

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO E INSULINA CON LOS PARÁMETROS QUE DEFINEN AL SÍNDROME METABÓLICO.

David Barroso C¹, Joselyn Espinosa¹, Hember Vicci V¹, Rita Marchi C², Oscar Castillo B¹.

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN LEVELS WITH FIBRINOGEN AND PARAMETERS DEFINING THE METABOLIC SYNDROME.

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a combination of risk factors that increase an individual's chance of developing ischemic cardiovascular diseases which are the leading cause of death worldwide. In a number of metabolic syndrome abnormalities such as impaired secretion of acute phase reactants and certain hormones, such as the case of fibrinogen and insulin respectively. In this research fibrinogen levels were correlated with insulin and the factors that define the metabolic syndrome according to NCEP- ATP III in a population from the Municipality Francisco Linares Alcántara aged 35 and 60, the sample consisted of 30 patients and 29 controls. Was made comparison of means of anthropometric parameters and biochemical testing using the Wilcoxon signed ranks with a statistical significance ($p < 0.05$) and Spearman correlation analysis between insulin and fibrinogen levels with anthropometric and biochemical parameters studied was made it was found that patients had higher BMI, glucose, triglycerides, VLDL-C, insulin and fibrinogen compared to controls. Furthermore, the latter showed the highest HDL-C value compared with patients. On the other hand there was a positive association between insulin levels with BMI and glycemic variables. There was a negative association between levels of fibrinogen and LDL cholesterol variables in patients. No association between insulin levels and fibrinogen was found.

KEY WORDS: metabolic syndrome, insulin, fibrinogen.

RESUMEN

El síndrome metabólico es la conjunción de factores de riesgo en un individuo que aumentan su probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares isquémicas las cuales constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial. En el síndrome metabólico se desencadenan una serie de anomalías como ejemplo alteración en la secreción de reactantes de fase aguda y de ciertas hormonas, como el caso del fibrinógeno y la insulina respectivamente. En esta investigación se correlacionaron los niveles de fibrinógeno y la insulina con los factores que definen al síndrome metabólico según la NCEP-ATP III en una población procedente del Municipio Francisco Linares Alcántara en edades comprendidas entre 35 y 60 años. La muestra estaba conformada entre 30 pacientes y 29 controles. Se hizo comparación de medias de los parámetros antropométricos y bioquímicos utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con una significancia estadística de ($p < 0,05$). De igual modo se realizó análisis de correlación de Spearman entre los niveles de Insulina y fibrinógeno con los parámetros antropométricos y bioquímicos estudiados se encontró que los pacientes tenían más elevado el IMC, glicemia, triglicéridos, VLDLc, insulina y fibrinógeno con respecto a los controles. Además, estos últimos presentaron el valor de HDLc más elevado comparado con el de los pacientes. Por otro lado hubo asociación positiva entre los niveles de insulina con las variables IMC y glicemia. Hubo asociación negativa entre los niveles de fibrinógeno con las variables colesterol y LDLc en los pacientes. No se encontró asociación entre los niveles de insulina y fibrinógeno.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, insulina, fibrinógeno.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) una alteración de factores lipídicos y no lipídicos que puede presentarse de forma simultánea o secuencial con manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina que generan un aumento del riesgo cardiovascular. El origen puede ser genético o debido a factores asociados al estilo de vida,

especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de insulino-resistencia.¹

Este conjunto de anomalías metabólicas, fue propuesto por primera vez por Reaven en 1988 el cual indicó las alteraciones que componen al SM, siendo estas: Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de los niveles de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad HDLc e hipertensión arterial.² El Programa Nacional de Educación del Colesterol-Panel de tratamiento de adultos³ (NCEP-ATP III, del inglés; National Cholesterol Education Program-

Recibido: Febrero, 2014 Aprobado: Septiembre, 2014

¹Universidad de Carabobo, Sede Aragua. ²Centro de Medicina Experimental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Correspondencia: baquerovenezuela@yahoo.es

Adult Treatment Panel III) clasifican a un individuo como SM que presente tres o más de los siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de cintura: hombres >102 cm, mujeres >88 cm), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), disminución del HDL colesterol (HDLc) (hombres <40 mg/dL; mujeres <50 mg/dL), hipertensión arterial (sistólica ≥ 130 / diastólica ≥ 85 mm Hg) o en tratamiento con fármacos antihipertensivos, e hiperglicemia (≥ 100 mg/dL) o en tratamiento para controlar la diabetes mellitus (DM).

Los individuos con SM presentan un mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular isquémica (ECV), caracterizada por el desarrollo sintomático de una cardiopatía isquémica o coronariopatía, enfermedad vascular cerebral o una vasculopatía periférica (enfermedad arterial periférica). La ECV continúa siendo la principal causa de muerte y discapacidad en muchos países del mundo⁴ (Kavey y cols., 2003). En el año 2008, según datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 17,3 millones de personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 7,3 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,2 millones a enfermedades vasculares cerebrales. Se calcula que para 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte en el mundo.⁵ En Venezuela según el Anuario del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2008, las ECV representaron la principal causa de mortalidad con 20,6% del total de muertes en el país y 23.31% en el estado Aragua.⁶

El origen de las ECV es multifactorial y fue un gran avance para su prevención la identificación mensurable de los denominados factores de riesgo cardiovascular que predisponen al desarrollo de esta afección; en este término se incluyen la edad, el sexo, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica, estrés socioeconómico y psicosocial, historia familiar de enfermedad prematura cardiovascular, elementos genéticos y raciales. Se agregan otros factores llamados emergentes que no se usan en las ecuaciones de predicción de riesgo y en la práctica clínica individualizada.⁷

Los eventos cardiovasculares comúnmente se producen por la ruptura de placas de ateroma de arterias coronarias o encefálicas. Cuando un vaso sanguíneo sufre un daño, que conduce a una pérdida de la integridad

de la pared vascular, la sangre entra en contacto con el tejido subendotelial, que en condiciones normales está aislado del torrente sanguíneo y conduce a la activación de la coagulación iniciada por una proteína denominada factor tisular. El factor tisular es el iniciador fisiológico de la coagulación, activando una serie de reacciones enzimáticas que conducen a la formación de trombina quien a su vez transforma al fibrinógeno (Fg) en fibrina,⁸ y en condiciones patológicas puede ocasionar la formación de trombos obstructivos en el flujo sanguíneo.^{9, 10}

En el SM se desencadenan una serie de anomalías, por ejemplo alteración en la secreción de reactantes de fase aguda y de ciertas hormonas, como es el caso del Fg y la insulina respectivamente. Estos al estar elevados aumentan la probabilidad de sufrir trastornos cardiovasculares isquémicos.¹¹

El Fg es una glicoproteína dimérica cuya forma predominante tiene un peso molecular (PM) de 340 kDa. Se encuentra en el plasma y en los gránulos alfa de las plaquetas. El Fg plasmático se sintetiza en el hígado, su vida media es de 3 a 5 días y es un reactante de fase aguda ya que su síntesis puede aumentar hasta 20 veces ante un potente estímulo inflamatorio.¹²⁻¹⁶

El Fg está implicado directamente tanto en la evolución de la enfermedad aterosclerótica coronaria, como en las oclusiones trombóticas arteriales. Altos niveles de Fg conllevan a un estado de hipercoagulabilidad y a la disminución de la tasa de fibrinólisis.¹⁷⁻²²

Con la información de base, es indudable la importancia que tiene conocer los factores que puedan inducir la aparición y el desarrollo de trastornos cardiovasculares, ya que esto aporta información para estudios posteriores, que permitan evaluar el posible efecto beneficioso que pudiera tener la modificación de variables relacionada con las ECV. Tomando en consideración que este tipo de enfermedades son la principal causa de mortalidad en Venezuela, el estudio de las mismas debe estar dentro de las prioridades de investigación del país, es por ello que la presente investigación estuvo dirigida en evaluar la relación que existe entre los niveles de Fg e insulina con aquellos parámetros que definen al SM de una población del estado Aragua.

A pesar del desarrollo de diversas investigaciones realizadas a nivel mundial que han evaluado estos parámetros, las mismas han sido llevadas a cabo en lugares cuya realidad genética, geográfica y

sociocultural es diferente al de la población Venezolana por lo cual es necesario conocer el comportamiento de estas variables en Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo correlacional y de corte transversal. La población estuvo conformada por pacientes que asistieron a los núcleos de atención primaria del Municipio Linares Alcántara durante el primer semestre del año 2013, y que presentaron SM según los criterios del Programa Nacional de Educación del Colesterol-Panel de tratamiento de adultos (NCEP-ATP III, del inglés; National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III).³ La muestra estuvo representada por 30 individuos de sexo masculino en edades comprendidas entre 35 y 60 años y con 29 individuos controles del mismo grupo etario pero sin SM, previo consentimiento informado, considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión: Individuos de sexo masculino, con edades comprendidas entre 35 y 60 años y que presentaron tres o más de los criterios del NCEP-ATP III. En el caso de los controles se trabajó con individuos con los dos primeros criterios pero sin SM.

Exclusión: Individuos del sexo femenino o Individuos que presenten diabetes tipo 1, enfermedad renal, enfermedad hepática o tiroidea.

Los individuos seleccionados se les aplicó una encuesta mixta con preguntas personales, en donde se asentó información acerca del estilo de vida, dieta, hábitos alimenticios, ocupación y antecedentes familiares de eventos cardiovasculares. Se determinó los parámetros clínicos a cada individuo, entre ellos el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y de cadera, índice cintura cadera (ICC) y presión arterial, para consecutivamente efectuar la toma de sangre venosa para las determinaciones de colesterol total, HDLc, triglicéridos y glicemia, mediante métodos enzimáticos y de precipitación polianiónica para la separación de la fracción HDLc. La determinación de insulina se realizó por técnica de ELISA y la de Fg por el método gravimétrico descrito por Ingram 1952.²³ El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa OriginPro versión 8.1. Se compararon las medias de los parámetros antropométricos y bioquímicos utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, con una significancia estadística de ($p < 0,05$). De igual modo, se realizó el análisis de correlación de Spearman entre los niveles de Insulina y fibrinógeno con los parámetros antropométricos y bioquímicos.

RESULTADOS

La población estudiada estuvo conformada por 59 hombres con rangos de edad entre 35 y 60 años con una media de $49 \pm 8,4$ años de edad. La media de edad de los pacientes con SM fue de $49,2 \pm 8,14$ y de los controles $48,8 \pm 8,8$. En la tabla 1, se observa los resultados obtenidos al comparar los diferentes parámetros antropométricos entre pacientes con SM y controles. El IMC fue significativamente mayor en los pacientes con SM ($30,8 \pm 4,1$ kg/m²) con respecto a los controles ($26 \pm 4,11$ kg/m²). El ICC fue mayor en los pacientes con respecto a los controles ($0,99 \pm 0,0614$ y $0,962 \pm 0,094$); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el presente estudio se encontró que los valores de glicemia en los pacientes con SM fue significativamente mayor que en los controles ($98,4 \pm 40,3$ y $70,4 \pm 14$ mg/dL, respectivamente). Los valores de VLDLc y de triglicéridos fueron significativamente mayores en los pacientes con SM y los valores de HDLc en SM fueron significativamente menores con respecto a los de los controles.

La medición de los valores de insulina y Fg reportó niveles de insulina significativamente mayores en los pacientes con respecto a los controles ($18,9 \pm 5,2$ y $10,5 \pm 3,8$ μ UI/mL respectivamente) y la concentración de Fg fue más elevada en SM con respecto a los controles ($3,45 \pm 1$ y $2,72 \pm 0,72$ mg/mL, respectivamente).

La medición de los niveles de insulina y Fg con los parámetros antropométricos y bioquímicos. En la figura 1a y 1b se observa la correlación entre los niveles de insulina e IMC. Se encontró asociación positiva entre las variables, tanto en los pacientes con SM como en controles ($r: 0,42$, $p < 0,05$ y $r: 0,473$, $p < 0,05$ respectivamente). Sin embargo, no hubo correlación entre los niveles de insulina y el ICC (figura 1c y 1d).

Se encontró asociación positiva entre los niveles de insulina y la glicemia en los pacientes con SM con valor de r de $0,45$ y valor de $p < 0,05$ (Figura 2a). En los controles no se encontró asociación entre estas variables (Figura 2b)

Con respecto al Fg no se encontró asociación entre los niveles de esta proteína y los parámetros antropométricos y bioquímicos que se evaluaron, a excepción del colesterol total y LDLc en los pacientes con SM (Figuras 3a y 3c) donde se obtuvo una correlación negativa con valores de r de $-0,38$ y $-0,39$ respectivamente.

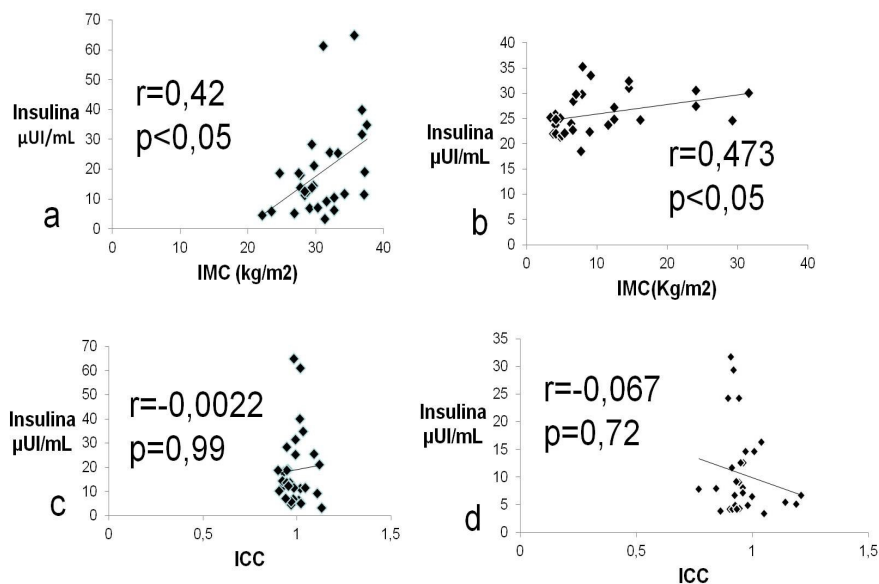
Tabla 1
Parámetros antropométricos y bioquímicos de pacientes con síndrome metabólico y controles. Municipio Linares Alcántara, estado Aragua 2013.

Variable	Controles X±DS	Pacientes con síndrome metabólico X±DS	p valor
Edad (años)	48,8±8,8	49,2±8,14	
IMC (kg/m ²)	26±4,11	30,8±4,1	<0,05*
ICC	0,962±0,094	0,99±0,0614	0,1923
Glicemia (mg/dL)	70,4±14	98,4±40,3	<0,05*
Triglicéridos	139,8±58,9	239,8±129,9	<0,05*
Colesterol total (mg/dL)	160,4±40	178,3±50	0,1571
HDLc (mg/dL)	49,2±12	41,2±13	0,017
LDLc (mg/dL)	85,9±41,4	84,8±45,2	0,926
VLDLc (mg/dL)	28±11,8	53,6±40	<0,05*
Insulina µUI/mL	10,5±3,8	18,9±5,2	<0,05*
Fibrinógeno (mg/mL)	2,72±0,72	3,45±1	<0,05*

X: Promedio. DS: Desviación estándar. *: Significancia p<0,05

Figura 1

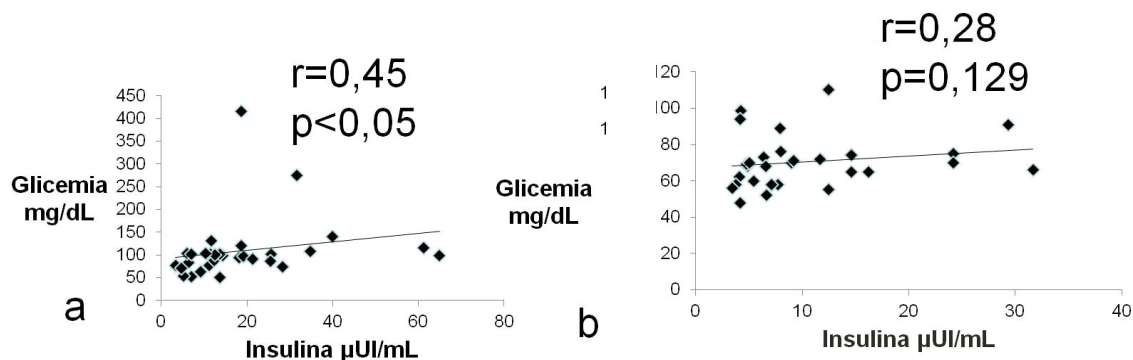
Correlación: Insulina e IMC a) Pacientes con SM b) Controlles. Correlación Insulina e ICC c) Pacientes con SM d) controlles.



r: Coeficiente de correlación de Spearman.
Significacia estadística $p<0,05$

Figura 2

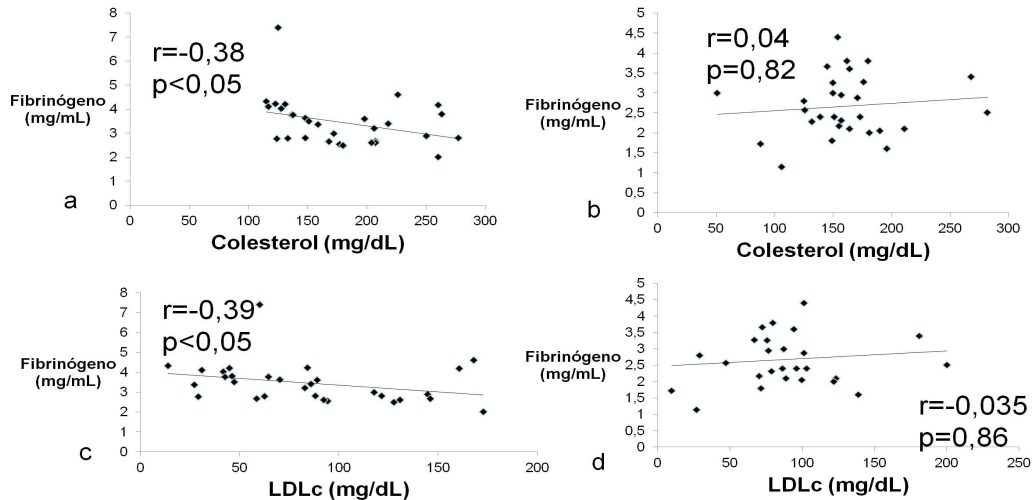
Correlación: Insulina y glicemia a) Pacientes con SM b) Controlles.



r: Coeficiente de correlación de Spearman.
Significacia estadística $p<0,05$

Figura 3

Correlación: fibrinógeno y colesterol a) Pacientes con SM b) Controles. Correlación fibrinógeno y LDLc c) Pacientes con SM d) controles.



r: Coeficiente de correlación de Spearman.
Significancia estadística $p < 0,05$

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que el IMC incrementado en los pacientes con SM, lo cual coincide con la mayoría de los estudios que evalúan este trastorno. En la presente investigación se encontró además niveles de glicemia mayores en individuos con SM, lo cual puede estar relacionado con el incremento del peso corporal que conduce a un aumento del tejido adiposo, y a la secreción por parte del mismo de una serie de interleuquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y resistina que pueden inducir resistencia a la acción de la insulina y también a niveles elevados de glucosa en sangre, tal como ha sido descrito en otros estudios.^{24, 25}

Igualmente encontró alteraciones lipídicas en pacientes con SM que incluyen elevación de los valores de triglicéridos y de la VLDL, coincidiendo con diversos estudios poblacionales que han encontrado alteraciones en el perfil lipídico de pacientes con SM. Shojae-Moradie y cols,²⁶ en 2013 estudiaron niveles de lípidos en pacientes con SM, encontrando niveles postprandiales de triglicéridos mayores en los pacientes con SM con respecto a controles, lo cual fue atribuido a un aumento de la tasa de producción de triglicéridos (tanto en la VLDL y en los quilomicrones). Li y cols.²⁷ en 2011

encontraron elevación de los niveles de lipoproteínas diferentes a la HDLc en pacientes jóvenes con SM. En los individuos con valores de colesterol de tipo no HDL por encima de 145 mg/dL se encontró que tenían de tres a cuatro veces más probabilidad de presentar SM con respecto a aquellos con niveles menores a este valor.

La hipertrigliceridemia es una anomalía lipídica común en personas con obesidad visceral, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. La hipertrigliceridemia se produce normalmente en conjunción con los niveles de HDLc bajos y pequeñas partículas de LDLc densas aterogénicas y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina es a menudo una característica subyacente y da como resultado un aumento de ácidos grasos libres que se entrega al hígado debido al aumento de la lipólisis periférica. El aumento de la producción hepática de VLDL se produce debido a una mayor disponibilidad de sustrato a través de los ácidos grasos libres, disminución de la degradación de la apolipoproteína B100 y el aumento de la lipogénesis. La hipertrigliceridemia postprandial también es una característica común de la resistencia a la insulina. LDL pequeñas y densas que coexisten con una disminución de las partículas de HDLc en los estados hipertrigliceridémicos son altamente pro-aterogénicas

debido a su permeabilidad a través del endotelio, capacidades de unión de proteoglicanos y la susceptibilidad a la oxidación.²⁸

En el presente estudio los niveles de HDLc fueron menores en los pacientes con SM con respecto a los controles y esto ha sido descrito anteriormente. Cifuentes-Goches y cols.²⁹ que en 2012 estudiaron pacientes mexicanos con diagnóstico de SM y encontraron niveles disminuidos de HDLc así como también hipertrigliceridemia, lo cual fue asociado a la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la pérdida de peso en pacientes con SM puede producir incrementos en los niveles del HDLc.³⁰

Estudios epidemiológicos muestran que altas concentraciones de HDLc (superiores a 60 mg/dL) tienen un carácter protector contra las enfermedades cardiovasculares (como la cardiopatía isquémica e infarto de miocardio) y bajas concentraciones de HDLc (por debajo de 35 mg/dL) suponen un aumento del riesgo de estas enfermedades.^{31,32}

Con respecto a la insulina, la elevación observada en los pacientes con SM coincide con diversas investigaciones realizadas a nivel internacional. Velasco-Martínez y cols.³³ en 2009 estudiaron adolescentes y encontraron niveles significativamente mayores de insulina en los individuos con sobrepeso en comparación con los normopesos, y se demostró además asociación positiva entre el IMC y los niveles de insulina, así como también el perfil lipídico. Calana y cols.,³⁴ en 2013 realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con SM y controles. Se encontró un índice insulínogénico mayor en los pacientes con SM, lo cual puede estar relacionado con una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas debido a una insulinoresistencia. Minas y cols.,³⁵ en 2011 estudiaron la presencia de SM en 114 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se observó una prevalencia general de SM de 21%. Se encontró además niveles significativamente mayores de leptina y menores de adiponectina así como también mayor resistencia a la insulina en los pacientes con SM.

Los niveles de Fg fueron significativamente mayores en los pacientes con SM estudiados, lo cual coincide con diversos estudios que han demostrado un estado protrombótico en los pacientes con SM, lo cual los predispone a un mayor riesgo cardiovascular. Maksimović y cols.³⁶ en 2013 realizaron un estudio para relacionar la obesidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular. En esta investigación se encontró que la obesidad abdominal en los pacientes con

enfermedad carotídea sintomática está significativamente relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular, con el síndrome metabólico y con incremento en los niveles de Fg. Un estudio realizado en China con 1.792 individuos en edades comprendidas entre 15 y 85 años, demostró que la concentración de Fg se incrementó con el aumento del número de componentes del SM ($p < 0,001$) y los análisis de regresión lineal múltiple mostraron que la concentración de Fg se asoció significativa y positivamente con la edad y negativamente con el ejercicio físico y HDLc en hombres y mujeres. Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el Fg y la resistencia a la insulina.³⁷

Se conocen muchos factores demográficos y ambientales que afectan los niveles de Fg, tales como la dieta, uso de diversas drogas, edad, hábito tabáquico, masa corporal, género, ejercicio físico y estados inflamatorios. El Fg es una proteína de fase aguda cuya concentración plasmática puede aumentar durante una reacción inflamatoria, en la cual se incrementa la producción de interleuquinas, como la IL6, la cual ha sido reconocida como la principal reguladora de la expresión de la mayoría de los genes de proteínas de fase aguda.^{36,39}

Weiss y cols.⁴⁰ en 2013 demostraron que los niveles de IL6 estaban elevados en sujetos con SM ($p < 0,05$) y hubo una asociación con los componentes del síndrome metabólico en particular, la hipertrigliceridemia, la hipertensión y la glucosa plasmática en ayunas. En el presente estudio no se determinaron los niveles de IL6, pero se sugiere continuar con el presente trabajo y correlacionar los niveles de IL6 y Fg en pacientes con SM.

En esta investigación se encontró asociación entre los niveles de insulina y el IMC y esto puede ser explicado por el hecho del incremento del tejido adiposo, lo cual conduce a una mayor secreción de interleuquinas que pueden inducir resistencia a la insulina y una secreción mayor de esta hormona de forma compensatoria. Luo y cols.,⁴¹ en 2012 estudiaron las concentraciones séricas de la resistina en pacientes chinos con intolerancia a la glucosa, se investigó su relación con la resistencia a la insulina, los parámetros metabólicos y marcadores inflamatorios circulantes. La resistina es una hormona que induce resistencia a la insulina. Las concentraciones séricas de resistina fueron significativamente mayores en los sujetos con intolerancia a la glucosa y con sobrepeso u obesos.

Con respecto a la correlación entre insulina y el perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDL, VLDL y

triglicéridos), no se encontró asociación en los pacientes con SM ni en los controles. Con respecto al Fg, no hubo correlación entre los niveles de esta proteína y los parámetros antropométricos y bioquímicos medidos a excepción de los niveles de colesterol y LDL, donde se encontró una correlación negativa. Algunos trabajos realizados para evaluar la relación entre Fg y colesterol difieren del presente estudio. Rodríguez y cols.⁴² en 2004 trabajaron con dos poblaciones españolas situadas en una zona montañosa y en una zona costera. Se encontró que en la población que habitaba la zona montañosa había predominio de niveles elevados de fibrinógeno y colesterol normal, mientras que en los de la zona costera hubo predominio de niveles normales de Fg pero valores más alto de colesterol.

Se concluye que los pacientes con SM tienen valores de IMC, glicemia, triglicéridos y VLDL significativamente mayores en comparación con el grupo control, los cuales no presentan alteración metabólica, en cambio los niveles de HDLc fueron menores en el grupo con SM. Estos resultados pueden atribuirse al

aumento de los niveles de insulina en los pacientes con SM. Los valores de Fg son mayores en los pacientes con respecto a los controles. La correlación positiva entre los niveles de insulina con el IMC y glicemia indican la interconexión entre el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos.

El síndrome metabólico, la hiperinsulinemia e hiperfibrinogenemia constituyen factores de riesgo cardiovasculares por lo cual este tipo de estudios generan conocimientos que pueden contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas y medidas de prevención adecuadas para reducir la incidencia de la entidad mórbida del síndrome metabólico y trastornos cardiovasculares en la población Venezolana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Groop, L., y Orho-Melander, M. The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2001; 250 (2): 105-120.
- 2) Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; (37): 1595-1607
- 3) Maíz, A. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Boletín de la escuela de medicina de la Universidad de Chile. Revista médica*. 2005; 3: 1. 345-360.
- 4) Kavey, R., Daniels, S., Lauer, R., Atkins, D., Hayman, L., y Taubert, K. American Heart Association. Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003; (107): 1562-1566.
- 5) OMS. Enfermedades cardiovasculares. 2011. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- 6) Información Epidemiológica Sobre Morbilidad. Venezuela 2008 Disponible: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ANUARIODEMORBILIDAD2008.pdf>
- 7) Smith, S., Jackson, R., Pearson, T., Fuster, V., Yusuf, S., Faergeman, DO., y cols. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. A Scientific Statement From the World Heart and Stroke Forum. *Circulation*. 2004; (109): 3112-3121.
- 8) Hoffman, M., y Monroe, D. A cell-based model of hemostasis. *Journal of thrombosis and hemostasis*. 2001; 85 (6): 958-965.
- 9) Cornier, M., Dabelea, D., Hernandez, T., Lindstrom, R., Steig, A., Stob, N. *et al.* The Metabolic Syndrome. *The Endocrine Society*. 2008; 29 (7): 777-822.
- 10) Moreno, P., Bernardi, V., López-Cuellar, J., Murcia, AM., Palacios, IF., Gold, H., et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenesis in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996; (94): 3090-3097.
- 11) Shishkova VN, Remennik AIu, Zotova LI. Development of main disturbances of hemostasis in patients with obesity. *Kardiologia*. 2012; (52):59-64.
- 12) Handagama, P., Shuman, M., y Bainton, D. In vivo defibrination results in markedly decreased amounts of fibrinogen in rat megakaryocytes and platelets. *American Journal of Pathology*. 1990; (137): 1393-1399.
- 13) Louache, F., Debili, N., Cramener, E. Fibrinogen is not synthesized by human megakaryocytes. *Blood*. 1991; (77): 311-316.
- 14) Collen, D., Tytgat, C., Claeys, H., y Piessens, R. Metabolism and distribution of fibrinogen: I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *British Journal of Haematology*. 1972; (22): 681-700.
- 15) Fuller, G., Otto, J., Woloski, B. The effects of hepatocyte-stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocyte monolayers. *Journal of Cell Biology*. 1985; (101): 1481-1486.
- 16) Reeve, K., y Franks, J. Fibrinogen synthesis, distribution and degradation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1974; (1): 129-183.
- 17) Banait, V., Sandeep, M., Shetty, S., Bapat, M., Rath, P., Ghosh, K., et al. Hypercoagulable state in idiopathic ulcerative colitis: role of hyperhomocysteinemia and hyperfibrinogenemia. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2008; (27): 94-98.
- 18) Falls, L., y Farrell, D. Resistance of fibrin clots to fibrinolysis. *Journal of Biological Chemistry*. 1997; (272): 14251-14256.
- 19) Fatah, K., Silveira, A., Tornvall, P., Karpe, F., Blomback, M., y Hamsten, A. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1996; (76): 535-540.
- 20) Handa, K., Kono, S., Saku, K., Sasaki, J., Kawano, T., Sasaki, Y., y cols. Severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1989; (77): 209-213.
- 21) Lowe, G., Drummond, M., y Lorimer, A. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *British Medical Journal*. (1980) 281, 673-674.
- 22) Nielsen, V., Kirklin, J., Holman, W., Steenwyk, B., George, J., Zhou, F., Parks, D., et al. Mechanical circulatory device thrombosis: a new paradigm linking hypercoagulation and hypofibrinolysis. *American Society for Artificial Internal Organs*. 2008; (54): 351-358.
- 23) Ingram, C. The determination of plasma fibrinogen by the clot-weight method. *The Biochemical Journal*. 1952; (51): 583-585.
- 24) Müller, M., Lagerpusch, M., Enderle, J., Schautz, B., Heller, M., y Bosy-Westphal, A. Beyond the body mass

- index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2012; 13(2): 6-13.
- 25) Duvnjak, L. y Duvnjak, M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *Journal of physiology and pharmacology*. 2009; 60(7): 19-24.
- 26) Shojaei-Moradie, F., Ma, Y., Lou, S., Hovorka, R., y Umpleby, A. Prandial Hypertriglyceridemia in Metabolic Syndrome is due to an Overproduction of both Chylomicron and VLDL Triacylglycerol. *Diabetes*. 2013; (62): 4063-4069.
- 27) Li, C., Ford, E., McBride, P., Kwiterovich, P., McCrindle, B., y Gidding, S., Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among US youth aged 12-19 years. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 158 (2): 201-207.
- 28) Subramanian, S., y Chait, A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1821(5): 819-825.
- 29) Cifuentes, J., Gómez, D., Hernández, L., Flores, S., Incháustegui, J., y Cañas, A. Hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol as high impact factors for metabolic syndrome diagnosis in apparently healthy adults. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2012; 50(3): 301-306.
- 30) Richard, C., Couture, P., Desroches, S., Lichtenstein, A., Lamarche, B. Effect of weight loss, independent of change in diet composition, on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research*. 2013; 54(1): 232-237.
- 31) Paolillo, S., Della Ratta, G., Vitagliano, A., Cirillo, A., Lardino, E., Formisano, T., et al. New perspectives in cardiovascular risk reduction: focus on HDL. *Archives for Chest Disease*. 2013; 80(1): 27-30.
- 32) Lüscher, T., Eckardstein, A., Simic, B. Therapeutic targets to raise HDL in patients at risk or with coronary artery disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2012; 10(6): 720-724.
- 33) Velasco, R., Jimenez, A., Higuera, F., Dominguez, E., y Bacardi M. Obesity and insulin resistance among adolescents from Chiapas. *Nutrición hospitalaria*. 2009; 24(2): 187-192.
- 34) Calanna, S., Urbano, F., Piro, S., Zagami, R., Di Pino, A., Spadaro, L., et al. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2012; 166(5): 917-922.
- 35) Minas, M., Kostikas, K., Papaioannou, A., Mystridou, P., Karetsi, E., Georgoulas, P., et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without comorbidities. *Chronic obstructive pulmonary disease*. 2011; 8(6): 414-420.
- 36) Maksimović, M., Vlajinac, H., Radak, D., Marinković, J., Maksimović, J., y Jorga, J. Relationship between abdominal obesity and other cardiovascular risk factors: cross sectional study of patients with symptomatic carotid disease. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2013; 141(7-8): 460-465.
- 37) Ma, J., Xu, A., Jia, C., Liu, L., Fu, Z., Dong, J., et al. Associations of fibrinogen with metabolic syndrome in rural Chinese population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010; 17(5): 486-492.
- 38) De Maat, M. Effects of Diet, drugs, and genes on plasma fibrinogen levels. *New York Academy of Sciences*. 2001; (936): 509-521.
- 39) Engler, R. Acute-phase proteins in inflammation. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et des ses Filiales*. 1995; 189(4): 563-578.
- 40) Weiss, T., Arnesen, H., Seljeflot, I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism*. 2013; 62(7): 1008-1013.
- 41) Luo, R., Li, X., Jiang, R., Gao, X., Lü, Z., y Hua, W. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40(2): 621-630.
- 42) Rodríguez, J., Villaverde, C., Tibau, N., Juan, O., Andrades, A., y Peña, E. Relationship between cholesterol and fibrinogen in two populations of different geographical location of Catalonia. *Revista Clínica Española*. 2004; 204(8): 405-409