

Un análisis de la ubicación clínica del síndrome metabólico

Arturo Zárate* y Renata Saucedo

Unidad de Investigación de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 22 de agosto del 2005

aceptado: 11 de octubre del 2005

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) se describió originalmente como un conjunto de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, lo que desencadenó un torrente de estudios con el fin de confirmar su impacto epidemiológico. No obstante la información que se ha reunido, cada vez resulta más difícil conocer los límites que permitirían realizar el diagnóstico clínico en la práctica médica cotidiana. La inclusión de la resistencia a la insulina despertó nuevamente el interés por fundamentar el concepto de prediabetes, pero se ha encontrado que no necesariamente existe resistencia a la insulina en el SM. Por otra parte el tratamiento del SM implica un multiénfoque versátil, lo que dificulta la evaluación del resultado terapéutico. De manera colateral, pero provechosa, se ha ampliado el conocimiento de la función metabólica del tejido adiposo y la fisiopatogenia de los procesos preinflamatorios y procoagulantes para la explicación de la ateroesclerosis y trombosis.

SUMMARY

The metabolic syndrome was first described as a cluster of cardiovascular risk factors; however further studies have shown the difficulty to carry out a clinical diagnosis as well as the need for laboratory tests in order to confirm it. The study of the metabolic syndrome brought about a renewed interest in the prediabetes concept and the role of insulin resistance. It is worth noting however, that not all patients with metabolic syndrome will show insulin resistance. Currently there is no single therapy available for this syndrome, therefore we need to use multiple approaches that make assessment more cumbersome. The role of adipose tissue has received considerable attention in the research of the metabolic process; moreover a preinflammatory process and coagulation have also been associated with this syndrome. The impact of the metabolic syndrome in clinical practice remains unclear.

Palabras Clave:

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, prediabetes, dislipoproteína, adipósito, obesidad

Key words:

Metabolic syndrome, insulin resistance, prediabetes, dyslipoproteinemia, adipose tissue, adiponectin, obesity

Desde que se propuso la existencia eventual de un estado de resistencia por parte de los tejidos a la acción fisiológica de la insulina se abrió un camino transitado densamente por la investigación. El interés inicial por la resistencia a la insulina parecía estar confinado a servir como un instrumento para explicar con un enfoque molecular algunas alteraciones metabólicas, pero paulatinamente apareció su inmensa repercusión clínica y el impacto sobre el estado de salud en general. La supuesta asociación de la resistencia a la insulina (RI) con la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y las dislipoproteinemias fundamentó la creación del concepto que ahora es tan popular: "el síndrome metabólico" como un generador de enfermedad cardiovascular y riesgo de las complicaciones *ad hoc*.^{1,2} En un principio destacó la dislipoproteinemia la cual se calificó como un riesgo de enfermedad cardiovascular y por ello se propuso que corrigiendo las alteraciones en el colesterol y los triglicéridos se podría eliminar dicho riesgo. En 1988 se había descrito el

"síndrome X" para darle un lugar especial a la asociación de RI con las alteraciones en los lípidos circulantes como generadores de enfermedad cardiovascular.³ El síndrome X se puede considerar como el progenitor del síndrome metabólico (SM) que se ha constituido en la vía conductora de incontables estudios para establecer su repercusión tanto clínica como epidemiológica. En la actualidad el SM es motivo de análisis porque se han propuesto diversas definiciones y así se ha dificultado establecer el significado clínico de sus componentes y la repercusión epidemiológica.⁴⁻⁶

En la actualidad resulta difícil definir estrictamente al SM ya que varios factores pueden modificar la descripción que se propuso originalmente, entre ellos se cuentan los genéticos, los caracteres étnicos, la situación geográfica y regional, la edad, el género y el estilo de vida. Aún se desconoce la causa del SM y su corrección implica múltiples y diversas medidas terapéuticas lo cual dificulta el análisis de su impacto sobre la prevención de diabetes y enfermedad cardiovascular. En

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate, Unidad de Investigación de Endocrinología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc 330 C.P.06725, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F., México. Tel. y fax: 55887521. Correo electrónico: zaratr@att.net.mx

suma el SM se puede considerar como un ramillete de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes, aunque no necesariamente implica la existencia de RI.

Síndrome metabólico

La descripción más conocida del SM⁷ se muestra en el cuadro I, dándose especial importancia a la circunferencia abdominal, el nivel del colesterol conocido como de alta densidad, los triglicéridos, la moderada hiperglucemia y la presencia de hipertensión arterial. Es interesante hacer notar que anteriormente se consideraba que los índices de masa corporal y de cintura-cadera reflejaban la cantidad y distribución del tejido adiposo, así como el riesgo metabólico, pero ahora se ha sugerido que la medida de la circunferencia abdominal traduce en forma indirecta y con mayor precisión la cantidad de grasa intraabdominal, siendo ésta el asiento de la mayor actividad metabólica y sitio de producción de numerosas moléculas con propiedades adicionales de tipo inflamatorio y de coagulación. La visualización mediante técnicas de resonancia magnética ha confirmado la importancia tanto del tejido adiposo visceral como el muscular, estableciéndose su correlación con la circunferencia abdominal tanto en el hombre como en la mujer. En cuanto a las alteraciones en el colesterol, primero el interés se enfocó al nivel de las lipoproteínas de alta densidad y a los triglicéridos, pero últimamente se piensa que la concentración de las lipoproteínas de baja densidad refleja con mayor exactitud el trastorno metabólico.⁸ En consecuencia permanece en discusión el objetivo terapéutico de corregir ya sea el colesterol de alta densidad o reducir el de baja densidad. Por otra parte se han propuesto nuevos componentes del SM como son la concentración elevada de ácido úrico y la presencia de microalbuminuria⁸ lo cual hace más compleja su definición. No obstante las consideraciones anteriores, una de las críticas más importantes sobre el concepto del SM es que no incluye datos importantes como son los antecedentes familiares, el tabaquismo y el estilo de vida.⁸ Aunque es indudable que el SM es polimorfo, los estudios al respecto se dirigen a establecer su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular y por otra parte han hecho que renazca el interés sobre el significado de la prediabetes.

Cuadro I. Descripción original de los componentes del síndrome metabólico

Obesidad Abdominal	
Hombre	>102cm
Mujer	>88cm
Colesterol alta densidad	
Hombre	<40mg/dL
Mujer	<50mg/dL
Triglicéridos	≥150 mg/dL
Presión arterial	≥130/85mm
Glucosa en Ayuno	≥110mg/dL

Tomado de JAMA 2001;285:2486

Resistencia a la insulina

El interés por el estudio de la RI se explica por su estrecha relación con la fisiopatogenia de la diabetes y por considerarse un componente capital del SM. Esta situación impone de manera agregada la necesidad de contar con una definición más precisa del concepto de prediabetes. La RI se expresa básicamente sobre los tres tejidos que son esenciales en el metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos: el hígado, el músculo y los adipocitos. Aunque se ignora la forma en que se desarrolla la RI y como ésta puede generar diabetes, se supone que pudiera estar determinada genéticamente y que posteriormente se agregan factores externos. En forma secundaria se puede afectar la capacidad secretora de las células beta del páncreas, en lo que puede intervenir otro factor genético, y consecuentemente la aparición de hiperglucemia e incremento en los ácidos grasos circulantes.⁹ También se ha propuesto que en forma compensatoria a la RI aparece una secreción aumentada de insulina por el páncreas, lo cual condicionaría la fase inicial para que algunas personas desarrollen diabetes (Figura 1). Este mecanismo ha tenido una buena aceptación para explicar la instalación de diabetes en personas predispuestas. No obstante la popularidad que ha alcanzado la RI, sigue siendo un concepto abstracto debido a que no existe una manera fácil, práctica y al alcance rutinario de la clínica para el diagnóstico. En la actualidad sólo se cuenta con técnicas de laboratorio que son laboriosas, costosas y sin estandarización por lo que se ha sugerido que desde un punto de vista práctico y al alcance de la medicina en general se puede sospechar RI en presencia de una circunferencia abdominal por arriba de 102 cm para el hombre y 88 cm para la mujer, coincidiendo con triglicéridos circulantes por arriba de 150 mg/dL.¹⁰ Este criterio es fácil de aplicar en la práctica médica con simplemente medir el diámetro del abdomen a nivel del ombligo y complementarlo con una determinación de triglicéridos. En forma indirecta una glucemia alterada en condiciones de ayuno podría señalar RI, pero se tiene que recordar que en el SM no siempre existe RI. En otras palabras, el desarrollo de RI depende de factores genéticos a los que se agregan factores ambientales y el estilo de vida.

Prediabetes

La RI conduce eventualmente a la intolerancia a los carbohidratos lo que se ha aprovechado para fundamentar el diagnóstico de prediabetes. El trastorno en el metabolismo de los carbohidratos se manifiesta por la elevación de la glucemia capilar en el ayuno y/o por un incremento en la glucemia después de una ingesta de glucosa. Así una cifra por arriba de los valores considerados normales, pero por debajo de las cifras que indican diabetes, permite el diagnóstico de prediabetes (Cuadro II). El valor diagnóstico es mayor cuando tanto en ayuno como después de la carga de glucosa se encuentran cifras anormales de glucemia. Se ha propuesto que la glucemia de ayuno indica el grado de sensibilidad a la insulina y la posterior a la carga de glucosa señala la capacidad funcional de las células beta; ésta última se considera como la de mayor valor diagnóstico. Por otra parte, se ha

sugerido que en presencia de un incremento de los ácidos grasos circulantes se podría detonar el desarrollo de RI, así como una activación inflamatoria y protrombótica (Figura 2). Ésta es una teoría propuesta para la fisiopatogenia de la aterosclerosis^{11,12} y como un apoyo se menciona el hallazgo de la relación entre la RI y los valores circulantes de proteína C reactiva.¹³ El diagnóstico de prediabetes tiene relevancia por su relación predictiva con la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

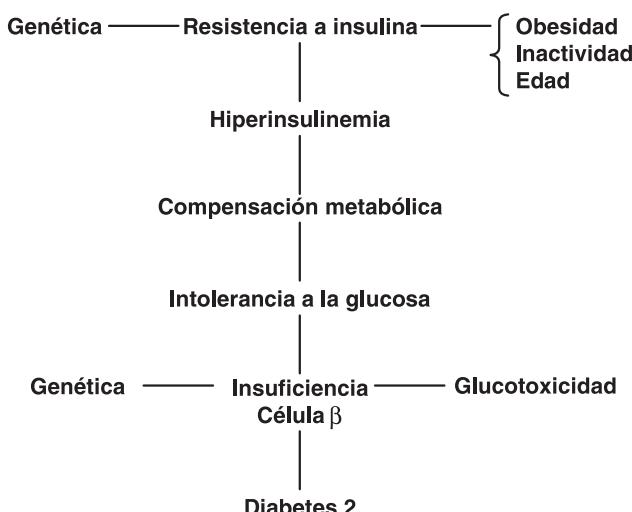


Figura 1. Teoría de la fisiopatogenia de la diabetes en que se conjugan los factores genéticos y el medio ambiente. La resistencia a la insulina tiene un papel central como inicio de una cascada de eventos como son la hiperinsulinemia y la intolerancia a la glucosa, la cual asociada a una baja reserva secretora de las células beta del páncreas puede conducir al desarrollo de diabetes.

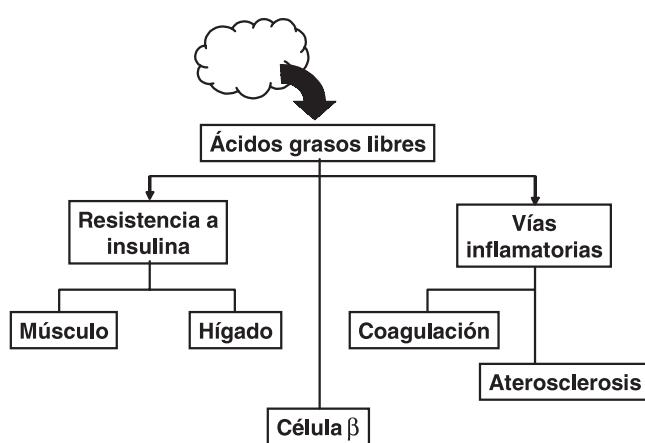


Figura 2. La producción excesiva de ácidos grasos por los adipocitos se vierte en la circulación y por vías diferentes puede afectar la acción de la insulina en el músculo y en el hígado. También activa las vías inflamatorias afectando la coagulación y produciendo eventualmente aterosclerosis. Los mismos ácidos grasos tienen acción directa sobre el funcionamiento de las células beta del páncreas.

Cuadro II. Umbral para el diagnóstico de prediabetes (deterioro e intolerancia a la glucosa)

	Ayuno	2 horas posglucosa
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL
Deterioro glucosa ayuno	>100-<126	
Intolerancia a la glucosa		>140-<200
diabetes	≥126	≥200

Nota: Cifras por arriba de lo normal, pero sin llegar a los valores diagnósticos de diabetes permiten el diagnóstico de prediabetes (Adaptada de Genuth et al. Diabetes Care 2003;26:3161-3170).

Tejido adiposo

Ya no se puede pensar que la grasa corporal es simplemente un reservorio energético porque es impresionante el número de estudios que confirman la gran actividad metabólica de los adipocitos. Estas células producen un gran número de moléculas que actúan tanto como hormonas en el metabolismo como factores que intervienen en la activación inflamatoria y el equilibrio homeostático.¹⁴ Una de las hormonas, la adiponectina es un polipéptido que se sintetiza exclusivamente en el tejido graso y que guarda una relación inversa con la obesidad y con el grado de resistencia a la insulina. La adiponectina actúa principalmente sobre hígado, músculo y pared vascular en donde desempeña un papel protagónico en el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y el estado del endotelio vascular (Figura 3). En la diabetes y en la obesidad se encuentra una concentración reducida de adiponectina; así mismo existen estudios que confieren a la adiponectina una capacidad antiinflamatoria y antitrombótica.¹⁵ Existen otras adipohormonas como son el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina-6, la leptina y otras que son también motivo de

Adiponectina		
Músculo	Hígado	Pared vascular
Consumo glucosa	Sensibilidad a insulina	Adhesión monocitos
Oxidación ácidos grasos	Oxidación ácidos grasos	Células espumosas
	Salida de glucosa	Producción de óxido nítrico
	Gluconeogénesis	Angiogénesis

Antiinflamatoria y antitrombótica

Figura 3. Las principales acciones de la adiponectina representadas en el músculo, hígado y la pared vascular. En conjunto la adiponectina tiene un efecto que mejora la sensibilidad a la insulina sobre el músculo y el hígado. En la pared vascular la acción es antiinflamatoria y antitrombótica.

estudio para conocer su influencia sobre el SM y la enfermedad cardiovascular.¹⁶ De todas maneras el estudio del SM y la participación del tejido adiposo han abierto otra línea de investigación que se refiere al componente dual preinflamatorio/protrombótico.

Tratamiento del síndrome metabólico

La heterogeneidad del síndrome exige un multienfoque con diversos recursos terapéuticos y esto complica el análisis y evaluación del desenlace epidemiológico. En la abigarrada terapéutica se incluyen, metformina, insulina, glitazonas, bloqueadores beta adrenérgicos, aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, estatinas, fibratos, niacina, diuréticos, inhibidores de COX-2; además dieta baja en sodio e hipocalórica, actividad física cotidiana y evitar fumar. La evaluación del tratamiento ha creado más preguntas que respuestas y pone en duda que el síndrome sea un factor de riesgo aislado porque cada uno de sus componentes es un riesgo *per se*.¹⁷ Para ejemplificar la complejidad del tratamiento del SM se puede citar que aún se ignora el mecanismo por el cual la administración de un antihipertensivo (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) en algunos estudios reduce secundariamente la hiperglucemia y la dislipoproteinemia.^{18,19} Otra observación que genera asombro es que la sola reducción en el peso mediante dieta y ejercicio físico, cambios en el estilo de vida produce una mejoría en las alteraciones bioquímicas tanto metabólicas como preinflamatorias.⁸

De todas maneras resalta el hecho de que en el tratamiento del SM es crucial un cambio en el estilo de vida que incluye una alimentación adecuada y ejercicio físico regular. El aumento en la frecuencia del SM se atribuye a la tendencia mundial hacia la urbanización de la población, lo que origina cambios en la alimentación y sedentarismo. De esta manera, la aparición de obesidad se ha propuesto como un factor central en el desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer,²⁰ que son las principales causas de muerte en la mayor parte de los países desarrollados.

Conclusión

La definición del SM ha cambiado continuamente y su tratamiento implica diversos y variados enfoques por lo que ha resultado difícil evaluar los resultados. Se ha tratado de encontrar la forma de hacer el diagnóstico clínico, pero

todavía son imprescindibles los exámenes de laboratorio. No obstante la inmensa investigación acerca del SM, aun no se ha logrado establecer el impacto del síndrome sobre la práctica clínica; sin embargo gracias a los estudios se ha despertado el interés por conocer el mecanismo de los procesos proinflamatorios y protrombóticos en relación con los trastornos cardiovasculares. Es importante tener presente que el SM y la RI no son sinónimos.

Referencias

1. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-288.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
3. Reaven GM. Banting Lectura: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JL, Smith SC, Lenfant C, for The American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
5. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
6. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Franco A, Olaias G, Rull JA. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res* 2005;36:223-231.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-2497.
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
9. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Rev* 2005;36:197-209.
10. Szapary PO, Hark LA, Burke FM. The metabolic syndrome: a new focus for lifestyle modification. *Patient Care* 2002;36:75-88.
11. Ascaso JF, Romero R, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valles J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003;14:101-106.
12. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
14. McLaughlin T, Abbas F, Lamendola C. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908-2912.
15. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
16. Goldstein B, Sclia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2563-2568.
17. Berg A, Scherer P. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-949.
18. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004;29:31-45.
19. Ansell B. The metabolic syndrome in postmenopausal women. *Contemporary Ob/Gyn* 2003;48:77-83.
20. Renahan AG, Howell A. Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. *Lancet* 2005;365:1449-1451.