

# Síndrome Metabólico

Rivera Leyton, S. Andrés, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico De Emergencias – Phtls - Ex-Docente de Neurofisiología I-II de la Universidad La Salle

## Metabolic Syndrome

### RESUMEN

El síndrome metabólico es actualmente la principal causa de morbimortalidad cardiovascular, en su contexto se entrelazan enfermedades individuales, como la hipertensión, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hiperuricemia, que conjuntamente con el sobrepeso y la obesidad, completan un espectro oscuro para el clínico comprometido con la salud general de la población. Los cambios de estilo de vida, han hecho sin lugar a dudas el nicho perfecto para el desarrollo de esta patología actualmente en nuestro país.

Analizaremos la fisiopatología de la enfermedad y las relaciones individuales de los componentes para crear en conjunto esta enfermedad.

**Palabras clave:** Hipertensión, Resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Hiperuricemia, Perímetro abdominal.

### ABSTRACT

Metabolic syndrome is now the leading cause of cardiovascular morbidity and mortality, in context are intertwined individual diseases such as hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperuricemia, which together with overweight and obesity, complete a dark spectrum for clinicians committed to the overall health of the population.

Changes in lifestyle have done so without a doubt the perfect niche for the development of this disease in our country today. We will discuss the physiopathology of the disease and the individuals relationship components together to create this disease.

**Key Words:** Hypertension, Insulin resistance, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Hyperuricemia, Abdominal circumference.

## I. INTRODUCCIÓN

El presente artículo tiene como finalidad revisar los conceptos más importantes del síndrome metabólico, sus componentes fisiopatológicos y definir las entidades individuales que en conjunto forman parte de esta enfermedad. Es importante mencionar que actualmente la prevalencia de la enfermedad se ha incrementado en Latinoamérica, principalmente por el cambio de estilo de vida, pero principalmente de la dieta; es alarmante ver por ejemplo que la población más obesa del mundo se encuentra en Latinoamérica, en México más propiamente. Es decir, que nuestra forma de comer y de vivir actualmente son la causa más importante para el desencadenamiento de esta patología, ligada con la obesidad, tabaquismo, hipertensión, diabetes, hiperuricemia y que en el trasfondo son básicamente la causa más importante de enfermedad cardiovascular y muerte por riesgo cardiometabólico.

## II. DEFINICIÓN

Por muchos años los expertos han tratado de definir la relación entre los factores de riesgo individual con la enfermedad como tal, es por eso, que lo han denominado Síndrome X, Síndrome de insulina-resistencia o de resistencia a la insulina, síndrome cardiometabólico, y para entenderlo mejor hay distintos enfoques que incluyen criterios para diagnosticarlo. Los que adquieren mayor relevancia en la actualidad son:

### Síndrome Metabólico según la OMS. (Año 1998)<sup>(1)</sup>

- Alteración de la regulación de la glucosa (glicemia en ayunas  $\geq$  a 110mg/dl y/o 2 hs poscarga  $\geq$  a 140 mg/dl)
- Resistencia a la Insulina (captación de glucosa por debajo del  $P_{25}$  en clamp).

Recibido: Julio de 2011

Aceptado: Julio de 2011

Correspondencia: Rivera Leyton S. Andrés

E-mail: andresriveral\_md@yahoo.com

- Otros parámetros:
  - Presión arterial  $\geq$  a 140-90 mmHg
  - Dislipemia (TG  $>$  a 150 mg/dl y/o colesterol HDL  $<$ 35 -39 mg/dl en hombres y mujeres)
  - Obesidad (índice cintura/cadera  $>$ 0.9-0.85 en hombres y mujeres respectivamente y/o índice de masa corporal  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>)
  - Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina  $\geq$  20 mg/min).

La OMS señala que es indispensable para el diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM) la presencia de resistencia a la insulina y/o alteración en la tolerancia a la glucosa. A esto debe sumarse al menos dos de los siguientes: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, microalbuminuria. Es importante destacar que la microalbuminuria es, un importante predictor de riesgo cardiovascular, pero no sólo en pacientes diabéticos mal controlados, sino en pacientes hipertensos en los cuales no se alcanzan las metas de control en plazos definidos. El estudio debe realizarse en orina de 24 horas y debe ser analizado en conjunto con la relación de aclaramiento de creatinina en orina y suero.<sup>(2)</sup>

#### Síndrome metabólico según NCEP (ATP III). Año 2001

- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal  $>$  102 cm en hombres y  $>$ 88 cm en mujeres)
- TG  $\geq$ 150 mg/dl
- HDL colesterol  $<$  40 mg/dl en hombres y  $<$  50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial  $\geq$  130-85 mmHg
- Glicemia basal en ayunas  $\geq$  110 mg/dl

La definición de la *National Cholesterol Education Program* (NCEP) se basa en la coexistencia de cualquier combinación de tres alteraciones: en la distribución de grasa corporal, presión arterial, triglicéridos, HDL, y glicemia en ayunas.

A diferencia de lo establecido por la OMS, la NCEP no recomienda una medición rutinaria de la insulinemia por no considerarla esencial para el diagnóstico de SM. Se tienen en cuenta parámetros clínicos mucho más accesibles y costo efectivo. Así, se puede arribar a un diagnóstico con tan sólo una cinta métrica y un tensiómetro.

#### Síndrome metabólico según AAEC. (Año 2002)<sup>(3)</sup>

##### Criterios mayores

- Resistencia a la Insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa).

\*Técnica de clamp o pinza euglicémica hiperinsulinémica: consiste en inyectar por vía intravenosa una dosis de insulina fija y predeterminada y una infusión variable de glucosa suficiente para lograr valores normales durante toda la prueba. Extraído de: Martínez de Morentín BE, Rodríguez MC, y Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinología y Nutrición* 2003, 50(8):326.

- Acantosis nigricans
- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal  $>$ 102 cm en hombres y  $>$  de 88 cm en mujeres).
- Dislipemia (colesterol HDL  $<$  45 mg/dl en mujeres y  $<$  35 mg/dl en hombres o TG  $>$  150 mg/dl)
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II
- Hiperuricemia

##### Criterios menores

- Hipercoagulabilidad
- Síndrome del ovario poliquístico
- Disfunción endotelial
- Microalbuminuria
- Enfermedad cardíaca coronaria

En el año 2002 la *Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos* (AAEC) amplió aún más el concepto, sumándole algunas situaciones clínicas como el Síndrome de ovario poliquístico, Acantosis Nigricans, el Hígado Graso no alcohólico, entre otros.

Los criterios de la OMS incluyen obesidad, definida por el Índice de Masa Corporal ( $>$  de 30 kg/m<sup>2</sup>) y por el Índice Cintura/Cadera ( $>$  0.9-0.85 en varón y mujer respectivamente.) En cambio, entre los criterios según la NCEP se destaca que la obesidad abdominal (medida por la circunferencia de la cintura) se relaciona mejor con el síndrome metabólico. Esta diferencia se ampliará más adelante.

Teniendo en cuenta que la definición de obesidad según la OMS no se correlaciona equitativamente entre los diferentes grupos poblacionales, es necesario realizar ajustes. Es por ejemplo, el caso de Asia, donde se comprobó que un Índice de Masa Corporal de 23-24 tiene un riesgo equivalente de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes tipo II que un índice de masa corporal de 25-29,9 en personas blancas.<sup>(4)</sup>

De esta forma se arribó a la conclusión que los valores indicativos de obesidad deben ser descendidos un 15-20% en personas asiáticas: Índice de Masa Corporal señala obesidad cuando supera 25 kg/m<sup>2</sup> y el Índice Cintura/Cadera se redujo 0.05 cm en mujeres.

Para los latinoamericanos, el perímetro de cintura en varones es hasta 95 cm. Y en mujeres hasta 85 cm.

### III. EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que hasta el momento no se ha conseguido manejar una única definición de SM y no se ha llegado a un acuerdo entre los distintos criterios diagnósticos a tener en cuenta, es difícil comparar prevalencias entre países. Por esto en la actualidad se apunta a lograr una única definición estandarizada de uso internacional.

Varios estudios concuerdan en que alrededor de un 25% de la población adulta padece síndrome metabólico, que la prevalencia aumenta con la edad, siendo de un 24% a los 20 años, de un 30% o más en los mayores de 50 años y ya por encima de los 60 más del 40% de la población padece síndrome metabólico.<sup>(4)</sup>

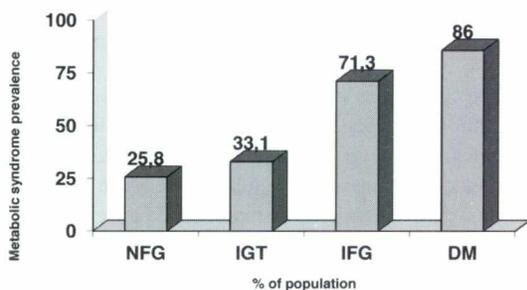
Un estudio que adquiere relevancia en la actualidad es el NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*). Este evalúa la prevalencia de síndrome metabólico y Diabetes mellitus en personas con 50 años de edad o más y se realiza en dos fases: 1988-1991 y 1991-1994. Se determina la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la NCEP y la presencia de Diabetes por la medición de glucosa basal en ayunas ( $\geq 126$  mg/dl). De esta manera, se divide a la población estudiada en cuatro grupos:

- Personas sin Diabetes mellitus – sin Síndrome metabólico
- Personas sin Diabetes mellitus – con Síndrome metabólico
- Personas con Diabetes mellitus – sin Síndrome metabólico
- Personas con Diabetes mellitus – con Síndrome metabólico

Y las conclusiones a las que se llegaron son las siguientes:

- La prevalencia de síndrome metabólico varía entre individuos con alteraciones del metabolismo glucídico.
- Un 25,8% de personas con normo glicemia basal y un 33,1% de personas con intolerancia a la glucosa tiene síndrome metabólico, las cifras superan el doble en individuos con glucosa alterada en ayunas y diabetes (siendo de 71,3% y 86% respectivamente)<sup>(5)</sup>

- Fig. 1



**Fig 1:** Age-adjusted prevalence of metabolic syndrome in the U.S population over 50 years of age categorized by glucose intolerance.

NFG, normal fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance without impaired fasting glucose; IFG, impaired fasting glucose with or without impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus. (Cuadro extraído y modificado de *Diabetes*, vol52,may2003,pg1211)

#### IV. FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja y deja muchos interrogantes. Intervienen tanto factores genéticos como ambientales, que van a influir sobre el tejido adiposo y sobre la inmunidad innata.

La **obesidad** juega un rol preponderante ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es muy activo en la liberación de distintas sustancias: ácidos grasos, factor de necrosis tumoral $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), Leptina, Resistina, Factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI<sub>1</sub>), IL6, etc. Estos factores pudieran favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de RI y/o de daño endotelial<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, la obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina (RI). Generalmente, la RI aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal<sup>(7)</sup>. Los ácidos grasos libres no esterificados (AG) que se generan aumentan en plasma y se encuentran con un hígado y un músculo resistentes a la insulina. Esta mayor oferta de AG en *Hígado* conduce a:

- Aumento de gluconeogénesis
- Incremento en la producción de triglicéridos: aumento de VLDL, LDL, con efecto aterogénico.
- Disminución de HDL
- Mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como: Fibrinógeno, PAI<sub>1</sub>
- Esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos.

En *Músculo*, se acumula tejido grasa y se estimula la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la RI). Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglicemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glicemia basal normal. Esto es lo que se conoce como resistencia a la insulina (véase más adelante).

La activación de la **inmunidad innata** conduce a la liberación de citoquinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Estas contribuyen a la acción protrombótica y proinflamatoria.

Produce también cambios en las lipoproteínas plasmáticas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores tanto en animales como en humanos, especialmente en estos últimos puede producir incremento de la síntesis hepática de VLDL, disminuir su aclaramiento, reducir los niveles de colesterol HDL y modificar su composición<sup>(6)</sup>.

Desde el punto de vista **genético**, una variedad de genes han sido asociados al desarrollo de síndrome metabólico: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo<sup>(8)</sup>.

No se debe dejar de señalar la influencia de factores genéticos y ambientales sobre el peso al nacer; porque la subnutrición fetal puede ser negativa para el desarrollo de la función de las células  $\beta$  pancreáticas y de los tejidos sensibles a la Insulina cuya causa pudiera estar relacionada con la activación de genes vinculados con la RI<sup>(6)</sup> (este tema también será abordado más adelante).

\*American Diabetes Association ha establecido recientemente un límite de 100 mg/dl.

Fig. 2

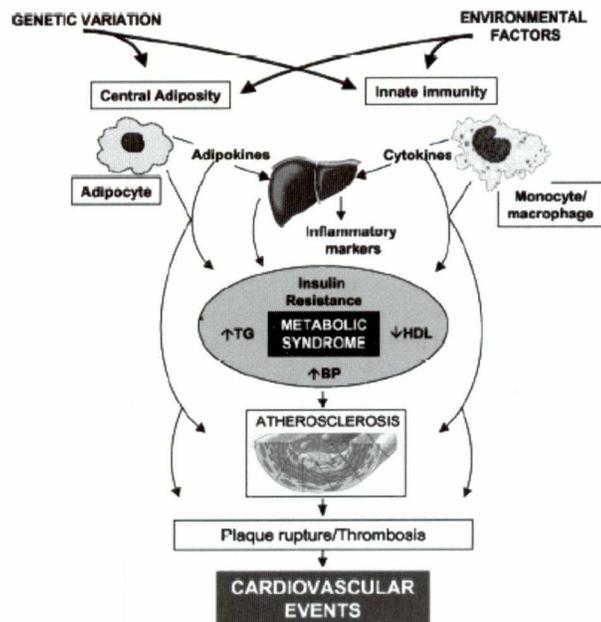


Fig 2: Fisiopatología del síndrome metabólico y su relación con el riesgo cardiovascular. Extraído de Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. Circulation 2003; 108:1546-51.

Otros importantes **modificadores ambientales** influyen sobre la expresión del síndrome metabólico: la inactividad física promueve el desarrollo de obesidad y modifica la sensibilidad a la insulina en el músculo. Las dietas con alto contenido graso son desfavorables para el síndrome metabólico y contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial y obesidad.

Fármacos como corticoides, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos podrían tener como efecto adverso síndrome metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa. Otros como inhibidores de las proteasas, usados en pacientes con HIV usualmente generan un SM secundario a la lipodistrofia e Insulinorresistencia<sup>(7)</sup>.

## V. COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

A continuación se desarrollará los principales elementos del SM, y aquellos que hemos considerado importante destacar.

### 1. Hipertensión Arterial

Para que un paciente sea considerado hipertenso según los criterios de la OMS los valores de su presión arterial deben igualar o superar los 140-90 mmHg y según los criterios de la NCEP igualar o superar los 130-85 mmHg. Si un paciente presenta una presión arterial menor a esta última pero con tratamiento antihipertensivo también será considerado hipertenso.

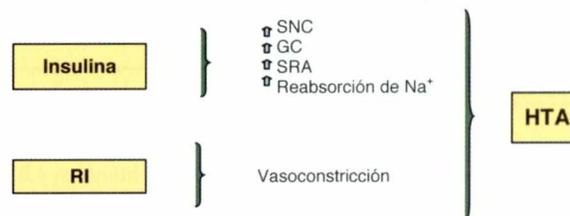
En la patogenia de la hipertensión arterial se conoce que intervienen múltiples factores: genéticos, ambientales, endócrinos, metabólicos, etc. Se destacan aquellos relacionados a un estado de resistencia a

la insulina/hiperinsulinismo:

- Activación del sistema Renina-Angiotensina
- Efecto estimulador del sistema nervioso simpático
- Aumento del gasto cardiaco
- Incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal
- Disminución de la acción vasodilatadora de la insulina

Si bien la insulina es una hormona vasodilatadora, al generarse resistencia a esta acción se produce una tendencia a la vasoconstricción. Por otro lado, su efecto a nivel renal es mantenido.

Es decir,



La variación del contenido de sodio en la dieta también influye en los niveles de presión arterial. En un estudio donde se comparan dietas con diferentes concentraciones de sodio se demostró que altos contenidos de sodio en la ingesta, se compensa con aumento del Factor Natriurético Auricular, descenso de la actividad del Sistema Renina Angiotensina, Disminución de los niveles de Aldosterona, pero sobre todo, descenso del óxido nítrico (ON). Estos efectos dependen del **grado de sensibilidad a la insulina**. En un estado de RI, esta relación entre el contenido de sodio en la dieta y el ON se pierde y este último es incapaz de compensar el incremento en los niveles de sodio plasmático<sup>(9)</sup>.

Se conoce una estrecha relación entre la hipertensión arterial y el tejido adiposo visceral. Esta puede ser atribuida a varias sustancias liberadas por el tejido graso en exceso, anteriormente nombradas:

- PAI
- AG
- Leptina

Esta última aumenta a medida que aumenta el Índice de Masa Corporal: En un simposio realizado por la *American Society of Hipertensión* se discutió la relación entre Diabetes, Obesidad Y RI con la hipertensión arterial. Ruiloge sugiere que la obesidad podría afectar la presión arterial a través de la Leptina, ya que ésta estimula la actividad del Sistema Nervioso Simpático y el Sistema Renina/Angiotensina<sup>(10)</sup>.

### 2. Obesidad Abdominal

La obesidad es el aumento del tejido adiposo en el organismo como consecuencia de dietas ricas en calorías y del bajo consumo energético, asociado al sedentarismo creciente de los países occidentales.

Cualquier aumento del depósito graso se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, pero la obesidad abdominal o de distribución androide y muy especialmente el cúmulo de tejido adiposo visceral abdominal es el mejor relacionado con éstos<sup>(6)</sup>.

Tradicionalmente se ha utilizado como parámetro objetivo de obesidad el **Índice de Masa Corporal (IMC)**, resultado de dividir el peso en kg por altura del individuo en m<sup>2(11)</sup>. La desventaja es que no discrimina la grasa abdominal, considerando sólo la total.

Según éste, la masa corporal se clasifica en:

Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	
Bajo Peso	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-30
Obesidad	> 30

Otra medida que se utiliza para determinar obesidad es el **Índice Cintura/Cadera (ICC)**, cuando supera los 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres. Este es indicativo, a diferencia del IMC, de obesidad abdominal.

Sin embargo, no se lo debe tomar como un parámetro aislado y es conveniente asociarlos. Por ejemplo, si una mujer luego de veinte años aumenta de peso, con un incremento simultáneo de las medidas de cintura y cadera, el ICC se conserva. No ocurre lo mismo con el IMC, que se incrementa. Fig 3.

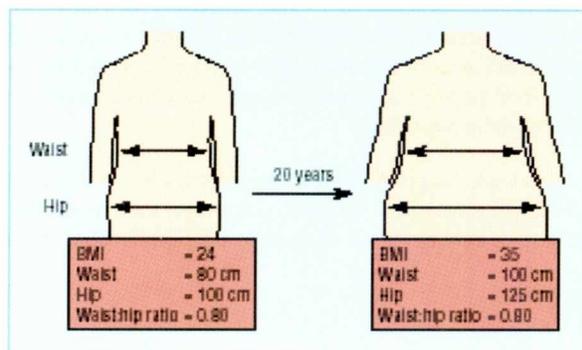


Fig 3: Variaciones de las medidas antropométricas en una mujer luego de 20 años.

Extraído de Jean-Pierre, Despress Isabelle, Lemiewa, Denis Prud Homme. Treatment of obesity: need to focus on high intrabdominal obese patients. BMJ 2001; 322:717.

Para que sea considerado un criterio diagnóstico de síndrome metabólico según la OMS se debe establecer la presencia de obesidad (definida por IMC > 30 y/o ICC > 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres.) Se debe tener en cuenta que hay individuos que, aun estando fuera de este rango, padecen síndrome metabólico (ya se ha mencionado el caso de ciertas poblaciones asiáticas).

Actualmente se utiliza en la práctica diaria el **perímetro abdominal** o **circunferencia de la cintura** como indicador de obesidad central, siendo para muchos autores el que más se acerca al contenido de

grasa abdominal Para medir el perímetro abdominal o circunferencia de la cintura, colocar una cinta métrica alrededor del abdomen a nivel de la cresta iliaca. Antes de proceder a la lectura, asegurarse de que la cinta esté firmemente colocada pero sin comprimir la piel y que esté paralela al suelo. La lectura se realiza al final de una espiración normal con el individuo en bipedestación.<sup>(17)</sup>.

Cuando los niveles del perímetro abdominal superan los 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres se considera obesidad abdominal, constituyendo un criterio diagnóstico para definir síndrome metabólico según la NCEP.

Esta es una práctica sencilla, simple y muy útil para predecir el riesgo cardiovascular de estos pacientes; pero que no diferencia el tejido graso subcutáneo del visceral abdominal (que es el realmente activo en la liberación de sustancias). Para determinar *con certeza* este último, se requieren técnicas más complejas y costosas que las medidas antropométricas mencionadas, como la TAC y la RMI<sup>(4)</sup>. Ver Fig 4.

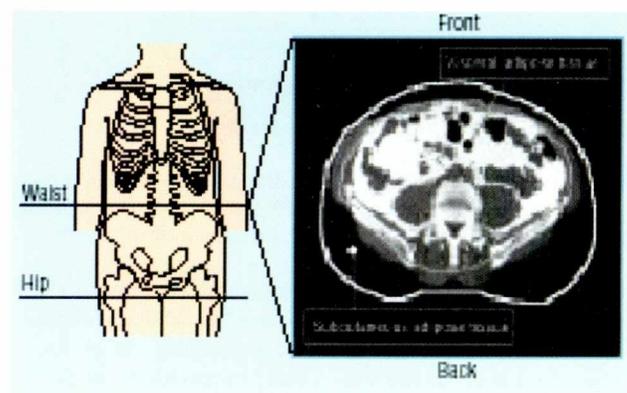


Fig 4: La TAC muestra con mayor precisión el cúmulo de grasa intraabdominal visceral que la circunferencia de la cintura. Extraído y modificado de Jean-Pierre, Despress Isabelle, Lemiewa, Denis Prud Homme. Treatment of obesity: need to focus on high intrabdominal obese patients. BMJ 2001; 322:717.

### 1. Dislipemia

Con el aumento del flujo de ácidos grasos al Hígado se produce:

- Aumento de VLDL ricas en TG.
- Aumento de la producción de Apo B.
- El otro gran disturbio en el SM es la disminución del colesterol LDL. Esta reducción es una consecuencia de cambios en la composición y metabolismo de las HDL. En presencia de hipertrigliceridemia hay un decremento en el contenido de colesterol esterificado del núcleo de la lipoproteína, haciendo de estas partículas pequeñas y densas. Estos cambios en la composición de las lipoproteínas resultan en un incremento en el clearance de las HDL por la circulación<sup>(4)</sup>.
- Las LDL se modifican en forma similar. Éstas, aunque pueden permanecer en igual número, presentan aumento en la proporción

de partículas pequeñas, densas, aterogénicas y un incremento en la concentración de Apo B (un marcador de la concentración de lipoproteínas aterogénicas)<sup>(12)</sup>. Esto se asocia a un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria cardíaca. Las LDL densas y pequeñas podrían ser más aterogénicas que las LDL comunes porque:

- Son más tóxicas para el endotelio
- Son más capaces de transitar a través de la membrana basal del endotelio.
- Se adhieren bien a los glucosaminoglicanos
- Tienen un aumento en la susceptibilidad a la oxidación<sup>(4)</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la concentración de Apo B, colesterol HDL y la concentración de TG son los parámetros mejor relacionados con la dislipemia del SM, pero sólo la medición de estos dos últimos parámetros se recomienda en la práctica clínica en el momento actual<sup>(6)</sup>.

## 2. Resistencia a la insulina

Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica sobre el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (hiperinsulinismo con euglicemia)<sup>(13)</sup>.

Aparece en la mayoría de los sujetos con SM y para muchos autores la resistencia a la insulina es un denominador común y el nexo del resto de las manifestaciones por lo que en algunos casos, el término "Síndrome de RI" y "SM" se llegan a utilizar como sinónimos.

Ciertos investigadores creen que la RI tiene un papel preponderante en la patogénesis del SM porque de ésta, y del hiperinsulinismo, derivan los factores de riesgo metabólicos. Pero habría que recordar que para el diagnóstico de SM según el NCEP no es indispensable la presencia de RI, considerando sólo la glicemia basal alterada como un criterio más, que puede estar ausente.

Por otro lado, la RI tiene una estrecha relación con la obesidad y la sobreabundancia de AG es la causa primordial de la misma.<sup>(4)</sup>

La RI no es fácil de medir en la práctica médica. La OMS aconseja la técnica de Clamp, y otras técnicas serían:

- Modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa
- Test de supresión de la Insulina
- Test de tolerancia a la insulina modificado
- HOMA
- CIGMA<sup>(13)</sup>

\*Para medir el perímetro abdominal o circunferencia de la cintura, colocar una cinta métrica alrededor del abdomen a nivel de la cresta iliaca. Antes de proceder a la lectura, asegurarse de que la cinta esté firmemente colocada pero sin comprimir la piel y que esté paralela al suelo. La lectura se realiza al final de una espiración normal con el individuo en bipedestación.<sup>(17)</sup>

Sin embargo, es suficientes dos mediciones de glicemia basal mayor o igual a 110 mg/dl para establecer glicemia basal alterada que es un criterio diagnóstico de SM según el NCEP. Este es un marcador indirecto, que junto con la clínica, nos acerca al diagnóstico de RI.

La situación de RI/Hiperinsulinismo se asocia a una serie de desordenes metabólicos que se detallan en la siguiente tabla:

**Table IV.** Metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome associated with insulin resistance/hyperinsulinemia.

Abnormalities in carbohydrate metabolism:	Impaired fasting glucose (IFG) Impaired glucose tolerance (IGT)
Dyslipidemia:	Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, increased postprandial lipemia, increased small dense LDL particles
	Hyperuricemia associated with decreased renal uric acid clearance
	Hypertension associated with renal sodium retention and increased sympathetic nervous system activity
	Nonalcoholic steatohepatitis
	Polycystic ovary syndrome
Hemostatic abnormalities:	Increased fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 levels
	Microalbuminuria
	Endothelial dysfunction
	Increased markers of inflammation, such as C-reactive protein (CRP)

**Tabla 1:** Extraído de Daskalopoulous SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. *Prevention and treatment of the metabolic syndrome* 2004; 55(6):595.

## 1. Estado protrombótico

Este factor de riesgo se caracteriza por elevaciones del Fibrinógeno, PAI<sub>1</sub> y posiblemente otros factores de la coagulación<sup>(4)</sup>.

El plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis, por tanto, un incremento en la concentración de su principal inhibidor (PAI) aumentará el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen trombótico. El tejido humano, especialmente la grasa visceral, contribuye de manera importante a la elevación de los niveles plasmáticos de dicho factor<sup>(13)</sup>.

## 2. Estado proinflamatorio

La obesidad parece estar relacionada a un estado inflamatorio de bajo grado, probablemente consecuencia de la secreción de citoquinas proinflamatorias por los adipositos.

Estas citoquinas pueden ser la base de varios de los componentes del Síndrome de RI, de disfunción endotelial y potencialmente, de riesgo cardiovascular<sup>(14)</sup>. Las principales son:

- Proteína C Reactiva (PCR)
- FNT $\alpha$
- IL<sub>6</sub>

La PCR es un reactante de fase aguda de la inflamación que aumenta en plasma en estados de inflamación crónica subclínica. Puede traer consecuencias negativas: disminución de angiogénesis, favorecer la apoptosis de las células endoteliales, disminución de la supervivencia y diferenciación de células endoteliales progenitoras e incrementar la expresión endotelial de moléculas de adhesión<sup>(6)</sup>.

El FNT  $\alpha$  es sintetizado y liberado por músculo esquelético y cardíaco, además del tejido adiposo. En cuanto a sus funciones, en el adipocito es capaz de inhibir por un lado la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa,<sup>(13)</sup> y por el otro, la activación de la insulina, a través de la fosforilación de la serina del receptor de insulina<sup>(14)</sup>

La IL<sub>6</sub> es un importante marcador de infección y estados inflamatorios, siendo un regulador relevante de la producción hepática de PCR y otros reactantes de fase aguda<sup>(14)</sup>.

Estos marcadores de inflamación son factores de riesgo emergentes no considerados aún dentro de los criterios diagnósticos de SM porque su relación con este último no ha quedado claramente establecida.

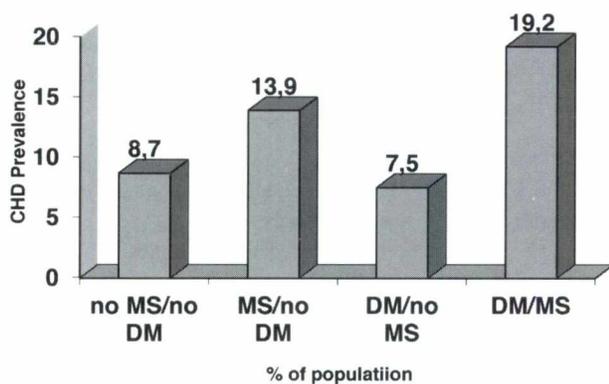
### 3. Microalbuminuria

La microalbuminuria, o, la presencia de proteínas en orina, es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular. En un estudio prospectivo de individuos sin Diabetes, la presencia de microalbuminuria predice el desarrollo de diabetes tipo 2. Ésta ha sido relacionada con un incremento en la salida transcapilar de albúmina y con el stress oxidativo<sup>(15)</sup>.

## VI. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La importancia clínica del SM y de su detección temprana no sólo se debe a su creciente prevalencia, sino también a su elevado riesgo cardiovascular.

En un estudio ya mencionado (NANHES III) se investigó la prevalencia de enfermedad cardiovascular en personas mayores de 50 años. Se comprobó que ésta es de 19,2% en aquellos con SM y Diabetes mellitus, seguido por aquellos con SM pero sin Diabetes mellitus (13,9%) y éstos fueron muy superiores al grupo sin SM pero con DM (7,5%) y al último sin SM ni DM (8,7%) **Fig 5**



**Fig 5:** MS, Metabolic Syndrome; DM, Diabetes Mellitus. Cuadro extraído y modificado de *Diabetes*, vol52,may 2003, pg1211.

Se desprende del gráfico lo siguiente:

- Cuando a la presencia de SM se le suma Diabetes, la prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta considerablemente.

- Sin embargo, también se puede observar, que aquellos pacientes sin SM pero con Diabetes mellitus tienen una prevalencia muy similar al grupo con ausencia de ambos<sup>(16)</sup>.

El aumento del riesgo cardiovascular asociado al SM puede deberse a la suma de sus partes, ya que cada uno de sus componentes constituye un factor de riesgo independiente:

- Dislipemia
- Obesidad
- Hipertensión
- RI

*Dislipemia:* El perfil aterogénico, con aumento de VLDL, disminución de HDL y presencia de LDL con partículas pequeñas y densas, se relaciona con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares.

*Obesidad:* Es un factor de riesgo conocido para aterosclerosis, pero no todas las personas obesas presentan el mismo riesgo cardiovascular. Los estudios epidemiológicos de las últimas dos décadas han demostrado que el verdadero factor pronóstico independiente de riesgo para la salud no es tanto el exceso de peso, sino la distribución de grasa corporal y su localización intraabdominal en exceso<sup>(17)</sup>.

*Hipertensión:* ha sido incluida como criterio diagnóstico en todas las definiciones de SM, desde que a este último se lo ha relacionado fuertemente con riesgo cardiovascular.

*Resistencia a la Insulina:* Por todos los efectos ya mencionados que conducen a disfunción endotelial y estrés oxidativo, es que se la incluye en este apartado.

La combinación de estos cuatro elementos fundamentales del SM pueden terminar en aterosclerosis, complicaciones de placa, y finalmente, eventos cardiovasculares (ver **fig 2**).

El estado protrombótico y proinflamatorio contribuye también a desarrollar eventos aterotrombóticos y ateroscleróticos.

La *microalbuminuria* (considerado como criterio diagnóstico según la OMS y el AAEC) y la *PCR* son importantes predictores de riesgo cardiovascular tenidos en cuenta.

## VIII. Conclusiones

Considero que no sólo basta con conocer las diferentes instancias fisiopatológicas que hacen en su conjunto al síndrome metabólico, y si bien es fundamental saber como tratarlo, la prevención, es en este tema la columna vertebral, de un cambio de estilo de vida, que evitará que la morbimortalidad debida a elevado riesgo cardiometabólico se incremente en nuestro medio.

Ya en los trabajos publicados en la pasada década y recientemente como ACCORD, ó JUPITER, se demostró que el uso de medicamentos puede ser en pacientes sanos el camino en prevención secundaria, pero si damos un paso más adelante, en la educación de

nuestros pacientes, reeducamos la alimentación y el ejercicio, conseguiremos resultados a mucho más largo plazo. Basta con ver las acciones concretas de países como Chile y El Salvador, con sus campañas públicas de información y más aún de ejercicio físico, como consiguieron bajar su incidencia en el pasado quinquenio.

Educarnos primero, en el riesgo enorme que existe actualmente por nuestro estilo de vida sedentario, malnutrido y estresado, para ser ejemplos vivos de salud, es en mi criterio una herramienta más efectiva, que el recetario en este tema.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albert KG, Kimmet PZ. World Heart organization Report of a who consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 1998;15:539-53.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of High In adults Human (Adults treatment panel III): *JAMA* 2001;285:2486-97.
- American Association of Clinical Endocrinologist. Code for dismetabolic Syndrome X. disponible en .
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic Syndrome. *The Lancet* 2005;365:1415-1428.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP Defined metabolic syndrome, Diabetes and prevalence of Coronary heart disease among NHANES III. Participans age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-14.
- Civeira Murillo F, Meriño Ibarra E, Mozota Duarte J, Pinillo López Oliva JA. Síndrome Metabólico. *Medicine* 2004;9(18):1131-39.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Clinical management of Metabolic Syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-556.
- Costa B, Cabré JJ, Martín F Síndrome metabólico, Resistencia a la Insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg?. *Atención Primaria* 2003;31(7):436-45.
- Zachari T, Bloomgarden MD. Tipe 2 Diabetes in the young. *Diabetes Care*, 2004;27:998-1010.
- Zachari T, Bloomgarden MD. Obesity, hipertensión and Insulin Resistanse. *Diabetes Care* 2002;25:2088-97.
- Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part I-II. *Circulation* 2003; 108:1422-24. 1537-39.
- Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of Obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322:716-20.
- Martinez de Morentín BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome Metabólico, Resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinología y Nutrición* 2003;50(8):324-33.
- Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *International Journal of Obesity*, 2003;27:525-28.
- Nugent AP. The metabolic syndrome. British Nutrition Foundation 2004; 29:36-43.
- NCEP Defined metabolic Syndrome, Diabetes and prevalence of coronary Herat disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003, 52:1210-1214.
- Ciurana Misol R, La medida del perímetro abdominal. *Formación Continuada* 2003; 10(1):33.
- Darwin DMD, Einsten AMS. Metabolic syndrome: Time for action. *American Family physican* 2004; 69(12):2875-88.
- Ericksson JG, Forsen TS. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3006-10.
- Matsuzawua Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponctin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis Thromb Biol.* pg. 29-33. Disponible en .
- Metabolic syndrome: maladptation to a modern wold. Journal of the Royal Society of Medicine in London 2004; 97(11):511-20.
- Metabolic syndrome: what is and what can I do about it?. *American family phisician kansas city* 2004; 69(12):2887-88.
- Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology Glenhead* 2004; 55(6):589-612.
- Rodilla E, García L, Merine C, Costa J, Gonzalez C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y la dislipemia. *Medicina Clínica de Barcelona* 2004;123(16)601-5.
- The metabolic syndrome still lives. *Clinical chemistry washington* 2005; 51(8):1352-54.
- The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clinical Chemistry Washington* 2005; 51(6):931-38.
- Zachary T, Bloomgarden MDG. Definition of the Insuline Resistance. *Diabetes Care* 2004;27:824-30.
- Zachary T. Dyslipidemia and The Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 2004; 27:3009-16.

No se declaró conflicto de intereses por parte de los autores