

Artículo original

Síndrome metabólico

Raúl Carrillo Esper,¹ Martín De Jesús Sánchez Zúñiga,² Sandra Elizondo Argueta³

¹ Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Coordinador del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Subdivisión de Estudios de Posgrado, UNAM.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

³ Residente de Medicina Interna.

Introducción

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth desde hace más de 60 años y se consideró su participación etiopatogénica en diversas enfermedades metabólicas. La resistencia a la insulina condiciona hiperinsulinemia e hiperglucemia, binomio que se asocia a un incremento significativo de la morbimortalidad cardiovascular, relacionado a hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes, todas vinculadas fisiopatológicamente, y que en su conjunto se les denomina síndrome metabólico.

A pesar de que existen estudios clínicos en diferentes tipos de poblaciones, las diferentes clasificaciones por criterios tienen limitaciones, ya sea por su baja correlación en su aplicabilidad, o bien porque se limitan a la descripción de los componentes del síndrome y no establecen una relación directa con el mecanismo fisiopatológico. En el año del 2003, la American Association of Clinical Endocrinology (AACE) unificó y publicó una serie de criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, haciendo énfasis en la práctica de la prueba de tolerancia a la glucosa.¹ Estos nuevos criterios se sumaron a los establecidos por la OMS y el ATP III, (cuadros 1 y 2), y no son más que una combinación de los dos.^{2,3}

Aplicando la definición de la OMS de síndrome metabólico, cerca del 10% de personas con tolerancia normal a la glucosa, 40% de las personas con intolerancia a la glucosa y 90% de pacientes con diabetes tipo 2 podrían tener el síndrome metabólico (cuadros 3 y 4). En México se realizó un estudio en el cual se demostró que existe una elevada prevalencia del síndrome metabólico entre la población, (más de 6 millones de personas) si aplicamos los criterios propuestos por la OMS, y más de 14 millones de mexicanos estarían afectados si se aplican otros criterios. El Grupo Mexicano para el estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina, alerta sobre los marcadores tempranos para identificar aquellas personas en riesgo que pueden servir de escrutinio en la población^{5,6} (cuadro 5).

La Encuesta Nacional de Salud 2000 demostró una prevalencia de obesidad del 24%, en población mexicana mayor de 20 años; la prevalencia de diabetes fue de 11% y la de hipertensión arterial fue de 30%.⁷ El Estudio de Diabetes de la Ciudad de México encontró que 16% de mujeres y 14.2% de hombres desarrollaron el síndrome metabólico en 6 años de seguimiento, y que de éstos, 46% de las mujeres y 44% de los hombres desarrollaron diabetes. En este análisis, la elevación de proteína C reactiva predijo el desarrollo del síndrome en mujeres, pero no en hombres.⁸

El grupo de Aguilar-Salinas reportó la prevalencia del síndrome metabólico, de acuerdo a la aplicación de los criterios de la OMS y la ATP III, en un grupo de pacientes de entre 20 y 69 años, con un promedio de 40 años. La prevalencia ajustada por edad fue de 13.61% con la definición de la OMS y de 26.6% con los criterios del ATP. Con esto se demuestra que desde un 6.7 a 14.3 millones de mexicanos están afectados. Más aún la prevalencia aumenta con la edad, con variaciones de 5 a 30% con la definición de la OMS y del 10 al 50% con la definición de ATP III.⁹

Fisiopatología

Dada la importancia de la relación entre resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, es necesario dilucidar los mecanismos fisiopatológicos. La teoría metabólica sostiene que la hiperinsulinemia compensatoria resultante de la resistencia a la insulina, es el factor responsable de la hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y aterosclerosis, a través de diversos mecanismos⁵ (figura 1).

La resistencia a la insulina depende de alteraciones de su receptor y defectos intracelulares. Se divide en tres grupos: 1) las relacionadas con la actividad del receptor (tirocincinasa y proteincinasa); 2) las

involucradas en la cascada de la fosforilación y desfosforilación intracelular de la serina, conocidas como MAPKinasas y 3) las responsables del efecto biológico final de la insulina.¹⁰ La resistencia a la insulina no es una enfermedad, es una anomalía fisiológica que, con otras alteraciones, pueden llevar al desarrollo de varios síndromes (cuadro 6).

- Hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2

Depende de tres factores: 1) de la capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida; 2) de la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y mejorar el aprovechamiento periférico de la glucosa y 3) de la capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de insulina. Aunque la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia no tienen franca hiperglucemia, tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus en un futuro. Al principio los pacientes con resistencia a la insulina mantienen su homeostasis a través de la hiperinsulinemia, sin embargo, la diabetes se presenta cuando ya no son capaces de mantener esta compensación.¹¹

La estrecha relación del síndrome metabólico con el riesgo cardiovascular fue demostrado en el estudio Finnish, en el cual se comprobó que los pacientes sin diabetes tienen el mismo riesgo de presentar un infarto agudo del miocardio que aquellos pacientes con diabetes; por ello el ATP III considera a la diabetes mellitus como un equivalente a enfermedad coronaria; en presencia de diabetes se incrementa en 3.3 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y en caso de síndrome metabólico 2.3 veces.

- Hipertensión arterial

La hiperinsulinemia activa varios mecanismos: 1) aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos contorneado proximal y distal (efecto natriurético), con el incremento secundario de volumen; 2) se estimula la bomba Na-H que ocasiona alcalosis intracelular con lo que se activa el factor de crecimiento, síntesis de colágena y acúmulo de LDL con la consecuente alteración de la función endotelial; 3) la insulina tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial ya que favorece la producción de endotelina-1, bloqueando la producción de óxido nítrico y favorece las respuestas vasoconstrictoras y mitogénicas sobre el endotelio.

- Obesidad

El tejido adiposo es el principal sitio de depósito de ácidos grasos en forma de triglicéridos; después de ser liberados por los adipocitos, los ácidos grasos son transportados con la albúmina y removidos rápidamente de la circulación. La lipólisis es inhibida por la insulina y estimulada por las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento.

- Dislipidemia

La dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad, y una alta proporción de baja densidad. La hiperinsulinemia disminuye la producción de VLDL-triglicéridos en cerca de 67% y aumenta LDL pequeñas y densas (LDL clase B) que son más susceptibles a ser oxidadas y por lo tanto más aterogénicas.

- Síndrome de ovarios poliquísticos

Es una de las anomalías endocrinas más comunes en mujeres premenopáusicas; en ellas la prevalencia de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia es muy alta, y parece ser resultado de la secreción incrementada de testosterona.

- Hígado graso no alcohólico

Los ácidos grasos libres circulantes, los cuales son secretados como VLDL-c, pero al rebasar la capacidad hepática para dicha unión, son almacenados a nivel hepático. Seppala-Lindros, demostró que el contenido hepático de grasa, es independiente del índice de masa corporal y la grasa subcutánea visceral, no así de la

insulina de ayuno y las concentraciones de triglicéridos; concluyó que la obesidad es factor de riesgo para la resistencia a la insulina, pero la hiperinsulinemia es responsable del contenido graso hepático.

- **Cáncer**

Diversos estudios sobre cáncer mamario han demostrado la asociación que existe entre esta entidad y la presencia de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, así como cierta relación con cáncer colorrectal y de próstata.

- **Riesgo cardiovascular**

Ya se dijo que la hiperinsulinemia tanto en ayuno como posprandial, predice el desarrollo de enfermedad cardiovascular en individuos tanto diabéticos como no diabéticos. La medición de los niveles de resistencia a la insulina predice el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y que este riesgo está presente en una tercera parte de la población aparentemente sana que tiene defectos en el metabolismo y disposición de la glucosa.

Los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con resistencia a la insulina, no sólo se relacionan con la presencia de las alteraciones en el perfil lipídico, también se relaciona con procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad que producen disfunción endotelial y contribuyen al desarrollo de placas con alto riesgo de ruptura. Recientemente se ha dado un auge en el estudio de la relación del proceso inflamatorio crónico, como factor principal en el desarrollo de las alteraciones endoteliales.

A pesar de estas evidencias la American Heart Association (AHA) considera como factores de riesgo mayores para el desarrollo de aterosclerosis únicamente al tabaquismo, la hipertensión arterial, la elevación del colesterol total y la reducción del colesterol HDL y en 1999 la AHA incluyó a la diabetes como factor de riesgo causal y mayor, sin embargo no clasificó a la resistencia a la insulina que precede por años al establecimiento de la diabetes y la consideró sólo como un factor predisponente. Igualmente los niveles de proteína C reactiva (PCR) mayores de 3.0 mg/L tenían mayor incidencia de eventos coronarios; por lo que surgen muchas preguntas en relación, a cómo un proceso inflamatorio puede inducir resistencia a la insulina, o bien cómo la resistencia a la insulina puede inducir un proceso inflamatorio. Sin poder precisar dichos mecanismos con exactitud, hay diversos conocimientos que permiten suponer alguna hipótesis que trate de explicar el vínculo entre resistencia a la insulina, inflamación, riesgo cardiovascular y síndrome metabólico.

Las respuestas a la insulina en las paredes vasculares de animales insulino-resistentes incluyen una marcada disminución en la fosforilación del IR (receptor de insulina), de su sustrato (IRS-1), y de la quinasa del fosfatidil inositol 3 (PI3K), con actividad normal o aumentada de quinasas mitógenas como la proteína quinasa mitógeno-activada (MAPK). La insulina es incapaz de estimular la producción de óxido nítrico necesario para neutralizar el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y potencia así los efectos de los factores de crecimiento, y refuerza el desarrollo de daño endotelial.¹² Así por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (FNT) induce la fosforilación de residuos de serina del IRS-1 que al parecer bloquea la propagación de la señal del receptor. La resistencia a la insulina es una enfermedad inflamatoria crónica que ocasiona daños a nivel cardiovascular, facilita el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis y aumenta el riesgo cardiovascular. En este contexto, el tratamiento de la resistencia a la insulina debería de incluir el bloqueo de las vías inflamatorias para reducir el riesgo de desarrollo de los procesos patológicos finales^{10,13} (figura 2).

El estatus proinflamatorio promueve la producción de diferentes citocinas en células inmunomoduladoras y endotelio que también contribuyen a la resistencia a insulina y a la hiperglicemia. De éstos, tal vez el más estudiado sea el FNT alfa, del cual se ha demostrado que al actuar en forma indirecta estimula la producción de hormonas contra reguladoras, o de forma directa a través de vías de señalización de la insulina alterando la translocación de GLUT4, con fosforilación de residuos de serina del receptor de la insulina, así como estimulación de la proteólisis de quinasas específicas, que perpetúan la activación proinflamatoria.¹⁰

El FNT también inhibe la activación y fosforilación de una PI3K, un paso crítico en la regulación de las vías de señalización de la insulina y entrada de glucosa a la célula, con activación secundaria de MAPK, activación endotelial, mitogénesis y proliferación celular (figura 3).

Estudio clínico

En la práctica médica diaria, es posible observar cifras alteradas de glucosa en ayuno, las cuales por sí solas no son concluyentes ni diagnósticas, pero al hacer un análisis integral podremos darnos cuenta de la presencia del síndrome. Deben considerarse tres parámetros 1) Antropométricos; 2) Bioquímicos; y 3) Clínicos, que en cualquier consulta de un paciente pueden ser determinados de manera rápida y sencilla (cuadro 7). Además 1) Un examen general de orina puede mostrar cilindros hialinos y proteinuria, que habla de un daño renal incipiente o severo, corroborando con un filtrado glomerular de 24 hrs. y determinación de proteinuria); 2) un electrocardiograma, que podrá revelar crecimiento ventricular o cardiopatía isquémica; y 3) la radiografía de tórax para observar datos de aortoesclerosis, así como el de tamaño del corazón.

El seguir un algoritmo facilita el trabajo (figura 1). Hay que recordar que los factores de riesgo se presentan tempranamente en el curso de la enfermedad y que los diabéticos inicia la enfermedad cardiovascular aún antes de la manifestación de diabetes.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en cualquier enfermedad es disminuir la mortalidad y reducir las complicaciones de la misma, así como mejorar la calidad de vida. El tratamiento debe iniciarse sobre el estilo de vida, con medidas no farmacológicas: la dieta y el ejercicio pueden ser suficientes para mantener un estado saludable en la población en general, ya que ayudan a prevenir enfermedades cardiovasculares y diabetes.

La dieta con abundante fibra soluble a 20 g/1,000 calorías y pocas grasas poliinsaturadas (20% del total de calorías) y limitar la ingestión de alimentos con alto índice glucémico. Está demostrado que la disminución de peso mejora la sensibilidad a la insulina, probablemente relacionado con la disminución de la grasa visceral: una reducción del 4% del índice de masa corporal mejora las cifras tensionales y la resistencia a la insulina.

El ejercicio debe ser de tipo aeróbico de 30 a 45 minutos, 5 días de la semana, que reduce las resistencias vasculares periféricas, mejora la sensibilidad tisular a la insulina, disminuye los triglicéridos y baja el peso. La mayoría de las personas pueden realizar dichas actividades sin requerir la supervisión médica a excepción de pacientes con enfermedad cardíaca.

En general, con el inicio del tratamiento a través de las modificaciones del estilo de vida, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorar la tolerancia a la glucosa, disminuyen las cifras de presión arterial, incrementa el colesterol HDL, disminuir el colesterol LDL y mejorar la reserva y función cardiopulmonar.¹⁴

Hipertensión arterial

Antes de iniciar el tratamiento hay que verificar la presencia de enfermedad cardiovascular concomitante, para evitar complicaciones; se ha demostrado que una reducción de tan sólo 2 mmHg en la presión arterial diastólica a nivel promedio de la población, disminuiría en 6% el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se debe recordar que en paciente hipertenso y diabético los medicamentos antihipertensivos son necesarios para siempre.¹⁵⁻¹⁷ El paciente diabético tiene un riesgo particular de desarrollar enfermedad arterial coronaria, responsable de 60-70% de las muertes en esta población, por lo que es imperativo el mejor control de la presión arterial, buscando como meta una presión arterial sistólica < 135 mmHg y presión arterial diastólica < de 85 mmHg. Aunque en caso de presencia de microalbuminuria se deberá considerar la disminución de la tensión sistólica en < 125 mmHg.¹⁶⁻¹⁹

Dislipidemia

La dislipidemia típica se caracteriza por triglicéridos elevados, particularmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de apoA. Son muy útiles las estatinas que además de actuar sobre el metabolismo de colesterol, modulan y atenúan la disfunción endotelial y tienen efecto antihipertensivo. El ATP III muestra la importancia de la baja de los niveles de colesterol LDL como primer paso, la importancia de identificar los factores de riesgo asociados, y establece las metas a las que se debe llegar con el tratamiento² (cuadro 9).

Conclusiones

El síndrome metabólico se ha convertido en una entidad de alto impacto en la población mundial, ya que no sólo predispone al desarrollo de enfermedades como diabetes, hipertensión y dislipidemia, si no que por sí

mismo es desencadenante de enfermedad cardiovascular catastrófica e incapacitante. Deberá tenerse en cuenta que en una nación en desarrollo y con el cambio tan importante en el estilo de vida, los marcadores y factores de riesgo serán cada vez más evidentes (dislipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, obesidad); y el alto índice de sospecha diagnóstica por el médico general será imprescindible para cortar la cadena fisiopatológica.

Siempre en la consulta de primer contacto se deberán buscar los marcadores tempranos o factores de riesgo: sedentarismo, tabaquismo, relación cintura/cadera, índice de masa corporal, hiperglucemia, con especial énfasis en aquéllos que cuenten con antecedentes de familiares de diabetes, hipertensión y enfermedades por aterosclerosis coronaria.

Las medidas preventivas, como son los programas de enseñanza dirigidos a los pacientes con factores de riesgo, son fundamentales para el control de esta pandemia.

Referencias

1. Ford, Giles, Dietz. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different name, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metabolism Clin* 2004; 33: 2.
4. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando. C, Lean MJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-21.
5. González, Alexanderson, Alvarado y col. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. *Med Int Mex* 2002; 18: 12-41.
6. González, Alexanderson, Alvarado y col. Consenso Mexicano de resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999; 10: 3-18.
7. Velásquez-Monroy O, Rosas PM, Lara E, Pastelin HG, grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia-Conyer R: Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch CardiolMex* 2002; 72: 71-84.
8. Aguilar, Rojas, Gómez et al. Prevalence of the Syndrome Diagnosed using the World Health Organization criteria in a Nation-wide survey in México. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2) A218.
9. Aguilar, Rojas, Gómez et al. El Síndrome Metabólico: un concepto en evolución. *Gac Med Mex* 2004; 140: S41-48.
10. Devavaj S, Rosenson R, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. 2004; 33: 2.
11. Assman G, Nofer JR, Schutle. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 377-97.
12. Alberti, Zimmet. Definitions, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of Diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Care*. 2004; 15: 539-553.
13. Danesh J, Whincup P, Walher M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and adapted meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
14. Cardona, Carranza, Hernández. Modificaciones del estilo de vida y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2001; 12: 25-36.
15. Moregraga et al. Definición, causas, clasificación, epidemiología y prevención primaria de la Hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2001; 12: 9-18.
16. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2534-2573.
17. Adler, Stratton, Andrew et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-19.
18. Messerli. Antihypertensive therapy in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14: 125-165.
19. Kaplan. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 1079-1083.