

Médica Sur

Volumen 11
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

Síndrome metabólico. Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Síndrome metabólico.

Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica

Norberto Carlos Chávez-Tapia,* Paloma Almeda Valdés,* Daniel Motola Kuba,* Karla Sánchez,* Nahum Méndez-Sánchez*

Resumen

El síndrome metabólico es una enfermedad que engloba a distintas entidades que comparten como eje fisiopatológico la obesidad y la resistencia a la insulina. El incremento acelerado en su prevalencia, nos hace verlo como una enfermedad emergente que tiene consecuencias importantes en el ámbito cardiovascular, endocrinológico y gastrointestinal.

La estrategia más útil para tratar este complejo síndrome se basa principalmente en la reducción de peso y en la realización cotidiana de ejercicio aeróbico, que en conjunto son las estrategias más útiles para disminuir la resistencia a la insulina. Este artículo revisa los aspectos más recientes relacionados con el síndrome metabólico, con principal énfasis en aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos.

Palabras clave: Síndrome metabólico, epidemiología, obesidad, fisiopatología, complicaciones.

Abstract

The metabolic syndrome associate several diseases that share obesity and insulin resistance as pathogenic axis. Its increased prevalence and its increased cardiovascular, metabolic and gastric consequences, obligate us to see it like a emergent disease.

The most useful strategy to treat this complex syndrome its weight reduction and daily aerobic exercise, both useful to sensitize to insulin action. This article review the most recent issues related with metabolic syndrome, particularly in epidemiology and pathogenic mechanisms.

Key words: Metabolic syndrome, epidemiology, obesity, pathophysiology, complications.

Introducción

Una de las primeras descripciones de las características fenotípicas del SM (SM) fue hecha en 1921 por Archard y cols¹ en asociación con el síndrome de ovario poliquístico. A mediados del siglo veinte en 1956 Vague² describe de forma sistemática las características del SM, posteriormente en 1966 Welborn y cols³ estudiaron 19 pacientes no diabéticos con hipertensión esencial y demostraron que estos individuos tenían concentraciones más elevadas de insulina plasmática que un grupo control de sujetos normotensos.

Estas observaciones sugieren que la prevalencia de resistencia a la insulina es mayor en los pacientes con

hipertensión esencial, describiéndose así por primera vez las consecuencias de la resistencia a la insulina en el desarrollo del SM; no es hasta 1988 que Reaven⁴ acuña el término de síndrome X.

La importancia del SM ha aumentado recientemente tomando en consideración sus comorbilidades asociadas. Su prevalencia es variable dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, con una prevalencia general de 23.7%, que puede variar ampliamente en análisis poblacionales⁵ siendo de hasta 58.3% en mujeres mexico-americanas entre 40 y 74 años de edad.⁶ Mientras que la prevalencia de SM en población mexicana es de 26.6%.⁷

Definición

El SM ha despertado gran interés por diversas disciplinas de la medicina, debido principalmente al incremento tan importante en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.⁸

* Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado.
Fundación Clínica Médica Sur. México D.F.

A pesar de la fuerte asociación existente entre el SM y las enfermedades cardiovasculares, al existir diferencias importantes en torno a los criterios diagnósticos de esta constelación de anormalidades metabólicas, no se ha podido estandarizar la información acerca de esta importante enfermedad. La Organización Mundial de la Salud propone inicialmente una definición del SM en 1998,⁹ la cual incluye la presencia de diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa de ayuno alterada, resistencia a la insulina además de dos o más de las siguientes alteraciones:

1. Elevación de la presión arterial: $\geq 160/90$ mmHg
2. Hiperlipidemia: triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL, y/o colesterol sérico asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), < 35 mg/dL en hombres y < 39 mg/dL en mujeres
3. Obesidad central: relación cintura-cadera de > 0.90 en hombres o > 0.85 en mujeres y/o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²
4. Microalbuminuria: tasa de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 μ g/min o una relación albúmina-creatinina ≥ 20 mg/g.

Posteriormente en el año 2001 el panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés) publican un nuevo conjunto de criterios diagnósticos para el SM (ATP-III)¹⁰ estos criterios consideran:

1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura): > 102 cm en hombres, y > 88 cm en mujeres
2. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL
3. Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (C-HDL): < 40 mg/dL en hombres, y < 50 mg/dL en mujeres
4. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg
5. Glucosa de ayuno ≥ 110 mg/dL

Aunque ambos criterios diagnósticos miden de forma indirecta, lo que se considera la piedra angular en el desarrollo del SM (es decir, la resistencia a la insulina) su capacidad para realizar el diagnóstico en distintas poblaciones varía considerablemente, por lo que hasta el momento los datos publicados en torno a la prevalencia de SM parecen ser confusos.

Recientemente se realizó un análisis comparativo entre los criterios del ATP-III y los criterios de la Organización Mundial de la Salud,⁶ este estudio invo-

lucró a más de 20,000 sujetos, se observó que existen diferencias importantes al determinar la prevalencia de SM, en especial cuando se utiliza en grupos étnicos considerados minoritarios, ya que la mayor diferencia se observó en hombres afroamericanos en los que la prevalencia el SM utilizando los criterios del ATP-III fue de 16.5% en comparación con un 24.9% con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (diferencia de 8.4 puntos porcentuales). Es importante recalcar que estas diferencias no sólo influyen en la prevalencia, ya que los resultados obtenidos parecen indicar que estos criterios miden características muy diversas, debido a que hasta el 89% de los sujetos que cumplían los criterios del ATP-III sólo tenían dos criterios de los establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en especial carecían de hiperglucemia y resistencia a la insulina; por otro lado entre los sujetos que fueron clasificados como portadores de SM utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud el 82.4% tenían sólo dos criterios del ATP-III.

Esta falta de concordancia entre ambos criterios ha sido observada también en población mexicana. En un estudio que incluyó a 2158 sujetos⁷ se determinó una prevalencia ajustada para la edad, la cual fue del 13.61% con los criterios del Organización Mundial de la Salud y 26.6% con los criterios del ATP-III (diferencia de 12.99 puntos porcentuales), cuando se excluyeron a los pacientes con diabetes la prevalencia fue de 9.2% y 21.4% respectivamente (diferencia de 12.2 puntos porcentuales), observándose una concordancia moderada entre ambos criterios ($\kappa = 0.507$). De estos datos se puede decir que los sujetos que son diagnosticados utilizando las recomendaciones del Organización Mundial de la Salud tienen un perfil que conlleva mayores alteraciones que aquellos pacientes detectados por medio de la definición del ATP-III.

Finalmente a pesar de las diferencias entre los criterios parece ser que los lineamientos publicados por el panel de expertos del NCEP tienen una mayor aceptación, considerando su alta popularidad dentro de las publicaciones científicas.¹¹⁻¹⁴ Sin embargo, cada día surgen nuevos elementos que parecen estar involucrados en el SM como alteraciones en la fibrinólisis y coagulación^{15,16} y más recientemente la litiasis vesicular¹⁷ y la hiperhomocisteinemia.¹⁸

La obesidad abdominal es uno de los principales componentes del SM la cual se asocia por lo general con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. En la

práctica clínica la concentración de glucosa plasmática de ayuno es la variable que tiene un valor predictivo positivo más alto, una concentración entre 110 y 126 mg/dL es altamente predictiva de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Sin embargo, no parece ser un indicador sensible ya que la mayoría de sujetos con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia tendrán concentraciones de glucosa en ayuno < 110 mg/dL.¹⁹ Aunque la hiperinsulinemia es una medida indirecta de resistencia a la insulina, predice el desarrollo de hipertensión, ya que hasta 50% de los pacientes con hipertensión esencial son resistentes a la insulina. Recientemente se ha observado que las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, la relación triglicéridos/colesterol HDL y las concentraciones de insulina son los marcadores metabólicos más útiles para identificar a los individuos con resistencia a la insulina, incluso con un punto de corte de 130 mg/dL para triglicéridos, un valor de 3 para relación triglicéridos/colesterol HDL, y 109 pmol/L para la insulina tiene una sensibilidad de 67%, 64% y 57% respectivamente; con una especificidad de 71%, 68% y 85%, teniendo la capacidad para identificar a individuos resistentes a la insulina de forma similar al que tienen los criterios del ATP-III para diagnosticar el SM.²⁰

Epidemiología

Considerando lo anterior los datos publicados acerca de la prevalencia de SM pueden variar debido a diferencias en: género, grupo étnico, prevalencia de diabetes mellitus, y criterios diagnósticos utilizados.

Por otro lado, hasta hace poco se desconocía la prevalencia real de SM en Estados Unidos, recientemente se ha reportado una prevalencia general ajustada para la edad de 23.7%.⁵ Sin embargo, esta prevalencia es mayor en sujetos mexico-americanos en los que la prevalencia general es de 31.9%, cuando se realiza un análisis por género en esta población se observa que la prevalencia es mayor en las mujeres alcanzando un valor de 35.6%, esta misma tendencia se ha observado en otros estudios.²¹ Considerando que la obesidad juega un papel primordial en la génesis del SM debido a su asociación con diversas alteraciones metabólicas como diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, etc., llama la atención que la población mexico-americana no tenga la mayor prevalencia de obesidad en Esta-

dos Unidos²² (la mayor prevalencia de obesidad se observa en sujetos de raza negra presentándose hasta en el 50.6% de los sujetos)²³ lo que podría indicar al menos indirectamente que en el desarrollo del SM parecen estar involucrados una constelación de factores en los que la obesidad puede estar influida por diversas alteraciones.

La edad parece ser uno de los factores que más incluyen en la presentación del SM²⁴ ya que la prevalencia incrementa desde un 6.7% entre los sujetos de 20 a 29 años de edad hasta alcanzar valores del 43.5% y 42.0% entre los sujetos de 60 a 69 años y mayores de 70 años respectivamente (*Figura 1*).¹⁵ También se ha observado que los sujetos mayores de 65 años de edad tienen una probabilidad de tener SM casi cinco veces mayor en comparación con sujetos entre 20 a 34 años.²¹ De hecho, se observa que la prevalencia del SM alcanza su valor máximo en hombres de 50 a 70 años de edad y en mujeres de 60 a 80 años. Un grupo de alto riesgo para el desarrollo de SM es el grupo de mujeres posmenopáusicas las cuales tienen un incremento del riesgo hasta en un 60%, aun después de ajustarse para variables confusoras como edad, índice de masa corporal, ingreso económico, y actividad física,²⁵ lo que hace pensar que este grupo de alto riesgo posee características intrínsecas que le confieren una mayor propensión al desarrollo de anormalidades metabólicas.

Otro de los factores asociados a una alta prevalencia del SM es el índice de masa corporal, observándose que en general la prevalencia del SM se incrementa conforme se incrementa el peso, ya que en hombres con peso normal la prevalencia es de 4.6%, en sujetos con sobrepeso del 22.4%, y en sujetos obesos la prevalencia alcanza valores de hasta 59.6%. Esta tendencia se observa también en mujeres donde la prevalencia es de 6.2%, 28.1%, y 50% en mujeres con peso normal, sobrepeso, y obesas, respectivamente, más aún en los sujetos con el índice de masa corporal mayor o igual a 35 se observa una mayor asociación con SM (OR 67.7; IC95% 40.5-113.3), es importante mencionar que en sujetos con peso normal menos del 6% cumplen los criterios del SM,²¹ este incremento en la prevalencia SM puede estar influida por la alta prevalencia de anormalidades metabólicas que acompañan a la obesidad, incluyendo hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa,²⁶ estas alteraciones se observan también en sujetos aparentemente sanos, ya que com-

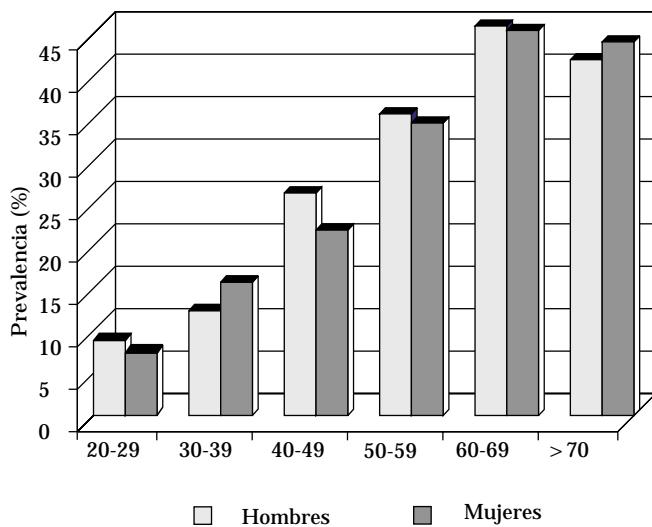


Figura 1. Prevalencia del SM de acuerdo a la edad. Modificada de Ford et al.⁵

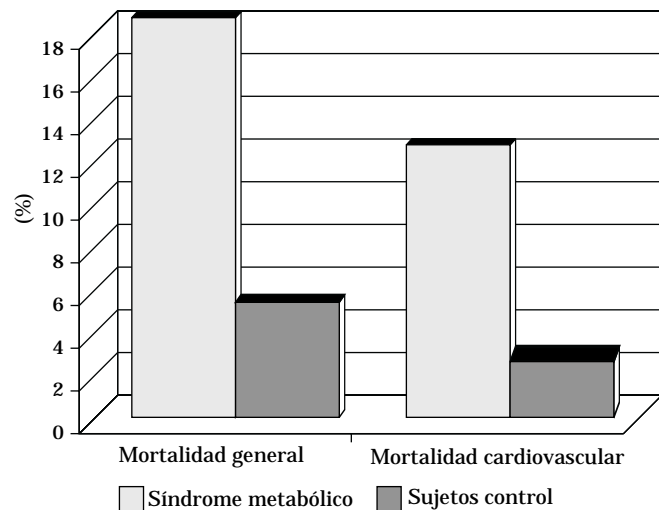


Figura 2. Mortalidad general y mortalidad cardiovascular asociada al SM. Modificada de Isomaa et al.⁴¹

parando sujetos con índice de masa corporal menor de 20 contra sujetos con índice de masa corporal mayor de 30, se puede observar que tienen niveles de presión arterial, colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, triglicéridos de ayuno y glucosa de ayuno significativamente más elevados, mientras que los niveles de colesterol HDL y apolipoproteína A1 se encuentran disminuidos.²⁷

Es importante destacar que existe poca información en la literatura donde se documente cómo la menopausia se asocia con un incremento en la resistencia a la insulina. Diversos grupos han demostrado un incremento en los niveles de insulina de ayuno,^{28,29} así como un incremento en los niveles de glucosa plasmática de ayuno^{30,31} en mujeres posmenopáusicas comparativamente con mujeres premenopáusicas, esto puede implicarse debido a que existe una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina asociada a la menopausia. Sin embargo, se sabe que la sensibilidad de la insulina empeora conforme avanza la edad y con la presencia de obesidad central, lo que hace difícil determinar el efecto de la menopausia en estos procesos. Estudios realizados con técnicas altamente precisas para determinar la resistencia a la insulina (pinza euglicémica hiperinsulinémica) han demostrado una sensibilidad reducida a la insulina en mujeres posmenopáusicas comparadas con mujeres premenopáusicas ajustadas para el índice de masa corporal,³² estos datos no han sido reproducidos por otros autores.^{33,34} Aunque sí se ha observado

un incremento en las citocinas proinflamatorias en este grupo de mujeres.³⁵⁻⁴⁰

Las alteraciones metabólicas que acompañan a este síndrome, en su gran mayoría son consideradas factores de riesgo cardiovascular, por lo que desde su descripción, el SM se ha asociado con incremento importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En estudios respectivos a largo plazo se ha observado la gran relación de las enfermedades cardiovasculares con el SM,⁴¹ notando que en todos los sujetos con SM (independientemente de la presencia o no de diabetes o alguna otra alteración del metabolismo de los carbohidratos), el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares se incrementa por un factor de tres. Utilizando modelos de regresión múltiple se observa que de los distintos componentes del SM, el género se relacionan con la presencia de enfermedad coronaria (riesgo relativo en hombres 1.12 vs riesgo relativo en mujeres de 1.44), también la dislipidemia se asocia con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad coronaria, particularmente en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. La hipertensión arterial, se asocia también con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad coronaria, particularmente en sujetos con tolerancia normal a la glucosa (riesgo relativo de 2.33). En relación con la mortalidad general se observa un incremento importante en los sujetos que presentan SM (Figura 2) con un incremento en el riesgo relativo en 1.81 en modelos ajustados.⁴¹

Fisiopatología

Como ya se comentó la obesidad abdominal es uno de los principales componentes del SM. Aunque si bien la obesidad abdominal no es una manifestación de resistencia a la insulina, es una variable antropométrica que puede acentuar el grado de resistencia a la insulina, y el poder de la asociación entre resistencia a la insulina y obesidad central. Aunque no todos los sujetos con sobrepeso son resistentes a la insulina, y no todos los sujetos resistentes a la insulina tienen sobrepeso. Esta asociación se corrobora al observar que la utilización de la glucosa mediada por insulina en el músculo varía hasta diez veces en sujetos sanos, diabéticos, e individuos con presión arterial normal. En los sujetos que tienen una adecuada sensibilidad muscular a la insulina se observa que requieren secretar menos cantidades de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Al parecer la obesidad no afecta únicamente la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, ya que en forma paralela se observan cambios que ocurren en sujetos

resistentes a la insulina para mantener el grado de hiperinsulinemia compensatoria (*Cuadro I*).

La resistencia a la insulina no es una enfermedad; es un estado fisiológico en el que existe un cambio en el riesgo de desarrollar alguna de las alteraciones mencionadas. Los sujetos que son más resistentes a la acción de la insulina y que por lo tanto tienen mayor grado de hiperinsulinemia compensatoria son más propensos a desarrollar una o más de las alteraciones metabólicas mencionadas; por lo tanto mientras más anormalidades se encuentren presentes en un sujeto, mayor es la probabilidad de que el sujeto se ha resistente a la acción de la insulina.¹⁹

Los factores nutricionales también parecen influir en la presencia de resistencia a la insulina, recientemente se ha demostrado una asociación entre la composición de los ácidos grasos del plasma y la acción de la insulina, o de otras alteraciones relacionadas al SM.⁴² Se ha observado que existe una correlación negativa entre el contenido de grasas saturadas en los fosfolípidos plasmáticos en sujetos sanos y la sensibilidad a la insulina; también se observa una asociación positiva en relación de la insulina y la proporción de ácido linoleico y ácido araquidónico.⁴³ Asociaciones similares se han observado entre las concentraciones de insulina de ayuno y los ésteres de colesterol enriquecidos con ácido mirístico, palmítico, y di-homo-gammalinoleico.⁴⁴ Aunque se ha demostrado una asociación consistente entre la composición de los ácidos grasos plasmáticos y la resistencia a la insulina, los estudios actuales no parecen indicar una relación de causalidad, probablemente debido a los problemas metodológicos, complejidad y costos de los estudios dietéticos controlados.⁴⁴ Más aún, parece ser que los efectos de los cambios dietéticos sobre la acción de la insulina parecen deberse a cambios en la composición de los ácidos grasos en tejidos críticos del cuerpo, aunque sus mecanismos no han sido demostrados en forma detallada.⁴⁵⁻⁴⁷ En modelos animales se ha observado que aquellos que son alimentados con dietas altas en grasa y azúcares refinados presentan un menor transporte de glucosa a nivel muscular, y de forma compensatoria tienen niveles más elevados de insulina plasmática, estas modificaciones en la sensibilidad periférica a la insulina se incrementan a mayor tiempo de exposición a los cambios dietéticos. De forma paralela se observa también un incremento en las concentraciones plasmáticas de glicerol y triglicéridos.⁴⁸

Cuadro I. Alteraciones asociadas con la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Modificada de Reaven G.¹⁹

-
1. Algún grado de intolerancia a la glucosa
 - a. Glucosa de ayuno anormal
 - b. Intolerancia a la glucosa
 2. Metabolismo anormal del ácido úrico
 - a. Elevación de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico
 - b. Disminución en la depuración renal de ácido úrico
 3. Dislipidemia
 - a. Elevación en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos
 - b. Disminución en las concentraciones de colesterol HDL
 - c. Disminución en el diámetro de las partículas LDL
 - d. Elevación de la lipemia posprandial
 4. Hemodinámica
 - a. Aumento en la actividad del sistema nervioso simpático
 - b. Aumento en la retención renal de sodio
 - c. Elevación de la presión arterial (aproximadamente 50% de los pacientes con hipertensión son resistentes a la insulina)
 5. Hemostático
 - a. Aumento en los niveles del inhibidor del activado por el plasminógeno
 - b. Aumento en las concentraciones de fibrinógeno
 6. Disfunción endotelial
 - a. Incremento en la adhesión celular de los mononucleares
 - b. Aumento en las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión celular
 - c. Aumento en las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica
 - d. Disminución en la vasodilatación dependiente del endotelio
 7. Reproductivo
 - a. Síndrome de ovario poliquístico
-

Durante mucho tiempo se reconoció la importante relación entre la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina. Actualmente existe un gran interés por investigar los mecanismos involucrados en esta asociación.

La insulina tiene un papel fundamental en la regulación de prácticamente todos los aspectos biológicos del adipocito; más aún el adipocito es uno de los tipos celulares que más responde a la acción de la insulina. La insulina promueve el almacenamiento de los triglicéridos dentro del adipocito, y favorece la diferenciación del preadipocito a adipocito maduro.⁴⁹ El crecimiento, maduración y función del adipocito parece estar regulado por los receptores activados de proliferación de peroxisoma (PPAR por sus siglas en inglés),^{50,51} los cuales son miembros de una familia de receptores hormonales nucleares que influyen en la transcripción de proteínas, uniéndose a elementos específicos de genes determinados. Existen tres subtipos (α , β , γ), tanto los PPAR- γ y PPAR- α se expresan principalmente en el hígado y se encuentran involucrados en el control del metabolismo de las lipoproteínas, oxidación de ácidos grasos, utilización celular de ácidos grasos y participan en la respuesta inflamatoria. Se ha sugerido que una pérdida de la función por mutaciones en el gen que codifica el PPAR- γ parece ser el responsable en el desarrollo de la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.⁵² De igual manera la insulina incrementa la captura de los ácidos grasos dentro del adipocito, derivados de las lipoproteínas circulantes.⁴⁹

La señalización intracelular de la insulina depende de diversos sistemas enzimáticos (receptor tirosina kinasa, sustratos del receptor de insulina, kinasa de trifosfato de inositol y su subunidad p110 y p85),⁵³ en especial el transporte de glucosa mediado por insulina parece encontrarse alterado y en el mecanismo dependiente de la kinasa de trifosfato de inositol; existe controversia acerca de la proteincinasa B/treonincinasa Akt,^{54,55} y las isoformas λ/ξ de la proteincinasa C.⁵⁶ Al parecer no sólo estos mecanismos enzimáticos se encuentran alterados en la génesis de la resistencia a la insulina, también se observa una regulación a la baja de uno de los transportadores de la glucosa sensibles a la insulina (GLUT4), así como incremento en la expresión y actividad de diversas fosfatasa de tirosina, que desfosforilan y terminan de forma abrupta la señalización mediada por insulina.⁴⁹

Otros mecanismos que contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina en relación con la obesidad, es la expresión reducida de moléculas de señalización de la insulina en el músculo esquelético, ya que en sujetos obesos parece existir un transporte defectuoso de la glucosa debido a una transformación alterada, o a defectos en la internalización, y en la inclusión de las vesículas que contienen GLUT4.⁵⁷

Ya hemos revisado previamente los efectos de la actividad física sobre la resistencia periférica a la insulina,⁵⁸ y en estudios experimentales se ha observado la actividad física incrementa la sensibilidad a la insulina, ya que la realización de actividad física se correlaciona de forma directa con la tasa de flujo sanguíneo de la arteria femoral así como la captación de glucosa durante la estimulación por insulina, estos efectos parecen ser independientes de la pérdida de peso.⁵⁹

Existen factores indirectos que parecen estar involucrados en la asociación obesidad/resistencia a la insulina, en especial los ácidos grasos libres, la leptina o el factor de necrosis tumoral alfa,⁴⁹ estos mediadores parecen estar determinados parcialmente por la distribución de la grasa corporal, debido probablemente a que los adipocitos abdominales son lipolíticamente más activos, y se asocia con incrementos en los niveles intraportales de ácidos grasos libres lo que puede inhibir la depuración de la insulina y promover resistencia por mecanismos inciertos.

La asociación de la obesidad y el SM con las enfermedades cardiovasculares no sólo es epidemiológica.⁶⁰ Datos recientes sugieren que la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian con procesos inflamatorios, incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias y otros mediadores, que incluyen moléculas de adhesión, lo que sugiere que estos procesos pueden contribuir a la aterogénesis, considerada una condición inflamatoria.^{14,61-63} En sujetos obesos se observa un incremento la expresión del factor de necrosis tumoral alfa. Las concentraciones plasmáticas del factor de necrosis tumoral alfa se relacionan con resistencia a la insulina, estas concentraciones disminuyen con la pérdida de peso y la restricción dietética.⁶⁴ La proteína C reactiva y la interleucina 6 se encuentran incrementadas en sujetos obesos o con diabetes mellitus tipo 2.^{61,65,66} Existe evidencia de que la concentración de algunos de estos mediadores proinflamatorios se relacionan con la presencia de eventos cardiovasculares y con el grosor de la íntima y de la

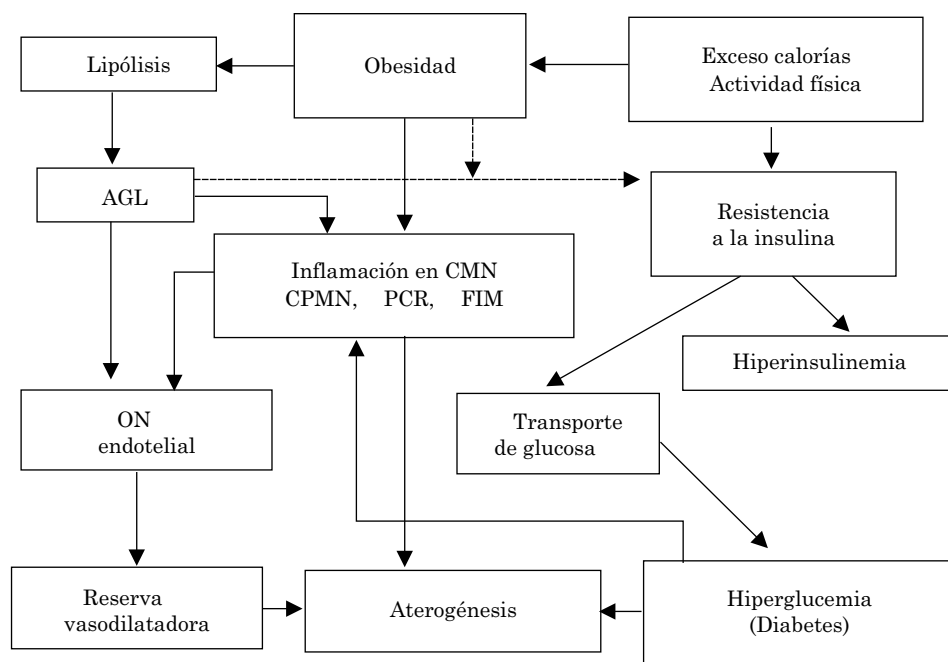


Figura 3. Fisiopatogénesis de la resistencia a la insulina e inflamación en obesidad y su relación con la aterogénesis y diabetes mellitus tipo 2. Los cambios en los niveles de actividad física y en los patrones de alimentación favorecen el acúmulo de grasa abdominal, asociándose con el desarrollo de resistencia periférica a la acción de la insulina. En este contexto la disminución de óxido nítrico (ON) endotelial, el incremento de sustancias proinflamatorias y un severo compromiso en el metabolismo de la glucosa, todos favorecen la aterogénesis. AGL = ácidos grasos libres, CMN = células mononucleares, CPMN = células polimorfonucleares, PCR = proteína C reactiva, FIM = factor inhibitorio de la migración. Modificado de Dandona et al.⁶⁴

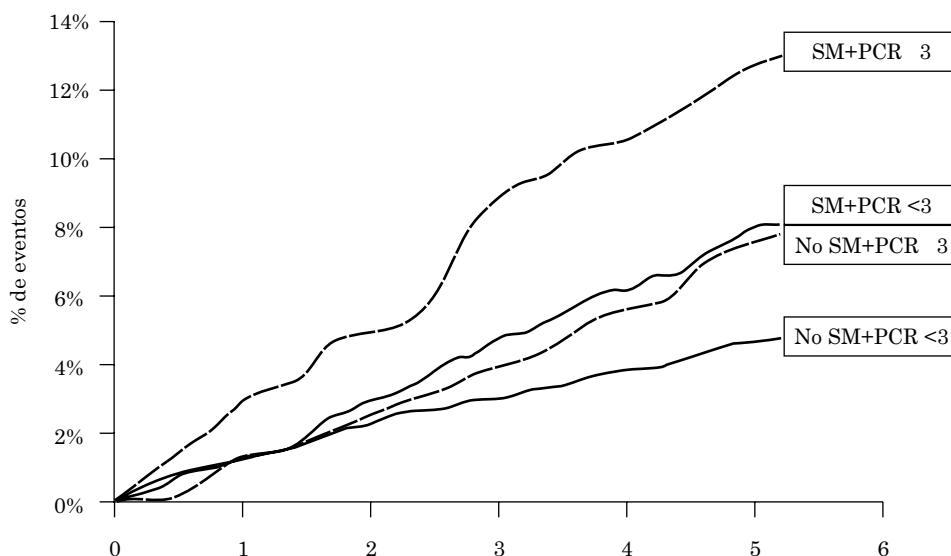


Figura 4. Eventos de enfermedad coronaria en análisis estratificado tanto por proteína C reactiva (PCR) punto de corte 3, y SM (SM). Modificada de Saltar et al.¹³

media en la arteria carótida interna, además de ser reconocidos como índices de progresión de la aterosclerosis (Figura 3).⁶⁷⁻⁷¹

Los resultados que arrojan los estudios prospectivos recientemente han demostrado la importancia de la proteína C reactiva como marcador de inflamación

y su poder pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, ya que la prevalencia de eventos cardiovasculares es mayor en sujetos que tienen SM y niveles de proteínas que reactiva elevados en comparación con aquellos que únicamente tienen SM (Figura 4).¹³

Perspectivas

Grandes avances se están realizando en la detección de alteraciones genéticas que incrementan la susceptibilidad al desarrollo de SM, particularmente el polimorfismo PPAR α -L162V ha demostrado tener interacción con la presencia del SM incluso de forma independiente a los factores dietéticos.⁷² Sin embargo las alteraciones en los patrones de alimentación y en los niveles de actividad física, que se tornan más evidentes en los países en vías de desarrollo⁷³ seguirán rebasando cualquier desarrollo tecnológico. Por lo que el futuro se vislumbra con grandes descubrimientos que favorezcan el entendimiento de los complejos mecanismos que se encuentran involucrados en esta interesante patología, sin embargo con las tendencias observadas en los últimos análisis epidemiológicos²³ no se espera que haya una disminución en la prevalencia de esta enfermedad.

Conclusión

El síndrome metabólico es una constelación de los más graves problemas de salud a nivel mundial. Los modelos epidemiológicos que explican su alta prevalencia y predicen su gran mortalidad asociada, los impecables modelos experimentales que evidencian a la resistencia a la insulina como una de las principales alteraciones etiopatogénicas y toda la generación de conocimiento relacionado con esta entidad no ha redituado ningún beneficio en el ámbito poblacional. Todo este debe modificar nuestro paradigma de la medicina curativa que en esta ocasión (al menos en esta ocasión es más evidente) ha sido incapaz de detener este grave problema.

Referencias

1. Archard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86(51-64).
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4(1): 20-34.
3. Welborn TA et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1(7451): 1336-7.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-607.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
6. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 575-81.
7. Aguilar-Salinas CA et al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1635.
8. Wilson PW et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1104-9.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
10. 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(19): 2486-97.
11. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation* 2003; 108(13): 1537-40.
12. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003; 108(12): 1422-4.
13. Sattar N et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108(4): 414-9.
14. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290(22): 3000-2.
15. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24(6): 465-8.
16. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 3: C25-30.
17. Mendez-Sanchez N et al. Síndrome metabólico como factor de riesgo para litiasis vesicular: estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68 (suppl 3): 86.
18. Godsfand IF et al. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 719-23.
19. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3): 286-8.
20. McLaughlin T et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139(10): 802-9.
21. Park YW et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-36.
22. Mokdad AH et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289(1): 76-9.
23. Hedley AA et al. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291(23): 2847-2850.
24. Alexander CM et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5): 1210-4.

25. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2404-11.
26. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(4): 395-404.
27. Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J* 2001; 22(1): 46-55.
28. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123(9): 673-5.
29. Razay G, Heaton KW, Bolton CH. Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause. *Q J Med* 1992; 85(307-308): 889-96.
30. Lynch NA et al. Comparison of VO₂ max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Meno-pause* 2002; 9(6): 456-62.
31. Dallongeville J et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995; 118(1): 123-33.
32. Lindheim SR et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1(2): 150-4.
33. Walton C et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(8): 466-73.
34. Toth MJ et al. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 801-6.
35. Juhan-Vague I et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94(9): 2057-63.
36. Ridker PM et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341(8854): 1165-8.
37. Landin K et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; 39(10): 1044-8.
38. Lindoff C et al. Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. *Maturitas* 1993; 17(1): 17-22.
39. Gebara OC et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91(7): 1952-8.
40. Pradhan AD et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288(8): 980-7.
41. Isomaa B et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-9.
42. Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(1): 15-9.
43. Pelikanova T et al. Serum phospholipid fatty acid composition and insulin action in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2001; 50(12): 1472-8.
44. Lovejoy JC et al. Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism* 2001; 50(1): 86-92.
45. Vessby B et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44(3): 312-9.
46. Perez-Jimenez F et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2038-43.
47. Summers LK et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45(3): 369-77.
48. Barnard RJ et al. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 1998; 84(4): 1311-5.
49. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473-81.
50. Schoonjans K et al. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(3): 159-66.
51. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42(9): 1033-49.
52. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(2): 121-8.
53. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 119-38.
54. Wang Q et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Mol Cell Biol* 1999; 19(6): 4008-18.
55. Kitamura T et al. Requirement for activation of the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in insulin stimulation of protein synthesis but not of glucose transport. *Mol Cell Biol* 1998; 18(7): 3708-17.
56. Kotani K et al. Requirement of atypical protein kinase clambda for insulin stimulation of glucose uptake but not for Akt activation in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1998; 18(12): 6971-82.
57. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(4): 248-57.
58. Chavez-Tapia NC, Vidal-Tamayo RR, Lizardi-Cervera J. Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2003; 19(5): 301-310.
59. Baron AD et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 786-92.
60. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2399-403.
61. Pradhan AD et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(3): 327-34.
62. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1971-7.
63. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
64. Dandona P et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2907-10.
65. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41(10): 1241-8.
66. Wakabayashi I. Age-related change in relationship between body-mass index, serum sialic acid, and atherogenic risk factors. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5(2): 60-5.

67. Festa A et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-7.
68. Koenig W et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99(2): 237-42.
69. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43.
70. Ridker PM et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973-9.
71. Blackburn R et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 1962-8.
72. Robitaille J et al. Association between the PPARalpha-L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet* 2004; p. Epub ahead of print. Aug 10.
73. Popkin BM. The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. *J Nutr* 2001; 131(3): 871S-873.

Correspondencia:
Dr. Nahum Méndez-Sánchez.
Departamentos de Investigación Biomédica,
Gastroenterología y Unidad de Hígado.
Fundación Clínica Médica Sur. México D.F.
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra,
CP 14050. Ciudad de México, México.
Teléfono: 5606-6222, ext. 4215
Fax: 5666-4031 y 5606-1651;
E-mail: nmedez@medicasur.org.mx

