

OBESIDAD Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO. REVISIÓN.

Nafxiel Jesús, Brito-Núñez¹; Rubén José, Alcázar Carett¹

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Dr. "Francisco Batisttini Casalta", Universidad De Oriente, Núcleo Bolívar, Venezuela

CIMEL 2011;16(2):106-113

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por aumento del tejido adiposo, causado por el desbalance entre la energía ingerida en los alimentos y la energía eliminada, lo que conlleva a un alto grado de inflamación y oxidación. Ésta se determina por la medición del índice de masa corporal que debe ser ≥ 30 Kg/m², otra forma de diagnosticarla es a través de la medición de la circunferencia abdominal que para Latinoamérica se ha propuesto que sea de 90 cm en mujeres y 94 cm en hombres y el índice cintura-cadera, que pueden predecir en riesgo de mortalidad mejor que el índice de masa corporal particularmente en los ancianos. La obesidad es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en personas con enfermedad arterial coronaria establecida y está involucrada en la génesis de diabetes mellitus tipo 2. Dentro de ellos tenemos: La predisposición genética, sedentarismo, malos hábitos alimenticios, inflamación de bajo grado, disfunción endotelial, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión arterial, disminución de adiponectina, aumento de los niveles de leptina y resistencia a la insulina que conllevan a la aparición de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, y, las complicaciones cardiovasculares derivadas de estos. *Palabras Clave: Obesidad, enfermedades cardiovasculares, inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.*

OBESITY AND CARDIOMETABOLIC RISK. REVIEW.

ABSTRACT

Obesity is chronic disease characterized by increased adipose tissue, caused by the imbalance between energy ingested in food and energy removed, leading to a high degree of inflammation and oxidation. This is determined by measuring the body mass index to be ≥ 30 kg/m², another way to diagnose is through measurement of abdominal circumference Latin America that has been proposed to be 90 cm in women and 94 cm in men and waist-hip ratio, which can predict mortality risk better than BMI particularly in the elderly. Obesity is a cardiovascular risk factor more prevalent in people with established coronary artery disease and is involved in the genesis of type 2 diabetes mellitus. Among them are: genetic predisposition, sedentary lifestyle, poor eating habits, low grade inflammation, endothelial dysfunction, dyslipidemia, atherosclerosis, hypertension, decreased adiponectin, increased levels of leptin and insulin resistance leading to the appearance of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular complications arising from these.

Keywords: Obesity, heart disease, low grade inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por aumento del tejido adiposo, causado por el desbalance entre la energía ingerida en los alimentos y la energía eliminada caracterizada por un alto grado de inflamación y oxidación^{1,2,15,16}, que conlleva a la aparición de disfunción endotelial, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular^{11,13,16,18,22,25,27,34,38,40}. La obesidad se determina por la medición del índice de masa corporal (IMC) que es igual a peso/talla² (expresado en kg/m²)¹. Considerándose como sobrepeso un IMC ≥ 25 -30 y obesidad ≥ 30 ². Existen 3 clases de obesidad: clase I (IMC entre 30-34,9), clase II (IMC entre 35-39,9) y clase III u obesidad extrema (IMC ≥ 40)³. Otra forma de diagnosticar obesidad es a través de la medición del perímetro abdominal que para Latinoamérica se ha establecido que es de 90cm en mujeres y 94 en hombres⁴ y el índice cintura-cadera, que pueden predecir en riesgo de mortalidad mejor que el IMC particularmente en los ancianos⁵.

La obesidad se ha convertido en una gran amenaza para la salud en todo el mundo. Su prevalencia ha aumentado en prácticamente todos los continentes y probablemente en todos los países desarrollados. En 2008, 1500 millones de adultos mayores de 20 años tenían sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. En los países en desarrollo están viviendo cerca de 35 millones de niños con sobrepeso, mientras que en los países desarrollados esa cifra es de 8 millones. El 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. En año 2010, alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso². En Estados Unidos la prevalencia de obesidad en varones es de 32% y en mujeres de 36% aproximadamente⁶.

La obesidad, junto con el sobrepeso, es ahora el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en personas con enfermedad coronaria establecida. Los obesos tienen me-

nos calidad de vida y una esperanza de vida más corta que los individuos promedio. Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, incluidas la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y la muerte súbita. También se la considera factor causal de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad articular degenerativa, apnea obstructiva del sueño (AOS), dislipidemia, reflujo gastroesofágico⁷, diversas formas de cáncer^{8,9} y en individuos con síndrome metabólico hígado graso no asociado a alcoholismo¹⁰.

El exceso de grasa acumulado en las vísceras, relacionado con la obesidad central, es el tejido adiposo metabólicamente más activo que causa más resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y cambios en el tamaño de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés, Low Density Lipoprotein) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés, High Density Lipoprotein)⁷. Los mecanismos por los que el exceso de grasa causa resistencia a la insulina son complejos, involucran diferentes vías fisiopatológicas y están mediados por citocinas y otros mediadores inflamatorios, así como de niveles elevados de leptina, resistina, interleucina (IL)-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros⁷. La presencia de estas citocinas asociadas a la obesidad nos informa de la presencia de un componente inflamatorio crónico subyacente a ésta¹¹.

Se han descritos diversos mecanismos fisiopatológicos que involucran el sobrepeso y la obesidad en la génesis de la enfermedad arterial coronaria, entre ellos se encuentran: La predisposición genética, sedentarismo, malos hábitos alimentarios, la inflamación, disfunción endotelial, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión arterial (HTA), disminución de adiponectina, aumento de los niveles de leptina, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, y, las complicaciones derivadas de estos. El objetivo de la presente revisión es hacer una actualización de la fisiopatología de cada uno de estos factores implicados en la obesidad y el riesgo cardiometabólico que conlleva el mismo.

Factores genéticos: Se han descrito alrededor de 130 genes relacionados con la obesidad y el número continúa creciendo. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implica-

dos en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético¹². Con la identificación de la mutación *ob* en ratones genéticamente obesos *ob/ob* representa el punto de partida documentado de la acción de los genes en la obesidad, estos ratones desarrollan obesidad, resistencia a la insulina e hiperfagia. El gen *ob* es responsable de la producción de leptina y se expresa igualmente en humanos. Se ha descrito en varias familias con obesidad temprana, acompañada de alteraciones neuroendocrinas como hipogonadismo hipogonadotrópico. Lo mismo sucede con el gen *db* responsable de la codificación del receptor de la leptina y también encontrada en humanos¹³.

Las mutaciones en el gen humano que codifica la proopiomelanocortina (POMC), produce obesidad severa por fallo en la síntesis de la hormona estimulante de los melanocitos alfa (MSH- α , del inglés melanocytes stimulant hormone) un neuropéptido que se produce en el hipotálamo, e inhibe el apetito. El gen *FAT* codifica la carboxipeptidasa E, una enzima procesadora de péptidos, que participa en el procesamiento de hormonas y neuropéptidos, la mutación de este gen causa obesidad en ratones. La proteína relacionada con agutí (*AGRP*, del inglés, protein relationship of agouti) se expresa con el neuropéptido Y (NPY) en el hipotálamo y antagoniza la acción de la MSH- α en los receptores de melanocortina 4 (*MC4*, del inglés, melanocortine 4); la mutación del gen agutí produce obesidad por una expresión ectópica de la proteína relacionada con el agutí. Por otra parte, una mutación en los genes que codifican los receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma (*PPARs* gamma, del inglés, receptors activate proliferators of peroxisomes gamma) un factor de transcripción de adipocito necesario para la adipogénesis, ha sido relacionado con la obesidad^{12,13}.

Sedentarismo y malos hábitos alimenticios: El sedentarismo es definido como la inactividad física o la realización de esfuerzos físicos mínimos para llevar a cabo una determinada actividad, lo que produce a lo largo plazo, la acumulación de grasa visceral. Aunado a esto, una dieta rica en carbohidratos, lípidos y baja en proteínas, predispone a que el individuo presente aumento de peso corporal. Éstos junto al tabaquismo forman parte de los llamados factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares que han sido bien definidas y son bien conocidas desde hace décadas, las cuales conllevan al aumento de la presión arterial, la glicemia y los lípidos

en la sangre, lo que condiciona al sobrepeso y obesidad. Estos factores de riesgo modificables son responsables de aproximadamente un 80% de los casos de cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular. También se describen una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, es decir, “las causas de las causas”, que son un reflejo de las principales fuerzas que rigen los cambios sociales, económicos y culturales: la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población y otros factores que influyen de forma importante son la pobreza y el estrés¹⁴.

Inflamación: La obesidad es un estado crónico de inflamación de bajo grado que se inicia con cambios morfológicos en el tejido adiposo¹⁵ y se ha relacionado con un incremento en los niveles circulantes de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), la IL-6, inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), la P-selectina y VCAM-1. Estos factores proinflamatorios van a ser producidos, o sus niveles regulados, por el tejido adiposo, que actúa como un órgano secretor y endocrino de gran complejidad. El patrón de producción de estas adipocinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquéllas con acciones proinflamatorias. Entre éstas podemos mencionar la leptina, el TNF α , la resistina y la IL6 que, además de otras acciones, favorecen el daño vascular y la disfunción endotelial¹⁵. En estas condiciones se va a favorecer el desarrollo del proceso aterosclerótico, que determina la aparición de la enfermedad cardiovascular^{15,16}. Por tanto, la disfunción endotelial puede ser el vínculo de unión entre obesidad y enfermedad cardiovascular¹⁶.

Los factores de transcripción activados por ligandos que pertenecen a la familia de los PPAR están involucrados en la regulación de la inflamación y homeostasis de la energía. En líneas generales la activación de estos receptores disminuye el almacenamiento de grasa hepática, aumenta el catabolismo de ácidos grasos, tiene efectos antiinflamatorios inhibiendo la VCAM-1, interferón- γ (IF γ), entre otros, disminuyendo así, el proceso de aterosclerosis y, además estimula los genes que codifican la lipoprotein lipasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la adiponectina. Debido a estos efectos que tienen estos receptores constituyen un objetivo importante en el tratamiento de la obesidad, inflamación inducida por obesidad y el síndrome metabólico.¹⁵

Disfunción endotelial: Individuos con un elevado IMC y el contenido de grasa corporal, particularmente obesidad central, se han asociado a disfunción endotelial. Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir disfunción endotelial no están bien definidos. El endotelio es un órgano complejo con funciones endocrinas. Regula la proliferación del músculo liso, la función plaquetaria, el tono vasomotor y la trombosis. La disfunción endotelial induce la quimiotaxis de las moléculas de adhesión e induce la diferenciación de monocitos en macrófagos. Esto se considera un proceso crítico en aterogénesis. La disfunción endotelial también promueve la agregación plaquetaria y disminuye la disponibilidad del óxido nítrico, lo que promueve la trombosis vía la disminución de la relación entre el inhibidor del PAI-1 y el activador del plasminógeno 1⁷. Recientemente se ha relacionado que, la elevación de micropartículas celulares circulantes proveniente de la activación y apoptosis celular, influye de manera negativa sobre la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular¹⁷.

Dislipidemia y aterosclerosis: Tanto la obesidad como la aterosclerosis son procesos multifactoriales con muchos puentes de unión entre sí¹¹. La mayoría de los pacientes obesos tienen procesos de aterosclerosis y dislipidemia. La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular mayor que se caracteriza por la elevación de las cifras de triglicéridos (TG), colesterol total, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, del inglés, Very Low Density Lipoprotein), lipoproteína de densidad intermedia (IDL, del inglés, Intermediate Density Lipoprotein), LDL y bajos niveles de HDL¹⁸.

En individuos obesos o con síndrome metabólico, existe una relación fisiopatológica entre los TG elevados y bajos niveles de HDL, a través del metabolismo de las lipoproteínas que se desarrolla alrededor de la acción de las lipasas (lipoproteinlipasa [LPL], lipasa hepática [LH]), de la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), el cassette de enlace a ATP tipo A1 (ATP-binding-cassette-A1 ABCA1), los receptores basureros del macrófago y del hígado (SR-A, SR-B1) y el receptor hepático de la LDL (LDL-r). Todos intervienen en el metabolismo de las VLDL, en su transformación a las IDL hasta las LDL, y en el transporte anverso de TG y colesterol a la periferia¹¹.

La LCAT desempeña un papel importante en el transporte reverso del colesterol de nuevo al hígado vehiculizado por las HDL. En este circuito, una proteína, la transportadora de éster de colesterol (CETP), tiene la capacidad

de intercambiar TG por colesterol en las lipoproteínas. La CETP intercambiaría colesterol de las lipoproteínas ricas en apolipoproteína-A1 (apo-A1): Las HDL, por TG de las ricas en apolipoproteína B-100 (apo-B100): Las LDL. Por ello, las LDL se vuelven más ricas en colesterol, más densas y pequeñas, y más aterogénicas. Asimismo, las HDL aumentarían sus TG, perdiéndolos después vía lipasas. Las HDL serían también más fácilmente eliminadas por vía renal, lo que disminuye su concentración en sangre y reduce la capacidad del organismo para lavar el colesterol de las lesiones arteriales¹¹.

Todos estos mecanismos mencionados previamente nos va a llevar a la aparición de la aterosclerosis, y ésta, es una enfermedad inflamatoria crónica similar a una reacción de hipersensibilidad retardada y, al igual que en este proceso, la respuesta es de mayor duración e incluye el infiltrado de leucocitos y la proliferación de fibroblastos¹⁹. Cuando ocurre a nivel coronario suele causar infarto de miocardio y angina de pecho; en el sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus; en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena, y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La aterosclerosis puede dañar el riñón (por ejemplo, estenosis de la arteria renal) y, además el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica.²⁰

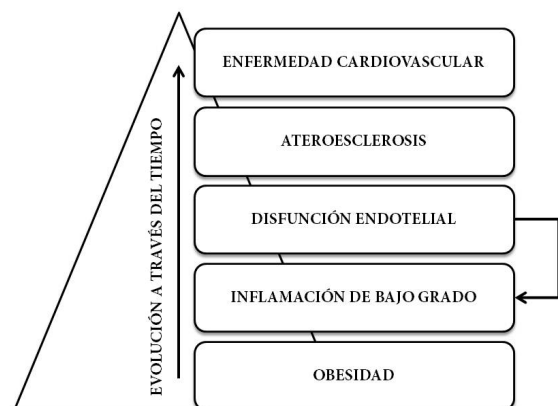
La característica más resaltante es el engrosamiento de la pared arterial debido a una acumulación de lípidos y tejido conectivo en proporción variable y la concomitante reducción en el diámetro del lumen vascular¹⁹, lesión que suele iniciarse con la formación de una estría grasa constituida principalmente por la ingestión de lípidos provenientes del espacio extracelular, los fagocitos mononucleares que poseen receptores captadores pueden eliminar lipoproteínas de la lesión en desarrollo. Algunos macrófagos lipidóforos pueden abandonar la pared arterial y en tal proceso exportar lípidos. Surge la acumulación de lípidos, y con ello la propensión a la formación de ateroma. Otro mecanismo es el transporte inverso de colesterol mediado por las HDL, quizás constituya una vía independiente para la eliminación de lípidos desde el ateroma²⁰. Se ha señalado que estas lesiones ateroscleróticas comienzan en la infancia y progresan lentamente hasta la adultez.²¹

La evaluación de todo el espectro de lípidos es el méto-

do más comúnmente utilizado para identificar a los individuos en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, así como aquellos que es probable que más se beneficien de la terapia hipolipemiente. A pesar de la reducción de colesterol LDL, es el principal objetivo de la terapia en la mayoría de guías de práctica clínica, la evidencia acumulada indica que la medición de otros lípidos o de otras lipoproteínas, podría proporcionar un valor predictivo sobre y por encima de niveles de colesterol LDL. Por ejemplo, los individuos tratados con estatinas que alcanzan bajos niveles de colesterol LDL, pero tienen altas concentraciones de cualquiera de colesterol no-HDL o apo-B100, corren el riesgo cardiovascular. Del mismo modo, los individuos con niveles bajos sea de colesterol HDL o apo-A1 también son propensos a experimentar episodios cardiovasculares, a pesar de tener normales los niveles de colesterol LDL. El riesgo cardiovascular residual, más allá de que se caracteriza por niveles de colesterol LDL solo, se ve agravada por la inactividad física y la obesidad abdominal, que son factores de riesgo cada vez más frecuente de enfermedad cardiovascular.²²

Por lo tanto la historia natural de la obesidad hacia la enfermedad cardiovascular empieza con una inflamación de bajo grado, que conlleva a una disfunción endotelial, luego procesos de aterosclerosis para finalmente culminar en una enfermedad cardiovascular.

Figura 1. Historia natural de la obesidad hacia la enfermedad cardiovascular.



Propiedades pro-aterogénicas del tejido adiposo epi-

cardico: El tejido adiposo epicárdico constituye la grasa visceral del corazón, y se ubica predominantemente en los surcos aurículoventriculares e interventriculares, no estando separada por aponeurosis o tejidos similares del miocardio y las arterias coronarias, lo cual sugiere que existen importantes interacciones entre estas estructuras. Además, el adipocito epicárdico es un órgano metabólicamente activo, debido a que secreta una amplia gama de adipocitoquinas que influyen en la morfofisiología del corazón, y que en condiciones patológicas como en la diabetes y la obesidad, podrían favorecer la aparición de procesos ateroscleróticos, revistiendo por tanto, a este pequeño depósito de grasa de un enorme interés clínico y científico en la actualidad⁴².

Hipertensión arterial: La hipertensión se define como una presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor, o una presión arterial diastólica de 90 mmHg o superior^{23,24}. La clasificación prehipertensión (presión arterial sistólica 120-139 mmHg y presión arterial diastólica 80-89 mmHg), introducida en 2003 por Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure, reconoce esta relación y señala la necesidad de incrementar la educación para la salud por los profesionales de la sanitarios y la población para reducir los niveles de presión arterial y prevenir el desarrollo de HTA en la población general.²⁴

Sin embargo, aumenta la morbilidad entre las personas cuya presión arterial está por encima de 115/75 mmHg²³. La presión arterial alta se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y el deterioro cognitivo²⁴. La presión arterial sistólica por encima de 115 mm Hg es el determinante más importante del riesgo de muerte en el mundo, siendo responsable de 7,6 millones de muertes cardiovasculares al año²³.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente, consistente y poderoso para las enfermedades cardiovasculares y renales. Se le considera además, un precursor importante de enfermedad aterosclerótica, vale decir, de accidentes cerebro-vasculares, infarto de miocardio y muerte súbita no traumática²¹.

La obesidad está fuertemente asociada con hipertensión y enfermedad cardiovascular. Han sido identificadas varias anomalías centrales y periféricas que puedan expli-

car el desarrollo o mantenimiento de la presión arterial alta en la obesidad²⁵. Estos incluyen la activación del sistema nervioso simpático y el aumento del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁶. La obesidad también se asocia con disfunción endotelial y alteraciones funcionales renales que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la hipertensión. El continuo descubrimiento de los mecanismos de regulación del apetito y el metabolismo es probable que conduzca a nuevas terapias para la obesidad inducida por la hipertensión²⁵.

La obesidad por sí misma puede tener efectos estructurales sobre los riñones que pueden perpetuar la hipertensión, lo que lleva a un aumento en la incidencia de la enfermedad renal en etapa terminal que resulta aún más en la hipertensión. La pérdida de peso es la piedra angular en el manejo del síndrome obesidad –hipertensión. Que se puede lograr con una dieta adecuada^{23,24,27}, ejercicio, medicamentos, y una combinación de estas medidas. Los medicamentos Anti-obesidad que actualmente en fase clínica ensayos pueden jugar un papel prometedor en el tratamiento de la obesidad y también puede producir disminución de la presión arterial. Antihipertensivos se consideran componentes importantes en el enfoque holístico a la gestión de este complejo problema.^{24,27}

La leptina: Es una hormona importante en la inducción de la saciedad. La resistencia a la leptina en seres humanos obesos se evidencia por el aumento de la concentración sérica de leptina⁷ y está correlacionado con riesgo cardiovascular y síndrome metabólico²⁸. La leptina tiene múltiples acciones, entre ellas posibles efectos en el aumento de la actividad simpática, que potencia la trombosis y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La leptina es una citocina y, por lo tanto, también se la ha implicado en el proceso inflamatorio. La pérdida de peso voluntaria, particularmente la disminución del tejido adiposo, resulta en una disminución de la leptina circulante⁷. La ausencia de leptina se asocia con una obesidad importante¹¹. Una mejor comprensión de la señalización de la leptina en el hipotálamo y los mecanismos de resistencia a la misma debería facilitar los enfoques terapéuticos para revertir el fenómeno de la resistencia a la leptina selectiva²⁵.

La adiponectina: Es una proteína de 244 aminoácidos expresada predominantemente por el adipocito maduro y que presenta múltiples funciones, entre ellas: suprime la expresión de moléculas de adhesión vascular de

los receptores scavenger, reduce la expresión del TNF- α y sus efectos inflamatorios a nivel del endotelio, atenúa los efectos de los factores de crecimiento sobre las células musculares lisas y aumenta la producción de óxido nítrico, por tanto se ha propuesto que suprime los procesos ateroscleróticos²⁹, presenta una correlación negativa con los valores de la PCR, además contribuye a aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, por lo cual puede ser considerada un predictor in vivo de la sensibilidad a esta hormona.^{11,29,41} Un meta-análisis reciente que incluyó 13 estudios prospectivos con un total de 14598 participantes y 2623 casos de diabetes tipo 2, evidenció que altos niveles de adiponectina están asociados con bajo riesgo de diabetes tipo 2 en diversas poblaciones³⁰. Un estudio reciente demostró que en ratones obesos la inducción de la hemo oxigenasa-1 (HO-1), enzima encargada de catalizar la degradación del hemo, un pro-oxidante potencialmente nocivo, en productos como biliverdina y monóxido de carbono, con una concomitante liberación de hierro. Cuando ésta es estimulada con protoporfirina de cobalto (CoPP), produce un incremento de los niveles de adiponectina en el adipocito de los animales obesos y además disminuye las citoquinas inflamatorias.³¹

Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2: La resistencia a la insulina afecta la tolerancia a la glucosa (glicemia en ayuno mayor a 100 mg/dl) y conlleva al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2⁵, condición que por sí misma puede iniciar o acelerar el proceso aterogénico por varios mecanismos adicionales, como la hiperglucemia.⁷ De tal modo que la diabetes está en el grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por la hiperglicemia, resultado por defectos en la secreción de la insulina, de la acción de esta en los tejidos (resistencia a la insulina) o ambos. La hiperglicemia crónica de la diabetes a largo tiempo está asociada con daño, disfunción y falla de diferentes órganos especialmente ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos.^{32,33}

La asociación de obesidad con diabetes tipo 2 ha sido reconocida desde hace décadas, y la base principal de este enlace es la capacidad de la obesidad para generar resistencia a la insulina³⁴. En sujetos obesos, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, en concreto de TNF- α , IL-6 y resistina, que hacen que dicho tejido se vuelva resistente a la acción de la insulina. De todas estas sustancias, una de las más importantes es el TNF- α , que se cree que produce resistencia a la insulina al inducir un defecto en la capacidad de fosforilación de

residuos de tirosina en el primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1), necesaria para la progresión de la señal intracelular de la hormona, y al disminuir la expresión génica de los transportadores de glucosa insulino sensibles GLUT-4³⁵.

Por otra parte, debido a la acción del TNF- α , de la IL-6, la propia expansión del tejido adiposo y a la aparición de resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se estimula la lipasa sensible a hormonas (LSH) y se favorece la lipólisis de los triglicéridos almacenados en dicho tejido, lo que aumenta la liberación de AGL a partir del adipocito (sobre todo por el tejido adiposo visceral). Los AGL se encuentran fuertemente relacionados (como causa y consecuencia) con resistencia a insulina y Diabetes Mellitus tipo 2.³⁵

En una primera etapa, el paciente obeso tiene problemas de resistencia insulínica en el tejido adiposo, pero no en el sistema muscular, en el hígado o en el corazón. En una segunda etapa, los AGL se depositan en esos órganos, sensibles a la acción de la insulina, y producen lipotoxicidad. La lipotoxicidad produce diferentes efectos en los mismos: induce resistencia a la insulina en el músculo y el hígado al interferir con el transportador de glucosa y la captación de la misma, lo que obstruye el metabolismo de la glucosa y, en última instancia, impide la secreción de insulina por las células β pancreáticas.³⁵

El mecanismo por el que se produce la disminución de la captación de glucosa por el músculo es el siguiente: cuando el músculo esquelético recibe un exceso de lípidos desde la circulación (altos niveles de AGL o triglicéridos plasmáticos) se produce un incremento en las concentraciones musculares de acil-CoA de cadena larga que pueden alterar el efecto de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, posiblemente vía su conversión en diacilglicerol (DAG). El DAG activaría isoformas de las proteínas quinasa C (PKCs), dando como resultado una alteración en la fosforilación del IRS-1 y de la actividad PI3 quinasa, lo cual afectaría el transporte de la glucosa a través del mecanismo de translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular y la fosforilación de enzimas tales como glucógeno sintetasa.³⁶

Por lo tanto, en el paciente obeso primero aparece resistencia a la acción de la insulina en el tejido adiposo y luego en el resto de tejidos, por lo que se produce un cuadro de intolerancia a la glucosa. Para intentar normalizar la

glucemia, el páncreas segrega más insulina las personas obesas son hiperinsulinémicas, sin embargo no consigue su normalización y sigue habiendo intolerancia a la glucosa, que puede derivar a largo plazo en diabetes tipo 2 si se produce disfunción de las células β del páncreas, por su hiperactividad para intentar mantener normales los niveles de glucosa y por el efecto lipotóxico de los AGL, que conduce a la acumulación de cadenas largas de acil-CoA en las células beta y a la muerte de las mismas por apoptosis.³⁵

Todos estos mecanismos fisiopatológicos de resistencia a la insulina conllevan a la aparición inexorable de la diabetes tipo 2. Actualmente en el mundo hay más de 220 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencias del exceso de azúcar en la sangre. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. La OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030. La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco pueden prevenir la diabetes de tipo 2 o retrasar su aparición³³.

Síndrome metabólico: En los últimos tiempos se ha considerado la obesidad como parte importante para el diagnóstico de este síndrome y, es definido como una entidad clínica semiológica resultante de la asociación de desórdenes metabólicos, funcionales y estructurales, unidos por un nexo fisiopatológico, que conllevan al hiperinsulinismo, gluointolerancia, dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia y disfunción endotelial.^{29,37,38} Los individuos con el síndrome metabólico típicamente tienen sobrepeso u obesidad con un cuerpo en “forma de manzana”, característico de una gran circunferencia abdominal³⁷. Constituye así un conjunto de factores de riesgo interrelacionado para desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.³⁸ El enfoque fundamental es la reducción de peso y aumentar la actividad física, sin embargo, el tratamiento farmacológico podría ser apropiado para la diabetes y la reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular.^{39,40}

El objetivo del tratamiento de la obesidad es revertir el balance energético positivo, y mejoramiento de las comorbilidades asociadas, mediante la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético.

Pero estas no son herramientas que garantizan el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo sin efecto rebote.⁴³ Cuando el ejercicio y la dieta son aplicados por largo tiempo con resultados sub-óptimos, y el paciente tiene alto riesgo cardiometabólico se recurre al tratamiento farmacológico. En la actualidad sólo sibutramina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina) y orlistat (inhibidor de la absorción de grasas en el intestino) se vislumbran como las únicas drogas cuya seguridad y eficacia demostrada permiten su aplicación clínica a largo plazo (2 años).⁴³ Otro fármaco que ha mostrado buenos resultados es el Rimonabant (inhibidor del receptor cannabinoide-1), este provoca reducción de peso, aumenta HDLc, disminuye los triglicéridos, disminuye los niveles de HbA_{1c}, mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la concentración de adiponectina, es decir, tiene efectos benéficos en el tratamiento del síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiometabólico. Sin embargo los efectos adversos como desórdenes psiquiátricos han limitado su uso⁴⁴

Correspondencia:

Nafxiel Jesús, Brito-Núñez

Calle la florida, transversal N° 3, sin número, Barrancas del Orinoco, Estado Monagas-Venezuela.

Correo-e: nafxiel_89@hotmail.com

Recibido: 17-03-2012

Aprobado: 20-07-2012

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flier, J.S., Maratos-Flier, E. Biología de la obesidad. In: Fauci, AS., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jamerson, J.L., Loscalzo, J. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. Edit. Mc Gaw Hill Interamericana. México, DF. 17ª ed. Vol. I. 2009. Cap. 74:462-468.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso, Nota descriptiva N°311, Marzo de 2011. [en línea] Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>. [citado 26 de mayo de 2011].
3. Aronne, L.J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002;10:105S-115S.
4. Aschner, P., Buendía, R., Brajkovich, I., Gonzalez, A., Figueredo, R., Juárez X.E. Et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Pract.* 2011;(93):243-247.
5. Haffner, S.M. Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do we have all the answers?. *Am J Med.* 2007;120(9A):S10-S17.
6. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303(3):235-241.
7. López-Jiménez F. y Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):140-149.
8. Mc Williams R.R., Petersen G.M. Overweight, Obesity, and Pancreatic

- Cancer. Beyond Risk Alone. *JAMA*. 2009;301(24):2592-2593.
9. Calle E.E., Rodríguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
 10. Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N., Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., Et al. The Metabolic Syndrome as a Predictor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722-728.
 11. Luengo Fernández E. Ordóñez Rubio B. Bergua Martínez C. Obesidad, Dislipidemia y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5:21D-29D.
 12. Gil-Hernández, A., Aguilera-García, C.M., Gil-Campos, M. Genética de la Obesidad Humana. *Nutr Clin Med*. 2007;1(3):163-173.
 13. Rodríguez-Scull, L.E. Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. *Rev. Cubana Endocrinol*. 2003;14(2). [en línea]. Disponible: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end06203.htm. [citado 2 de diciembre de 2011].
 14. Organización Mundial de la Salud. 2011. Nota Informativa. [En línea] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>. [2 diciembre de 2011].
 15. Stienstra, R., Duval, C., Müller, M., Kersten, S. PPARs, Obesity, and Inflammation. *PPAR Research*. Volume 2007, Article ID 95974, 10 pag. doi:10.1155/2007/95974. [on line] available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1783744/pdf/PPAR2007-95974.pdf>. [Cited December 2, 2011].
 16. Cachofeiro, V., Miana, M., Martín-Fernández, B., Heras, N., Lahera, V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes*. 2006;4(4):195-204.
 17. Agouni, A., Lagrue-Lak-Hal, A.H., Ducluzeau, P.H., Mostefai, H.A., Draunet-Busson, C., Leftheriotis, G. Et al. Endothelial Dysfunction Caused by Circulating Microparticles from Patients with Metabolic Syndrome. *Am J Pathol*. 2008;173(4):1210-1219.
 18. Grundy, S.M. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors: How Can We Improve Outcomes in the High-Risk Patient?. *Am j Med*. 2007;120(9A):S3-S9.
 19. Rodríguez G., Mago N., Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. *Invest Clin*. 2009;50(1):109-129.
 20. Libby P. Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis. In: Fauci, AS., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jammerson, J.L., Loscalzo, J. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. Edit. Mc Gaw Hill Interamericana. México, DF. 17ª ed. Vol. II. 2009;Cap. 235:1501-1509.
 21. Sandoval, R., Vásquez, L.R., Rodríguez de Salazar, M., Torres, M., Paredes, R., Vásquez de Ricciardi, L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en escolares y adolescentes en Valera Estado Trujillo. Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(3):243-249. [En línea] Disponible: <http://www.scielo.org.ve/pdf/gmc/v117n3/art09.pdf>. [citado 2 de diciembre, 2011].
 22. Arsenault, B.J., Boekholdt, S.M., Kastelein, J.J. P. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. [Online series] 2011;8:197-206. Available: http://www.nature.com/nrcardio/journal/v8/n4/pdf/nrcardio.2010.223.pdf?WT.ec_id=NRCARDIO-201104. [cited November 28, 2011].
 23. Sacks, F.M., Campos, H. Dietary Therapy in Hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:2102-12.
 24. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L. Et al. Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
 25. Rahmouni, K., Correia, M.L.G., Haynes, W.G., Mark, A.L. Obesity -Associated Hypertension New Insights Into Mechanisms. *Hypertension*. 2005;45:9-14.
 26. Lima, M.M., Nuccio, J.C., Villalobos, M., Torres, C., Balladares, N. Sistema Renina Angiotensina y Riesgo Cardio-Metabólico. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010;8(1):3-10.
 27. Aneja, A., El-Atat, F., McFarlane, S.I., Sowers, J.R. Hypertension and Obesity. *Recent Progress in Hormone Research*. 2004;59:169-205. [on line] Available: <http://rphr.endojournals.org/cgi/content/short/59/1/169>. [Cited December 2, 2011].
 28. Li, W.C., Hsiao, K.Y., Chen, I.C., Chang, Y.C., Wang, S.H., Wu, K.H. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:36. [On line] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098150/pdf/1475-2840-10-36.pdf?tool=pmcentrez>. [Cited November 13, 2011].
 29. Lima M., López G., Marín A., Rosa F. Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA. *Med Interna (Caracas)*. 2007;23(2):117-123.
 30. Li, S., Shin, H.J., Ding, E.L., van Dam, R.M. Adiponectin Levels and risk of Type 2 Diabetes a systematic review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-188.
 31. Burgess, A., Li, M., Vanella, L., Kim, D.H., Rezzani, R., Rodella, L., Et al. Adipocyte Heme Oxygenase-1 Induction Attenuates Metabolic Syndrome in Both Male and Female Obese Mice. *Hypertension*. 2010;56:1124-1130.
 32. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(1):S62-S69.
 33. Organización Mundial de La Salud (OMS). Diabetes, nota descriptiva N°312, enero de 2011. [en línea] disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>. [citado el 26 de mayo de 2011].
 34. Kahn, B.B., Flier, J.S. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-481. [on line] available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC380258/pdf/JCI0010842.pdf>. [Cited December 2, 2011].
 35. Rodríguez-Rodríguez, E., Perea, J. M., López-Sobaler, A. M., Ortega, R. M. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp*. 2009;24:415-421. [en línea] Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v24n4/revision1.pdf>. [citado 2 de diciembre de 2011].
 36. Timmers S, Schrauwen P, de Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94 (2):242-251.
 37. Grundy SM. 2007. Managing Cardiometabolic risk: Will new approaches improve success?. *Am J Med*. 120 (9A):S1-S2.
 38. Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
 39. Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. [online series] 2005;365(9468):1415-1428. Available: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66378-7/fulltext?_eventId=logout](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66378-7/fulltext?_eventId=logout) [Cited October 20, 2011].
 40. Cornier, M.A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Et al. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):777-822.
 41. Li R., Lau, W.B., Ma, X.L. Adiponectin resistance and vascular dysfunction in the hyperlipidemic state. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31:1258-1266.
 42. Lima, M.M. Propiedades Pro-aterogénicas del Tejido Adiposo Epicárdico. *Atherosclerosis today*. 2011;1(1):15-17.
 43. Valdelamar, L., Rodríguez, L., Bermúdez, V., Leal, E., Bermúdez, F., Cabrera, M. Et al. Tratamiento farmacológico de la obesidad: presente, pasado y futuro. *AVFT*. 2007;26(1):10-20.
 44. Jensen, M. What is the potential role of Cannabinoid-1 Receptor Blockade in Glucose and Lipid Management?. *Am J Med*. 2007;120(9A):S25-S32.