

SÍNDROME METABÓLICO EN EL SÍNDROME DE DOWN.

Francisco Cammarata-Scalisi¹, Sandra González², Francisco Álvarez-Nava².

¹Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Instituto de Investigaciones Genéticas, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(2): 96-106

RESUMEN

El síndrome de Down es un trastorno clínico que se caracteriza por presentar retardo mental, dismorfias craneofaciales distintivas, alteraciones sensoriales, neuromusculares, esqueléticas y cardiometabólicas que requieren manejo médico multidisciplinario. La notable mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones en el síndrome de Down ha aumentado la esperanza de vida de estos individuos. En consecuencia, se observan complicaciones dependientes de la mayor edad que pueden alcanzar. Estos individuos pueden desarrollar hiperglucemia, perfil lipídico desfavorable, sobrepeso y obesidad; elementos que conforman el síndrome metabólico, el cual aumenta cinco veces el riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y dos veces la enfermedad cardiovascular. Contrariamente, se observa en estos sujetos una disminución de la frecuencia de hipertensión arterial. Esta revisión expone los aspectos clínicos en el síndrome de Down y los factores que pueden intervenir en la aparición del síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome de Down, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular.

METABOLIC SYNDROME IN DOWN SYNDROME.

ABSTRACT

Down syndrome is a clinical disorder that is characterized by mental retardation, distinctive craniofacial dysmorphic, sensory, neuromuscular, skeletal and cardiometabolic disorders, which require a multidisciplinary medical manage. The marked improvement in the diagnosis and treatment of complications in Down syndrome increased life expectancy of these individuals. Consequently, complications dependent increasing age are observed. These individuals may develop hyperglycemia, unfavorable lipid profile, overweight and obesity; elements of the metabolic syndrome, which increases five times the risk of deve loping type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease twice. Contrary, it is observed in these individuals decreased frequency of hypertension. This review discusses the clinical aspects of the Down syndrome and the factors that may be involved in the development of the metabolic syndrome.

Key words: Down syndrome, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease.

Artículo recibido en: Noviembre 2015 Aceptado para publicación en: Febrero 2016
Dirigir correspondencia a: Francisco Álvarez-Nava Email: falvareznava@yahoo.com

GLOSARIO

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

IDF: *International Diabetes Federation*.

HDL-c: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad.

HOMA-IR: Resistencia de la insulina por el índice del modelo de homeostasis.

IMC: Índice de masa corporal.

NECP:ATPIII: *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*.

PPAR: Receptor del proliferador peroxisomal activado.

SD: Síndrome de Down.

SM: Síndrome metabólico.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

SÍNDROME DE DOWN

GENERALIDADES

El síndrome de Down (SD) es un trastorno clínico que se caracteriza por presentar retardo mental, dismorfias craneofaciales distintivas, alteraciones sensoriales, neuromusculares, esqueléticas y cardiometabólicas, entre otras que se resumen en la Tabla I^{1,2}. Resulta de la presencia de, todo o una parte extra del cromosoma 21 y es la aneuploidía más frecuente compatible con la sobrevivencia postnatal. Presenta una incidencia general de 1 de cada 700 nacidos vivos³. En Venezuela, según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, durante los años 1998 a 2005, la incidencia general fue de 1 de cada 671 nacidos vivos⁴.

Ante los diferentes hallazgos clínicos presentes en los individuos con SD, se requiere un control exhaustivo y de atención médica multidisciplinaria⁵. El aumento en la esperanza de vida de las personas con SD ha experimentado un cambio significativo en las últimas generaciones⁶. Para la década de 1920 la esperanza de vida era de 9 años⁷, en 1940 de 12 años⁶, y en 1982 de 35 años¹. Actualmente, la expectativa de vida alcanza los 60 años, especialmente, en países desarrollados, debido a la notable mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones^{1,6}. En consecuencia, se observan otras complicaciones

dependientes de la mayor edad que pueden alcanzar. Esta entidad es la causa genética más frecuente de envejecimiento prematuro, lo cual conlleva a un mayor riesgo de demencia (enfermedad de Alzheimer), menopausia precoz, disfunción tiroidea, diabetes, obesidad y apnea del sueño, entre otras⁶.

Una de las hipótesis para explicar este envejecimiento prematuro, es la disminución en la capacidad de reparación del ADN, que se inicia alrededor de los 45 años de edad, y que se encuentra asociada al daño generado por el estrés oxidativo y la disminución de la actividad del sistema de defensa y de reparación⁸. Además, puede estar causado por estilos de vida desfavorables, como el consumo excesivo de alimentos y el sedentarismo, que se pueden asociar a la obesidad⁹. Esto puede aumentar el riesgo de presentar determinados problemas de salud, y en consecuencia, surgen necesidades específicas que requieren una atención médica anticipada y especializada⁸. Entre las principales causas de muerte se encuentran los trastornos cardíacos, enfermedad coronaria, insuficiencia respiratoria e infecciones, seguidos por la enfermedad de Alzheimer y accidentes cerebrovasculares^{6,10}.

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico, la trisomía libre representa la causa más común del SD (93-95% de los casos), caracterizada por la presencia de tres copias completas del cromosoma 21¹¹.

Tabla I. Características clínicas en el síndrome de Down.^{1,2}

Trastornos	Hallazgos
Neurológicos	Retardo mental leve, moderado u ocasionalmente severo
Dismorfías craneofaciales	Hipotonía
	Braquicefalia
	Hendiduras palpebrales hacia arriba y afuera
	Pliegues epicánticos
	Hipoplasia medio facial
	Puente nasal plano
	Microstomía
Oftalmológicos	Protrusión lingual
	Errores en la refracción
	Estrabismo
Otorrinolaringológicos	Cataratas
	Sordera
Cuello	Otitis media
	Corto con piel redundante en la parte posterior
Cardiopatías congénitas	
Trastornos endocrinos	Disfunción tiroidea
	Diabetes mellitus
	Obesidad
Gastrointestinales	Enfermedad de Hirschsprung
	Atresia anal
Extremidades	Pliegue transversal único en palmas de las manos
	Braquimesofalange y clinodactilia del quinto dedo
	Diástasis del primer y segundo dedo del pie
Trastornos esqueléticos	Inestabilidad de la articulación atlantoaxial
Inmunológicas	Predisposición a las infecciones
Otros	Talla baja

Es el resultado de un error en la no disyunción, predominantemente, en la meiosis I materna. No se conoce bien la causa de esta alteración, pero se asocia con la edad materna avanzada, el cual sigue siendo el único factor de riesgo aceptado¹². Estudios de ligamiento con marcadores de ADN ubicados en el brazo largo del cromosoma 21 en niños con SD y sus padres, señalaron que en alrededor de 90% de los casos, el cromosoma 21 adicional fue de origen materno, mientras que en menos de 10% el cromosoma extra provino del padre¹³. En el Instituto de Investigaciones Genéticas, de la Universidad del Zulia, Soto y col¹⁴, encontraron que 66,6% de los errores en la

no disyunción del cromosoma 21 ocurrieron en meiosis I materna, 25% en meiosis I paterna y 4,2% en meiosis II materna o paterna, cada una.

Otra anomalía responsable del SD es la translocación robertsoniana del brazo largo del cromosoma 21 a otro cromosoma acrocéntrico, la cual representa 5%, aproximadamente, de las causas, siendo la más común la del cromosoma 21 y 14. En los casos de alteraciones estructurales se deben descartar anomalías citogenéticas en los padres, ya que a diferencia de la trisomía libre, estas anomalías no se encuentran asociadas a la edad materna avanzada¹⁵.

Por otra parte, el mosaicismo se presenta cuando células normales y trisómicas son provenientes de un mismo cigoto y se deben a errores que ocurren durante la etapa postcigótica¹⁶. Finalmente, la trisomía parcial un mecanismo etiológico muy infrecuente. En los casos detectados se han realizado múltiples estudios con el objeto de definir la región crítica del SD, la cual se considera la responsable del cuadro clínico. Se ha estudiado en cada caso el posible efecto de los genes triplicados en el cromosoma 21^{17,18}. Debido a esto, universalmente se acepta que el fenotipo complejo del SD resulta del desequilibrio de la dosificación de genes situados en la región 21q22¹⁹. Conocer el diagnóstico de las alteraciones citogenéticas es importante para la determinación del riesgo de recurrencia, e impartir un adecuado asesoramiento genético²⁰.

El cromosoma 21 es el más pequeño de los autosomas y representa cerca de 1 al 1,5% del genoma humano. Además de ser responsable del fenotipo del SD, en él se encuentran diferentes loci para alteraciones monogénicas y enfermedades complejas comunes. La secuenciación del brazo largo del cromosoma 21 demostró que está compuesto de 33.546.361 pares de bases, alcanzando una cobertura de 99,7%²¹. Este análisis reveló 127 genes conocidos, 98 posibles genes y 59 pseudogenes. Sólo 3% de su secuencia codifica proteínas¹⁹, que presentan diferentes tipos de funciones como factores de transcripción, reguladores, moduladores, proteasas, inhibidor de proteasas, vía de la ubiquitina, interferón, respuesta inmunitaria, cinasas, procesamiento del ARN, moléculas de adherencia, canales, receptores y metabolismo energético²². Sin embargo, los estudios del transcriptoma y del proteoma han demostrado, un efecto de dosificación génica variable de los genes trisómicos: algunos son compensados (alrededor de 1), mientras que otros se encuentran subexpresados (menos de 1) o altamente sobreexpresados (mayor de 1,5 veces)²³. La variabilidad de la expresión clínica se produce posiblemente por la interrelación de varios factores, resultado de influencias genéticas, ambientales y estocásticas^{24,25}.

Entre los individuos con trisomía libre se presentan diferencias en sus hallazgos clínicos, como por ejemplo el grado variado de déficits cognitivo, la presencia de malformaciones o riesgo de desarrollar enfermedades e incluso su evolución clínica¹⁸. Diferentes estudios se han realizado con el objeto de identificar la correlación genotipo-fenotipo²⁶, ya que la identificación de tales genes conducirá a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y por lo tanto a la búsqueda de una terapia eficaz¹⁸.

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DOWN

Los individuos con SD presentan una mayor frecuencia de alteraciones endocrinas y autoinmunitarias con respecto a la población general. Entre las alteraciones endocrinas destacan las enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad^{27,28}, las cuales generan una mayor morbi-mortalidad. Además, el SD se asocia a enfermedades cardiovasculares y altos niveles de lípidos séricos caracterizados por el exceso de adiposidad central presente en estos pacientes²⁹. Entre los diferentes factores que pueden contribuir a la presencia de alteraciones endocrino-metabólicas en sujetos con SD se encuentran: la alteración en la conducta alimentaria, la disminución de la tasa metabólica, el aumento del riesgo de DM2, hipotiroidismo y el sedentarismo^{6,30,31}. Los pacientes con SD son más propensos a desarrollar síndrome metabólico (SM), caracterizado por aumento del índice de masa corporal (IMC), obesidad central, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL-c)³⁰.

Entre los trastornos autoinmunitarios más frecuentes se encuentra la DM1, la cual debuta a edades más tempranas que en la población general, lo que sugiere un fenómeno inmunitario más agresivo³². Este aumento en el riesgo viene aparejado con un incremento en la mortalidad⁶; sin embargo, a pesar de la dificultad que conlleva el manejo de la DM1, los pacientes con SD

presentan un mejor control metabólico, en cifras de hemoglobina glucosilada, que los pacientes sin SD. Los pacientes con SD y DM1 parecen necesitar menores dosis de insulina. La explicación podría encontrarse en un estilo de vida más sencillo y en una mayor aceptación de la rutina, lo que facilitaría notablemente el control^{27,28,33}. No obstante, el desarrollo de complicaciones no difiere del resto de la población con DM1¹⁰. Estudios realizados en la población española demostraron que 0,54% de los niños con SD presentaron DM1³⁴. En Dinamarca, se encontró una prevalencia de 0,38% de DM1 en niños con SD frente a 0,09% en la población general³³. Estos datos sugieren un riesgo 3 a 4,2 veces superior de DM1 en el SD^{28,33}. En un estudio multicéntrico realizado en Alemania y Austria el SD fue la primera entidad en la que se presentó DM1 en menores de 20 años de edad³⁵.

El sobrepeso en pacientes con SD se encuentra entre 45% a 79% de los adultos masculinos y 56% a 96% de los femeninos, siendo más del doble de la población general. Este problema que se inicia desde la infancia, debido a la talla baja característica de esta población y el aumento gradual del IMC^{6,27}. Los valores en ayunas de glucemia, insulina y de resistencia a la insulina evaluado a través del índice del modelo de homeostasis (HOMA-IR) fue mayor en un grupo con SD en comparación con otro grupo sin SD, al igual que la leptina y de resistencia a la leptina. La elevación en ayunas de la glucemia e insulina en niños obesos con SD refleja la presencia precoz de resistencia a la insulina³⁶. Otro estudio, determinó la resistencia a la insulina en adolescentes con SD y encontró que los individuos con sobrepeso, obesidad y del sexo femenino mostraron mayores valores de HOMA-IR³⁷.

El perfil lipídico en el SD puede presentar altos niveles de triglicéridos y bajos de HDL-c³⁸. Esto puede llevar a un riesgo mayor que la población general de padecer cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares³⁹⁻⁴¹. No obstante, no está claro, si los individuos con SD presentan un perfil lipídico aterogénico, antes de desarrollar obesidad y diabetes³⁸.

Los individuos con SD son relativamente resistentes a desarrollar aterosclerosis a pesar de presentar un perfil lipídico desfavorable. El espesor de la íntima media en las arterias carótidas fue menor comparado con otros individuos con retardo mental. Aunque se han propuesto diversas hipótesis de esta resistencia, la explicación falta aún por ser dilucidada, ya que la aterosclerosis es un proceso complejo. Varios miembros de la superfamilia ABC, casete de unión al ATP han sido caracterizados en la biogénesis y función del HDL-c. Entre ellos, el *ABCG1* un gen que codifica una proteína implicada en el flujo de colesterol a partir de células periféricas en HDL-c e interviene en el proceso de añadir lípidos en la lipoproteína. Juega también un papel importante en la función endotelial, donde promueve el flujo de salida de los lípidos. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 21, que se encuentra triplicado en el SD. Por el contrario, la deficiencia genética en modelo animal promueve la activación endotelial, mejora la adherencia de los monocitos y aumenta la inflamación vascular. Aunque estos mecanismos aún no se han estudiado en el SD, pueden ayudar a explicar la relativa protección para la aterosclerosis⁴².

Por otra parte, la deficiencia de cistationina sintasa por debajo del 50% se encuentra asociada a enfermedad arterial oclusiva prematura. El gen que codifica a esta enzima se encuentra igualmente en el cromosoma 21 y la actividad enzimática fue de 166% en cultivo de fibroblastos de individuos con SD (gen-dosis), en comparación con los controles. En parte, estos factores pueden explicar porque la aterosclerosis es un evento infrecuente en el SD, y por ende se denomina un modelo libre en ateroma⁴³. Los niveles séricos de adiponectina se incrementan en adultos con SD y esta elevación protege de forma leve a estos individuos de complicaciones clínicas producidas por la aterosclerosis⁴⁴.

Los individuos con SD que residen en centros de cuidado presentan menos formación de placa de aterosclerótica que sus pares de la misma edad, con y sin retardo mental. Los hallazgos en necropsias han demostrado una frecuencia muy baja de aterosclerosis en arterias coronarias, aorta, carótidas, cerebrales, ilíacas y femorales en

individuos adultos institucionalizados con SD quienes presentaban control en la ingesta de alimentos, actividad física y se encontraban bajo la supervisión de profesionales de salud; sin embargo, en la actualidad la mayoría de los individuos con SD poseen habilidades necesarias para una vida independiente, lo que puede conllevar a su vez a una menor supervisión directa y estilos de vida desfavorables que pueden aumentar el riesgo de dislipidemia, alteración en el metabolismo de los glúcidos y obesidad abdominal, los cuales se encuentran asociados con mayor riesgo de eventos cardiovasculares como infarto del miocardio o accidente cerebrovascular⁴⁵.

Se ha encontrado disminución de la frecuencia de la hipertensión arterial en el SD, comparado con los individuos sin la entidad genética⁴⁵⁻⁴⁸, hecho que se atribuye a un ARNmico, (hsa-miR-155) presente en la trisomía del cromosoma 21, el cual se dirige específicamente al gen del receptor tipo 1 de la angiotensina II, y cuya subexpresión puede reducir el riesgo de hipertensión arterial. No obstante, se requieren estudios adicionales para validar esta hipótesis y determinar si otros genes también pueden intervenir en el control de la presión arterial⁴⁶.

SÍNDROME METABÓLICO Y SU PATOGENESIS

El síndrome metabólico (SM) representa un conjunto de factores de riesgo bioquímicos, clínicos y metabólicos interrelacionados e incluye hiperglucemia, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL-c bajo), hipertensión arterial y obesidad central, aumentando cinco veces el riesgo de presentar DM2 y dos veces enfermedad cardiovascular en los siguientes cinco a diez años. Su prevalencia ha aumentado en todas las edades, grupos étnicos y ambos sexos, estimándose una prevalencia entre 12,4% a 28,5% en el género masculino y 10,7% a 40,5% en el género femenino^{49,50}. La prevalencia de SM en Venezuela fue la segunda mayor en un estudio realizado en siete países de Latinoamérica, en individuos de ambos sexos (n = 11.502; rango de edad 25 a 64 años), siendo de 26%, seguido de México con 27%. En este, el SM aumentó con la edad y especialmente en el sexo femenino⁵¹.

El SM fue descrito por primera vez a principios de la década de 1920, por Kylin (Suecia) y Marañón (España) casi simultáneamente y de forma independiente. Estos investigadores describieron la coexistencia de DM2 e hipertensión arterial en adultos y propusieron un mecanismo común para el desarrollo de estas alteraciones⁵².

Hasta la fecha, su definición ha evolucionado dependiendo de las organizaciones implicadas en su caracterización. En 1998, la Organización Mundial de la Salud propone la asociación de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o DM2, con al menos dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, disminución del HDL-c, hipertensión arterial, microalbuminuria y obesidad según la medición de la circunferencia abdominal o el IMC. Posteriormente, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina modificó los criterios anteriores, excluyó la microalbuminuria, tomó en cuenta sólo la circunferencia abdominal como medida de la obesidad, incluyó la presencia de hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, disminución del HDL-c, hipertensión arterial, e introdujo nuevos valores de corte²⁹. Según estas instituciones, el SM se consideró como la expresión fenotípica de la resistencia a la insulina, la cual corresponde a una respuesta subnormal del organismo a la acción de esta hormona en los tejidos periféricos⁵³. Las células β de los islotes pancreáticos aumentan compensatoriamente la secreción de insulina, produciendo hiperinsulinemia, para tratar de mantener la glucemia en un rango normal^{53,54}.

En 2001, el *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NECP:ATPIII) propuso tomar en cuenta la circunferencia abdominal, lípidos sanguíneos, la presión arterial y la glucemia en ayunas, excluyendo la medición de resistencia a la insulina. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) introdujo la obesidad abdominal como requisito indispensable para el diagnóstico²⁹. En estas propuestas, la medición de la resistencia a la insulina perdió progresivamente su importancia, siendo considerada como un concomitante en lugar de una condición diagnóstica²⁴.

Los consensos de la IDF y el NECP:ATPIII son los más empleados en el diagnóstico del SM en la población adulta. Ambos utilizan las mismas variables, como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, disminución del HDL-c, hipertensión arterial y obesidad central, pero usan diferentes puntos de corte en algunos de sus componentes. La IDF aplica puntos de corte de circunferencia abdominal adaptados a grupos étnicos⁵⁵.

Otras características clínicas que se han asociado al SM incluyen estados proinflamatorios e hipercoagulabilidad⁵⁵, evidenciado por la elevación de citoquinas inflamatorias, adipocitocinas y factores de la coagulación⁵⁷. El SM se encuentra asociado a esteatosis hepática, algunos tipos de cáncer, hipogonadismo, apnea del sueño, demencia vascular, y aumento en la mortalidad^{53,58-60}.

Los aspectos etiopatológicos del SM comprenden la obesidad y la resistencia de la insulina. El adipocito disfuncional actúa como una célula proinflamatoria e insulinoresistente. Esta última alteración, eleva los ácidos grasos libres en el plasma, afectando el hígado y el músculo, bloqueando la señalización intracelular del receptor de insulina. Este fenómeno es conocido como lipotoxicidad y es igualmente responsable de la resistencia a la insulina en estos órganos, así como, la falta de regulación pancreática a la elevación de la glucemia. Los ácidos grasos libres pueden aumentar el estrés oxidativo, el ambiente proinflamatorio sistémico y disminuir la reactividad vascular⁵³.

En los pacientes con SM, el acúmulo de tejido adiposo es de predominio central, asociado a mayor cantidad de grasa visceral comparado con la distribución periférica. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, liberan mayor cantidad de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias que drenan directamente al hígado a través de la circulación portal^{54,58}.

El estado proinflamatorio asociado a la obesidad se explica por la presencia de células inflamatorias entre los adipocitos y por la actividad propia del adipocito.

Se han observado un aumento de moléculas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inhibidor del activador del plasminógeno 1, interleucina 6, leptina y disminución de la adiponectina, los cuales tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, disfunción endotelial, trombóticas y vasoactivas^{5,53}. La leptina interviene en el control de la saciedad en el diencefalo y su alteración produce hiperfagia y obesidad⁵, el cual en el SD puede estar relacionado desde la infancia con mayores niveles de leptina y porcentaje de grasa corporal⁶¹.

El TNF- α produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de la insulina, que a su vez produce una nueva fosforilación en un sitio incorrecto de dicho receptor. El mecanismo altera la fosforilación normal mediante la activación del supresor de señales de citoquinas 3^{''}, una proteína capaz de interferir con dicha fosforilación y también degradar al sustrato del receptor de la insulina⁵⁰.

Por su parte, la adiponectina es una citocina antiinflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos, capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina e inhibir el proceso inflamatorio. Su acción disminuye la producción hepática de glucosa y lipólisis, asociado tanto en modelos experimentales como clínicos con la presencia de SM y la progresión de la enfermedad cardiovascular^{53,63}.

Además de los efectos en el metabolismo glucídico y lipídico de la insulina, posee otros efectos biológicos como vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios, antioxidantes y natriuréticos, los cuales pueden verse alterados en pacientes con SM. Se observa además, a nivel local y sistémico incremento en la producción de endotelina y angiotensina, moléculas con alta potencia vasoconstrictora e inflamatoria, que también están involucradas en la generación de estrés oxidativo. Esto conlleva a un estado inflamatorio crónico en la pared vascular y disfunción endotelial, que finalmente determinará la ateromatosis⁵³.

Adicionalmente, el receptor del Proliferador Peroxisomal Activado (PPAR) es un receptor intracelular capaz de modular el funcionamiento

de los órganos metabólicamente activos. Existen tres tipos de PPAR (α , β y γ) y son esenciales para la diferenciación y proliferación normal de los adipocitos, como también para el almacenamiento de los ácidos grasos en ellos, capaces de aumentar la síntesis de adiponectina y de evitar la salida de ácidos grasos libres a la circulación⁵³.

SÍNDROME METABÓLICO Y SÍNDROME DE DOWN

Escasos estudios han evaluado la prevalencia de SM en pacientes con SD. De Winter y col⁶⁴. estudiaron pacientes holandeses mayores de 50 años de edad con discapacidad intelectual, dentro de este grupo, la prevalencia de SM en pacientes con SD fue de 11,4%, menor al observado en el resto de la población con discapacidad intelectual (25,1%).

Al evaluar 51 sujetos con SD, confirmados con estudio citogenético de trisomía libre, en Madrid, España, la frecuencia de SM, definida por NCEP/ATPIII, fue 10%, siendo similar a la observada al grupo control sano⁶⁵.

Desde la infancia los individuos con SD pueden presentar un perfil lipídico desfavorable en comparación con sus hermanos, independientemente del IMC, tales como elevación de colesterol total, LDL-c y triglicéridos, y con bajos niveles del HDL-c. Estos hallazgos pueden tener implicaciones clínicas importantes para la detección y el tratamiento ante un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular³⁸. En un estudio realizado en más de 4.800 individuos con SD en Suecia y Dinamarca, se evidenció 3,9 veces mayor mortalidad por cardiopatía isquémica; sin embargo, se destaca que los participantes fueron seleccionados a través un registro hospitalario y por tanto constituye una población con mayor riesgo de morbi-mortalidad⁶⁶. De igual forma, un estudio realizado en más de 14.000 individuos con SD en California se encontró 4,3 veces mayor mortalidad por cardiopatía isquémica, en el cual los participantes fueron seleccionados del registro del Departamento de Servicios de Desarrollo⁶⁷.

Se ha demostrado un alto nivel de estrés oxidativo en el SD como resultado de una sobreexpresión del gen *SOD1* que codifica a la superóxido dismutasa, lo cual puede asociarse a componentes del SM, tales como la resistencia a la insulina y la obesidad⁶⁸. Por otra parte, el factor de crecimiento nervioso, una neurotrofina que interviene en el desarrollo del sistema nervioso simpático se encuentra disminuido en el modelo animal y en tejido humano con SD y puede repercutir en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes. Estos hallazgos se pueden deber a la deficiencia en la señalización de fosfatasa de calcineurina a través de la sobreexpresión de regulador de la calcineurina 1 (RCAN1), un inhibidor de la calcineurina endógena triplicada en el SD⁶⁹.

En esta revisión se han discutido los diferentes componentes del SM y su forma de presentación en el SD. Por lo general, los diferentes estudios analizaron los componentes de forma aislada y no en conjunto que permitieran establecer el diagnóstico de SM en la población con SD y establecer sus diferencias. Es por ello, que se deben promover investigaciones con el objeto de conocer la prevalencia de SM en esta población, su forma de presentación y factores de riesgo, con la finalidad de comprender la fisiopatología de este trastorno y poder establecer las medidas de apoyo y terapéuticas que se deben emplear para mejorar los indicadores metabólicos que permitirán ofrecer un adecuado seguimiento médico y pueda mejorar la calidad de vida en la población con SD.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE, Skøld RO, Thorsen AT, Davidsen EM. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nr Laegeforen* 2013;133:290-294.

2. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:1445-1452.
3. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, Delabar JM, Mobley WC. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11:611-616.
4. Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 2011;82:105-112.
5. Karaman A. Medical problems in children with Down syndrome in the Erzurum area of Turkey. *Genet Couns* 2010;21:385-395.
6. Esbensen AJ. Health conditions associated with aging and end of life adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2010;39:107-126.
7. Haydar TF, Reeves RH. Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci* 2012;35:81-91.
8. Farriols Danés C. Aspectos específicos del envejecimiento en el síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down* 2102;16:3-10.
9. Løhr M, Jensen A, Eriksen L, Grønbæk M, Loft S, Møller P. Age and metabolic risk factors associated with oxidatively damaged DNA in human peripheral blood mononuclear cells. *Oncotarget* 2014;6:2641-2653.
10. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
11. Barnhart RC, Connolly B. Aging and Down syndrome: implications for physical therapy. *Phys Ther* 2007;87:1399-1406.
12. Jaouad IC, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 2010;51:133-136.
13. Hultén MA, Patel SD, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Jonasson J, Iwarsson E. On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet* 2010;3:4.
14. Soto Quintana M, Pineda del Villar L, Rojas Atencio A, Alvarez-Nava F, Cañizales Tarazona J, Prieto Carrasqero M. Síndrome de Down: origen parental, asociaciones de satélites y regiones organizadoras nucleolares. *CIENCIA* 1997;5:121-129.
15. Migliore L, Migheli F, Coppedè F. Susceptibility to aneuploidy in young mothers of Down syndrome children. *ScientificWorldJournal* 2009;9:1052-1060.
16. Ojeda ME, Moreno R. High prevalence of Down syndrome in Rancagua Hospital in central Chile. *Rev Med Chil* 2005;133:935-942.
17. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz VL. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech* 2011;4:586-595.
18. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, Grubert F, Erdman C, Gao MC, Lange K, Sobel EM, Barlow GM, Aylsworth AS, Carpenter NJ, Clark RD, Cohen MY, Doran E, Falik-Zaccari T, Lewin SO, Lott IT, McGillivray BC, Moeschler JB, Pettenati MJ, Puschel SM, Rao KW, Shaffer LG, Shohat M, Van Riper AJ, Warburton D, Weissman S, Gerstein MB, Snyder M, Korenberg JR. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12031-12036.
19. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome - A short review. *Braz J Biol* 2008;68:447-452.
20. El-Gilany AH, Yahia S, Shoker M, El-Dahtory F. Cytogenetic and comorbidity profile of Down syndrome in Mansoura University Children's Hospital Egypt. *India J Hum Genet* 2011;17:157-163.
21. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, Toyoda A, Ishii K, Totoki Y, Choi DK, Groner Y, Soeda E, Ohki M, Takagi T, Sakaki Y, Taudien S, Blechschmidt K, Polley A, Menzel U, Delabar J, Kumpf K, Lehmann R, Patterson D, Reichwald K, Rump A, Schillhabel M, Schudy A, Zimmermann W, Rosenthal A, Kudoh J, Schibuya K, Kawasaki K, Asakawa S, Shintani A, Sasaki T, Nagamine K, Mitsuyama S, Antonarakis SE, Minoshima S, Shimizu N, Nordsiek G, Hornischer K, Brant P, Scharfe M, Schon O, Desario A, Reichelt J, Kauer G, Blocker H, Ramser J, Beck A, Klages S, Hennig S, Riesselmann L, Dagand E, Haaf T, Wehrmeyer S, Borzym K, Gardiner K, Nizetic D, Francis F, Lehrach H, Reinhardt R, Yaspo ML; Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405:311-319.
22. Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT. Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 2003;318:137-147.
23. Créau N. Molecular and cellular alterations in Down syndrome: toward the identification of targets for therapeutics. *Neural Plast* 2012;2012:171639.
24. Shapiro BL. The Down syndrome critical region. *J Neural Transm Suppl* 1999;57:41-60.

25. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 2001;17:83-88.
26. Roubertoux PL, Kerdelhué B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006;36:346-354.
27. Goday-Arnó A, Claret C. Síndrome de Down: un reto médico en el siglo XXI. *Med Clin (Barc)* 2011;136:388-389.
28. Alpera R, Morata J, López MJ. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012;68:440-444.
29. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
30. Soler Marín A, Xandri Grauepera JM. Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutr Hosp* 2011;26:1059-1066.
31. Sultan M, Piccini I, Balzereit D, Herwig R, Saran NG, Lehrach H, Reeves RH, Yaspo ML. Gene expression variation in Down's syndrome mice allows prioritization of candidate genes. *Genome Biol* 2007;8:R91.
32. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, Dost A, Grabert M, Rami B, Wiegand S, Holl RW; DPV Initiative. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1070-1075.
33. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia* 2006;49:1179-1182.
34. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clin (Barc)* 2011;136:376-381.
35. Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S, Herbst A, Wolf J, Fröhlich-Reiterer EE, Rabl W, Rohrer TR, Holl RW; DPV-Wiss Study Group; BMBF Competence Network Diabetes. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:579-585.
36. Yahia S, El-Farahaty RM, El-Hawary AK, El-Hussiny MA, Abdel-Maseih H, El-Dahtory F, El-Gilany AH. Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study. *BMC Endocr Disord* 2012;12:22.
37. Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, Beserra IC, Guimarães MM. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2005;5:6.
38. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* 2012;129:e1382-1387.
39. Ordóñez-Muñoz FJ, Rosety-Rodríguez M, Rosety-Rodríguez JM, Rosety-Plaza M. Medidas antropométricas como predictores del comportamiento lipídico sérico en adolescentes con síndrome de Down. *Rev Invest Clin* 2005;57:691-694.
40. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 2005;49:125-133.
41. Murray J, Ryan-Krause P. Obesity in children with Down syndrome: background and recommendations for management. *Pediatr Nurs* 2010;36:314-319.
42. Tansley G, Holmes DT, Lütjohann D, Head E, Wellington CL. Sterol lipid metabolism in Down syndrome revisited: Down syndrome is associated with a selective reduction in serum brassicasterol levels. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012;2012:179318.
43. Brattström L, Englund E, Brun A. Does Down syndrome support homocysteine theory of arteriosclerosis?. *Lancet* 1987;1:391-392.
44. Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R, Chiappelli M, Licastro F. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Role of adiponectin. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:106-109.
45. Draheim CC. Cardiovascular disease prevalence and risk factors of persons with mental retardation. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:3-12.
46. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VL, Fisher EM. Down syndrome – recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet* 2009;18:R75-R83.
47. Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF. Low blood pressure in Down's syndrome, A link with Alzheimer's disease? *Hypertension* 1996;28:569-575.
48. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2002;107:201-211.
49. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013;5:32-57.
50. Marchi-Alves LM, Rigotti AR, Nogueira MS, Cesarino CB, de Godoy S. Metabolic syndrome components in arterial hypertension. *Rev Esc Enferm USP* 2012;46(6):1348-1353.

51. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:52.
52. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *Int J Hypertens* 2013;2013:230868.
53. Martínez G, Alonso R, Novik V. Síndrome metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. *Rev Méd Chile* 2009;137:685-694.
54. Laclaustra Gimeno M, Bergua Martínez C, Pascual Calleja I, Casasnovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl* 2005;5:3D-10D.
55. Rodríguez A, Delgado-Cohen H, Reviriego J, Serrano-Ríos M. Risk factors associated with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients according to World Health Organization, Third Report National Cholesterol Education Program, and International Diabetes Federation definitions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010;4:1-4.
56. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-366.
57. Montecucco F, Match F, Pende A. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:135984.
58. Chackrewarthy S, Gunasekera D, Pathmeswaren A, Wijekoon CN, Ranawaka UK, Kato N, Takeuchi F, Wickremasinghe AR. A comparison between Revised NCEP ATP III and IDF Definitions in Diagnosing Metabolic Syndrome in an Urban Sri Lankan Population: The Ragama Health Study. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:320176.
59. Khoshdel AR, Carney SL, Gillies A. Circulatory syndrome: an evolution of the metabolic syndrome concept! *Curr Cardiol Rev* 2012;8(1):68-76.
60. Gao M, Ding D, Huang J, Qu Y, Wang Y, Huang Q. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case-control study and a systematic meta-analysis in the Chinese population. *PLoS One* 2013;8:e58412.
61. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr* 2008;152:321-326.
62. Klünder- Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health* 2013;13:88.
63. Acosta García E. Vigencia del síndrome metabólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011;45:423-430.
64. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Willemsen SP, Evenhuis HM. Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability. *Fam Pract* 2011;28:141-144.
65. Real de Asúa D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes Metab J* 2014;38:464-71.
66. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellekjær L, Linet M, Adami HO, Olsen JH, Nyren O, Fraumeni JF Jr. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163:705-711.
67. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:171-176.
68. Flore P, Bricout VA, van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pépin JL, Eberhard Y, Favre-Juvin A, Wuyam B, van de Vliet P, Faure P. Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:35-42.
69. Patel A, Yamashita N, Ascaño M, Bodmer D, Boehm E, Bodkin-Clarke C, Ryu YK, Kuruvilla R. RCAN1 links impaired neurotrophin trafficking to aberrant development of the sympathetic nervous system in Down syndrome. *Nat Commun* 2015;6:10119.