesta calórica (21) y se asocia con el desarrollo de la aterosclerosis a través de múltiples efectos sobre las células de la pared arterial (18). En las células endoteliales la leptina induce el estrés oxidativo e incrementa la producción de endotelina-1 y en las células musculares lisas promueve la migración y proliferación de las mismas hacia el subendotelio. Además, la leptina contribuye a la producción de citoquinas por células presentes en el ateroma, como macrófagos, linfocitos T y neutrófilos. También se asocia con la calcificación del ateroma y la agregación plaquetaria. En sujetos obesos puede encontrarse presente la leptino-resistencia, probablemente por alteraciones en la transducción de la señal post receptor.

Se ha observado una relación directa entre la masa del tejido adiposo central y la cantidad de sustancias producidas, excepto para la adiponectina, la cual está en una relación inversa con la masa de tejido graso. La adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina porque inhibe la producción hepática de glucosa e incrementa la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo (22). Se le atribuye un rol antidiabético, antiinflamatorio y antiaterogénico (22)(23).

Para la evaluación de la grasa visceral el método de referencia es la tomografía axial computada, pero la medida de la circunferencia de cintura es un método práctico para fines clínicos. La circunferencia de la cintura es el perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en un plano horizontal.

Aunque la correlación entre IMC y la circunferencia de la cintura es alta, algunos autores han informado $r=0,91$ ($p<0,001$) (9), para un valor de IMC la circunferencia de la cintura es muy variable, por lo que se hace necesario determinarla habida cuenta que su deposición abdominal está fuertemente asociada con las alteraciones metabólicas. Los sujetos con sobrepeso/obesidad y un exceso de grasa visceral son los que probablemente desarrollarán IR.

Los ácidos grasos libres y las múltiples adipocitoquinas producidas por los adipocitos hipertrofiados están involucrados en interferir la transducción de la señal de la insulina en el mismo tejido adiposo, hígado y músculo esquelético. Entre los efectos producidos por la interferencia en esta señal, se estimula la lipasa hormona sensible aumentando la lipólisis en los adipocitos y generando más ácidos grasos libres (AGL). Por otra parte, el TNF-alfa (Factor de Necrosis Tumoral-alfa) también contribuye a la IR porque inhibe la expresión de genes que codifican para proteínas claves para la acción de la insulina (PPAR-gamma, GLUT 4, IRS-1, adiponectina y acil-CoA sintasa) (17).

Disfunción del tejido adiposo e insulino-resistencia

La adiposopatía es el tejido adiposo patogénico que es promovido por un balance energético positivo y un estilo de vida sedentario en individuos que están genética y medioambientalmente susceptibles. Es un tejido hipertrófico de distribución ectópica, especialmente visceral.

El exceso de alimentación aumenta el tejido adiposo central y también aumenta el número de macrófagos M1 infiltrados en el tejido adiposo (productores de citoquinas inflamatorias TNF-alfa y IL-6) y M2 (productores de la citoquina antiinflamatoria IL-10), proceso que es revertido cuando se produce el adelgazamiento del individuo. Cuando el adipocito aumenta de tamaño se produce una liberación de ácidos grasos libres (AGL) los cuales reconocen el receptor TLR-4 (*toll-like receptor 4*) en los macrófagos y se estimula la liberación del transcriptor nuclear NF-kB, el cual genera la producción de TNF-alfa (24)(25). Esta citoquina estimula la lipólisis, produciendo más AGL, y también la expresión de genes que codifican para las citoquinas IL-6, MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) y ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular (-1) generando la captación de más monocitos por diapédesis desde la circulación, los cuales una vez en el tejido adiposo se transforman en macrófagos prosiguiendo el ciclo mencionado y conduciendo a un estado proinflamatorio crónico. En condiciones normales, la adiponectina inhibe la actividad de los receptores TLR-4 y también NF-kB (nuclear factor-kB) por lo cual disminuye la producción de TNF-alfa, pero en la obesidad central la adiponectina está disminuida y entonces estos procesos pro-inflamatorios están estimulados (24). TNF-alfa es pro-inflamatorio y generador de IR a través de interferir en el señalamiento de la insulina.

La disfunción del tejido adiposo también ejerce efectos deletéreos en el funcionamiento de las células beta del páncreas, alterando la producción de insulina. La

DMT2 es una combinación de dos procesos; por un lado, la presencia de insulino-resistencia y por el otro, la disminución de la función secretoria de insulina por las células beta del páncreas. Los niveles elevados de algunas adipocitoquinas (leptina, TNF-alfa e IL-6) disminuyen la secreción de insulina. La leptina tiene una función antiapoptótica sobre las células beta del páncreas pero su acción puede estar disminuida en presencia de leptino-resistencia.

En el tejido adiposo y el músculo esquelético la IR se puede definir como la resistencia al consumo de glucosa mediado por la insulina (26). En el hígado la IR se caracteriza por dificultades de la insulina para inhibir la salida de glucosa en el hígado. Aunque se acepta que la IR es probablemente la base fisiopatológica de SM para la mayoría de los casos, estos conceptos han sido discutidos por otros autores señalando que no hay criterios absolutos para definir a un sujeto como insulino-resistente. Los métodos para determinar IR son complejos, poco accesibles y difieren entre los laboratorios (27). Además la determinación de insulina no está estandarizada. La IR es el primer paso en la evolución hacia la DMT2.

Desde un punto de vista práctico, los individuos insulino sensibles tienen peso normal, no tienen obesidad abdominal y consumen una dieta pobre en grasas saturadas, mientras que los individuos insulino-resistentes tienen GAA o TAG, *clamp* euglucémico hiperinsulinémico anormal, sobrepeso u obesidad, sedentarismo y generalmente consumen una dieta con elevado contenido en grasas saturadas. Sin embargo, IR también puede estar presente en un individuo con IMC menor de 25 kg/m², aunque es poco frecuente que esto ocurra.

La IR en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado puede ser generada por la presencia de citoquinas inflamatorias y también por el exceso de AGL producidos por el tejido adiposo central.

Como se ha señalado más arriba, la disfunción de los adipocitos del tejido adiposo central y la presencia de macrófagos produce TNF-alfa, IL-6 y AGL los cuales inducen la fosforilación en serina y treonina del IRS-1 y IRS-2, en lugar de tirosina, reduciendo la capacidad fosforilante del receptor hacia otras proteínas y por lo tanto atenuando la secuencia de reacciones post receptor de insulina. Los AGL se estima que inhiben a través de la formación de diacilglicerol y luego por la activación de la proteína quinasa C (PKC), mientras que las citoquinas TNF-alfa e IL-6 actúan activando la c-Jun-N-terminal quinasa-1. Ambas kinasas fosforilan en serina. En el músculo los AGL estimulan la formación de ceramida y se disminuye la actividad de Akt1, necesario en el señalamiento de la insulina (28-30).

En el músculo, la fosforilación post-receptor en serina o treonina no afecta la vía de las Ras-MAP kinasas y por lo tanto la insulina sigue ejerciendo sus efectos mitogénicos. Sin embargo, como la activación de fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) es más deficiente cuando la fos-

forilación ocurre en serina o treonina, la translocación de GLUT4 es menos efectiva, reduciéndose entonces la entrada de glucosa en la célula. Por otra parte, disminuye la activación de la óxido nítrico sintasa con lo cual también se dificultan los efectos vasodilatadores de la insulina (31). El ingreso a la célula de las citoquinas inflamatorias también activa una fosforilasa denominada IKK (Ik quinasa) que actúa sobre IκB (inhibidor del factor nuclear NF-κB), con lo cual queda libre NF-κB y este transcriptor nuclear estimula la transcripción de genes pro-inflamatorios (29) (30).

En el hígado, la IR muestra un mecanismo similar al que ocurre en músculo inducido por ácidos grasos libres. La acumulación intracelular de metabolitos lipídicos (diacil glicerol entre otros) activa la proteína quinasa C-epsilon, y guía a un decrecimiento en la actividad del receptor de insulina con actividad quinasa en tirosina resultando menor fosforilación de tirosina en IRS-2, menor actividad de la PI3K y menor actividad de Akt2. Estos cambios inducen defectos en el señalamiento de la insulina y disminuyen la actividad de glucógeno sintasa resultando en menor consumo de glucosa por el hígado. Además, la menor actividad de Akt2 resulta en una menor fosforilación de FOX O (*Forkhead box protein*) permitiendo a éste entrar al núcleo celular y activar la transcripción de enzimas que controlan la gluconeogénesis (fosfo enol carboxi quinasa y glucosa-6-fosfatasa), las cuales pasan al citoplasma y se encuentran con un exceso de ácidos grasos provenientes del ciclo de Krebs mitocondrial, como el malato, con lo cual se exagera la gluconeogénesis y la glucosa producida sale al exterior celular a través de los transportadores de membrana GLUT2 (28) (29).

Resumiendo, la IR en el tejido adiposo genera estimulación de la lipólisis adrenérgica, disminución del efecto antilipolítico de la insulina, disminución de la reesterificación de AGL, aumento en la liberación de AGL y aumento de la masa adiposa abdominal. En el músculo produce disminución de la actividad glicolítica, disminución de la síntesis de glucógeno por disminución de la glucógeno sintetasa y fallas en la expresión de los transportadores Glut-4. La IR en el hígado produce estimulación de la gluconeogénesis, disminución de la glicógeno-sintetasa, aumento de la síntesis de VLDL y de apolipoproteína B, disminución del *clearance* de insulina y producción hepática de glucosa.

Efectos de la insulino-resistencia en la generación de los componentes del síndrome metabólico

La presencia de IR se asocia frecuentemente con la generación de alteraciones metabólicas que están presentes en el síndrome metabólico y que con el transcurrir del tiempo desarrollan la DMT2 o ECV.

En el metabolismo lipoproteico la IR genera alteraciones cualitativas y cuantitativas en las lipoproteínas que preceden a la diabetes *mellitus* tipo 2 por varios años. En el tejido adiposo central disfuncionante se encuentra estimulada la lipasa hormono-sensible por una pobre respuesta de la insulina (presencia de IR), con lo cual la lipólisis está aumentada y se produce un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL). Por vía portal los AGL llegan al hígado y estimulan la síntesis de triglicéridos y Apo B con lo cual aumenta la secreción de VLDL. Este es un aspecto destacable de esta dislipemia, pues existe sobreproducción de VLDL por el hígado. Además, en el hígado está aumentada la expresión de lipasa hepática. En el músculo se encuentra disminuida la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), la oxidación de los AGL y también el ingreso de glucosa por disminución de la expresión de GLUT 4 en las membranas celulares. La VLDL hipersecretada por el hígado no es hidrolizada convenientemente por la LPL y por ello se mantiene aumentada en circulación (hipertrigliceridemia). Por otra parte, en circulación se encuentra aumentada la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP), la cual transfiere colesterol esterificado desde HDL3 y LDL hacia las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDLs) y aquellas reciben TG en proporción equimolecular. Este proceso produce HDL2 y LDL más ricas en triglicéridos y también VLDLs más ricas en colesterol esterificado. Los TG de las HDL2 y LDL llegan al hígado y allí son hidrolizados por la lipasa hepática (cuya actividad está aumentada en el estado de hiperinsulinemia), produciéndose partículas de HDL con menos colesterol y LDL más pequeñas y densas. Esta dislipemia fue definida con el nombre de "dislipemia aterogénica" y el suero de los pacientes se observa hipertrigliceridemia, C-HDL bajo, presencia de LDL pequeña y densa, aumento de apolipoproteína B y también puede hallarse hipertrigliceridemia posprandial. Los niveles séricos de C-LDL suelen estar dentro de los valores más frecuentes. Se presenta generalmente en la obesidad, insulino-resistencia, síndrome metabólico y DMT2 y aumenta el riesgo para la aterosclerosis coronaria (32-34).

Habida cuenta que la actividad aumentada de la CETP produce alteraciones en las lipoproteínas que se relacionan con la aterosclerosis (35) (36), su determinación en sangre podría ser de interés pero su actividad es difícil de medir. Se ha informado que valores C-no-HDL ≥ 160 mg/dL y HOMA-IR $>2,1$ se asociaron significativamente con una actividad aumentada de CETP (37) y que son indicadores indirectos de su actividad. Estos parámetros son relativamente accesibles para los laboratorios bioquímico-clínicos y permiten estimar los niveles elevados de CETP sin utilizar técnicas complejas.

La dislipemia relacionada con la obesidad central ha sido evaluada a través del índice de conicidad, el cual

mide la circunferencia de la cintura ajustada para el peso y la altura del individuo (38). En un estudio en el cual el porcentaje graso corporal fue evaluado a través de los pliegues cutáneos se mostró fuerte asociación entre el aumento del porcentaje graso con predominio central con la hipertrigliceridemia y la apolipoproteíemia B (39). Por otra parte, la asociación de los diferentes índices estimadores de insulino-resistencia con los componentes del SM han sido evaluados en sujetos con riesgo para DMT2 (40). Aunque la circunferencia de la cintura es el componente más fuertemente asociado con los valores de insulina, Insulina/glucosa, HOMA-IR y QUICKI, la hipertrigliceridemia también está fuertemente asociada con esos índices, aunque con valores de correlación más bajos; sin embargo, la relación TG/C-HDL, que ha sido señalada como predictora de insulino-resistencia en sujetos no-diabéticos de cualquier raza o etnicidad (41), no fue mejor indicador que la hipertrigliceridemia en ese estudio.

Estudios prospectivos han mostrado que las partículas LDL pequeñas y densas son un factor de riesgo para la enfermedad coronaria (42). Estas lipoproteínas son más aterogénicas porque ingresan más fácilmente en la pared arterial y se unen con incrementada afinidad a los glicosaminoglicanos (43), son más fácilmente oxidadas (44) y más tóxicas para las células endoteliales generando en ellas mayor producción de PAI-1 y tromboxano A-2, y se unen bien al receptor de los macrófagos (*scavenger receptor*) aunque con mayor dificultad al receptor LDL. Las LDL pequeñas y densas son metabolizadas más lentamente y pueden tener un tiempo de residencia de cinco días en circulación aumentando su aterogenicidad (45).

En estados de IR y SM se observa una gran variabilidad en el tamaño de la partícula de LDL; el contenido de colesterol por partícula puede variar en más de dos veces entre los individuos y está fuertemente relacionado con los niveles de triglicéridos, las condiciones metabólicas y de tratamiento (46) (47). Apo B representa el número total de partículas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)), mientras que C-no-HDL representa la cantidad de colesterol contenida en esas partículas. Se ha señalado que la Apo B parece más concordante con el colesterol-no-HDL que con C-LDL y que estas variables indicadoras de riesgo coronario son más complementarias que competitivas por lo cual la medida de Apo B podría ser parte del perfil lipoproteico para el manejo del riesgo (48). En esos estados dismetabólicos existe discrepancia entre los valores de C-LDL y el número de partículas LDL (LDL-P) determinado este último por resonancia nuclear magnética (NMR). El Estudio Framingham ha señalado que la medida de LDL-P se comporta como un indicador de riesgo cardiovascular más sensible que C-LDL o C-no-HDL sugiriendo un posible rol en la clínica (49). Sin embargo la metodología es costosa, poco accesible y la medida de Apo B podría ser un parámetro a incorporar en la clínica.

nica, lo cual fue sugerido en el informe del NCEP-ATP III. Además, la Apo B presenta un fuerte poder discriminador (50)(51) y podría contribuir a identificar mejor los sujetos afectados de enfermedad coronaria cuando todavía no presentan signos ó síntomas clínicos, o sujetos con alto riesgo de enfermarse. Sin embargo, mientras C-no-HDL se obtiene mediante un cálculo matemático, la determinación de Apo B es más costosa, necesita de un laboratorio medianamente complejo y además será más difícil cambiar los criterios habituales en la clínica médica para el manejo terapéutico de los pacientes con dislipemias (52). Recientemente se publicaron las directrices para el tratamiento del colesterol en sangre para reducir la aterosclerosis (53) pero en ellas se utiliza solamente C-LDL como objetivo terapéutico basado en la evidencia de ensayos randomizados controlados. Los autores expresan que la utilización de los parámetros TG, Apo B y Lp(a) queda para otros informes de consenso.

Respecto de la glucemia en estados de IR se detectan dos etapas metabólicas intermedias desde la glucemia normal en ayunas hasta el diagnóstico de diabetes tipo 2, que son: GAA (glucemia entre 100 y 125 mg/dL) y la TAG (glucemia entre 140 y 199 mg/dL a las dos horas de haber ingerido 75 g de glucosa). Ambos estadios presentan IR, pero los lugares donde ésta se presenta son diferentes. En la GAA se observa una marcada IR hepática con normal con casi normal IR muscular, mientras que en la etapa TAG se observa marcada IR muscular con débil IR hepática. La GAA tiene una alteración en la fase temprana de secreción de insulina por el páncreas, mientras que la TAG tiene alterada también la fase tardía de secreción de insulina (54). En el sur de Argentina, se estudió la frecuencia de GAA en adultos con riesgo para diabetes *mellitus* tipo 2 y se halló GAA (100–125 mg/dL) en 19,3% de 223 individuos de 45 años y más (varones 22,1% y mujeres 17,8%, $p=0,477$) (40). En EE.UU. para población general se informó 19,4% (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (55) el cual puede considerarse similar al hallado en esta región.

La hipertensión arterial es otro componente muy frecuente del síndrome metabólico y la DMT2 y se relaciona con la presencia de IR (56). La asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial esencial ha sido bien establecida (57) y el Estudio del Corazón de San Antonio halló que niveles altos de insulinemia predicen la hipertensión, con un riesgo relativo de 2,0 (58). En individuos adultos con riesgo para DMT2 se informó una correlación muy significativa ($p<0,001$) entre la presión sistólica y diastólica con los niveles de insulina, HOMA-IR y QUICKI, como estimadores de presencia de insulino-resistencia (40). La hiperinsulinemia también produce efectos que la vinculan con la hipertensión arterial: el efecto antinatriurético, con captación de sodio en los túbulos proximal y distal (59), la estimulación del sistema nervioso simpático (vasoconstric-

ción, captación de sodio tubular, mayor gasto cardíaco, estimulación de la renina en la pared arterial) (60) y la estimulación de la reproducción de células musculares lisas en la pared arterial a través de la acción de IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina), aumentando el espesor de las mismas y consiguientemente la resistencia periférica (61).

La IR también se asocia con la disfunción endotelial, uno de los primeros estadios en la evolución hacia la aterosclerosis y que se caracteriza por una pérdida de la vasodilatación vascular. Ha sido de interés analizar la asociación entre algunos índices de IR, como Insulina>15 mU/L y el modelo hemostático de insulino-resistencia (HOMA-IR) >3,1 con la presencia de enfermedad coronaria demostrada por cinecoronariografía y se halló que tuvieron la misma sensibilidad, 60,3%, y se asociaron significativamente con la extensión de la enfermedad coronaria, $P=0,001$ y $P=0,009$ respectivamente (62). La disminución en la producción de óxido nítrico, un incremento en su degradación o una sensibilidad disminuida, están involucradas en la disfunción endotelial, lo cual puede resumirse como “biodisponibilidad de óxido nítrico disminuida” (31). Esto ocurre en parte por un incremento en los niveles de anión superóxido (estrés oxidativo). El NO es destruido muy rápidamente por el anión superóxido formándose el peroxinitrito, pero evita la reacción del superóxido con el agua para formar peróxido de hidrógeno a través de la acción de la superóxido dismutasa; la primera reacción es tres veces más rápida que la segunda. El peróxido de hidrógeno es el activador del NF- κ B. Niveles altos de NO evitan la activación de NF- κ B e inversamente, fallas en la biodisponibilidad de NO, como se produce en presencia de IR, posibilitan la transcripción de factores pro-aterogénicos inducidos por este transcriptor nuclear. Entre los genes que podrían ser activados se encuentran VCAM-1, ICAM-1, selectina E, IL-6, IL-8, MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) M-CSF (factor estimulante de colonias de monocitos) las cuales permiten la captación de monocitos circulantes y su ingreso a la íntima arterial posibilitando el comienzo de la aterosclerosis (63-66).

Relación entre la obesidad central y el nivel socioeconómico de los individuos

La enfermedad coronaria y sus factores de riesgo eran originalmente más frecuentes en las clases con nivel socioeconómico más alto, pero esto fue cambiando gradualmente a través del siglo XX y actualmente los sectores con bajo nivel de educación están relativamente más desprotegidos contra el riesgo coronario agudo (67). Aunque la medida del nivel socioeconómico ha sido

generalmente estudiada a través de la ocupación, educación y nivel de ingreso, el nivel de educación es muy útil porque se asocia con las características del estilo de vida del sujeto, generalmente precede a otros indicadores como la ocupación y el nivel de ingresos, es fácil de obtener y el sujeto responde con sinceridad; además la educación es más estable en la vida de un sujeto que la ocupación y el nivel de ingresos (68). La dieta alimentaria, el medio ambiente donde se vive y el nivel socio-económico, generan estilos de vida, y algunos de ellos pueden ser perjudiciales para la salud (69). Los individuos con insuficiente nivel de instrucción formal pueden tener hábitos de vida no-saludables y se ha informado que los factores de riesgo para la enfermedad coronaria pueden estar incrementados (70).

En un estudio realizado en Posadas (Provincia de Misiones) se observó que los sujetos con menores recursos económicos consumían una dieta más rica en hidratos de carbono y lípidos (tortas fritas) y más pobre en fibras que los de mayor nivel de recursos, quienes consumían una dieta más variada y equilibrada (71). Estas circunstancias podrían haber estado relacionadas con un valor incrementado en el índice de masa corporal (IMC) observado en las mujeres con nivel de instrucción primario. Ha sido reportado que existe una relación inversa entre el nivel de instrucción y el IMC en las mujeres (72-74). En un estudio realizado en 2806 trabajadores de 40 a 65 años de edad se mostró que un nivel de educación menor de 12 años fue un fuerte predictor de síndrome metabólico con diferencias según el sexo, utilizando diferentes criterios para definir SM. Con el criterio AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*), en los varones aumentó el riesgo para SM en 40% ($p=0,003$) pero en las mujeres fue 96% ($p<0,001$). Además, mientras en los varones el bajo nivel de educación se asoció solamente con la hipertrigliceridemia, en las mujeres se asoció con la obesidad central, C-HDL bajo, hipertrigliceridemia y glucosa alterada en ayunas (4). Estos resultados coincidieron bien con el Estudio Whitehall II en donde se observó una relación inversa entre el gradiente social y la prevalencia de síndrome metabólico y hallaron que la obesidad y los componentes del mismo estaban fuerte e inversamente asociados con el nivel socioeconómico (75). También el Estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) (76), utilizando el criterio AHA/NHLBI, informó que el riesgo de síndrome metabólico en las mujeres con baja educación (<12 años) era mayor que para los varones.

Conclusión

La prevalencia de obesidad, sobre todo aquella con predominio de la obesidad central está en aumento en Argentina y en el mundo y constituye en muchos ca-

sos el paso previo para el desarrollo de la DMT2 y ECV. La obesidad central se encuentra fuertemente asociada al desarrollo de alteraciones metabólicas, entre ellas la insulino-resistencia, que es la base fisiopatológica más importante para explicar el desarrollo de las alteraciones metabólicas que configuran SM. SM confiere cinco veces más riesgo para DMT2 y dos veces más riesgo para ECV respecto de aquellos que no lo tienen presente. Es necesario desarrollar políticas públicas dirigidas a la población para incorporar cambios de hábitos de vida más saludables. El objetivo terapéutico es disminuir el riesgo para la diabetes *mellitus* tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

CORRESPONDENCIA

DR. RAÚL IGNACIO CONIGLIO

Saavedra 372

8500 VIEDMA – Río Negro - Argentina

E-mail: raulignacio.coniglio26@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Kumanyika, SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, *et al.* Population-based prevention of obesity. The need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity and energy balance. *Circulation* 2008; 118: 428-64.
2. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur S. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2011; 2: 34-41.
3. Kones R. Is prevention a fantasy, or the future of medicine? A panoramic view of recent data, status and direction in cardiovascular prevention. *The Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5: 61-81.
4. Coniglio RI, Nellem J, Gentili R, Sibechi N, Agusti E, Torres M, por los autores del estudio IFRALAC 0001. Síndrome metabólico en empleados de Argentina. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 246-52.
5. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 2006; 15: R124-30.
6. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YS, Weisnagel SJ, Argypoulos G, Walts B, *et al.* The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 529-44.
7. Reaven RM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 581-601.
8. Abbasi LA, Reaven GM. Adiposity indices in the prediction of metabolic abnormalities associated with cardiovascular disease in non-diabetic adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 553-60.
9. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, *et al.* Obesity abdominal and the metabolic

- syndrome: contribution to global cardio metabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1039-49.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
 11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
 12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009;120: 1640-5.
 13. Coniglio RI, Nellem J, Sibechi N, Colombo O por los autores del estudio IFRALAC. Síndrome metabólico: Frecuencia de sus componentes y riesgo global de cardiopatía coronaria. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2011; 45: 413-22.
 14. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e13-e18.
 15. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino Sr RB, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
 16. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Soplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286:1195-200.
 17. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocrine Rev* 2006; 27: 575-605.
 18. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis. Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
 19. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
 20. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
 21. Coniglio RI, Dahinten E, Boeri M, Lebrun F, Monsalve AM. Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la aterosclerosis coronaria. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 155-62.
 22. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655-63.
 23. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2008; 42: 17-33.
 24. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Europ Heart J* 2008; 29: 2959-71.
 25. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes* 2013 [Epub]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/61693>.
 26. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): An expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-31.
 27. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E15-E26.
 28. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl.2): S9-S15.
 29. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev* 2007; 21: 1443-55.
 30. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
 31. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.
 32. Schreier L, Berg G. Alteraciones del metabolismo de los lípidos. En: Lerman J, Iglesias, editores. *Enfoque integral del síndrome metabólico*. Buenos Aires: GTV; 2007. p 87-93.
 33. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dislipemia in obesity. Mechanisms and potencial targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218: 40.
 34. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signalling and lipid homeostasis. *Sequelae of insulin-resistant adipose tissue*. *Circ Res* 2005; 96: 1042-52.
 35. Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Curr Diab Rep* 2008; 8: 51-9.
 36. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, *et al.* Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4963-71.
 37. Coniglio RI, Meroño T, Montiel H, Malaspina MM, Salgueiro AM, Otero JC, *et al.* HOMA-IR and non-HDL-C as predictors of high cholesteryl ester transfer protein activity in patients at risk for type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2012; 45: 566-70.
 38. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Intern J Obesity* 1993; 17: 77-82.
 39. Coniglio RI, Colombo O, Vasquez LA, Salgueiro AM, Otero JC, Malaspina MM. Obesidad Central: Relación entre el índice de conicidad y los factores de riesgo li-

- poproteicos para la aterosclerosis coronaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 21-8.
40. Coniglio RI, Ferraris R, Prieto A, Vásquez LA, Garro S, Trípodí MA *et al.* Relación entre síndrome metabólico e insulino resistencia en adultos con riesgo para diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47: 25-35.
 41. Li C, Ford ES, Meng YX, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7:4.
 42. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Después JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol* 2001; 17: 859-65.
 43. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendotelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 116: 1832-44.
 44. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 819-25.
 45. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1066-9.
 46. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hipertriglyceridémico hiperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135: 447-59.
 47. Otros JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical implications of discordance between LDL cholesterol and LDL particle number. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 105-13.
 48. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres J-P, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003; 91:1173-7.
 49. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, *et al.* LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study – Implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 583-92.
 50. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, *et al.* A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337-45.
 51. Coniglio RI, Colombo O, Vasquez LA, Salgueiro AM, Otero JC, Dahinten E, *et al.* Aterosclerosis coronaria: evaluación de parámetros biomédicos para la detección de individuos de alto riesgo. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 1993; 27: 181-96.
 52. Benozzi S, Coniglio RI. La aterosclerosis: Biomarcadores plasmáticos emergentes. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44: 317-28.
 53. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz B, Blum CB, Eckel RH, *et al.* ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a>. citation.
 54. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-9.
 55. Jarve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic US adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2355-9.
 56. Bellido CA. Síndrome metabólico e hipertensión arterial. En: Lerman J, Iglesias, editores. *Enfoque integral del síndrome metabólico*. Buenos Aires: GTV; 2007. p 95-106.
 57. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M *et al.* Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
 58. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchel BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
 59. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-71.
 60. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM : role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14: 240-8.
 61. Stout RW. Insulin and atheroma : 20 ys perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
 62. Benozzi S, Ordóñez F, Polini N, Alvarez C, Sellés J, Coniglio RI. Insulino-resistencia y síndrome metabólico en pacientes con enfermedad coronaria definida por angiografía. *Revista Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 221-8.
 63. Collins T, Read MA, Neish AS, Whithley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kB and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995; 9: 899-909.
 64. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 9-23.
 65. Abdu TAM, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton M. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 257-65.
 66. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
 67. Pitsavos CE, Panagiotakos DB, Chrysohooou CA, Skoumas J, Stefanadis C, Toutouzas PK. Education and acute coronary syndromes: results from the CARDIO 2000 epidemiological study. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 371-7.

68. Liberatos P, Link BG, Kelsey JL. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiology reviews* 1988; 10: 87-121.
 69. Nilsson PM, Moller L, Ostergren P. Social class and cardiovascular disease. Un update. *Scand J Soc Med* 1995; 23: 3-8.
 70. Garrison RJ, Gold RS, Wilson PW, Kannel WB. Educational attainment and coronary heart disease: The Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1993; 22: 54-64.
 71. Castillo S, Coniglio RI, Doubnia MI, Lopez Torres J, Guersamik CS, Estevez S, *et al.* Factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria en el noreste argentino. Análisis de la dieta alimentaria y el nivel de instrucción. *Rev Ciencia Tecnol* 2000; 3: 6-16.
 72. Flegal KM, Harlan WR, Landis JR. Secular trends in body mass index and skinfold thickness with socioeconomic factors in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 544-51.
 73. Matthews KA, Kelsey SF, Meilahn EN, Kuller LH, Wing RR. Educational attainment and behavioral and biologic risk factors for coronary heart disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1132-44.
 74. Reynes JF, Lasater TM, Feldman H, Assaf AR, Carleton RA. Education and risk factors for coronary heart disease: Results from a New England Community. *Am J Prev Med* 1993; 9: 365-71.
 75. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, *et al.* Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II Study. *Diabetologia* 1997; 40:1341-9.
 76. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 19-26.
- Recibido: 1 de septiembre de 2013
Aceptado: 8 de abril de 2014