

Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico

Criterios OMS	Criterios EGIR	Criterios ATP III	CRITERIOS IDF
<p>Intolerancia a la Glucosa Ó Diabetes Mellitus tipo 2 ó Resistencia a la Insulina</p> <p><u>+ dos o mas</u></p> <p>TA > 140/90</p> <p>Dislipemia HDL < 35 mg/dl varones < 39 mg/dl mujeres</p> <p>Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl</p> <p>Obesidad Central o Visceral IMC > 30 Cociente cintura/cadera > 0,9 varones > 0,85 mujeres</p> <p>Microalbuminuria</p>	<p>Resistencia a la Insulina o Hiperinsulinemia</p> <p><u>+ dos o mas</u></p> <p>TA > 140/90</p> <p>Hiperglucemia > 110 mg/dl No en rango Diabético</p> <p>Dislipemia HDL < 40 mg/dl Hipertrigliceridemia > 180 mg/dl</p> <p>Obesidad central IMC > 30 Kg/ m² Cintura/Cadera > 94 cm en varón > 80 cm en mujeres</p>	<p><u>Tres o mas de</u></p> <p>TA > 130 / 85</p> <p>Glucosa basal > 110 mg/dl</p> <p>Dislipemia HDL < 40 mg/dl varon < 50 mg/dl mujer</p> <p>Hiper TG > 150 mg/dl</p> <p>Obesidad abdominal > 102 cm en varón > 88 cm en mujer</p>	<p>Gran perímetro de cintura + dos</p> <p>T.A. ≥ 130 / ≥ 85</p> <p>Glucemia basal (≥100 mg/dL), o diabetes</p> <p>HDL Colesterol ‡ Hombres < 40 mg/dL Mujeres < 50 mg/dL)</p> <p>Trigliceridos ≥ 150mg/dL</p>

Definiciones de Síndrome Metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	EGIR	IDF
Triglicéridos elevados	+	+	+	+
Bajo C-HDL	+	+	+	+
HTA	+	+	+	+
Resistencia a la Insulina		+	+	
Glucosa elevada en ayunas	+		+	+
Sobrecarga a Glucosa a 2 h > 140 mg/dl			+	
AIA Perimetro Cintura (PC)	+			+
Elevado IMC		+	+	
Microalbuminuria		+		
Fact.Riesgo para Diagnóstico	> 3	RI + 2	RI + 2	PC+ 2

Obesidad Abdominal: requerimiento para el diagnóstico del Síndrome Metabólico

IDF criterios de Síndrome Metabólico

Gran perímetro de cintura

Más de 2

↑ Triglicéridos (≥ 1.7 mmol/L [150 mg/dL])[‡]

↓ HDL Colesterol[‡]

- Hombres < 1.0 mmol/L (40 mg/dL)
- Mujeres < 1.3 mmol/L (50 mg/dL)

↑ Tensión Arter. $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg[‡]

↑ Glucemia basal (≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL]), o diabetes

Definiciones de Síndrome Metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	EGIR	IDF
Triglicéridos elevados	+	+	+	+
Bajo C-HDL	+	+	+	+
HTA	+	+	+	+
Resistencia a la Insulina		+	+	
Glucosa elevada en ayunas	+		+	+
Sobrecarga a Glucosa a 2 h > 140 mg/dl			+	
AIA Perimetro Cintura (PC)	+			+
Elevado IMC		+	+	
Microalbuminuria		+		
Fact.Riesgo para Diagnóstico	> 3	RI + 2	RI + 2	PC+ 2

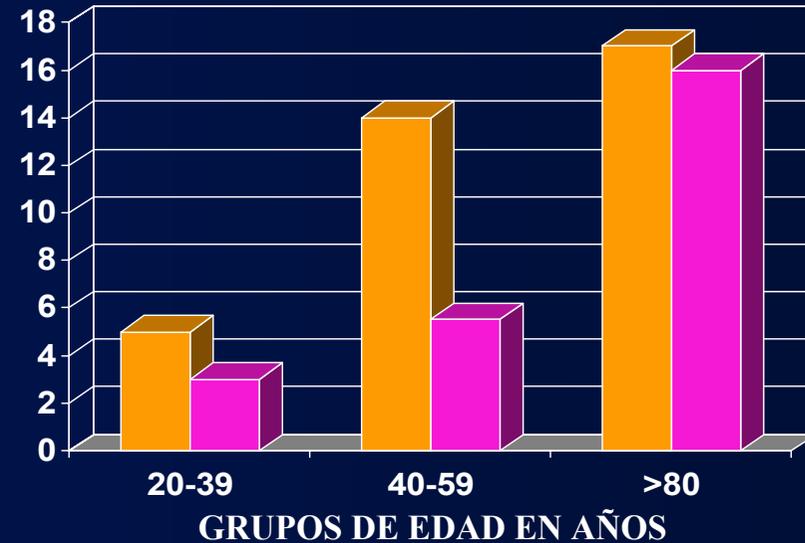
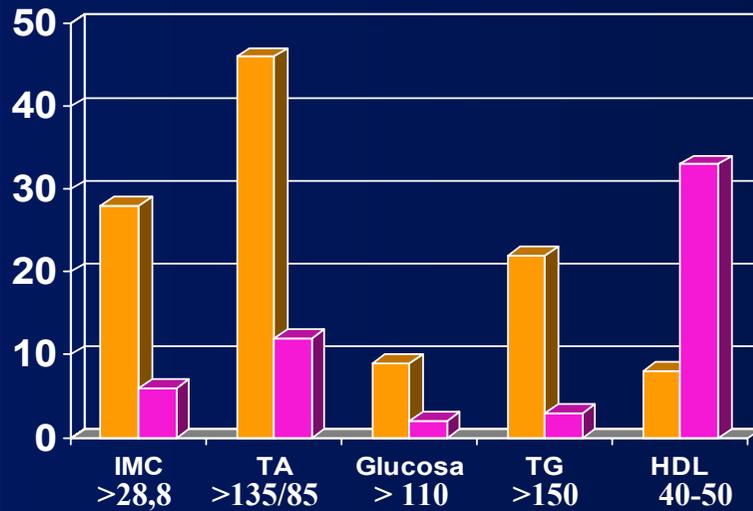
PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Estudio MESYAS (Metabolic Syndrome in Active Subjets)

Primeros resultados sobre 7256 trabajadores

Intervalo de Confianza 95%

Prevalencia global 10,2%



Mayo 2005: 19000 incluidos

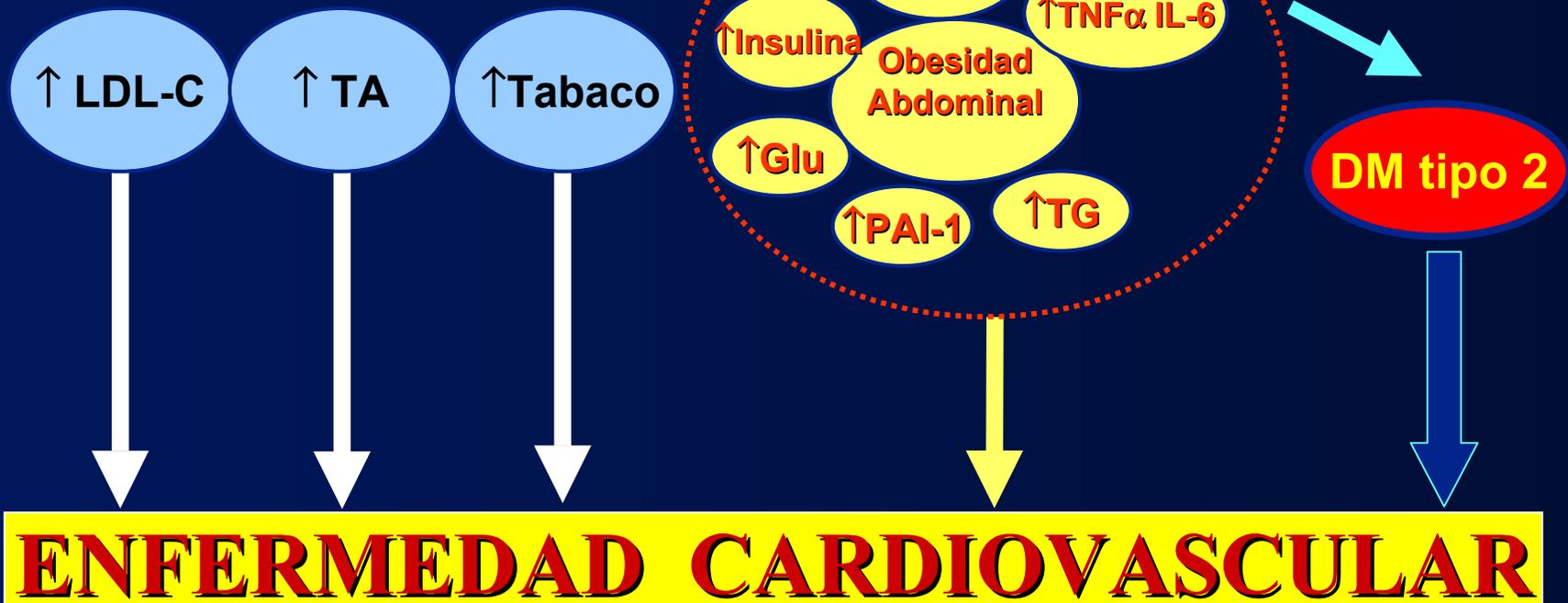
Prevalencia global 12% (16% varones y 8% mujeres)

Hacia donde dirigir nuestras necesidades clínicas en las próximas décadas

Factores de Riesgo CV clásicos

Nuevos Factores de Riesgo

Síndrome Metabólico



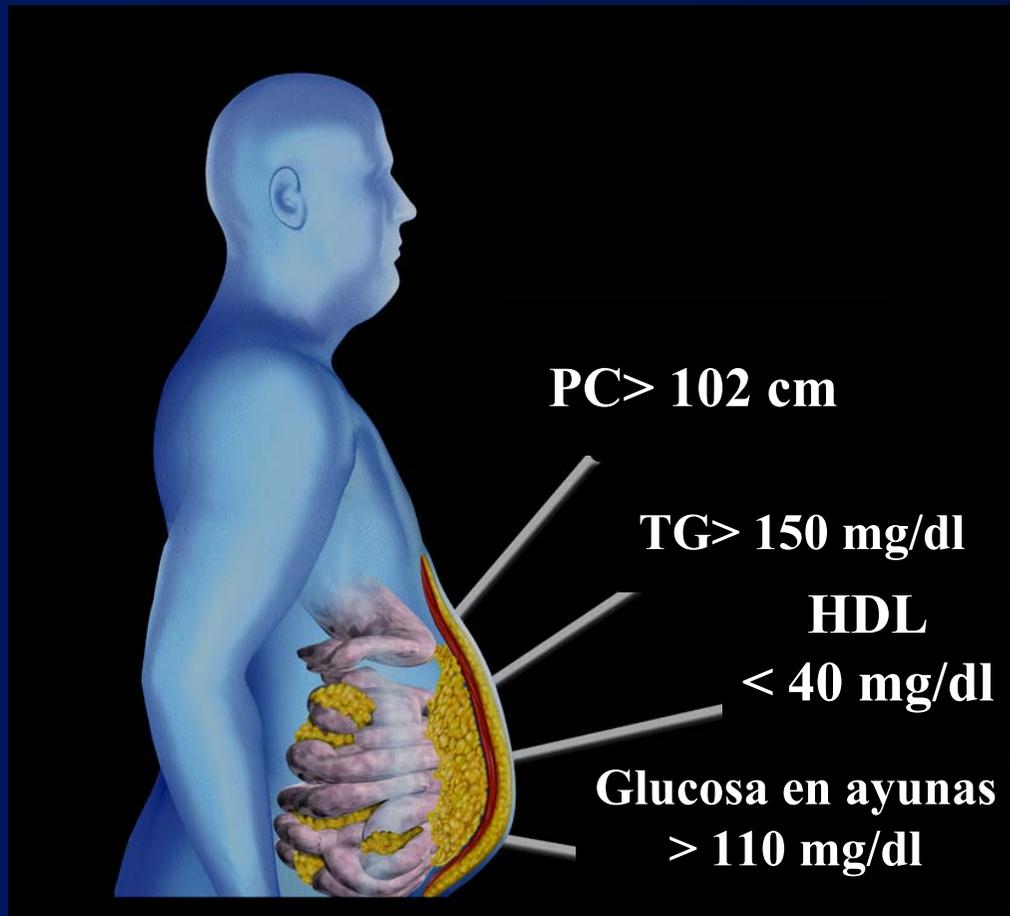


Adiposidad Intraabdominal

**Un componente clave del
Riesgo Cardiometabólico**

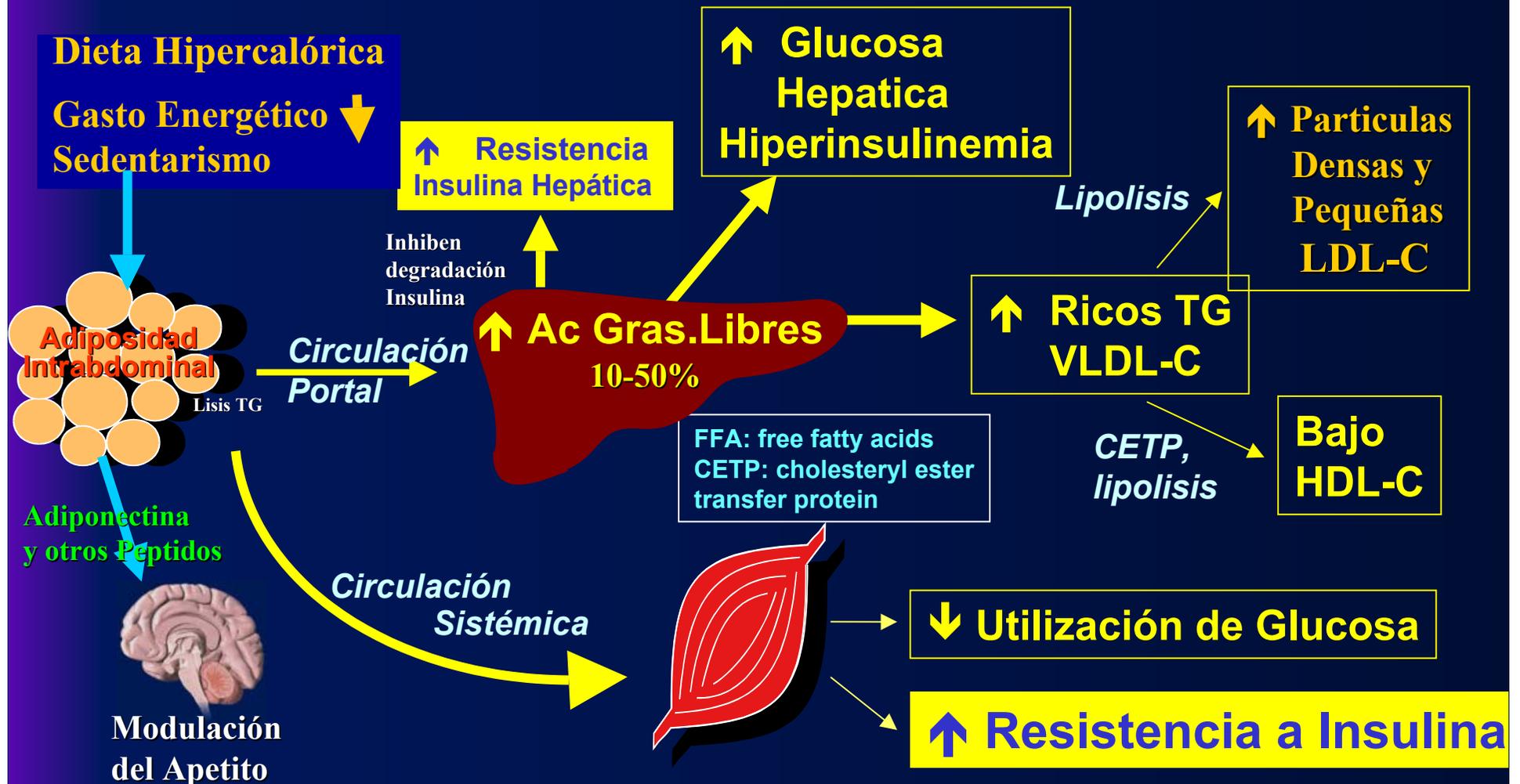
Obesidad Abdominal y Riesgo CV

Factores de Riesgo CV en paciente con Obesidad Abdominal



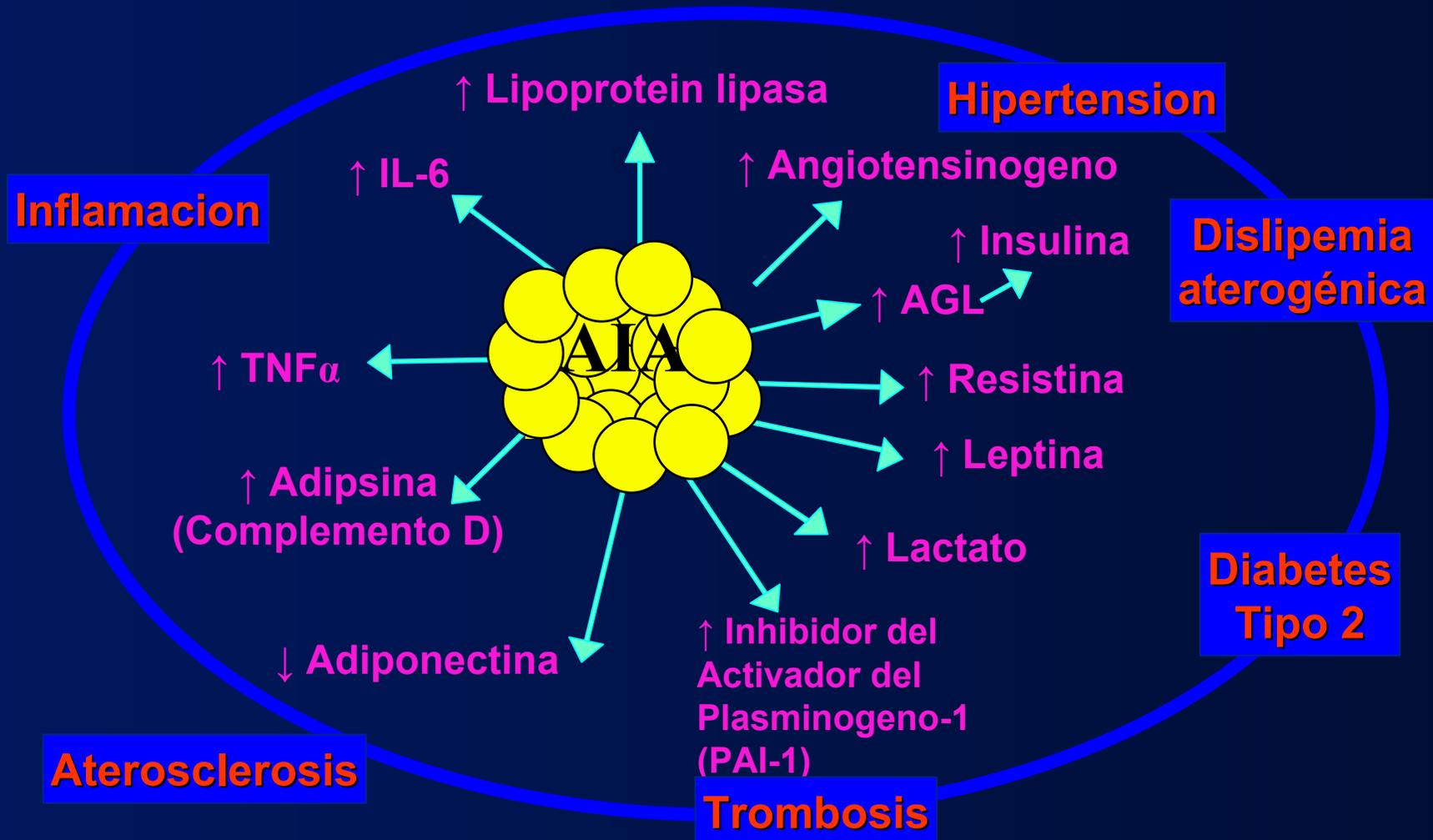
Pacientes con Obesidad Abdominal (Perimetro de cintura ancho) a menudo presentan uno (86%) o mas factores de riesgo CV (24%)

Papel de la Adiposidad Intra Abdominal y de los Acidos Grasos Libres en la Resistencia a la Insulina



Lam TK, Carpentier A, Lewis GF et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:E863-73.
Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2601-7.
Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365:1415-28.

Efectos Cardiometabólicos adversos de los productos generados por los Adipocitos

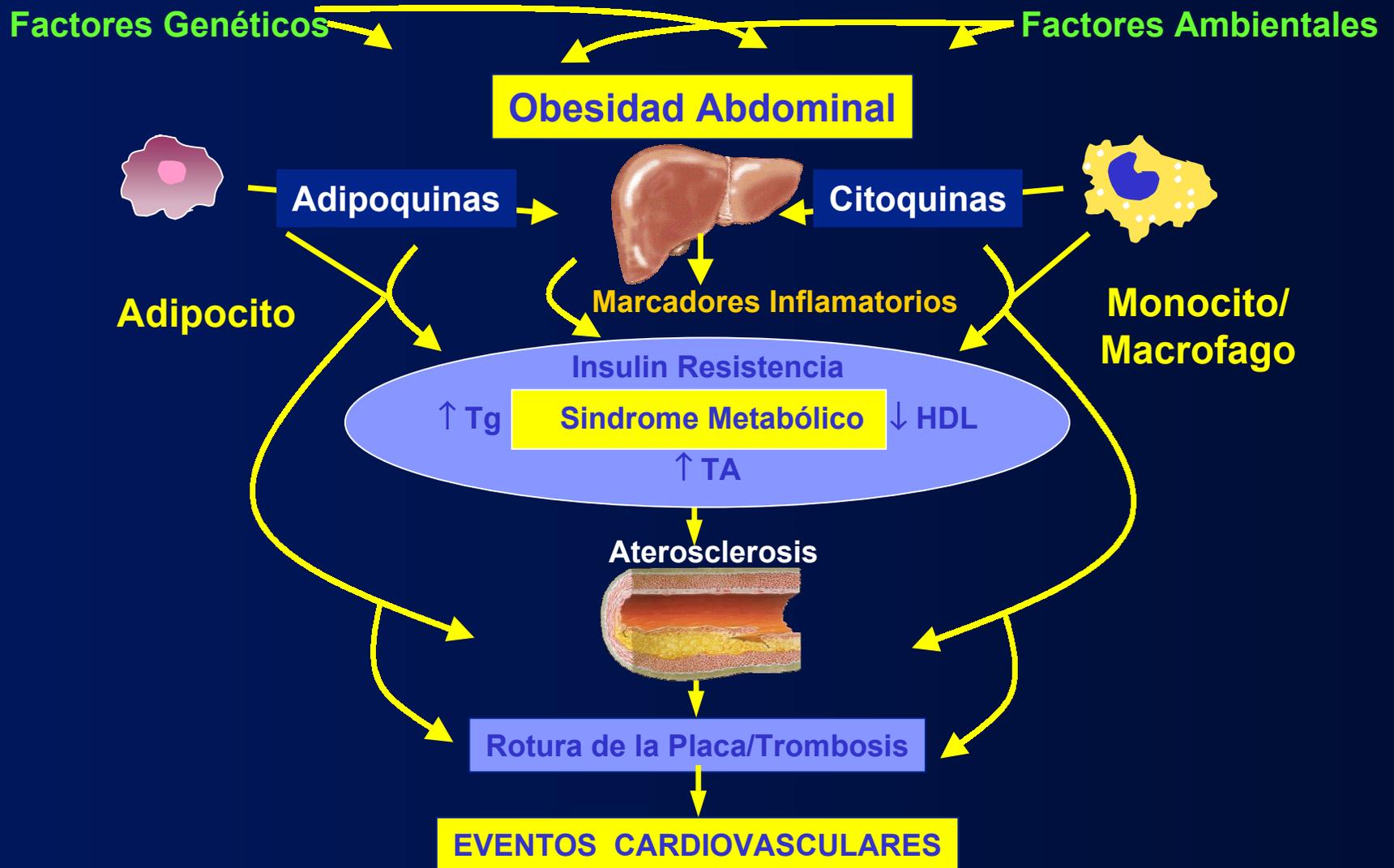


Propiedades de las Adipoquinas

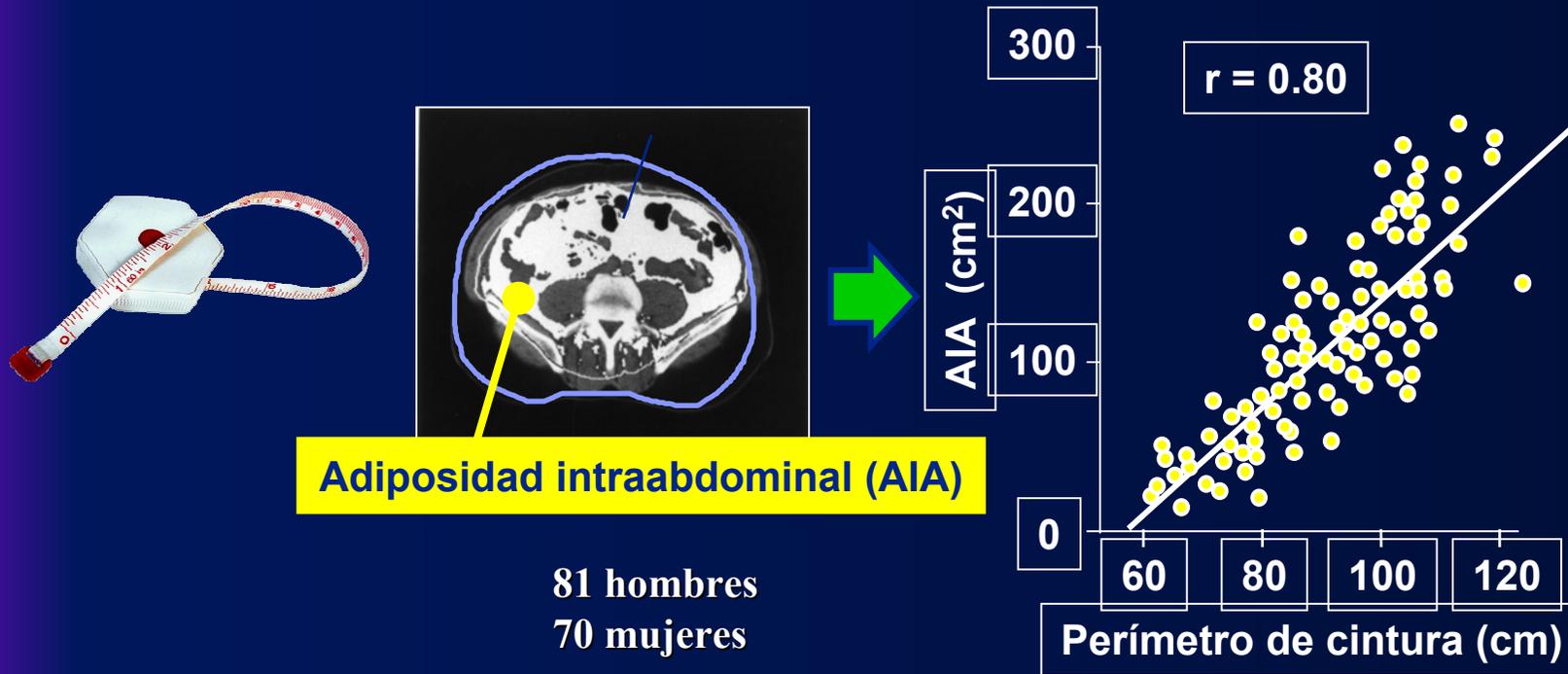
<p>Adiponectina</p> <p>↓ En AIA</p>	<p>Anti-aterogénica/antidiabética:</p> <p>↓ células espumosas ↓ Remodelado Vascular ↑ sensibilidad a la Insulina ↓ Gasto de Glucosa Hepática → Hiperglicemia</p>
<p>IL-6</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénica/pro-diabética</p> <p>↑ Inflamación vascular ↓ Señal a la Insulina → Resistencia Insul</p>
<p>TNFα</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénico/pro-diabético:</p> <p>↓ Sensibilidad a la Insulina en Adipocitos (paracrina)</p>
<p>PAI-1</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénico</p> <p>↑ Riesgo aterotrombótico</p>

AIA: Adiposidad intra abdominal

Fisiopatología del Síndrome Metabólico hacia la Enfermedad Cardiovascular arterioesclerosa



La adiposidad intraabdominal se correlaciona con el perímetro de cintura



La forma más sencilla para evaluar la AIA, es medir el perímetro de cintura. Existe una fuerte correlación entre la medición del perímetro de cintura y la medición de la AIA mediante TAC o resonancia magnética, considerados el “gold standard”.

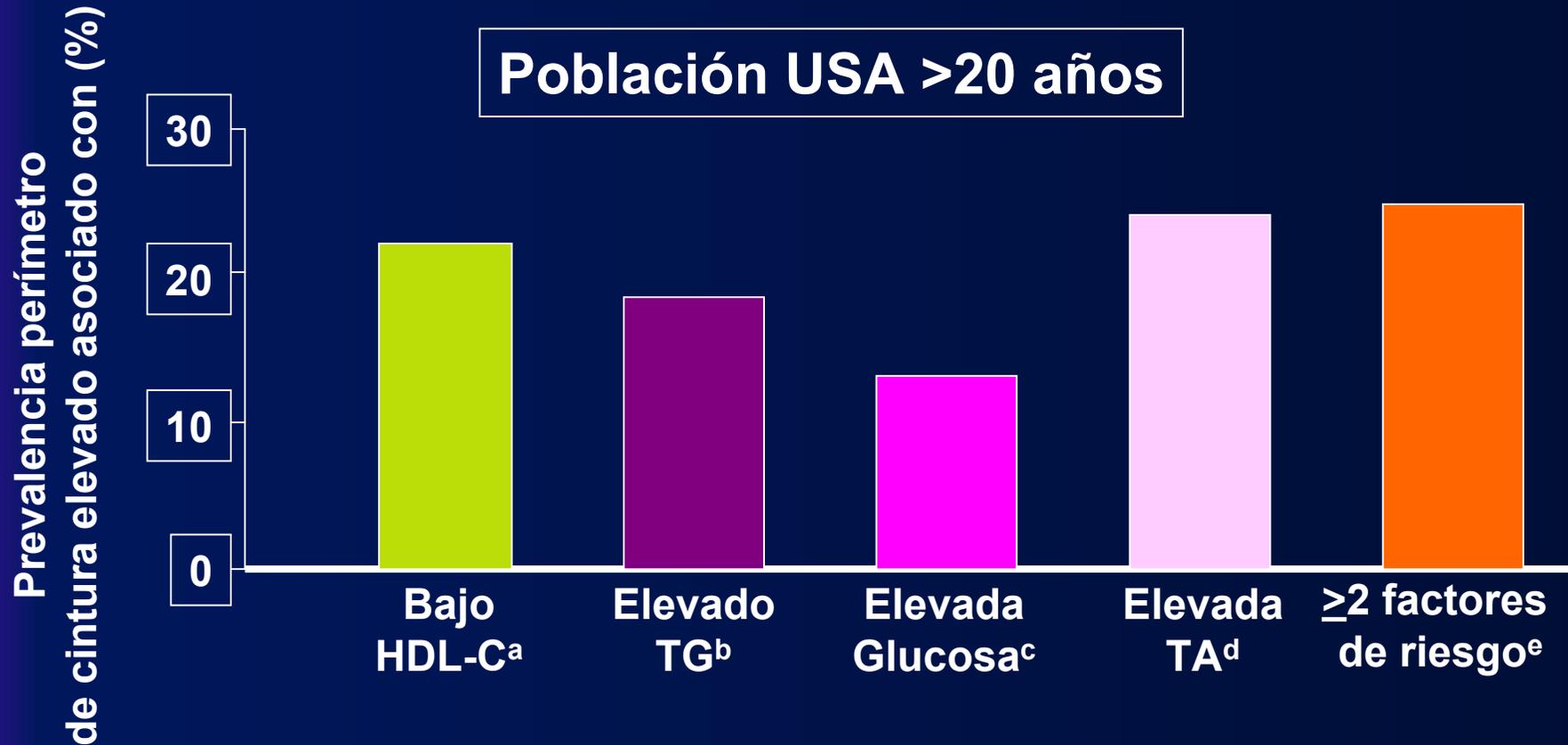
La Obesidad abdominal se ha elevado hasta alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo

	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
EEUU ^a	36.9	55.1	46.0
España ^b	30.5	37.8	34.7
Italia ^c	24.0	37.0	31.5
Reino Unido ^d	29.0	26.0	27.5
Francia ^e	—	—	26.3
Holanda ^f	14.8	21.1	18.2
Alemania ^g	20.0	20.5	20.3

Perimetro de cintura: ≥ 102 cm (≥ 40 in) en hombres or ≥ 88 cm (≥ 35 in) en mujeres excepto en Alemania (>103 cm [41 in] and >92 cm [36 in], respectivamente)

Alvarez Leon EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)* 2003;120:172-4.
 Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:154-8.
 Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004;5(suppl.3):49-92.
 Visser TLS, Seidell JC. Time trends (1993-1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int J Obes* 2004;28:1309-16.
 Ruston D, Hoare J, Henderson L, Gregory J. The National Diet & Nutrition Survey: adults aged 19 to 64 years. Office of National Statistics (UK), 2004, National Diet and Nutrition Survey, vol. 4.
 Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003;11:1223-31.
 Liese AD, Döring A, Hense HW, Keil U. Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg, Germany. *Eur J Nutr* 2001;40: 282-8.

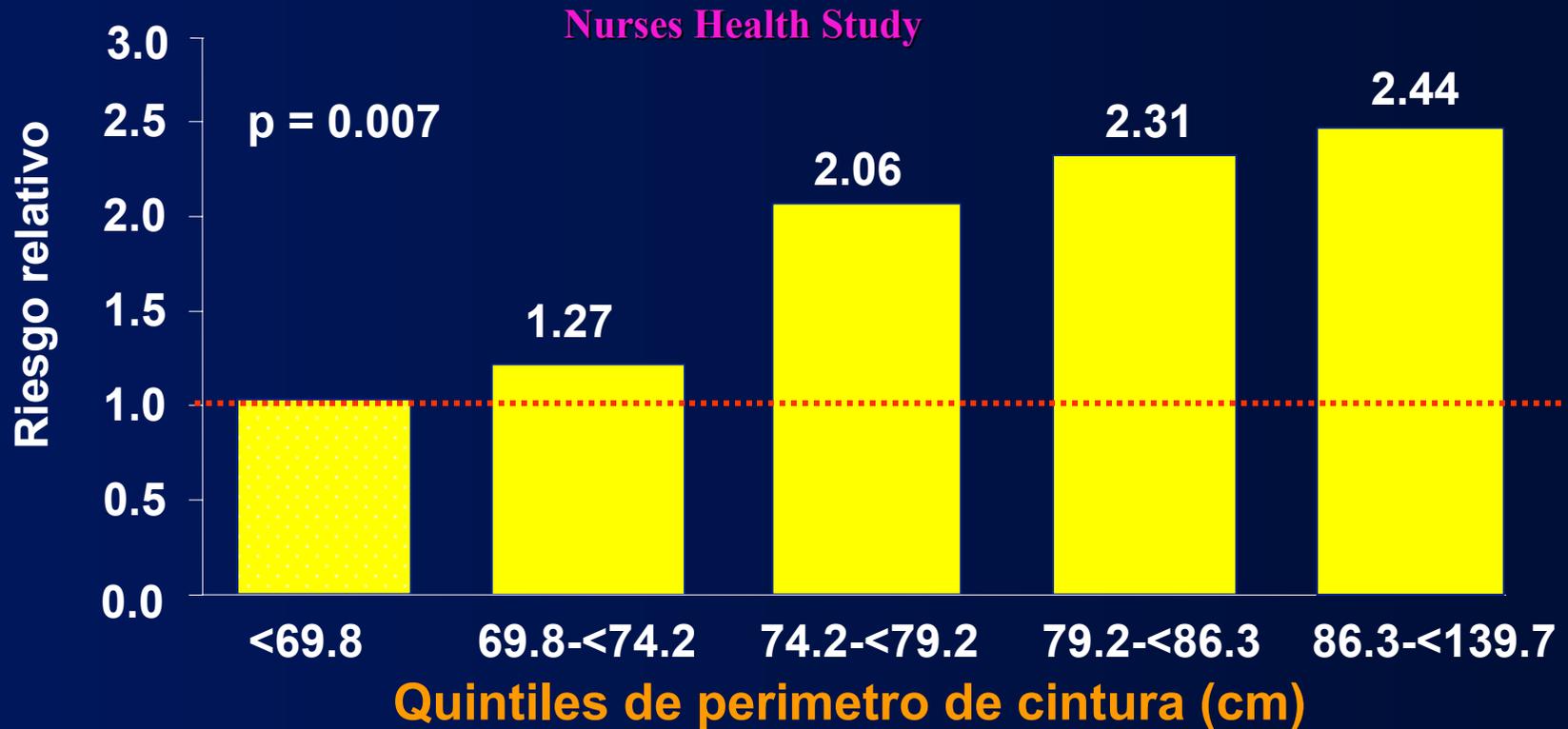
La obesidad abdominal esta asociada a múltiples factores de riesgo cardiovascular



^a<40 mg/dL (hombres) o <50 mg/dL (mujeres); ^b>150 mg/dL; ^c>110 mg/dL; ^d>130/85 mmHg; ^eNCEP/ATP III síndrome metabólico

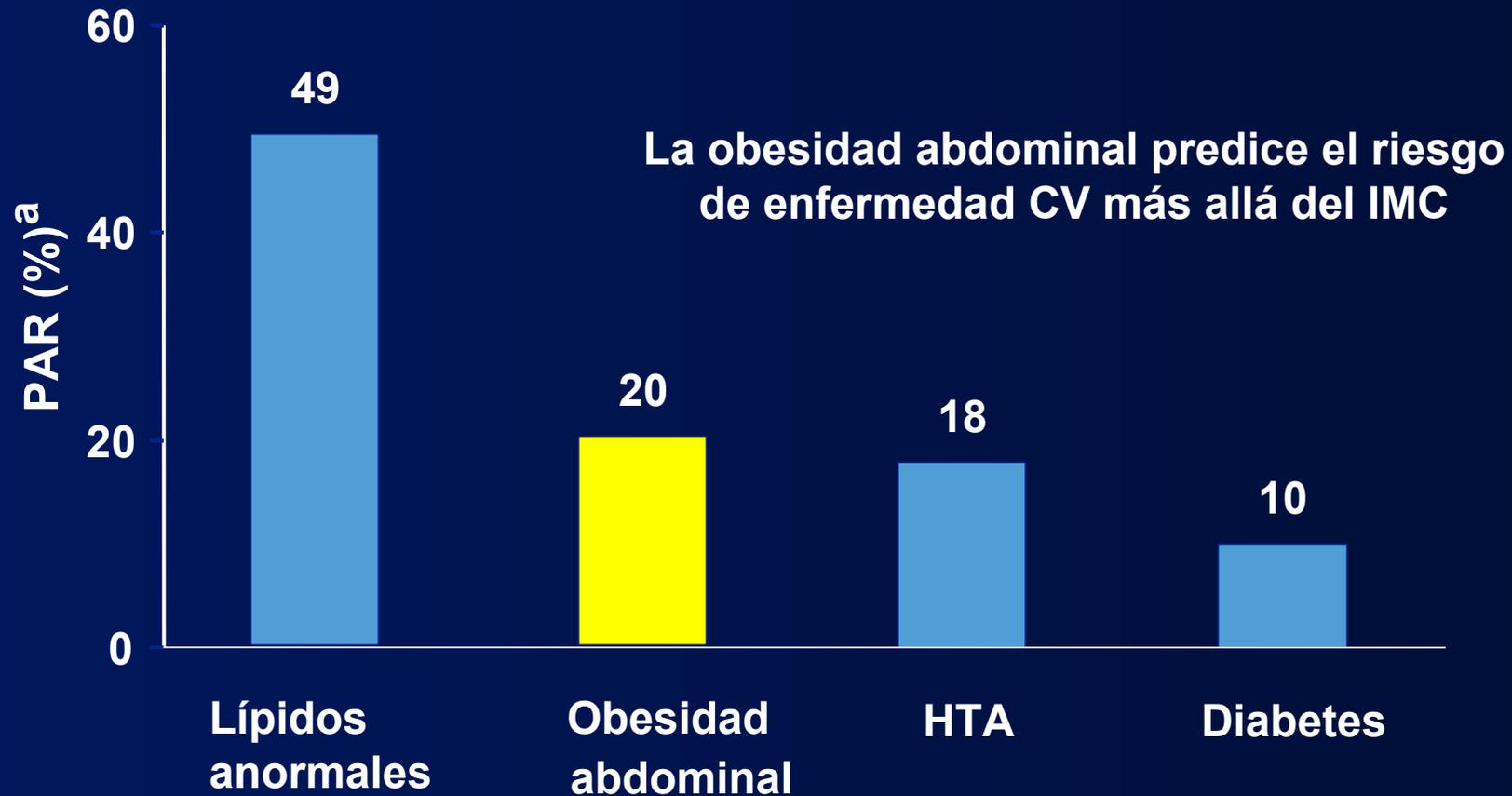
Obesidad Abdominal y Enfermedad Coronaria

Perimetro de cintura es un factor de riesgo independiente de incremento de riesgo para Enf Coronaria (ajustado a la edad), despues de ajuste a IMC y otros factores de riesgo



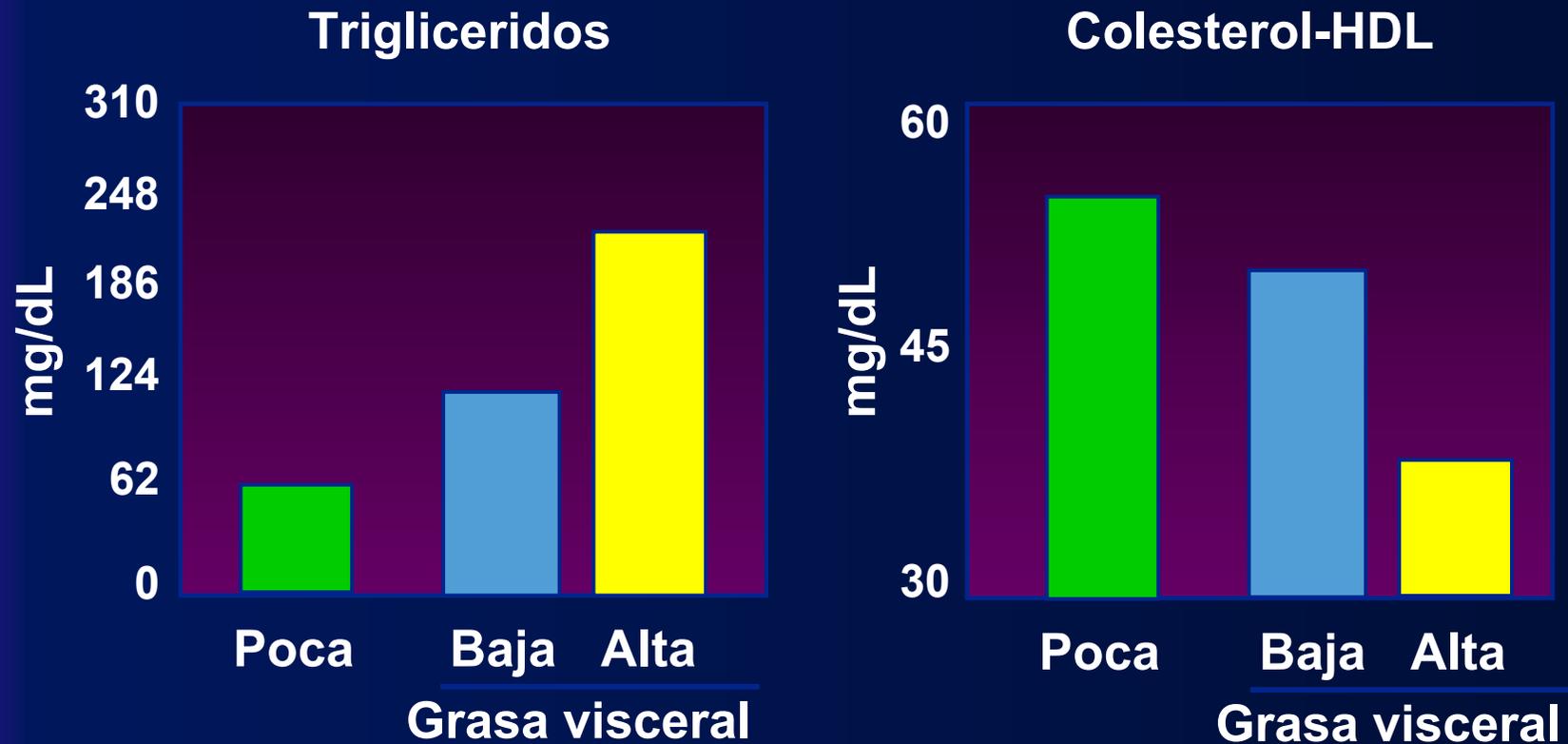
La obesidad abdominal: uno de los mayores causantes de infarto agudo de miocardio

Factores de riesgo cardiometabólicos en el estudio InterHeart



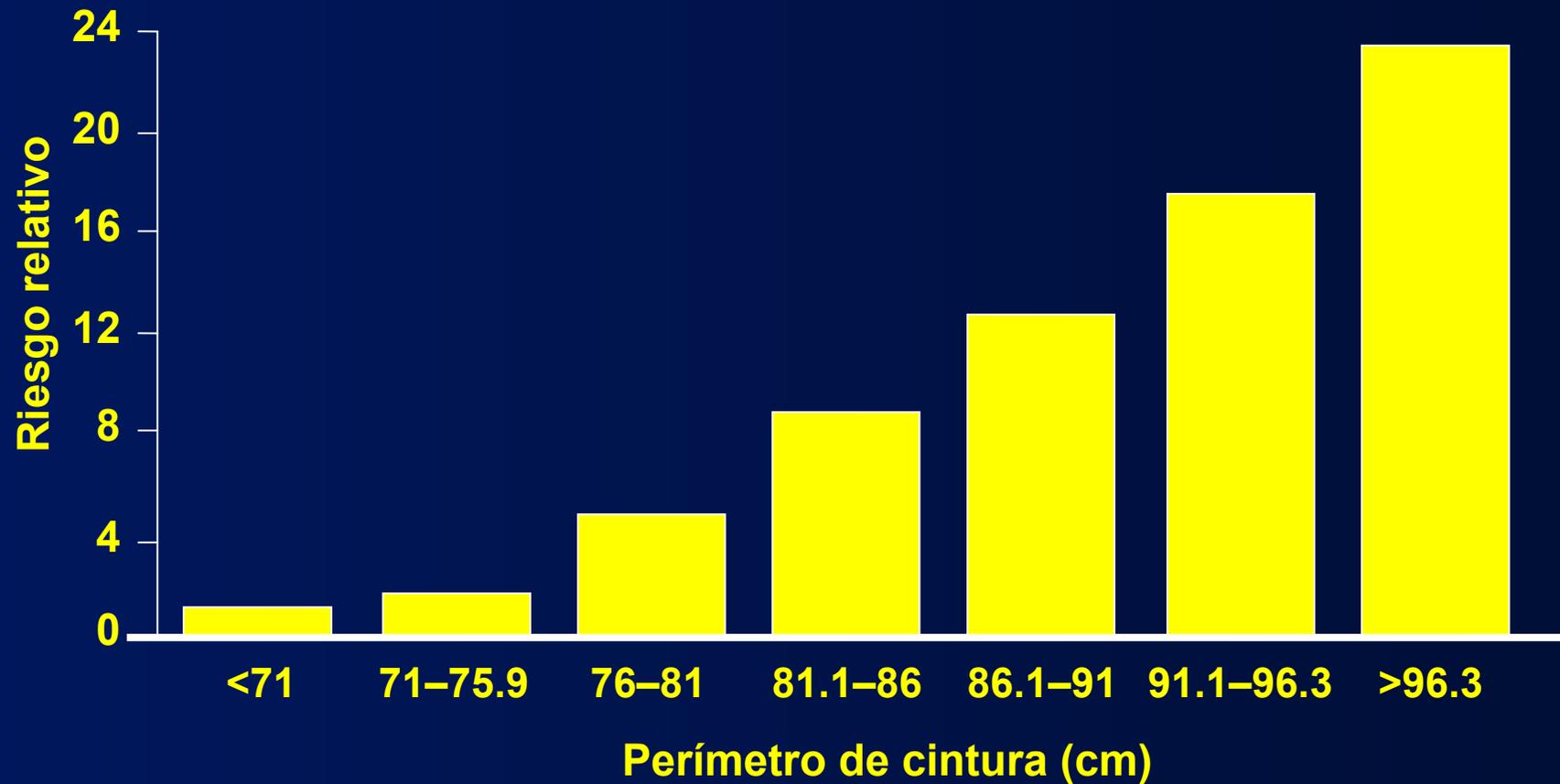
^aProporción de IM en población total atribuible a un factor de riesgo específico

Adiposidad Intraabdominal y Dislipemia

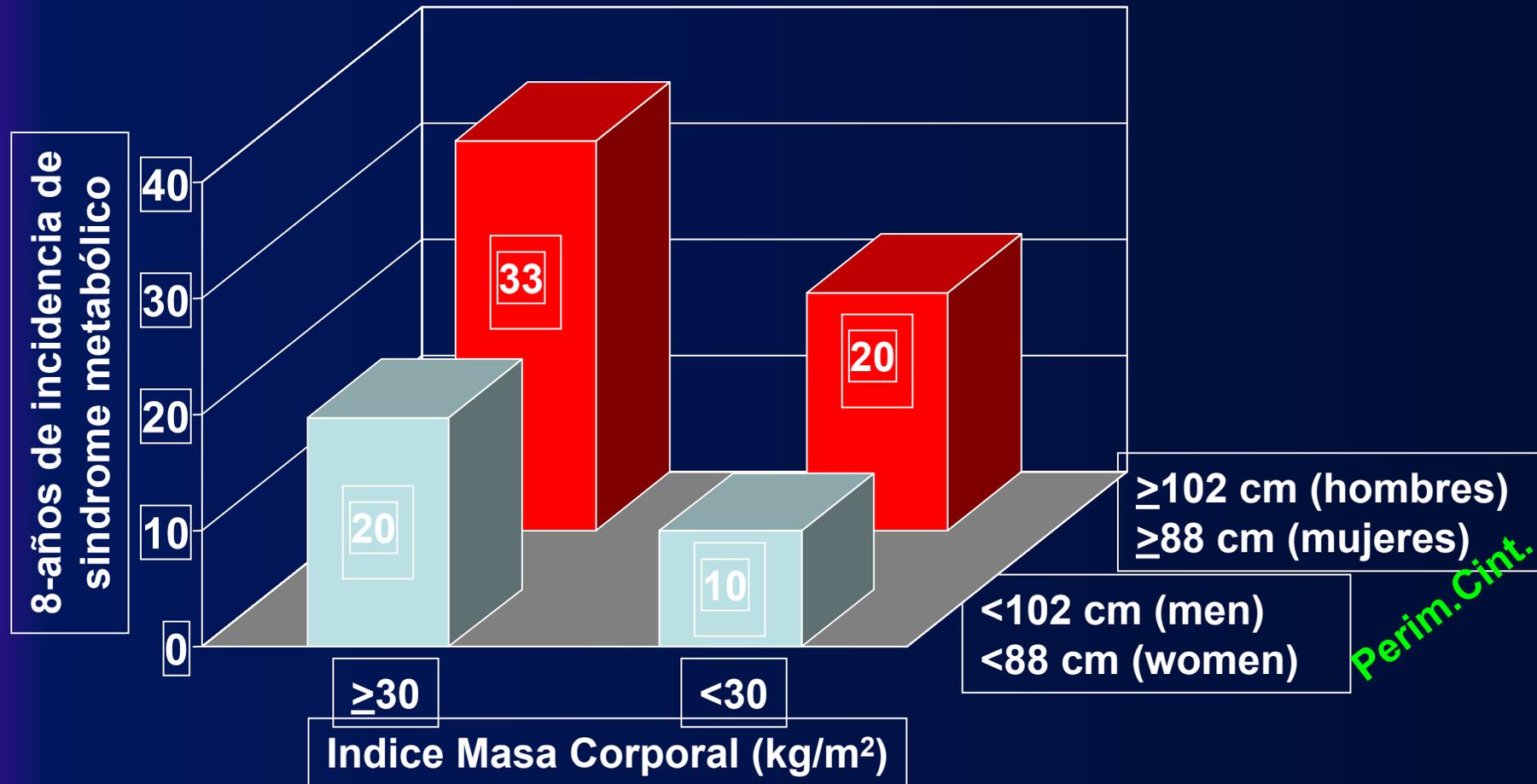


Medida por TAC

La obesidad abdominal aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2



Obesidad Abdominal y Sdome. Metabólico



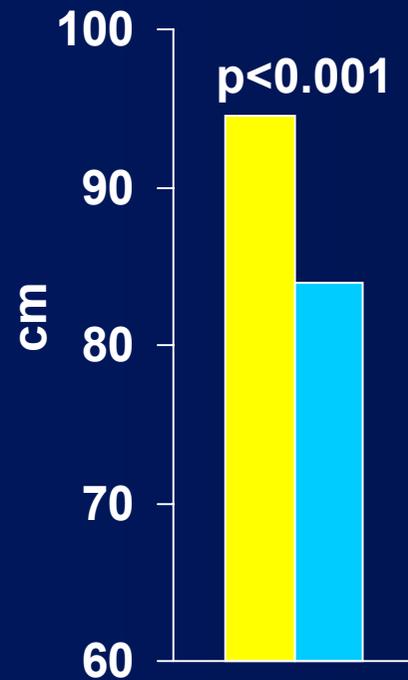
Marcado incremento de PAI-1 en sujetos normales con AIA

Media AIA area (TAC):

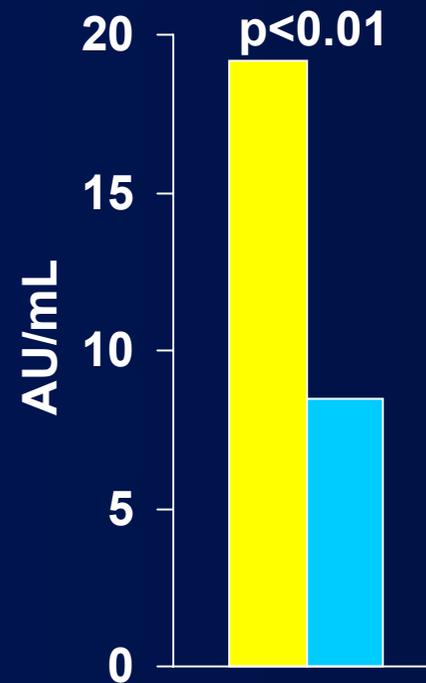
■ $\geq 91 \text{ cm}^2$

■ $< 91 \text{ cm}^2$

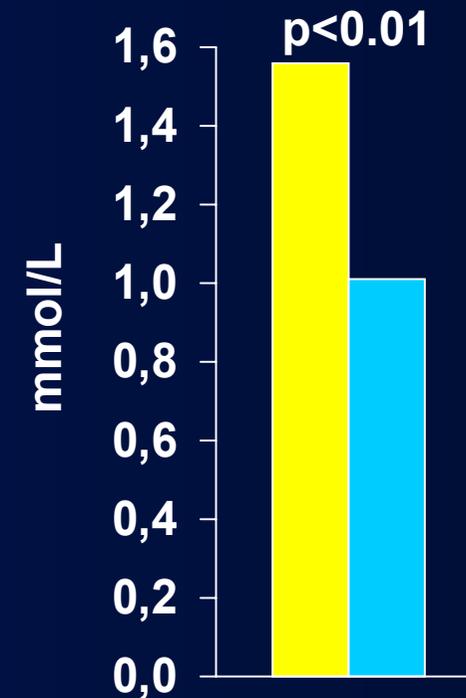
Perimetro de cintura



PAI-1 actividad



Trigliceridos





SISTEMA



ENDOCANABINOIDE

El Sistema Endocannabinoides

Cannabis Sativa - Perspectiva Historica



- Cannabis es una planta nativa del Asia Central
- Fue cultivada desde hace mas de 4.500 años con diferentes propósitos.
- Los chinos fueron los primeros en cultivarla por sus efectos medicinales
- Shen Nung Pen Tchao Ching quien la incluía en su farmacopea hace mas de 2000 años, sus textos ya especificaban citas del valor de la Marihuana en tratamientos médicos.
- Entonces no se fumaba sino que se tomaba en forma de infusiones o comidas
- Rastros de THC han sido encontrados en momias egipcias
- Marihuana ha sido utilizada en la India como parte de experiencias religiosas.
- En algunos tratados se ha sugerido que los aceites y el incienso utilizado por Jesus contenía extracto de Cannabis
- Los primeros cultivos en America datan de 1606 y era utilizado como fibra.
- Sus efectos psicoactivos no fueron descubiertos hasta mediados del siglo XIX
- Aparte del alcohol, fue la primera droga psicoactiva usada a partir de los años 1930



Cannabis Sativa - Perspectiva Historica



La marihuana (*Cannabis sativa*) se ha utilizado como estimulante del apetito desde el año 30 d.c.

En 1933 comenzó a estudiarse en forma protocolizada

Los sujetos sometidos a los efectos de los cannabinoides típicamente experimentaban apetito por comidas dulces

El uso crónico de la marihuana aumenta la ingestión calórica diaria en humanos

Sistema Endocanabinoide



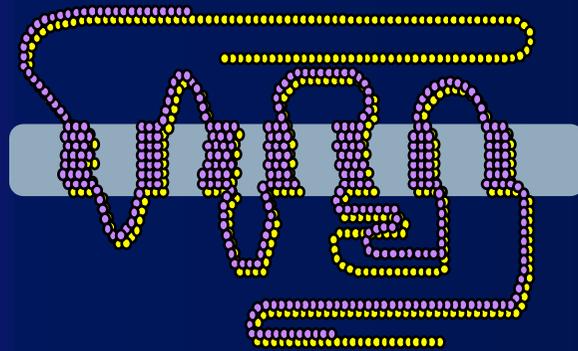
- **Es un sistema fisiológico endógeno de señales que juega un papel clave en la regulación central y periférica de la homeostasis energética del organismo y del metabolismo lipídico y glucídico**
- **La sobreactivación del SEC está asociada con con el aumento de la obesidad y la dislipemia**
- **El SEC aparece como un mecanismo con una via nueva que modula importantes aspectos de la funcion cardiaca y metabólica**

Sistema Endocanabinoide

Recientemente descubierto y caracterizado en animales y en humanos y cuyo papel continúa siendo estudiado

Los endocannabinoides, en particular la Anandamida (AEA) o el 2-Araquidonilglicerol (2-AG), son lípidos endógenos capaces de unirse a los dos tipos de receptores cannabinoides, CB₁ y CB₂, y activarlos.

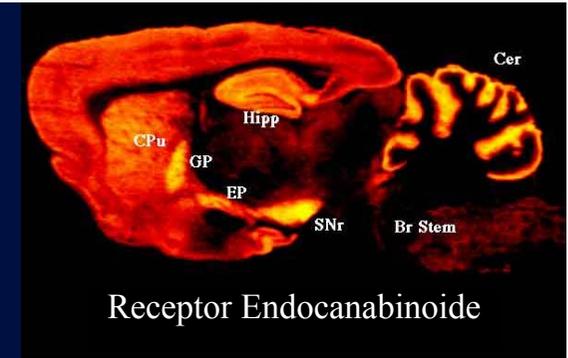
International Journal of Obesity (2003) 27, 289-301



● CB₁ ● CB₂

Estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G

Este sistema normalmente está silente y se activa de forma fisiológica y transitoria para mantener la homeostasis. Los ligandos son generados a demanda por la membrana celular e inmediatamente desactivados tras de su acción

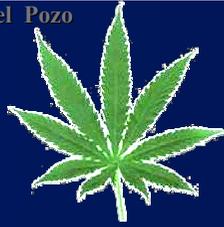


CB₁:

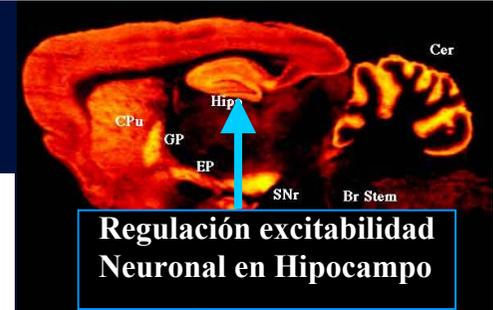
Es el receptor CB más frecuente en tejidos de mamíferos. Las concentraciones más elevadas se encuentran en algunas áreas del cerebro (Hipocampo, Sist Limbico, Cerebelo..) y en ubicaciones periféricas como en el tejido adiposo, los músculos y el hígado.

CB₂:

células del sistema inmunitario



Neurona Pre-sinaptica



Regulación excitabilidad Neuronal en Hipocampo

receptor **Orexin-1**

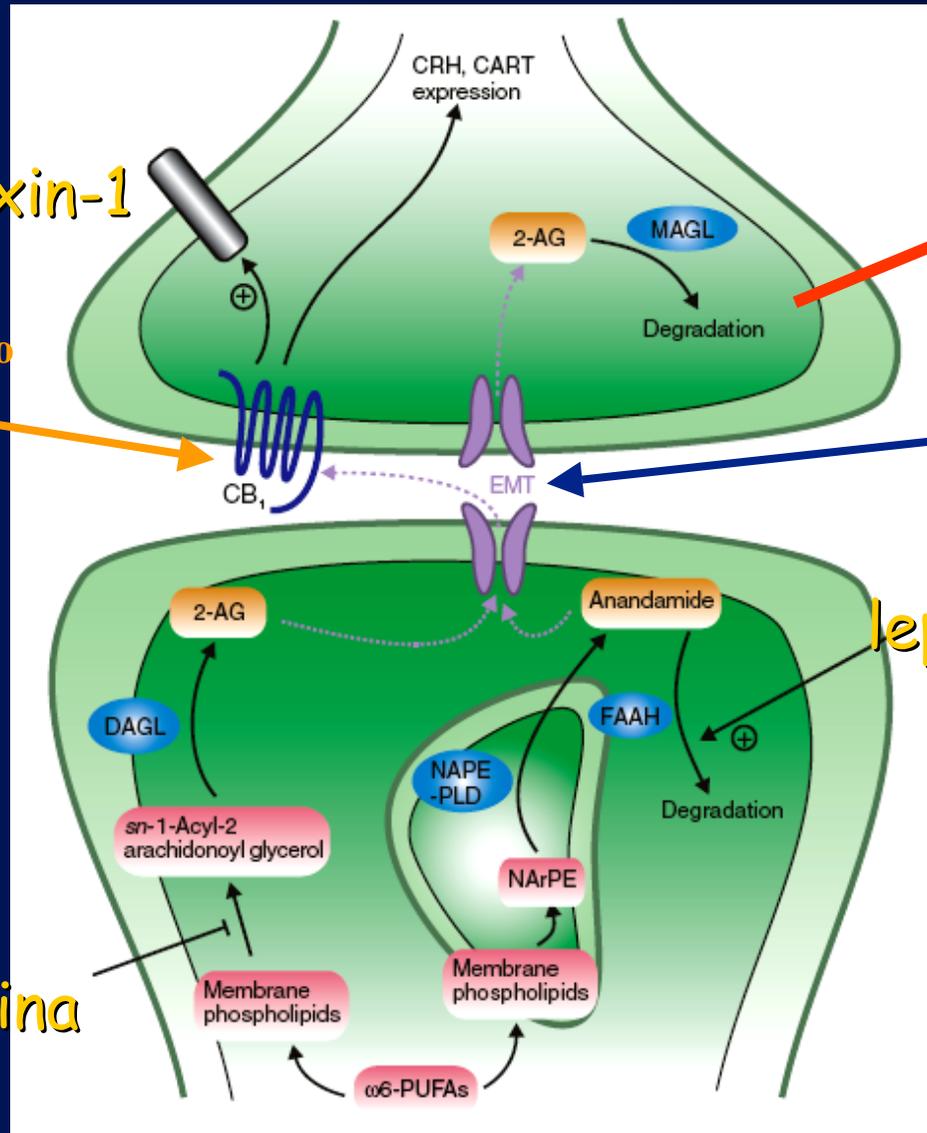
Unión al **CB₁** pre sinaptico

[Ca⁺⁺] intracelular □
Despolarización

Apertura de los canales
Ca⁺⁺ post-sinapticos

ADIPOCITOS
Falta de Energía

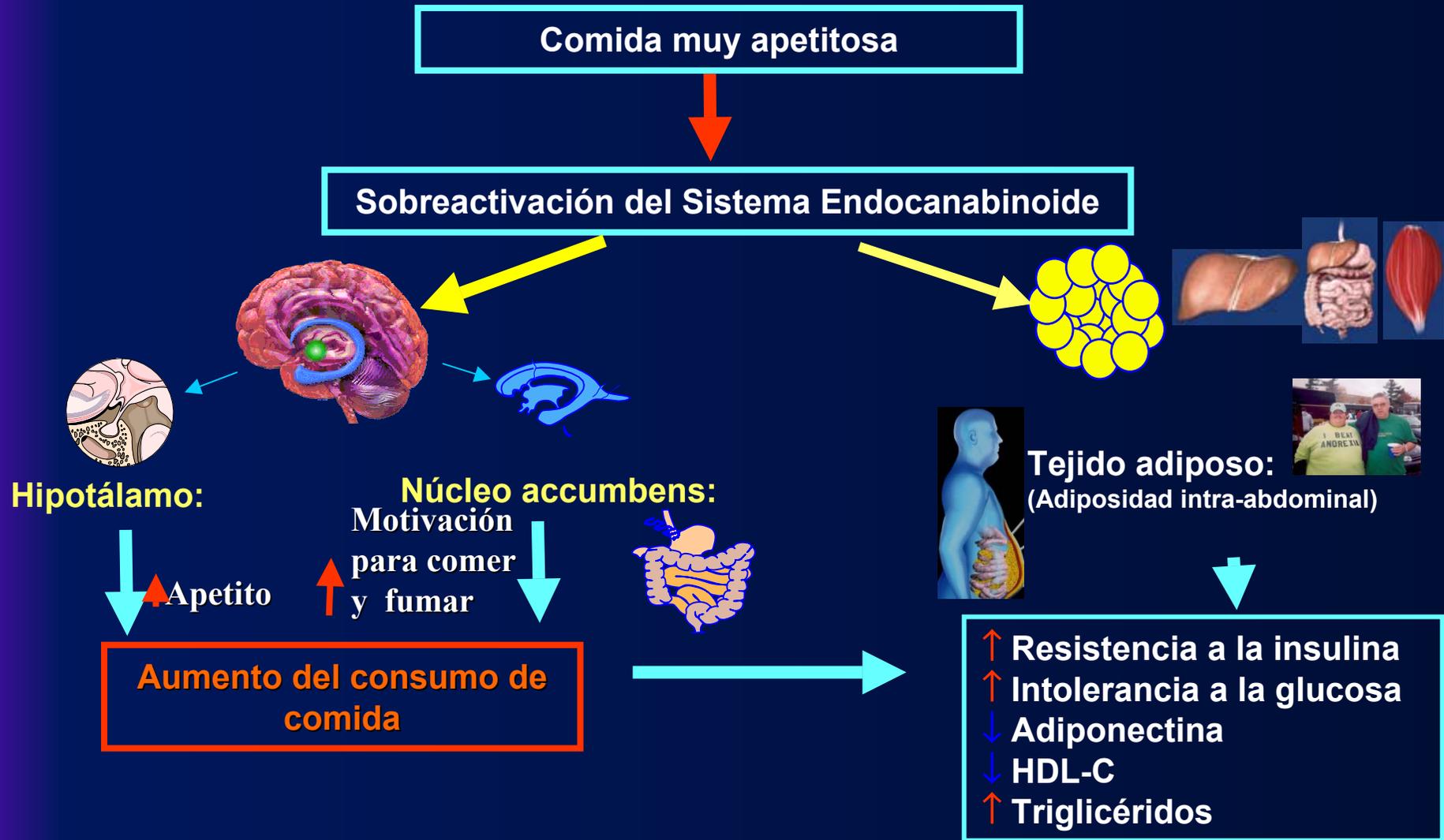
leptina



Liberación de endocannabinoides por la membrana post-sinaptica

Neurona Post-sinaptica

Efectos de la sobreactivación del Sistema EC



Propiedades de las Adipoquinas

<p>Adiponectina</p> <p>↓ En AIA</p>	<p>Anti-aterogénica/antidiabética:</p> <p>↓ células espumosas ↓ Remodelado Vascular ↑ sensibilidad a la Insulina ↓ Gasto de Glucosa Hepática → Hiperglicemia</p>
<p>IL-6</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénica/pro-diabética</p> <p>↑ Inflamación vascular ↓ Señal a la Insulina → Resistencia Insulina</p>
<p>TNFα</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénico/pro-diabético:</p> <p>↓ Sensibilidad a la Insulina en Adipocitos (paracrina)</p>
<p>PAI-1</p> <p>↑ En AIA</p>	<p>Pro-aterogénico</p> <p>↑ Riesgo aterotrombótico</p>

AIA: Adiposidad intra abdominal

Adiponectina: Proteina especifica derivada de tejido adiposo

Propiedades antiaterogénicas:

- ↓ Moléculas de expresión y adhesión
- ↓ Monocitos de adhesión a células endoteliales
- ↓ Toma de LDL oxidizada
- ↓ Formación de células espumosas
- ↓ Proliferacion y migracion de Celulas Musculares pequeñas

Propiedades antidiabéticas:

- ↑ Sensibilidad a la Insulina
- ↑ SM Utilización de Glucosa y oxidación de Acidos grasos libres
- ↓ Producción Hepatica de glucosa
- ↓ Trigliceridos intracelulares

Sistema Endocanabinoide

Conclusiones.-

El sistema endocanabinoide tiene un papel bien definido en:

- **La regulación de la ingesta de comida**
- **El acúmulo y la distribución de la grasa**
- **El metabolismo de los lípidos y de la glucosa**

Bloqueo de los receptores CB₁



Un nuevo objetivo terapéutico

Mecanismo de acción de

Rimonabant



El bloqueo de los receptores CB1 reduce múltiples factores de riesgo cardiometabólico mediante su doble mecanismo de acción



Rimonabant maneja multiples factores de riesgo cardiometabolicos

	Mayores necesidades médicas no resueltas
Factores de riesgo clásicos	Grupo de factores de riesgo cardiovascular

