

Síndrome Metabólico

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorto, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, German Humberto Ramos Baca, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Génesis Fabiola Discua Cálix, Luis Carlos Rodríguez Pacheco

Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, cuya etiología puede atribuirse a un equilibrio energético inadecuado crónico producto de alteraciones en el sistema de retroalimentación negativa de la leptina, ocasionando un fenotipo fisiopatológico de resistencia a la insulina; generando así los problemas principales en el síndrome metabólico, los cuales son: aumento de los triglicéridos, lípidos y colesterol en sangre. El objetivo principal en el tratamiento del síndrome metabólico no farmacológico es el cambio en los estilos de vida, pero si no se logra llegar a la meta o el paciente tiene comorbilidades ya asociados, se empieza con el tratamiento farmacológico. Las estatinas y fibratos son fármacos que juegan un papel importante en la regulación de las lipoproteínas.

Palabras clave:

Síndrome metabólico; Obesidad; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Distinguir los centros nerviosos y los factores hormonales que regulan la ingesta de alimentos.
- Describir el metabolismo y almacenamiento de la glucosa, lípidos y proteínas.
- Identificar las alteraciones metabólicas relacionadas con el desarrollo de resistencia a la insulina.
- Enumerar los criterios diagnósticos de síndrome metabólico.
- Indicar el tratamiento farmacológico y no farmacológico para el abordaje del síndrome metabólico.

CÓMO CITAR

Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorto, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Oliva Hernández, G. R., Ramos Baca, G. H., Zelaya Sorto, N. D., Discua Cálix, G. F., y Rodríguez Pacheco, L. C. (2024). Síndrome metabólico. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 103-120). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c298>



INTRODUCCIÓN

El aumento exponencial de los casos de obesidad que se han visto en los últimos años en el mundo está conduciendo a mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, razón por la cual se ha prestado más atención al síndrome metabólico y se ha tratado de explicar sus mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la resistencia a la insulina o a la leptina, el desequilibrio energético positivo crónico o la insuficiencia del tejido adiposo; si bien aún hoy en día seguimos descubriendo nuevos mecanismos fisiopatológicos que llevan a su presentación.

Se describirán los mecanismos neurales y hormonales que regulan la ingesta de alimentos, recordando algunas de las rutas metabólicas de los lípidos en el cuerpo y cómo se regula el depósito o movilización de ácidos grasos en el tejido adiposo; se mostrará que el tejido adiposo ya no solo actúa como almacén de energía en forma de triglicéridos, sino que libera también citocinas, participa en la regulación de la ingesta de alimentos y juega un papel fundamental en la patogenia del síndrome metabólico.

Además, hay que prestar atención a los cambios moleculares y a la forma en la que se produce la resistencia a la leptina y a la insulina, relacionando cómo estas alteraciones permiten el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e incluso cáncer.

BASES FISIOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Regulación de la ingesta de alimentos y conservación de la energía

La regulación del peso corporal del adulto es un proceso bien equilibrado. A cualquier edad o etapa de la vida, los factores que determinan el aumento de masa corporal se correlacionan directamente con el balance energético entre aporte y gasto.

Cuando el cuerpo consume más energía de la que gasta, esa persona se encuentra en balance energético positivo y engorda. Las pequeñas desviaciones positivas con respecto a un balance energético equilibrado con el tiempo contribuyen al aumento considerable del peso corporal.³

La sensación de hambre es la necesidad o deseo imperiosos de ingerir alimentos; el hartazgo es el estado de sentirse satisfactoriamente lleno e incapaz de comer más, y la saciedad o sensación de no tener hambre es un complejo conjunto de sucesos posprandiales que dependen de factores ambientales, culturales y fisiológicos que son regulados por el hipotálamo.³

• Regulación de la ingesta por parte del hipotálamo

El centro de la saciedad se encuentra en el núcleo ventromedial del hipotálamo; la lesión de este núcleo produce ingesta constante de alimentos o hiperfagia sin necesidad.

El centro del hambre o del apetito se encuentra en los núcleos laterales; la lesión de estos núcleos provoca afagia o suspensión completa de la ingesta de alimentos.

En el núcleo arqueado convergen varias hormonas provenientes del tubo digestivo y el tejido adiposo para regular la ingesta de alimentos y el consumo energético.⁴ En el núcleo arqueado hay dos conjuntos de neuronas:

- Las neuronas proopiomelanocortina (POMC)
- Las neuronas secretoras de neuropéptido Y (NPY) y proteína de tipo agutí (AgRP)

Estos dos grupos neuronales tienen efectos anorexígenos y orexígenos respectivamente. Las neuronas NPY/AgRP también inhiben a las neuronas POMC mediante el GABA.

La neurona POMC estimula las vías que se proyectan hacia el tracto solitario estimulando así al sistema nervioso simpático y el consumo energético. (Ver figura 5-1)

• Factores que regulan la ingesta de alimentos

La regulación se puede dividir en fase inmediata y tardía.

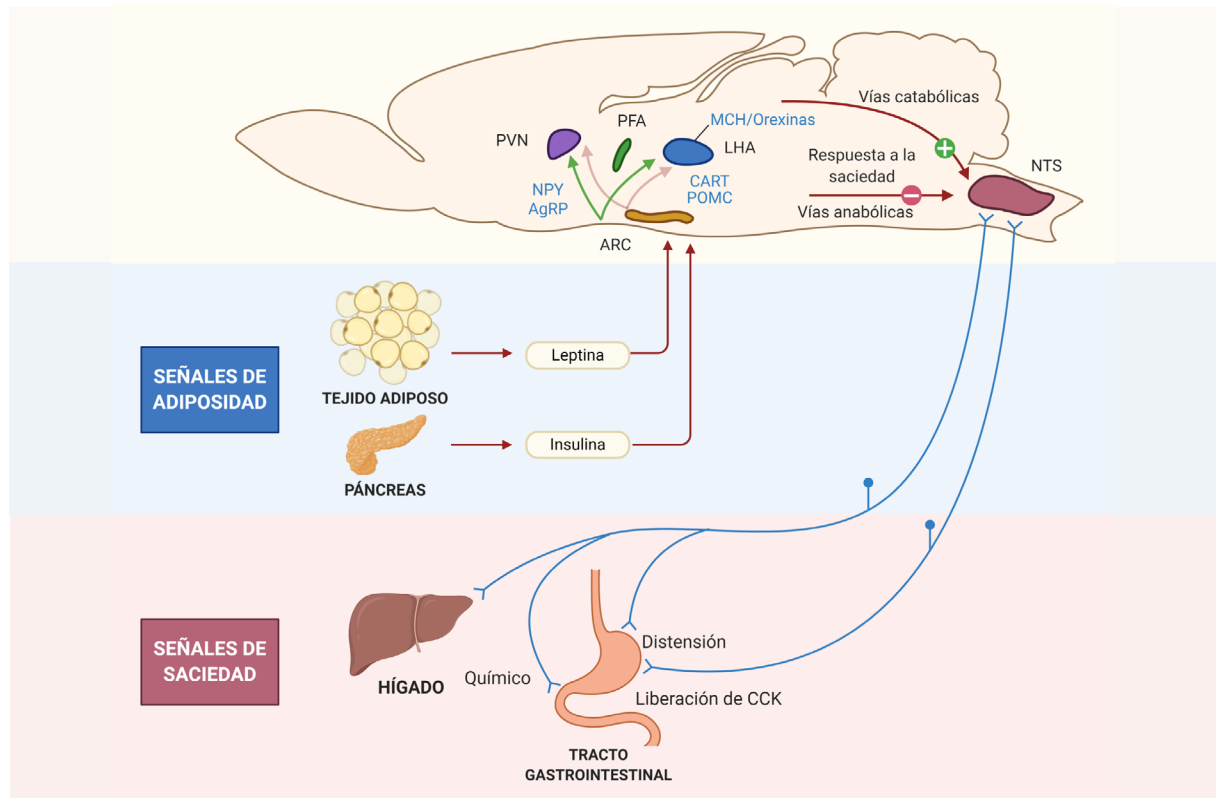


Figura 5-1 Regulación de la ingesta de alimentos

En el núcleo arqueado del hipotálamo hay dos tipos de neuronas, las neuronas proopiomelanocortina (POMC) con efectos anorexigénicos y las neuronas secretoras de neuropéptido Y y proteína de agutí (AGRP) con efectos orexigénicos. Las neuronas POMC estimulan a las neuronas de los núcleos paraventriculares (PVN), el cual envía eferencias hacia el núcleo del tracto solitario, desde donde se estimula al sistema adrenérgico y la ingesta de alimentos. Las neuronas AGRP inhiben a las neuronas POMC mediante la acción del ácido γ -aminobutírico (GABA). Imagen por: Luis José Ramirez adaptada en Biorender.

La regulación inmediata de la ingesta se debe a los siguientes mecanismos:

La distensión estomacal y duodenal envía aferencias por el nervio neumogástrico para inhibir la ingesta.

La colecistocinina se libera al entrar grasa y proteínas en el duodeno, es una hormona anorexígena. (Ver tabla 5-1)

La presencia de alimento en el intestino hace que se libere péptido similar al glucagón (GLP), que a su vez estimula la secreción de insulina. Ambas hormonas tienen un efecto anorexígeno.

La ghrelina, hormona liberada desde las células endocrinas de la mucosa gástrica tiene efecto orexigénico.

La regulación tardía recurre a mecanismos hormonales y está guiado por el estado nutritivo. Ha cobrado importancia el papel de la leptina, adiponectina y otras adipocinas, señales de retroalimentación del tejido adiposo.^{3, 4}

TABLA 5-1 SUSTANCIAS OREXÍGENAS Y ANOREXÍGENAS

OREXÍGENAS	ANOREXÍGENAS
<ul style="list-style-type: none"> Neuropéptido Y (NPY) Hormona concentradora de melanina (MCH) Ghrelina Orexinas A y B Proteína relacionada a Agutí (AgRP) Beta endorfina Norepinefrina Galanina Hormona relacionada con la hormona del crecimiento (GHRH) 	<ul style="list-style-type: none"> Leptina Colecistocinina (CCK) Péptido similar al glucagón (GLP-1) Somatostatina Neurotensina Insulina Amilina Péptido liberador de gastrina (GRP) Hormona estimulante de los melanocitos (alfa-MSH) Serotonina CRH y TRH

Control hormonal del metabolismo y almacenamiento de los nutrientes

El organismo utiliza glucosa, ácidos grasos y otras sustancias como combustible para satisfacer sus requerimientos energéticos. Si bien los sistemas

respiratorio y circulatorio combinan esfuerzos para proveer al organismo del oxígeno que necesita con fines metabólicos, es el hígado, en conjunto con las hormonas derivadas del páncreas endocrino que controla la provisión de combustible del organismo.⁶

• Metabolismo y almacenamiento de la Glucosa

Después de una comida las concentraciones de glucosa en la sangre se elevan y se secreta insulina en respuesta a este aumento de la glucosa. Alrededor de dos tercios de la glucosa que se ingiere en una comida se almacena en el hígado como glucógeno. Entre comidas, el hígado libera glucosa como medio para mantener la glucemia en su intervalo normal. La glucosa que no se necesita para la obtención de energía se almacena como glucógeno o grasa. De la sangre y se acumula en forma de glucógeno o se convierte en grasas.

Cuando los tejidos como los del hígado y del músculo esquelético se saturan de glucógeno, la glucosa adicional se convierte en ácidos grasos en el hígado y luego se almacena en forma de triglicéridos en los adipocitos. Cuando el valor de la glucemia cae por debajo de lo normal como ocurre entre las comidas, el glucógeno se

degrada por medio de un proceso denominado glucogenólisis, y se libera glucosa.⁶

Además de movilizar sus reservas de glucógeno, el hígado sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, glicerol y ácido láctico, en un proceso denominado gluconeogénesis. Esta glucosa puede liberarse en forma directa a la circulación o almacenarse en forma de glucógeno.⁶

• Metabolismo y almacenamiento de los lípidos

Los lípidos se almacenan en forma de triglicéridos y constituyen cerca del 80% de la masa de los adipocitos. Un triglicérido está formado por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados e insaturados.⁵

El catabolismo de los lípidos es por medio de la β -oxidación de los ácidos grasos cuyo rendimiento energético es del 9 Kcal/g.

Para la obtención de los ácidos grasos se precisa de la triacilglicerol lipasa, enzima que libera los tres ácidos grasos y deja libre el glicerol, el cual puede ser utilizado en la gluconeogénesis o puede convertirse en un isómero y entrar en la glucólisis.⁶ (Ver figura 5-2).

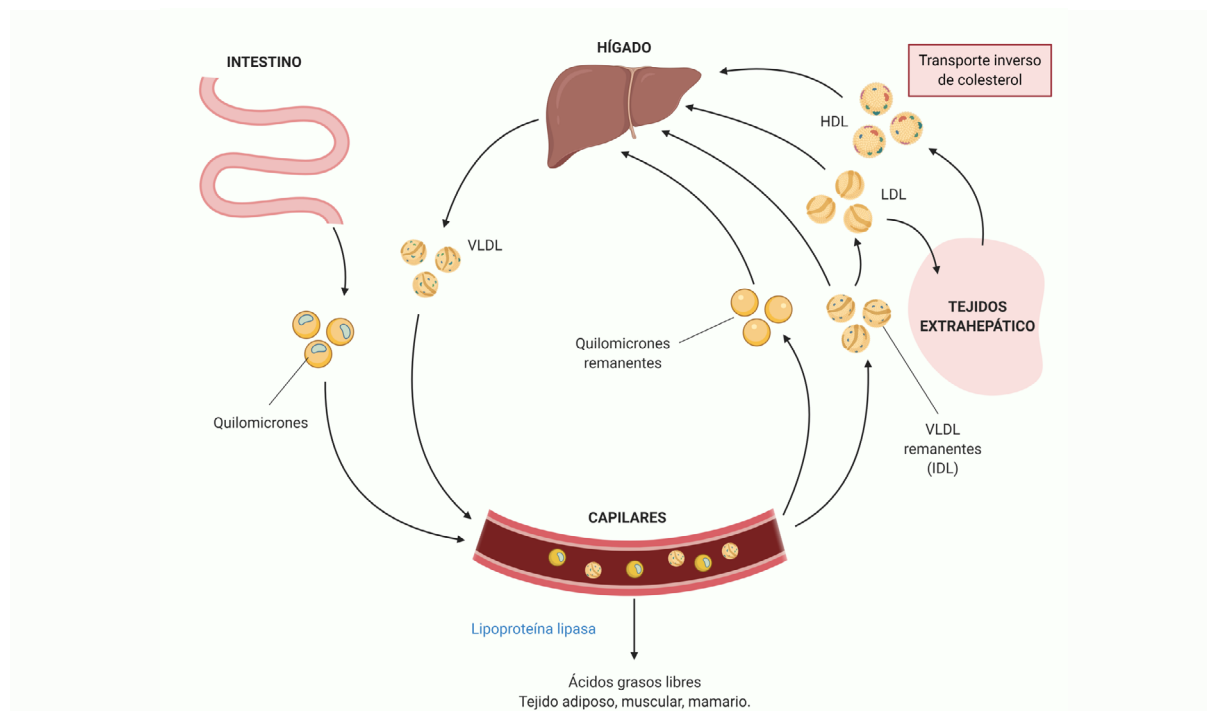


Figura 5-2 Metabolismo de las lipoproteínas.

Los quilomicrones que se forman en el intestino son convertidos en remanentes de quilomicrones o VLDL mediante la hidrólisis de sus triglicéridos por acción de la lipoproteína lipasa (LPL). El hígado produce VLDL que por acción de la LPL pierde ácidos grasos y se convierte en IDL que más tarde se transforma en LDL, lipoproteína cuya función es transportar colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos. Imagen por: Luis Jose Ramirez, adaptada en Biorender Editada de: Canosa, E. F., Magdalena, C. R., Conde, E. Y., Castieyra, I. B., & Jimnez, C. G. (2014). Bioquímica: conceptos esenciales.

• Metabolismo y almacenamiento de las proteínas

Las proteínas son esenciales para la integración de todas las estructuras corporales, incluyendo a los genes, las enzimas, las estructuras contráctiles del músculo, la matriz del hueso, y la hemoglobina de los eritrocitos.

Los aminoácidos en exceso necesarios para la síntesis proteica se transforman en ácidos grasos, cetonas o glucosa, y luego se almacenan o consumen como combustible metabólico.⁶

concentraciones de glucosa en la sangre. (Ver figura 5-3) Las acciones de la insulina son:

- Promueve la captación de glucosa en las células blanco y facilita su almacenamiento en forma de glucógeno.
- Previene la degradación de las grasas y el glucógeno.
- Inhibe la gluconeogénesis e incrementa la síntesis de proteínas.⁶

El Glucagón: su efecto más radical es dar inicio a la glucogenólisis, como medio para incrementar la glucemia en cuestión de minutos. También aumenta el transporte de aminoácidos hacia el hígado y estimula la gluconeogénesis.⁶

Regulación hormonal

La insulina: es la única hormona que se sabe tiene un efecto directo para la reducción de las

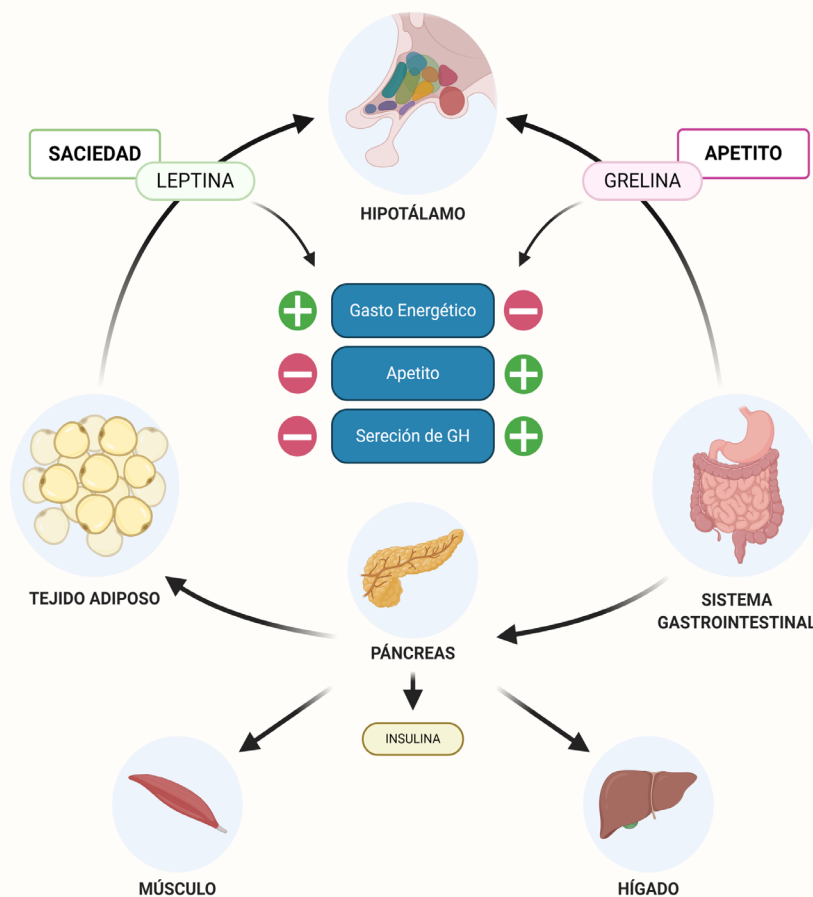


Figura 5-3 Regulación hormonal de la ingesta de alimentos.

La distensión del estómago y del duodeno envía aferencias anorexígenas por medio del nervio vago hacia el SNC. La grelina es una hormona liberada por las células endocrinas del estómago cuya función es estimular la ingesta de alimentos. La leptina es una adipocina liberada por los adipocitos y su producción es liberada en proporción a la cantidad de tejido adiposo, inhibe la ingestión de alimentos. La insulina, que desempeña funciones vitales principalmente en el metabolismo energético, tiene acciones metabólicas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, estos tejidos son los responsables del metabolismo y almacenamiento de energía. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada en Biorender

Amilina, somatostatina y hormonas derivadas del intestino: La amilina actúa junto con la insulina para regular las concentraciones de glucosa sérica al reducir la secreción de glucagón y el vaciamiento gástrico. La somatostatina también reduce la actividad intestinal tras la ingestión de los alimentos. Las hormonas derivadas del intestino cuentan con efecto de incretina, que implica un incremento en la liberación de insulina después de la ingesta.⁶

Leptina: La leptina es una hormona peptídica secretada por el tejido adiposo cuando los depósitos de grasa son abundantes. La leptina estimula las neuronas POMC/CART hipotalámicas e inhiben las neuronas NPY/AgRP; por tanto, disminuye el consumo de alimentos.

Si los depósitos adiposos son bajos, la secreción de leptina disminuye y el consumo de alimentos aumenta. A través de otros circuitos, la abundancia de leptina estimula también la actividad física, la producción de calor y el gasto de energía.¹⁶

Adiponectina: Es una hormona polipeptídica que disminuye la entrada en el hígado de triglicéridos y estimula la oxidación de grasa en el músculo esquelético. También reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina. Existe una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de adiponectina y masa corporal.¹⁸

Hormonas contrarreguladoras: estas son las catecolaminas, la hormona del crecimiento y los glucocorticoides. Contrarrestan las funciones de almacenamiento de la insulina para la regulación de la glucosa en la sangre durante los períodos de ayuno, ejercicio y otras situaciones.⁶

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) o síndrome X consiste en una agrupación de alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2.¹ Sus principales características incluyen:

- Obesidad Central¹⁰
- Resistencia a la insulina asociada a hiperinsulinemia

- Intolerancia a la glucosa
- Hipertrigliceridemia y baja concentración de colesterol HDL
- Hipertensión arterial²

Etiologías

Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina es causada por mutaciones o modificaciones del receptor de insulina. Entre las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina se encuentran:

- disminución de receptores de insulina y de su actividad catalítica,
- aumento de la fosforilación del receptor de insulina
- defectos en la expresión y función del GLUT-4

Estas alteraciones reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo y promueven alteraciones a nivel metabólico.²³

Dislipidemias: Los trastornos del metabolismo de lipoproteínas son conocidos en forma global como dislipidemias y se caracterizan clínicamente por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, que se acompañan en grado variable de menores concentraciones de HDL. Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas dan lugar a dislipidemias que se debe a mutaciones de dichos genes de receptores, enzimas o proteínas (dislipidemias primarias) o a otros factores ajenos a los mismos (dislipidemias secundarias).

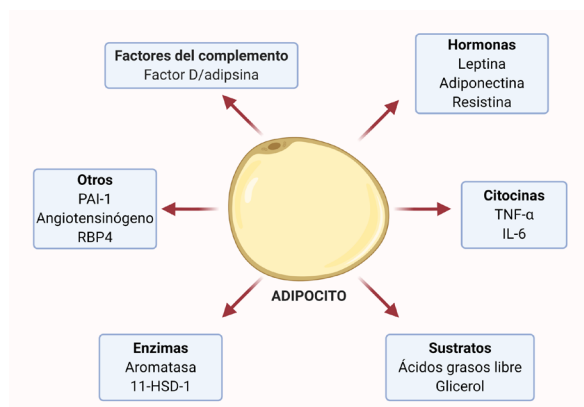


Figura 5-4 Inflamación del tejido adiposo.

La expansión patológica del tejido adiposo en la obesidad se acompaña de un aumento en el reclutamiento de macrófagos y otras células del sistema inmune, una mayor secreción de adipocinas proinflamatorias, así como alteraciones en los componentes de la matriz extracelular del tejido adiposo, que agravan la inflamación sistémica de los individuos obesos. Imagen por Luis José Ramírez adaptada de Biorender Editada de: Jameson, L. J. . (2018d). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 2.

- **Reducción de sensibilidad a la insulina:** los ácidos grasos reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo, así inhiben la captación de glucosa. Se produce una menor derivación de la glucosa a glucógeno y mayor acumulación de lípido en triglicéridos.
- **Hiperinsulinemia:** el aumento en la glucosa circulante, y en cierta medida de los ácidos grasos, aumenta la secreción pancreática de insulina, lo que causa hiperinsulinemia.
- **Hipertensión arterial:** la hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del SNS, lo que contribuye a la hipertensión, como quizá lo hagan también las cifras altas de ácidos grasos circulantes. Además, la insulina trabaja como una molécula vasodilatadora al inhibir los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; al haber resistencia a la insulina este efecto vasodilatador se pierde, pero la retención de sodio permanece activa.²⁴
- **Estado proinflamatorio:** La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado.

Existe una secreción aumentada de interleucina IL-6 y del TNF- α producidos por los adipocitos y macrófagos. (Ver figura 5-6) Las concentraciones más altas de citocinas circulantes estimulan la producción hepática de proteína C reactiva (PCR).

La IL-6 y otras citocinas también incrementan la producción hepática de glucosa, la generación de VLDL en el hígado, hipertensión y resistencia a la insulina en el músculo. La producción reducida de adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizadora a insulina, también se relaciona con el síndrome metabólico.

- **Estado protrombótico:** las citocinas y los ácidos grasos también aumentan la producción hepática de fibrinógeno y la generación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los adipocitos, lo que produce un estado protrombótico.¹⁰
- **Mutaciones Cancerígenas:** En el estado inflamatorio donde hay aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno e intermedios reactivos del nitrógeno, las células

normales se pueden transformar en premalignas. Se sabe además que la obesidad genera hiperestrogenemia por conversión periférica vía aromatasa citocromo P450, factor de riesgo cardinal para cáncer de mama.²⁷

VALORACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Anamnesis y exploración física

Se debe examinar con detalle síntomas o signos específicos que orienten hacia la posible contribución etiológica de patología hormonal o la existencia de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, articulares o psiquiátricas.²⁸

Anamnesis: Para la evaluación de la dislipidemia resulta útil obtener información acerca de: la edad, tiempo de evolución, origen étnico, antecedentes personales patológicos específicos vasculares, antecedentes familiares, los hábitos, indagar sobre problemas digestivos que interfieran con la alimentación como diarrea, estreñimiento, náusea, vómito, pirosis. Así como del estado de ánimo, actividad física hábitos tóxicos y factores psicosociales, antecedentes de uso, tolerancia y eficacia de la medicación. Al igual que las expectativas del paciente y motivación para el cambio.²⁹

Examen físico: Tiene relevancia la evaluación sistemática de: peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, perímetro de cadera y cuello, presión arterial en miembros superiores e inferiores, palpación de pulsos, auscultación de soplos cardíacos y vasculares, piel y tejido celular subcutáneo: xantomas y xantelasmas, edemas y mixedema, ictericia, estrías, acantosis nigricans etc.²⁹

¡RECUERDA!

Es importante evaluar la presencia y el impacto de enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes, HTA, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, de las articulaciones, hígado graso no alcohólico, trastornos del sueño, entre otros.³⁰

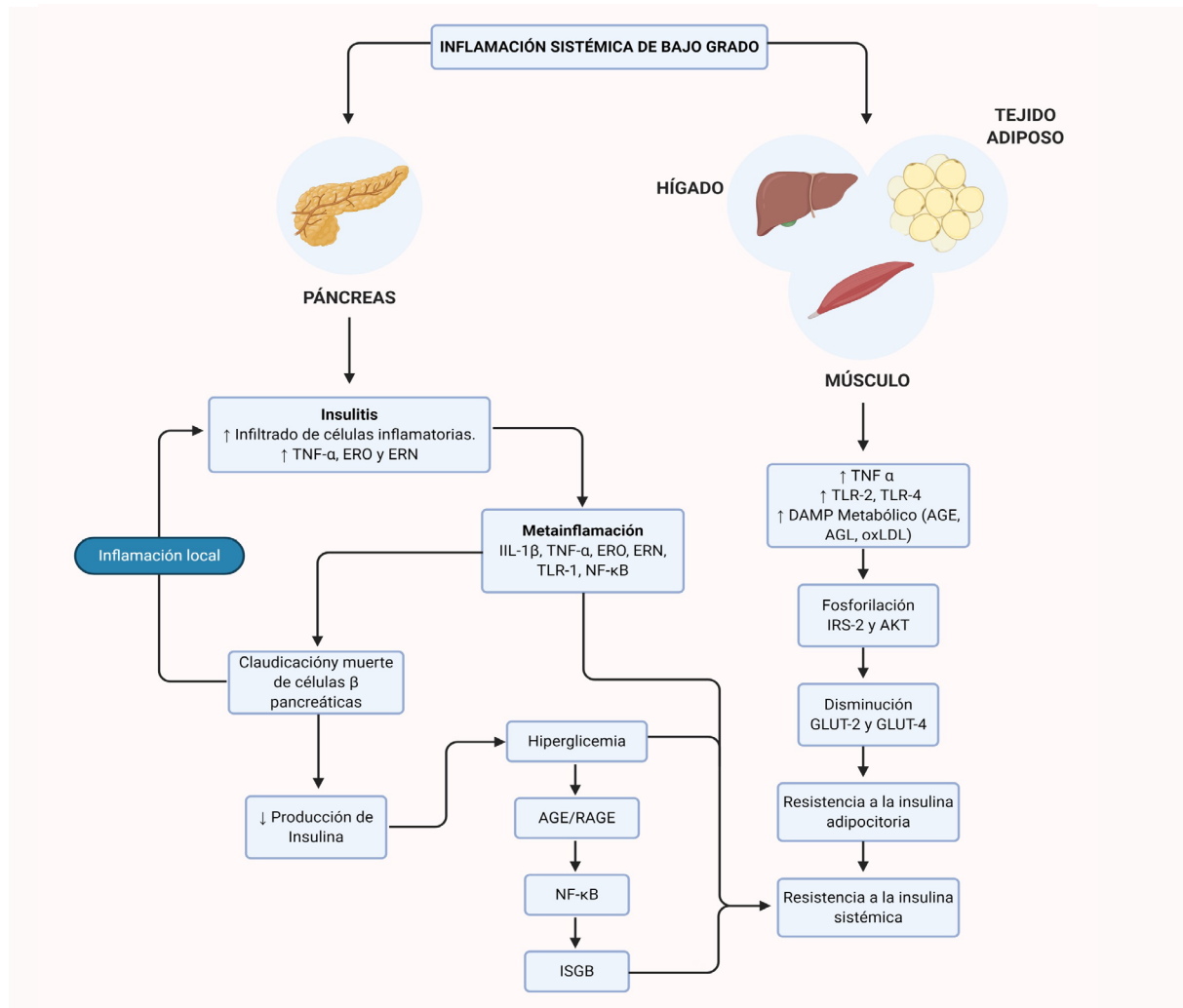


Figura 5-6 Inflamación sistémica de bajo grado.

Llamada también metainflamación, inicia con la hipertrofia e hipeplasia del tejido adiposo, algunos adipocitos se rompen y activan los receptores de reconocimiento de patrones asociados a dolo que se encuentran en los fagocitos, esto inicia un cuadro de inflamación sistémica y afecta a los tejidos dependientes de insulina. Las células β del páncreas son especialmente sensibles a la metainflamación, esto lleva a reducción en la producción de insulina, favoreciendo la formación de productos terminales de la glucosilación avanzada (AGE), lo que perpetúa aún más la metainflamación. Se alteran las vías de señalización intracelulares de insulina, con disminución en la translocación de GLUT-4 que, junto al descenso en la síntesis de insulina, llevan en última instancia a la resistencia a la insulina. Imagen por Luis José Ramírez Editada de: León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., Del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía Y Cirujanos*, 83(6), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>

Valoración dietética

Se realiza con el fin de identificar la ingestión y el desequilibrio de nutrientes, que pudieran ocasionar problemas de alimentación y nutrición.³¹

Algunas variables de interés en cuanto a los antecedentes alimentarios son: ingresos y cantidad de dinero destinado a la compra de alimentos, aspectos de la vida doméstica y patrones de comida (persona que hace las compras, persona que cocina), apetito, alergias, intolerancias o aversiones alimentarias, tiempos de comida, prácticas de preparación de alimentos, comidas fuera de casa, tratamientos

dietéticos anteriores y resultados, así como el tipo de dieta modificada que está consumiendo en el momento actual.³¹

Por lo general, el paciente cursa asintomático, pero existen algunos criterios que pueden orientar al médico para hacer un diagnóstico y empezar tratamiento con cambios en el estilo de vida.

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere que coexistan al menos intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina más la alteración de otros parámetros y obliga al médico a buscar otras alteraciones bioquímicas.³²

TABLA 5-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICO

CRITERIO	CONSIDERACIÓN
Perímetro abdominal	≥90 en varones y ≥80 en mujeres. ¹⁰ (Para la población latinoamericana).
Trigliceridemia	≥150mg/dl o 1.7 mmol/L; o uso de fármaco específico.
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	<40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, o uso de fármaco específico
Glucemia en ayunas	≥100 mg/dL o 5.6 mmol/L; ³³ Uso de fármaco específico o diabetes tipo 2 diagnosticada.
HTA	≥130/85 mmHg; o uso de fármaco específico.

Criterios diagnósticos

Según las pautas del National Institutes of Health (NIH) se diagnostica síndrome metabólico con tres o más de los siguientes rasgos o si toman medicamentos para controlarlos. (Ver tabla 5-2)

Estudios de laboratorio

Es necesario medir los lípidos y la glucemia en ayunas para establecer si existe síndrome metabólico. La medición de otros marcadores relacionados con la resistencia a la insulina puede individualizarse. Tales pruebas podrían incluir los de ApoB, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y función hepática. En caso de sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos, con base en las manifestaciones clínicas y la anovulación, hay que medir la testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante.¹⁰

TRATAMIENTO

El abordaje del síndrome metabólico consiste en tratar por separado todos sus componentes. Al ser la obesidad, en especial la abdominal, la fuerza impulsora del síndrome metabólico, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso, si es entre 5%-10% hay mejoría en la sensibilidad a la insulina, acompañada de modificaciones favorables en otros componentes del síndrome metabólico.¹⁰

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico se basa en el cambio del estilo de vida, con un enfoque en la pérdida ponderal. Para la pérdida ponderal se recomienda: la combinación de restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación conductual.¹⁰

¡RECUERDA!

Los pacientes de alto riesgo deben someterse a una evaluación cardiovascular antes de iniciar un programa físico.¹⁰

La restricción calórica es el componente más importante. Una restricción calórica de alrededor de 500 kcal equivale a una pérdida ponderal de una libra por semana. Las dietas limitadas en carbohidratos casi siempre producen una pérdida ponderal inicial rápida, pero tras un tiempo, el efecto es menor. Para maximizar el beneficio general a la salud, se debe de alentar un patrón dietético saludable en el que se consuman frutas, verduras, cereales integrales, aves magras y pescado.¹⁰

La actividad física tiene la función de mantener la pérdida de peso. Deben de fomentarse aumentos graduales en la actividad para mejorar la condición física y evitar una lesión.

La realización de al menos 30 minutos de actividad física diaria de intensidad moderada genera beneficios significativos para la salud, sin embargo, la pérdida ponderal moderada debido a la realización de actividad física requiere 60 a 90 minutos.¹⁰

¡RECUERDA!

Actividades cotidianas (limpieza del hogar, caminatas y jardinería) requieren de un gasto calórico moderado, es por ello que la actividad física no debe definirse sólo en términos del ejercicio formal (trote, natación).¹⁰

Es habitual que, tras la pérdida de peso, exista una tendencia a recuperarlo, para evitar esas situaciones es importante la inclusión de cambios conductuales a través de terapia cognitivo conductual, lo que permite fomentar un estilo de vida saludable a largo plazo.¹⁰

Tratamiento farmacológico

• Fármacos para la obesidad

Lorcaserina: fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para tratamiento de la obesidad; actualmente se sospecha que aumenta el riesgo de cáncer. Se piensa que disminuye el consumo de alimentos y promueve la saciedad mediante la activación selectiva de los receptores 5-HT_{2C} en las neuronas anorexigénicas de proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo.¹⁰

Fentermina y topiramato en combinación: el topiramato bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, los receptores de glutamato y la anhidrasa carbónica, y aumenta la actividad del ácido γ -aminobutírico.^{36, 37}

La fentermina es un simpaticomimético que promueve la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central, lo que produce una activación de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa (misma activada por glucosa).³¹

Orlistat: a nivel intestinal reacciona con los residuos de serina en los sitios activados de la lipasa gástrica y pancreática, inhibiendo de manera irreversible estas enzimas, lo que impide la digestión de los triglicéridos. También es recomendado a los pacientes con diabetes tipo 2 secundaria a la obesidad, reduce las concentraciones de leptina, presión arterial, retrasa el vaciamiento y la secreción gástrica.^{36, 37}

• Fármacos sensibilizadores de insulina

Tiazolidinedionas (TZD): son ligando sintético del receptor γ y γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares.

Contribuye a la regulación de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Se sabe que PPAR γ regula la expresión del gen que codifica el factor de transcripción de pro diferenciación páncreas duodeno homeobox-1 (PDX-1) en células β pancreáticas.

Las TZD reducen la resistencia a la insulina y los niveles intracelulares de metabolitos lipídicos tóxicos, lo que resulta en una menor lipotoxicidad; tienen una función protectora contra el efecto

citostático de los ácidos grasos libres y restauran la liberación de insulina mediada por glucosa; además, aumentan la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular.³⁷

Metformina: es una biguanida con varios mecanismos de acción. Reduce la producción hepática de glucosa, incrementa la actividad de la cinasa de proteína dependiente de AMP (AMPK), la que estimula la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Atenúa los efectos del glucagón e inclina al hígado hacia un balance lipídico negativo. Es un fármaco ahorrador de insulina, aceptado como primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.³⁶

• Fármacos hipolipemiantes

Estatinas: las estatinas son inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A reductasa, bloqueando el paso limitante en la biosíntesis de colesterol.

El principal efecto bioquímico de las estatinas consiste en reducir las concentraciones plasmáticas del LDL al favorecer un aumento en la cantidad de receptores para LDL de gran afinidad, y por ende su catabolismo. También permiten cierta reducción de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento de la HDL.³⁸

Las estatinas son útiles solas o en combinación. Como la síntesis de colesterol se realiza de manera predo-minante por la noche, deben administrarse en ese lapso (excepto la atorvastatina, rosuvastatina y pita-vastatina).³⁸

Fibratos: los fibratos son activadores de PPAR α y útiles para el tratamiento de dislipidemias, particularmente para pacientes con hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-C. Los fibratos disminuyen los niveles circulantes de fibrinógeno, IL-1 e IL-6, lo que conduce a la reducción de NF- κ B y mejora de la función vascular.

Existen diversos derivados del ácido fibríco como el bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y el clofibrato, todo ellos reducen notablemente las concentraciones de VLDL y triglicéridos, con disminución moderada (10%) de LDL y aumento (10%) de HDL.

- **Fármacos que aumentan el HDL**

Niacina: actualmente, es quizás el único fármaco con capacidad predecible para elevar el colesterol HDL.¹⁰

El ácido nicotínico inhibe la secreción de VLDL y, simultáneamente, reduce la síntesis de LDL. Disminuye el catabolismo de HDL, la cantidad de triglicéridos y los niveles de fibrinógeno, mientras que aumenta los valores de activador de plasminógeno tisular. La niacina inhibe la lipasa intracelular del tejido adiposo.⁴¹

- **Fármacos Antihipertensivos**

En los pacientes con síndrome metabólico que no cursan con diabetes, la familia farmacológica de elección es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII), ya que permiten reducir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

En los pacientes hipertensos debe establecerse una dieta hiposódica, enriquecida en frutas y verduras, cereales integrales y productos bajos en grasa.^{10,42}

- **Hipoglucemiantes**

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): las incretinas son hormonas gastrointestinales que se liberan después de la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina. El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulino trópico dependiente de glucosa (GIP) son las más conocidas.

El GLP-1, al administrarse por vía IV en pacientes diabéticos, estimula la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingestión de alimentos y normaliza la secreción de insulina en el ayuno y posprandial.

Dentro de la familia: exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y lixisenatida. Todos los agonistas del GLP-1 comparten el mismo mecanismo de acción; la activación del receptor GLP-1 altera la actividad de varios canales iónicos y en las células β aumenta la biosíntesis y exocitosis de insulina, de manera dependiente de glucosa.

Inhibidores del transportador 2 de sodio y glucosa (SGLT-2): el SGLT-2 representa el 90% de la reabsorción tubular de glucosa, es un cotransportador de sodio-glucosa localizado casi exclusivamente en el túbulo contorneado proximal. Mueve la glucosa en contra de un gradiente de concentración desde la luz tubular utilizando la energía generada por el flujo del Na^+ a través de las células epiteliales.^{36,38}

Algunos fármacos: canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. Su eficacia se ve reducida en pacientes con enfermedad renal crónica.^{36,38}

Otros fármacos

Cilostazol: es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-3 (PDE-3). Es un agente antitrombótico con propiedades vasodilatadoras. Activa AMPK y provoca la fosforilación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), lo que lleva a una mayor producción de óxido nítrico (NO), mientras inhibe la activación de NF- κ B inducida por citocinas y suprime la expresión del gen VCAM-1. Aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa, siendo útil en sujetos con riesgo alto de aterosclerosis.^{39,40} (Ver tabla 5-3)

TABLA 5-3 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO

FAMILIA	FÁRMACO	EFFECTO FARMACOLÓGICO	EFFECTO ADVERSO	MECANISMO	NOMBRES
Fármacos para obesidad	Lorcaserina	Mejora la pérdida de peso si se mantiene una dieta.	Aumento de peso al dejar el fármaco.	Agonista de los receptores 5-HT _{2C}	<ul style="list-style-type: none"> Sibutramina Cannbinoides Rimonabat Taranabant
	Fentermina y topiramato	Disminución del apetito.	Somnolencia, fatiga, y nerviosismo. Puede precipitar cálculos renales.	Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, los receptores de glutamato y la anhidrasa carbónica	<ul style="list-style-type: none"> Fentermina Topiramato
	Orlistat	Reduce las concentraciones de leptina, presión arterial, retrasa el vaciamiento y la secreción gástrica.	Cólicos abdominales, incontinencias fecales, flatulencias, ruidos intestinales, esteatorrea.	Reacciona con los residuos de serina en los sitios activados de la lipasa gástrica	<ul style="list-style-type: none"> Orlistat
Sensibilizadores de insulina	Tiazolidinedionas	Aumento de la acción de la insulina sobre el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético	Aumento de peso y edema, reducción ligera del hematocrito, duplica la incidencia de falla cardíaca.	Aumenta la sensibilidad de tejidos a la insulina. Son ligandos de PPAR-γ, promueven la diferenciación de los adipocitos, aumentando la captación de AG circulantes hacia las células adiposas.	<ul style="list-style-type: none"> Pioglitazona Rosiglitazona
	Metformina	Disminución de la glucosa en sangre, disminución los picos de hiperinsulinemia.	Nauseas, diarrea, acidosis láctica	Disminuye la hiperglucemia sin estimular producción de insulina. Aumenta la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP en el hígado y músculo esquelético, generando: Disminución de la gluconeogénesis hepática, aumento de la sensibilidad periférica de la insulina, y retraso de la absorción intestinal de glucosa	
Fármacos hipolipemiantes	Estatinas	Reducción de los triglicéridos Aumento de los niveles de HDL Reducción de los niveles de LDL	Hepatotoxicidad Miopatía	Inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa	<ul style="list-style-type: none"> Rosuvastatina Pravastatina Lovastatina Simvastatina
	Fibratos	Reducción de los triglicéridos. Aumento de los niveles de HDL Reducción de los niveles de LDL	Erupción cutánea, alopecia, mialgia, fatiga, cefalea, impotencia y anemia.	Se unen a PPARα y reducen los triglicéridos a través de la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos, el incremento de la síntesis de LPL y la disminución de la expresión de la apo C-III.	<ul style="list-style-type: none"> Gemfibrozilo Clofibrato Bezafibrato Fenofibrato

TABLA 5-3 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO

FAMILIA	FÁRMACO	EFFECTO FARMACOLÓGICO	EFFECTO ADVERSO	MECANISMO	NOMBRES
Fármacos hipoglucemiantes	GLP-1	Estimula la secreción de insulina, disminuye la liberación de glucagón, retarda el vaciado gástrico, reduce la ingesta de alimentos, normaliza la secreción de insulina en ayunas.	Náuseas, vómitos	La activación de los GLP-1 a nivel celular activa los factores de intercambio de guanina, el AMPC, AMPK aumentando la secreción de insulina.	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatida • Liraglutida • Albiglutida • Dulaglutida • Lixisenatida
	SGLT-2	Glucosúrico, disminuye los niveles plasmáticos de glucosa.	ITU, hipotensión, riesgo de amputación	Disminuye la glucemia inhibiendo selectivamente el SGLT-2, expresado en el TCP Disminuyendo la reabsorción de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozina • Dapagliflozina • Empagliflozina
Otros fármacos	Cilostazol	Reduce la activación plaquetaria por lo tanto reduce el riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico	Cefalea, náuseas, diarrea, mareos, mialgias.	Inhibidor de PDE3 que induce la acumulación de cAMP a nivel de los trombocitos, inhibiendo la agregación plaquetaria y estimulando la vasodilatación.	<ul style="list-style-type: none"> • Cilostazol

Ideas clave

- » El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.
- » A cualquier edad o etapa de la vida, los factores que determinan el aumento de masa corporal se correlacionan directamente con el balance energético entre aporte y gasto.
- » El centro de la saciedad se encuentra en el núcleo ventromedial del hipotálamo.
- » El centro del hambre o del apetito se encuentra en los núcleos laterales
- » La regulación inmediata de la ingesta se debe a: la distensión estomacal y duodenal, la colecistocinina, péptido similar al glucagón (GLP), insulina y ghrelina.
- » La regulación tardía de la ingesta recurre a mecanismos hormonales y está guiado por el estado nutritivo.
- » Las principales características del síndrome metabólico incluyen: obesidad central, resistencia a la insulina asociada a hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y baja concentración de colesterol HDL e hipertensión arterial.
- » La fisiopatología está mediada por: alteración de los ácidos grasos, reducción de

sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión arterial, estado proinflamatorio, mutaciones cancerígenas y estado protrombótico.

- » Se diagnostica síndrome metabólico con tres o más de los siguientes rasgos o si toman medicamentos para controlar alguno de ellos: perímetro abdominal ≥ 90 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres de Latinoamérica ≥ 150 mg/dL o 1.7 mmol/L, HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en las mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg, glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o 5.6 mmol/L.
- » El abordaje del síndrome metabólico consiste en tratar por separado todos sus componentes.
- » Al ser la obesidad, en especial la abdominal, la fuerza impulsora del síndrome metabólico, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso.
- » El tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico se basa en el cambio del estilo de vida, con un enfoque en la pérdida ponderal.
- » El tratamiento farmacológico consiste en el manejo de la obesidad, hipolipemiantes, hipoglicemiantes o sensibilizadores de insulina, antihipertensivos, antiagregantes y fármacos que elevan el HDL.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Qué hormonas intervienen en el metabolismo de los nutrientes y qué funciones ejercen?
2. ¿Cuál es el papel del sistema nervioso en la regulación de la ingesta alimentaria?
3. ¿Cuáles son los factores inmediatos y tardíos que participan en la alimentación?
4. ¿Cómo se define el metabolismo y almacenamiento fisiológico de los nutrientes?
5. ¿Cuál es el papel de las dislipidemias en la generación del SM?
6. ¿Qué es el síndrome metabólico y por qué se caracteriza?
7. ¿Cuáles son las alteraciones de los lípidos asociadas a la aparición del SM?
8. ¿Qué caracteriza al estado proinflamatorio y que factores lo generan?
9. ¿Cómo se manifiesta la resistencia a la insulina?
10. ¿Cuál es la relación del perímetro abdominal y la aparición del SM?
11. ¿Qué relación tiene el SM con la oncogénesis?
12. ¿Qué enfermedades están comúnmente asociadas al síndrome metabólico?
13. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de esta enfermedad?
14. ¿Por qué el SM un factor de alto riesgo para desarrollar patologías cardiovasculares?
15. ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico del SM?
16. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los fármacos dirigidos al manejo de la obesidad?
17. ¿Cuáles son los fármacos de primera línea para el tratamiento del SM?
18. ¿Qué riesgos importantes se asocian al tratamiento farmacológico del síndrome?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 42 años acude al médico para un examen rutinario. Refiere presentar fatiga y leve dificultad para realizar su trabajo usual. Tiene un historial de uso de metanfetamina intravenosa en su juventud, pero no ha consumido drogas ilícitas en 23 años. Mide 160 cm de alto y pesa 105 kg. Su temperatura es de 37 °C, su pulso es de 95 latidos por minuto y la presión arterial es de 145/90 mm Hg. Los pulmones están limpios para la auscultación. El examen cardíaco no muestra anomalías. El examen pélvico muestra una vagina y un cuello uterino normales. Su análisis de orina está dentro de los límites normales. Tiene una radiografía de tórax que no muestra anomalías. No ha perdido peso durante el último año, a pesar de seguir programas de pérdida de peso.

Resultados de laboratorio	
Hemoglobina	13.1 g/dL
Recuento de leucocitos	7.800 / mm ³
Recuento de plaquetas	312.00 / mm ³
Na ⁺	141 mEq / L
K ⁺	4.6 mEq / L
Cl ⁻	98 mEq / L
BUN	12 mg / dL
Glucosa en ayunas	198 mg / dL
Creatinina	0.8 mg / dL
Colesterol total	269 mg / dL
Colesterol HDL	55 mg / dL
Colesterol LDL	160 mg / dL
Triglicéridos	320 mg / dL

1. ¿Cuáles criterios de síndrome metabólico cumple esta paciente?

2. ¿Qué anomalías endocrinas presenta esta paciente y qué fármaco específico utilizaría para tratarlas y por qué?

3. Si esta paciente presentara fallo terapéutico y no logra perder peso en el próximo año.

¿Qué otra posibilidad terapéutica se le podría ofrecer?

CASO CLÍNICO 2

Un hombre de 57 años acude al médico dos semanas después de que se midiera su presión arterial en 160/92 mm Hg. Las mediciones posteriores de la presión arterial domiciliaria desde la última visita han sido: 159/98 mm Hg, 161/102 mm Hg y 152/95 mm Hg. Durante los últimos 3 años, el paciente ha tenido un aumento de peso de 10 kg. Tengo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. No sigue ninguna dieta específica; suele comer sándwiches en el trabajo y pollo frito o hamburguesas para cenar. Dice que recientemente ha estado luchando con un proyecto estresante en el trabajo. A su madre le diagnosticaron hipertensión a la edad de 45 años. El único medicamento del paciente es la metformina. Su pulso es de 82 latidos por minuto y la presión arterial ahora es de 158/98 mm Hg. El paciente mide 178 cm de altura y pesa 133 kg. El examen físico no muestra otras anomalías excepto una obesidad central significativa. Los estudios en ayunas muestran:

Resultados de laboratorio

Glucosa en ayunas	120 mg / dL
Colesterol total	220 mg / dL
Colesterol HDL	25 mg / dL
Colesterol LDL	144 mg / dL
Triglicéridos	198 mg / dL

1. ¿Qué criterios de síndrome metabólico cumple el paciente?

2. ¿Qué alteraciones fisiopatológicas contribuyen al desarrollo de la condición de este paciente?

3. ¿Qué recomendaciones no farmacológicas le indicaría y cómo podría asegurar su cumplimiento?

4. ¿Qué fármaco indicaría para la reducción de su colesterol LDL y cuál es su mecanismo de acción?

REFERENCIAS

- Rozman Borstnar C, Cardellach López F, editors. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18th. Elsevier; 2016.
- Williams RH. Williams tratado de endocrinología. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017. Available from: URL: www.expertconsult.com.
- Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología médica. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017. Available from: URL: <http://www.studentconsult.inkling.com/redeem>.
- Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. 13ª ed. Barcelona: Elsevier España; DL 2016. Available from: URL: <http://www.studentconsult.inkling.com/redeem>.
- Nelson DL, Cox MC, Lehninger AL. Lehninger, principios de bioquímica. Séptima edición.
- Norris TL, Porth CM. Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud: conceptos básicos. 10ª ed. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona): Wolters Kluwer; 2019.
- Rodwell VW. Harper bioquímica ilustrada: 30a edición. Tercera edición en español. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2016.
- Brites FD, et al. Metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Available from: URL: http://www.fepreva.org/curso/5to_curso/bibliografia/volumen3/vol3_6.pdf [cited 2020 Apr 29].
- García Díaz JD, Mesa Latorre JM, Valbuena Parra AR, Corps Fernández D. Trastornos del metabolismo lipídico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2016; 12(19):1059–71.
- Harrison. Principios de medicina interna. 19ª ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
- Dayamí García Torres, Maricel F. Castellanos González, Raúl Cedeño Morales, Mikhail Benet Rodríguez y Ramírez Arteaga. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. Revista Finlay; 2017.
- Pawlina W. Histologa - Texto Y Atlas/ Histology - Text And atlas. [S.l.]: Wolters Kluwer Medical; 2020.
- Silvia Ezquerro, Gema Frühbeck y Amaia Rodríguez. El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM. Bioquímica de la obesidad 2020 [cited 2020 Apr 19]. Available from: URL: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>.
- Julio César Sánchez, César Ramón Romero, Laura Victoria Muñoz, Ricardo Alonso Rivera. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. Revista Cubana de Endocrinología 2016 [cited 2020 Apr 19]; 27:105–19.
- Tejido Adiposo: Metabolismo de las Grasas, Adipocinas, Inflamación; 2020 [cited 2020 Apr 28]. Available from: URL: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/adipose-tissuesp.php>.
- Perkins JA. Compendio de Robbins y Cotran, patología estructural y funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017.
- Omar Yaxmehen Bello-Chavolla. Fisiología del Tejido Adiposo. In: Estradas Trujillo JA, Aguilar Salinas CA, editors. Alexánder: Fisiología de los sistemas endocrino y digestivo. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno; 2019. p. 1–14
- Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. Med Int Mex 2017 nov;770–7. Available from: URL: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1672>.
- García-Torres D, Castellanos-González M, Cedeño-Morales R, Benet-Rodríguez M, Ramírez-Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. Rev. Finlay 2017 [cited 2020 Apr 20]; 1(2). Available from: URL: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/finlay/fi-2017/fi1710.pdf>.
- Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. Arch Cardiol Mex 2016; 86(3):233–43.
- Ángela Gómez, Jorge Palacio, Adriana Jaramillo, Ricardo Rosero. Vista de Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. Revista colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo 2018 [cited 2020 Apr 20]; 5(3). Available from: URL: <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/431/573>.
- José María Basain Valdés, María del Carmen Valdés Alonso, Margarita Pérez Martínez, Guadalupe Layne Socorro Sarracent, Dayamí Duany Álvarez, Ivis Mesa Martín. Mecanismos implicados en la aparición y regulación del proceso de remodelación del tejido adiposo y estado de lipoinflamación en la obesidad. Revista Cubana de Pediatría 2016; (88):348–59.
- Citlaly Gutiérrez-Rodelo, Adriana Roura-Guiberna y Jesús Alberto Olivares-Reyes. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. Gaceta Médica De México 2017 [cited 2020 Apr 19]; 214–28.
- García Casilimas GA, Martín DA, Martínez MA, Merchán CR, Mayorga CA, Barragán AF. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. Arch Cardiol Mex 2017; 87(4):336–44.

25. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Tratado de medicina interna: Goldman-Cecil. 25ª ed. Barcelona: Elsevier; DL 2016.
26. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Revista CENIC. Ciencias Biológicas 2016 [cited 2020 Apr 30]; 47(2). Available from: URL: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>.
27. Biro F, Mugnolo D. Síndrome Metabólico Y Cáncer En Ginecología Metabolic Syndrome And Gynecologic Cancers. Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; 12(2).
28. Ana María Chaves, Pedro Mamani, Patricia Philco Lima. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en personal de salud dependiente del Gobierno Municipal de la Ciudad de El Alto. Rev Med La Paz 2016 [cited 2020 May 7]; 22(1). Available from: URL: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v22n1/v22n1_a05.pdf.
29. Wassermann A. Evaluación del paciente con dislipidemia [cited 2020 May 7]. Available from: URL: http://www.fepreva.org/curso/6to_curso/material/ut25.pdf.
30. Escalada San Martín FJ. Síndrome metabólico. Madrid: IM&C; DL 2016. (Pautas de actuación y seguimiento. Sesiones clínicas).
31. Salazar P. Protocolo paciente con síndrome metabólico 2016 [cited 2020 May 7]. Available from: URL: <https://acortar.link/siz5Fe>
32. Gómez, Bertha P., Castañeda, Amgéllica A., Saldaña Lorenzo, Jessica A., et al. Síndrome metabólico y sus complicaciones: el pie diabético 2017 [cited 2020 May 7]; 60(4). Available from: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un174b.pdf>.
33. Síndrome metabólico - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic; 2020 [cited 2020 Apr 30]. Available from: URL: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/metabolic-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20351921>.
34. Asociacion Latinoamericana De Diabetes. Guía de Práctica Clínica de Síndrome Metabólico; 2014. (vol 2014) 2014 [cited 2020 Apr 19].
35. Mahan LK, Raymond JL. Krause dietoterapia. 14ª ed. Barcelona: Elsevier; DL 2017.
36. Brunton LL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13a. ed.). Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2018.
37. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. Eighth edition. Edinburgh?: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
38. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica, decimotercera edición. [3ª ed. en español]. México, D.F. [etc.]: McGraw Interamericana; op. 2016. (A LANGE Medical book).
39. Lim S, Eckel RH. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2014; 15(4):329–41.
40. Rajeev Ramgopal, Mark Gdowski, Dominique Williams, Alexandra Dretler. Manual Washington de Terapéutica Médica 35a Edición. 35th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
41. Katzung. (2018). Basic & Clinical Pharmacology Basic & Clinical Pharmacology 14th ed.. 14th ed.. McGraw-Hill Education.
42. Aumento del riesgo cáncer con medicamentos para bajar de peso Belviq [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [cited 3 October 2020]. Available from: <https://acortar.link/G44kD>