

## ENDOCRINOLOGIA

## ASPECTOS HORMONALES DEL SÍNDROME METABÓLICO ACTUALIDAD 2008 (Revisión Bibliográfica)

Víctor Ml. Morales Matus \*

### SUMMARY

A bibliographic research was performed in order to achieve many different primary works and secondary discussion surveys, as well as some reviews, dealing with metabolic syndrome and different laboratory parameters, mainly insulin resistance, hormonal relations and adipocytokines. In particular, about 100 Medline reference items were read and also resumed, in about one year survey. Because of the variability in the definition of the clinical entity, as a matter of fact some textbooks were consulted to uniform and simplify the guidelines on pathophysiology of obesity and problems associated. All the topics are intended to drive to the hypothesis that obesity per

se is an independent variable, which predicts multiple co-morbidities. It results from conditions derived from postmodernist societies with an accelerated sedentary regimen overwhelming an "ancient" caloric-saving genome, pound by pound. This can explain the wide variety of changes conducting to morbidity and mortality in all demographic conditions: sex, race, age, food intake, habits, geography, comorbidities, etc.

### INTRODUCCIÓN

La International Diabetes Federation (IDF) presentó una declara-

ción de consenso global que recorrió el planeta desde el 14 de abril del 2005, donde afirmó que el Síndrome Metabólico y su correlativo "cercano", la Diabetes Mellitus tipo II, se colocan bien a la delantera del VIH-SIDA en términos de morbilidad y mortalidad, y sin embargo no son tan reconocidos en los programas sanitarios, sociales o políticos(14). Se han dado y se darán multiplicidad de interpretaciones y redefiniciones, las cuales atentarán contra el estudio epidemiológico y su certeza en cuanto a incidencia y prevalencia verdaderas. El síndrome metabólico, por lo tanto, ha sido objeto de una serie de aproximaciones por variados organismos internacionales. La International Diabetes Federation

\* Subdirección Laboratorios Clínicos, Hospital México, CCSS  
Docente a.i. Universidad de Costa Rica.

(IDF), en la mencionada declaración universal, ha logrado satisfacer gran parte de las expectativas que se han ido barajando a la fecha. Entre los diversos referentes de la declaración, basada en consensos de seis continentes, se hallan todos los relativos a diabetología, endocrinología, cardiología, genética, bioquímica, epidemiología, salud pública, etc. Muchos de los miembros de la Federación han utilizado el término "bomba de tiempo cardiovascular", así como "pandemia del desarrollo" para intitular una patología "socializada" que debe considerarse como ligada a la primera causa de riesgo cardiovascular, que a su vez da lugar a la primera causa de morbi-mortalidad en el mundo. Obviamente, hablamos de obesidad y de patología cardiovascular, y más allá, pues la obesidad conlleva más de 30 comorbilidades reconocidas (6). La declaración de concenso dice que para que un paciente sea catalogado como portador de este síndrome, debe tener obesidad central o abdominal, mayor de 102 cm de circunferencia abdominal en el hombre o mayor de 88 cm en mujeres, lo cual varía según los países, más dos de los siguientes 4 factores adicionales:

- a.- Hipertensión
- b.- Hiperglicemia de ayunas
- c.- Hipertrigliceridemia
- d.- HDL colesterol bajo

Sin embargo, sabemos que la definición de esta entidad multifacto-

rial o compleja ha existido desde hace más de 80 años, cuando un facultativo sueco de los años 20's describió una serie de pacientes que eran obesos y padecían una serie de fenómenos clínicos comunes (12). Para 1947 un investigador francés, J. Vague, llamó Síndrome X de obesidad abdominal a una constelación de desórdenes metabólicos conducentes a diabetes secundaria y enfermedades cardiovasculares (17). El denominado síndrome metabólico, "síndrome X" plurimetabólico o síndrome de resistencia a la insulina es, por tanto, una combinación de varios hallazgos clínicos de gran penetración genotípica y expresión fenotípica en las poblaciones humanas de la vida moderna. Como sabemos, uno de los fenómenos de la transición demográfica está dado por el aumento de la calidad de vida en lo relativo a higiene e infectología (10). Sin embargo, se están descuidando las bases endógenas del metabolismo a largo plazo, en los denominados "estilos de vida" tales como hábitos de estrés y sedentarismo, malnutrición, tolerancia al sobrepeso u obesidad abdominovisceral, hipertensión, etc. Este es el costo de la vida moderna, algunos la han llamado "diabesidad", por ser una mezcla de diabetes + obesidad. También le podemos llamar "globesidad" por ser la pandemia actual del mundo.

El estado o cascada de tendencias

socioculturales cuyo origen externo, social, es traducido interna, y orgánicamente, como un estado pro inflamatorio generalizado d organismo humano, se puede entender como una respuesta inadecuada de los genes "ahorradores" de energía de la época primitiva, cuando las condiciones eran muy otras, los cuales "no han podido adaptarse" al estilo de vida moderna, insertado rápidamente por el hombre en su culturización. Como vemos, el síndrome metabólico es una condición clínica claramente establecida desde hace casi un siglo, y es el resultado de una combinación de los factores de riesgo más importantes en la línea causal de la enfermedad cardiovascular: hiperglicemias de ayuno o posprandiales (diabetes, prediabetes), mediadas por una resistencia insulínica (11), obesidad abdominal, asimismo dislipidemias con gran componente triglicéridémico, e hipertensión arterial. Por ello es también conocido como el "cuarteto mortal". Tanto el síndrome metabólico como la diabetes, son entidades que, además de su alta coasociación, comportan una penetración epidemiológica de hasta un 25 % o más en adultos de los cascos urbanos de los países desarrollados. Incluso China, al igual que otros países de rápido desarrollo socioeconómico, y que ha estado sufriendo la transición de la modernidad con una base cultural sui generis, ha experimentado un epidemia de patología cardiovas-

cular en las décadas recientes, la cual no puede obedecer a razones de índole genética. De hecho, y en contraste, en los países ya desarrollados, desde hace décadas se ha dado una disminución o un "steady state" o estado dinámico de estabilidad, pero no aumento de esta asociación "urbana" de la modernidad (19). Incluso, los obesos de Latinoamérica, incluidos muchos hispanos en USA, se ha encontrado que están más desnutridos que los obesos de Norteamérica.

## M MATERIALES Y MÉTODOS

Cerca de 100 resúmenes o abstracts de Pubmed, indexados para la base internacional de Medline, relativos a desórdenes calóricos, nutricionales, y síndrome metabólico, fueron revisados. De ellos, alrededor de la mitad fue debidamente resumido para el interés de la temática. Los artículos citados en el texto final y apuntados en "referencias", pertenecen a una última lista esencial mínima. Los límites de la indexación fueron: bases internacionales, años 1999-2005, poblaciones humanas, multiéticos, multirregionales, con variados descriptores o parámetros - relacionados, pero todos con el Síndrome Metabólico u obesidad como patología predominante o descriptor primario. Entre otros variados descriptores que fueron utilizados en la búsqueda de la in-

formación, se cuentan los siguientes: metabolic X syndrome, hypertension, insulin resistance, adipocitokines, ghrelins, hormonas orexígenas y anorexígenas, receptores secretagogos de ingesta y saciedad, núcleo arcuado, adiponectins, leptins, diabetes mellitus, adipocitos, cascadas de inflamación, problemas dietarios, etc.

## R RESULTADOS

Es evidente que el complejo clínico o síndrome metabólico, como muchos otros, puede definirse según los diversos parámetros que pueden explicarlo, tanto en su causalidad como en sus manifestaciones y consecuencias durante la historia natural de la enfermedad. Acá la afamada Tríada de Gordon: huésped, agente y ambiente es sumamente difícil de consensuar. Incluso, cada parámetro que sobresale en protagonismo, como las hormonas estelares tipo ghrelina y leptina, en su llamado "Tango endocrino", no explican adecuadamente la fisiopatología. Esta, una vez más, se constituye en un complejo difícil de concatenar, y más aún de intervenir. Como las acciones moleculares aferentes o deferentes comportan una serie más o menos conocida de intermediarios neurocrinos, endocrinos y paracinos (13), así como interrelaciones impensables a nivel de sistemas, solo nos es dable invocar diferentes modelos de aproximación.

Existen tres grupos con diferentes criterios de clasificación a nivel internacional, los cuales son:

- A.- A.-Organización Mundial de la Salud, en su resolución de 1999. Fueron incluidos la hiperglicemia de ayunas o posprandial, más 2 o más de los siguientes parámetros: obesidad central con IMC mayor de 30 o radio abdomino-pélvico mayor de .9 en hombres y mayor de .85 en mujeres; dislipidemia con hipertrigliceridemia mayor o igual de 1.7 mmol/L (= 150 mg/dL) y colesterol HDL menor de 1.03 mmol/L (= 40 mg/dL) en hombres y menor de 1.29 mmol/L (= 50 mg/dL) en mujeres; hipertensión mayor de 140/90 mmHg y micro albuminuria con excreción mayor a 20 ug/min. Total 5 criterios.
- B.- B.-Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia Insulínica, en su declaración de 1999. Se tipifica la parametría de resistencia insulínica-hiperinsulinemia arriba de 25 % de la insulina normal de la población control no diabética, más 2 o más de los siguientes parámetros: obesidad abdominal circunferencial mayor o igual a 94 cm en hombres y mayor o igual a 80 cm en mujeres; dislipidemia con triglicéridos mayores a 2.0 mmol/L y colesterol HDL menor de 1.0 mmol/L; hipertensión con valores de

PA mayor de 140/90 mmHg o bien hiperglicemia de ayunas mayor o igual a 6.1 mmol/L. Total 5 criterios.

- C.- El Grupo ATP III (Adult Treatment Panel) del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de los EE.UU. Incluye 3 o más de los siguientes criterios: obesidad central expresada como circunferencia abdominal mayor a 102cm en hombres y 88 cm en mujeres; dislipidemia con hipertrigliceridemia de valores mayores de 1.7 mmol/L y colesterol HDL bajo menor de 1.0 mmol/L en hombres y menor de 1.3 mmol/L en mujeres; hipertensión con PA mayor o igual de 135/85 mmHg e hiperglicemia de ayunas mayor o igual a 6.1 mmol/L. Total 4 parámetros.

Esta clasificación, a pesar de tener en común cuatro parámetros clínicos importantes, que son la obesidad, la hipertensión, la hiperglicemia y la dislipidemia, es dispar en cuanto a valores biométricos pues los grupos de trabajo reflejan no solo las poblaciones estudiadas sino la dificultad existente en la definición misma del síndrome metabólico con carácter universal (1). La situación de parallogismos y consensos dificulta la comparación de la epidemiología del padecimiento. Por ejemplo, según un grupo de trabajo internacional sobre obesidad de la Organización

Mundial de la Salud, se definió el sobrepeso como la condición en la que el Índice de Masa Corporal (IMC) es mayor de 23, mientras que para catalogar la obesidad el IMC será mayor a 25. Pero estos criterios son válidos para asiáticos. Además, la obesidad central se definió como mayor de 90 cm para hombre y de 80 cm para mujeres, de forma que estos valores, como puede observarse, son diferentes a los descritos en los tres grupos mencionados arriba, lo cual refleja las variabilidades étnicas, pues en caucásicos los índices son un tanto mayores, de 25 y 30 para sobrepeso y obesidad respectivamente. Lo que se busca, desde luego, en un patrón biométrico que permita evaluar y tratar adecuadamente esta patología (19). En la actualidad, se ha ido considerando, por razones clínicas y epidemiológicas, que el síndrome metabólico y la mal denominada diabetes tipo 2 del adulto pueden considerarse como un continuo fisiopatológico, con una presentación esencialmente única en adultos de todas las latitudes y etnias. Sin embargo, esta observación no puede ser absoluta. Además, como las poblaciones más jóvenes empiezan a padecer más temprano de obesidad, y un número creciente se "americaniza" y "urbaniza" en sus hábitos de vida, también se están incluyendo, dentro de la prevalencia, poblaciones incluso infantiles. Un dato interesante de la República de Taiwán, nacido de

un estudio de 3 millones de estudiantes en edades de 6 a 18 años, mostró que los individuos con diabetes tipo 2 tuvieron un mayor IMC, mayor colesterolemia y mayor presión arterial que controles con glicemia de ayunas normal. De tal manera que, aún tratándose de estas poblaciones noveles, el síndrome metabólico ya era diagnosticable, y los parámetros eran similares a los del adulto medio mayor (18).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En sí misma, la obesidad y sus correlativos metabólicos como la diabetes tipo II y decenas de comorbilidades, se hallan claramente señalizados por una serie de péptidos cuya función primaria está relacionada con el balance energético metabólico y, secundariamente, con aspectos inflamatorios. Algunos de estos péptidos son producidos por los adipositos, como los descritos en la sección anterior: leptinas, adiponectinas y resistinas (7, 9, 15, 16). Asimismo, se hallan desregulados, en la obesidad y sus secundarismos clínicos, otros péptidos con diferente origen tisular, como la ghrelina, el neuropéptido Y, la interleucina-1 beta, la interleucina-6 y el factor alfa de necrosis tumoral (3). Existen muchas versiones y "perversiones" de la explicación etiogénica, incluso se han invocado mecanismos de estrés oxidativo basa-

dos en la ocurrencia de radicales libres (ROS) en exceso con consiguientes deplecciones en la disponibilidad de óxido nítrico, lo cual explica los caminos del daño endotelial (2). La primera condición, la cual podemos titular de causa putativa, es un estado de polimorfismo, no ya mutación, que se instaura en la línea germinal de los individuos, en este caso alrededor de un 40 % de las poblaciones caucásicas, a nivel de receptores de insulina, y de otros. “Algo pasa, algo cambia”, y se desvirtúa desde el área cortico-hipotalámica, la planificación in útero de la arquitectura molecular esperada (6). Desde luego, poco se sabe de la compleja red que deviene de la fisiología del balance calórico, en su debut epigenético extrauterino, y la capacidad constitucional del nuevo individuo hasta que ocurre la descompensación metabólica. Podemos argumentar que las sociedades posmodernas, a pesar de sus conocimientos biólogos, a pesar de su relativo dominio de la naturaleza, de la escasez relativa de alimentos, de la amenaza de las infecciones, etc., no han podido deshacerse del otro desequilibrio, el del exceso de calorías propio de la vida sedentaria. A manera de ejemplo, uno de los caminos fisiopatológicos inherentes al síndrome metabólico está basado en acciones vasoactivas nocivas que los agentes metabólicos desencadenan (13). Como se sabe, el Sínd-

drome es una reunión de múltiples efectos causales, cuyos orígenes se pueden invocar desde la predisposición genética, los hábitos y el ambiente, pero cuya precisión es casi insondable. Los aspectos de desequilibrio sintético, de reserva y afectación vascular, de desorden celular, propios del comportamiento fisiopatológico, parecen claramente originados en algunos trastornos de receptores y ligandos (4). Desde la etapa embrionaria, en la dotación de genes para receptores, se dan estos desequilibrios (17). Entonces, como guía para una “gramática” de fenómenos, dejando por sentada la base genética y basándonos solo en una medicina de evidencias, tenemos:

1. Insulinorresistencia
2. Hiperinsulinismo compensador
3. Trastornos vasculares
4. Hipertensión arterial
5. Dislipidemia
6. Obesidad central
7. Bomba de tiempo

Pero volvamos al principio. Existen, evidentemente, lo que llamaremos una anormalidad celular compleja, que se halla genéticamente “virtualizada” o sujeta pre-dispositivamente. Podemos mencionar una especie de triángulo anatómico de la resistencia insulínica: Grasa- Hígado- Músculo, por cuanto dicha anormalidad está protagonizada por receptores y ligandos de variada naturaleza en estos tres sitios anatómicos. Alguno-

nos piensan que hasta un 40 % de las poblaciones caucásicas pueden poseerla, y la primera manifestación convencional la constituye el punto No. 1 de nuestra lista de eventos fisiopatológicos (8). Tal parece que en un principio de la vida del individuo, de una población general que no acata con precisión genética lo que debe ingerir (¡¡¡ ¿y cómo hacerlo?!!!), un 40 % desata, con base en una predisposición del sistema “evolutivamente dispuesto” pero no actualizado, de control calórico, cascadas de inflamación vascular y orgánica así como desórdenes en la homeostasis o zonas de insulina, leptina, ghrelin, etc. Esto lleva a una claudicación más o menos irreversible de los mecanismos de gobierno y administración calórica, ya de por sí “desencontrados” con los hábitos culturales de una evolución cultural que se “adelanta”, obviamente, a la evolución biológica (19). No podemos culpar al aparato informativo del ADN, aunque, como vimos, hasta un 40 % de los individuos caucásicos heredan genes muy ahorradores (o muy desadaptados para hoy). Tampoco podemos culpar a las membranas celulares, ni a las hormonas. Lo que está pasando con esta pandemia de la modernidad, es que nuestros organismos son como las computadoras. La buena noticia es que hacen lo que les digamos; pero la mala noticia es que hacen lo que les digamos...

## RESUMEN

Se realizó una investigación bibliográfica de actualidad con la finalidad de coleccionar diversos trabajos de carácter primario y secundario, tanto como revisiones, que comprendan lo relacionado con aspectos endocrinos del síndrome metabólico y sus protagonistas moleculares: insulina, glucagón, citoquinas, hormonas de recién descubrimiento, etc. En particular, cerca de 100 referencias de diversa gama y autoría, de los últimos 5 años, fueron leídas y resumidas. Debido a la variabilidad en los enfoques fisiopatológicos y de historia natural de la entidad, algunos textos de referencia fueron consultados, con el fin de honrar un tanto las escuelas y los tratamientos cognoscitivos, en relación con la obesidad y sus corolarios bioquímicos. Todos los tópicos buscan una coherencia básica en la hipótesis de que la obesidad constituye una variable independiente, resultante, libra por libra, de las condiciones sedentarias y protectoristas de las sociedades postmodernas. Estas "nuevas" condiciones epigenéticas, desembocan en una morbilidad característicamente definida, en diversos

patrones de sexo, raza, edad, ingesta alimentaria, hábitos, geografía, co-morbilidad, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alberti, KG., Zimmet, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Provisional report of a W.H.O. consultation. *Diabet. Med.* 1998 15: 539- 53.
- 2) Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type II diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic Med.* 2004; 21:52-58.
- 3) Bruns C, et al. Binding properties of somatostatin receptor subtypes. *Metabolism* 45:17-20, 1996.
- 4) Chen, G. et al. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 93: 14.804- 14.808, 1996.
- 5) Eilertson CD, Kitrilson JD and MA Sheridan. Effects of insulin, glucagon, and somatostatin on the release of somatostatin-25 and somatostatin-14 from rainbow trout, *Onchoryncus mykiss*, pancreatic islets in Vitro. *Gen Comp Endocrinol.* 1995 Sep; 99 (2): 211-20.
- 6) Eckel RH. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia (PA). Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- 7) Erdman J, Lippl F, Wagenfeil S, Schusdziarra V. Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin and type II diabetes. *Diabetes* 54:5: 1371-8 May 2005.
- 8) Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am. J. Med.* 1997; 103: 152-162.
- 9) Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker

TW, Gurney A, Henzel W, et al. "FIZZ1, a novel cysteine rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family". *EMBO J.* 2000; 19: 4046-4055.

10) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683- 89.

11) Kahn, C.R. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev. Med.* 1985; 36: 429.

12) Kylin, E. Studien. Hipertonie-Hyperglycamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt fur innere Medizin.* Vol. 44, 1923.

13) Maahs, D.M.; Ogden, L.G.; Kinney, G.L. et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111:747-53), ( Matsuzawa, Y.; Funahashi, T.; Kihara, S.; Shimomura, I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.

14) Malik S, Wong, ND, Franklin, SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in the United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245- 1250.

15) Matsuda, Y., Tanaka, T., Inomata, N., y otros. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 276: 905- 908 (Cross Ref. [isi] Medline.

16) Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 163- 470 [Cross ref Med Line, Infotrieve].

17) Vague, J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité. *Press med.* 1947; 30: 339-40.

18) Wei, J.N.; Sung, F.C.; Lin, C.C.: Chuang, L.M. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in taiwanese children. *JAMA* 2003; 290: 1345-50.

19) World Health Organization, Western Pacific Region. The Asia Pacific Perspective. Redefining Obesity and its treatment. WHO/IASO/IOTF, 2000.