

## Enfoque actual

Facultad Calixto García

### SÍNDROME METABÓLICO

Dra. Ana Liz Rodríguez Porto,<sup>1</sup> Dra. Mayra Sánchez León<sup>2</sup> y Dr. Leonardo L. Martínez Valdés<sup>3</sup>

#### RESUMEN

El síndrome metabólico fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. No se trata de una única enfermedad sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental. La presencia de síndrome metabólico se relaciona con un incremento significativo de riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, con disminución en la supervivencia, en particular, por el incremento unas 5 veces en la mortalidad cardiovascular. En la presente revisión se trataron aspectos relacionados con su patogenia, epidemiología y diagnóstico, se enfatizó además en la importancia de identificar y tratar oportunamente las comorbilidades presentes en estos pacientes como estrategia en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

*DeCS:* ENFERMEDADES METABOLICAS/fisiopatología; ENFERMEDADES METABOLICAS/genética; AMBIENTE; ENFERMEDADES METABOLICAS/diagnóstico; ENFERMEDADES METABOLICAS/epidemiología; CARDIOPATIAS/prevención y control.

#### ANTECEDENTES, DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situa-

ciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de los años 20 del pasado siglo. Sin embargo, fue *Reaven* quien sugirió en su conferencia de Banting,

<sup>1</sup> Especialista I Grado Medicina Interna. Profesora Asistente. Facultad "Calixto García".

<sup>2</sup> Especialista I Grado Medicina Interna. Verticalizada en Cuidados Intensivos. Instructora. Facultad "Calixto García".

<sup>3</sup> Especialista en Medicina General Integral. Especialista I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Cuidados Intensivos.

en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X” en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico,<sup>1</sup> propuso 5 consecuencias de esta, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

Componentes del síndrome X original propuesto por Reaven<sup>1</sup>

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos en las VLDL.
- Disminución del colesterol de las HDL.
- Hipertensión arterial.

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X, este a su vez recibe diversas denominaciones, como por ejemplo: síndrome X plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, entre otros.<sup>2</sup>

En 1998, un grupo consultor de la OMS<sup>3</sup> propuso que se denominara síndrome metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la primera definición unificada del mismo.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

(Definición de trabajo del SM sugerida por el grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>)

Regulación alterada de la glucosa o diabetes y o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia).

Además, 2 o más de los siguientes componentes:

- Tensión arterial elevada ( $\geq 140/90$  mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados ( $\geq 1,7$  mmol/L; 150 mg d/L) y/o colesterol.
- HDL bajo  $< 0,9$  mmol/L (35 mg d/L) en hombres;  $< 1,0$  mmol /L, (39 mg d/L) en mujeres.
- Obesidad central (relación cintura-cadera  $> 0,90$  para hombres y  $> 0,85$  para mujeres) y o índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  kg/ m<sup>2</sup>.
- Microalbuminuria (excreción  $\geq 20$   $\mu$ g/min o relación albúmina: creatinina en orina  $\geq 30$  mg/g)

Otros componentes también se han relacionado con la resistencia a la insulina, aunque por el momento no se consideran esenciales para el diagnóstico, como son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI -1, proporción aumentada de LDL, pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc.<sup>4-7</sup>

De esta manera, se considera al SM como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero.

No se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de insulinoresistencia, pero algunos individuos están genéticamente predispuestos a padecerla.<sup>8</sup>

El interés por este síndrome está dado fundamentalmente por su asociación con la disminución en la supervivencia debido, en particular, al incremento en la mortalidad cardiovascular, aumenta de forma significativa el riesgo de diabetes, ataques cardíacos y enfermedad cerebrovascular. El incremento insidioso en los elementos del SM, obesidad, insulinoresistencia (IR) y dislipidemia, son los responsables de la actualmente considerada epidemia mundial de diabetes tipo 2.<sup>9,10</sup>

Recientemente, el Instituto Nacional de Salud de los EUA, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó una tercera versión de las guías para el diagnóstico y atención de las dislipidemias donde, por primera vez se considera el SM como una entidad separada<sup>11</sup> y establece una definición clínica basada en los factores de riesgo (tabla 1) que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria, pues a diferencia de la definición del grupo de trabajo de la OMS no necesita demostrar directamente la resistencia a la insulina.

## CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

La prevalencia del síndrome metabólico varía en dependencia de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida. Cuando se emplean criterios parecidos a los de la OMS, la prevalencia del SM varía del 1,6 al 15 % en dependencia de la población estudiada y del rango de edad.<sup>12</sup>

El estimado de prevalencia en EE.UU. es del 22 %, varía del 6,7 % en las edades de 20 a 43,5 años a 43,5 % en los mayores de 60 años, no se han reportado diferencias por sexo (23,4 % en mujeres y 24 % en hombres).<sup>13</sup>

En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi el 50 %, llega a más del 80 % en personas diabéticas y al 40 % en personas con intolerancia a la glucosa.<sup>14</sup>

Si consideramos la prevalencia de enfermedades como la HTA (30 %) y la diabetes mellitus (17 %) en Cuba,<sup>15</sup> podemos tener una aproximación de su prevalencia igualmente elevada en nuestro país por lo cual son necesarios estudios epidemiológicos al respecto.

Tabla 1. Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el ATP III<sup>11</sup>

Factor de riesgo	Definición
*Obesidad abdominal	**Circunferencia de la cintura > 102 cm (40 pulg) en hombres y > 88 cm (35 pulg) en mujeres
Triglicéridos altos	= 150 mg/dL o = 1,7 mmol/L
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL o < 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL o < 1,4 mmol/L en mujeres
Hipertensión arterial	= 130/85 mmHg
Hiperglucemia en ayunas	= 110mg/dL o 6,1 mmol/L

Nota: Se hace el diagnóstico de SM cuando están presentes 3 o más de los factores de riesgo que se describen. \* Obesidad abdominal tiene mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que la simple medición de la circunferencia de la cintura se recomienda para identificar el peso corporal como componente del SM.

\*\* Algunos pacientes tienen SM con leve incremento de la CC (94-102 cm), teniendo fuerte contribución genética a la IR, suelen beneficiarse con cambios en el estilo de vida.

## CONSIDERACIONES PATOGENICAS

La patogenia del SM no es bien conocida, la insulinoresistencia se considera como la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes en este, fundamentalmente de la hiperglucemia, la HTA, el aumento en la producción hepática de VLDL y triglicéridos y la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores endoteliales causante del inicio del proceso de aterosclerosis.<sup>9</sup>

La insulinoresistencia se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.<sup>16</sup>

Los mecanismos moleculares causantes de la IR y SM no están claros, entre estos se proponen:

- Mal nutrición fetal.
- Incremento en la adiposidad visceral.
- Anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina
  - Niveles reducidos de receptores de la insulina.
  - Actividad tirosina kinasa en músculo esquelético (no parece defecto primario).
  - Defectos posreceptores.
  - Defecto en la señalización PI - 3 kinasa que causa reducción de traslocación de GLUT - 4 a la membrana plasmática (foco actual en la patogénesis).<sup>17</sup>

Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial la superfamilia de receptores nucleares de hormonas (PPAR y SREBPs) los cuales son diana para hormonas como insulina y leptina, factores de crecimiento y señales

de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética.

Se plantea que hallazgos individuales de componentes del SM están parcialmente determinados por factores genéticos.

La posible relación entre polimorfismo del gen PON y el grado de IR fue investigada por *Barbieri* en 213 sujetos saludables, al genotipo LL se le considera como un predictor significativo de IR, independientemente de la edad, sexo, IMC, triglicéridos en ayunas y colesterol - HDL.<sup>18</sup>

*Poulsen* estudió el impacto relativo de factores genéticos vs. ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad, disminución de colesterol - HDL resultó significativamente más elevada entre monocigóticos que entre dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos.<sup>19</sup>

En dependencia del fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, HTA, aterosclerosis acelerada o síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>20</sup>

La disfunción endotelial se señala como uno de los factores relacionados con la patogenia de la IR. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo mediante la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas, etc., regula el balance entre vasoconstricción/vasodilatación, coagulación/fibrinólisis, proliferación/apoptosis, adhesión/diapédesis de leucocitos, etcétera.<sup>21</sup>

El SM se asocia con cambios en la proliferación de células de la musculatura lisa y disfunción endotelial, se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo. Estos datos pueden aportar una nueva base fisiopatológica al enlace

epidemiológico entre hiperinsulinemia/IR y aterosclerosis en seres humanos.<sup>22</sup>

La microalbuminuria, marcador renal de daño endotelial y aterosclerosis temprana está asociada con diabetes, IR y adiposidad central. Diversos estudios demuestran que signos de disfunción endotelial temprana, manifestados por microalbuminuria están fuertemente e independientemente asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto del SM.<sup>23</sup>

La producción del péptido leptina derivado del adiposito ha sido relacionada con adiposidad, insulina y sensibilidad a la insulina, se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales componentes del SM.<sup>24</sup>

Datos epidemiológicos soportan que la hiperleptinemia desempeña sinérgicamente con la hiperinsulinemia, una función central en la génesis de los factores componentes del SM, se observa una correlación entre hiperleptinemia e IR, independientemente de los cambios en el peso corporal.<sup>25</sup>

Los aspectos patogénicos fundamentales del SM, HTA, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y obesidad abdominal y su relación con la IR serán abordados a continuación.

#### INSULINORRESISTENCIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

No se conoce con exactitud la génesis de la HTA en la IR, la relación entre ambas es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se señalan la activación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con aumento del intercambio  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  y aumento en la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$ ,<sup>26</sup> la hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que

aumenta potencialmente los niveles citosólicos de calcio.

Hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) demostrada por ecocardiografía presentan cifras de insulina en ayunas significativamente superiores a los hipertensos sin HVI, lo cual demuestra que la IR es un determinante importante del índice de masa ventricular izquierda.<sup>27</sup> La insulina *per se* es capaz de causar hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protooncógeno *c-myc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1). Se ha comprobado que existe gran similitud de 2 péptidos estimuladores del crecimiento endotelial: IGF-1 e IGF-2 con la proinsulina y con la propia insulina.<sup>28</sup>

Estudios recientes indican el papel de la glucosa en el control de la tensión arterial. Se ha demostrado que eleva la TA en presencia de disfunción endotelial y que los valores de glucosa en el rango superior al normal se asocian con incremento en la mortalidad cardiovascular (fig.).<sup>29</sup>

#### INSULINORRESISTENCIA Y ALTERACIÓN EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

En los estadios iniciales, la tolerancia a la glucosa es normal a pesar de la IR por la función compensadora de las células beta. Según progresa la IR y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina con aumento en la producción hepática de glucosa y diabetes; paralelamente, la IR conduce a disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (hiperglucemia posprandial) y al aumento en la producción hepática de glucosa (hiperglucemia en ayunas).<sup>10</sup>

Patogenia de la HTA en la resistencia a la insulina

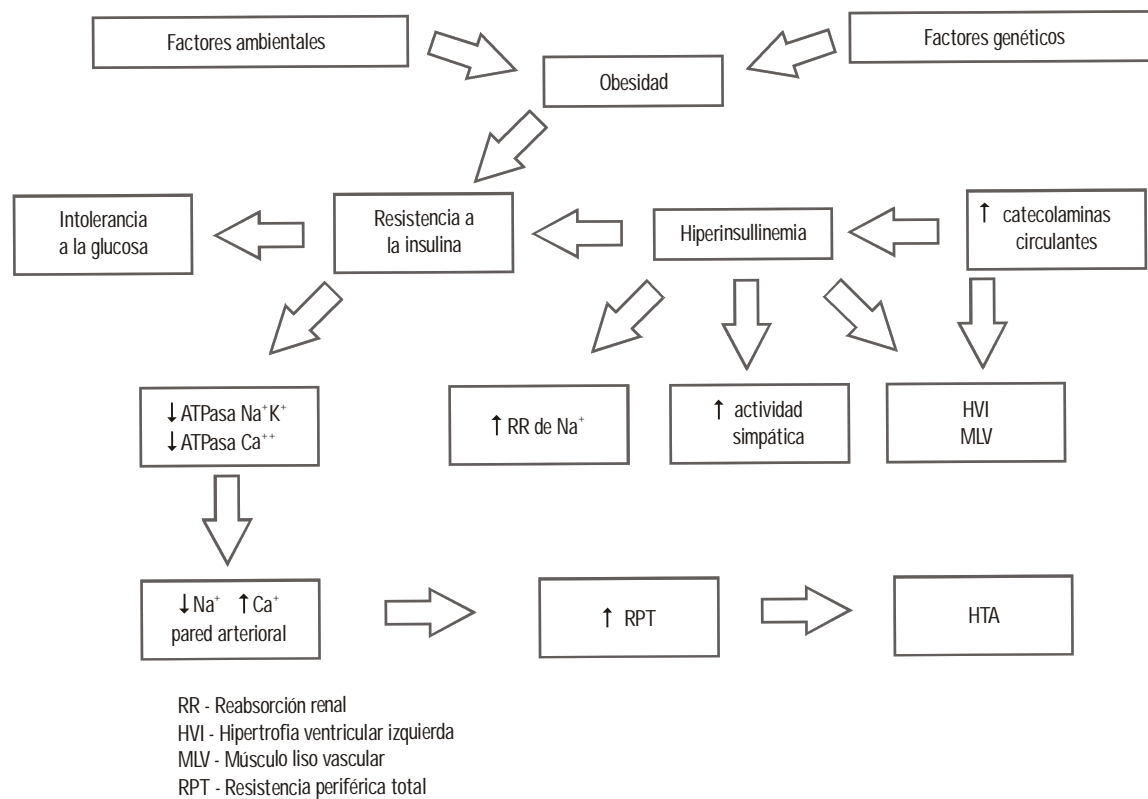


FIG. Patogenia de la hipertensión arterial en la resistencia a la insulina

## OBESIDAD VISCERAL

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como responsables del riesgo vascular y del exceso de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, esto es especialmente verdadero en presencia de un incremento en la distribución visceral (central) de la grasa, componente clave de la IR.<sup>30</sup>

Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la relación entre ambas:<sup>31,32</sup>

- Estudios del genoma han encontrado *locus* de susceptibilidad para DM2 y SM en el cromosoma 3q27 donde se ha localizado el gen para adiponectina (hormona derivada de adipositos que parece proteger de IR). Cambios silentes de T-G en gen adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina.
- El tejido adiposo expresa un número de reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias a niveles elevados: amiloide sérico A3, Alfa 1-acid glicoprotein, PAI - 1, que serían responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM.
- Adipositos segregan productos biológicos como: leptina, TNF - alfa y ácidos grasos libres que modulan procesos como secreción, acción de la insulina y peso corporal con lo que pueden contribuir a la IR.
- Adipositos omentales y viscerales producen PAI -1 que contribuye a disminuir la fibrinólisis con elevado riesgo de aterotrombosis.

## DISLIPIDEMIA

La dislipidemia del síndrome metabólico se caracteriza fundamentalmente

por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina.

La IR e hiperinsulinemia compensadora conducen a la sobreproducción de partículas VLDL. La deficiencia relativa de lipasa lipoproteínica, enzima sensible a la insulina, es parcialmente responsable de la disminución del aclaramiento de triglicéridos posprandiales y en ayunas y de la disminución en la producción de partículas HDL. El incremento de las LDL pequeñas y densas y la disminución de las partículas mayores son procesos consiguientes.<sup>33</sup>

El predominio de las LDL pequeñas y densas caracteriza al denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (patrón B), el cual desempeña una función importante en el proceso aterosclerótico y ha emergido como importante factor de riesgo en la enfermedad arterial coronaria.

Entre las características bioquímicas que incrementan el potencial aterogénico de las LDL pequeñas y densas se señala el menor contenido en fosfolípidos y colesterol no esterificado en su superficie, el cual induce cambios en la conformación de apolipoproteína B-100 lo que conduce a la mayor afinidad de estas partículas por proteoglicanos arteriales; también se señala su mayor facilidad para el transporte dentro del espacio subendotelial y mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica.<sup>34</sup>

## SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES TIPO 2

La IR se considera la anomalía clave en la diabetes tipo 2 y a menudo precede a los hallazgos clínicos de la diabetes en 5 a 6 años,

resulta de gran utilidad la identificación temprana de sujetos en riesgo en sus etapas iniciales.

El SM incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes,<sup>35</sup> se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en general y de enfermedad coronaria en particular, con incremento unas 5 veces en la frecuencia de mortalidad cardiovascular, se plantea que posiblemente exista una relación de enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, acción de la insulina, obesidad y nivel de regulación de genes.<sup>17</sup>

Los diabéticos con SM tienen mayor prevalencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin SM, se señala que aunque la hiperglucemia crónica se considera el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares de la diabetes, este riesgo está modificado por alguno de los componentes del SM.<sup>10</sup>

La dislipidemia diabética comparte características comunes con la dislipidemia de la IR (aumento de los triglicéridos, preponderancia de LDL pequeñas y densas, disminución del colesterol - HDL y aumento de apolipoproteína B y VLDL-C) además se plantea que está precedida en muchos casos por la hiperinsulinemia resultante de insulinoresistencia.<sup>36</sup>

La disfunción endotelial se considera estrechamente asociada con la resistencia a la insulina, desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Existen evidencias emergentes de que el deterioro en la vasodilatación dependiente de endotelio está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y aun en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del SM más tarde en la vida.<sup>37</sup> La elevación crónica de niveles sistémicos de reactantes de fase aguda y citoquinas

inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos con SM podría ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares en esta población.<sup>38</sup>

## SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD CORONARIA

La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia son consideradas como factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria, se propone que niveles de leptina plasmática y de TNF producidos por los adipositos están asociados al desarrollo de riesgo cardiovascular.<sup>39,40</sup> Las anomalías metabólicas presentes en los pacientes con obesidad visceral (hiperinsulinemia, hiperapoliproteinemia B y aumento de LDL pequeñas y densas) se asocian con un incremento 20 veces en el riesgo de enfermedad coronaria.

La IR se asocia con aumento de riesgo de enfermedad arterial coronaria tanto sintomática como asintomática, en pacientes asintomáticos se demuestra mediante estudios tomográficos computarizados, con electrones y altos niveles de calcio en las arterias coronarias.<sup>41</sup> La resistencia a la insulina es considerada el factor determinante principal del incremento de riesgo de EC en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, la elevación del colesterol total, de las apolipoproteínas A y B y de la tensión arterial sistólica se consideran factores de riesgo fundamentales;<sup>42</sup> igualmente se ha reportado que la IR representa el principal predictor de complicaciones coronarias en ancianos diabéticos.<sup>43</sup>

Nuevas investigaciones indican que la célula endotelial puede ser resistente a la insulina, lo cual reduce el flujo sanguíneo e incrementa la resistencia periférica; todo esto puede provocar aterosclerosis y EC.<sup>44</sup>



## MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

En los estudios iniciales en seres humanos, la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina se demostraba de diferentes maneras, pero la prueba más sensible era el clamp hiperinsulinémico - euglicémico, ideado por *De Fronzo* y otros.<sup>45</sup>

En esencia, la prueba consiste en que el sujeto se hace hiperinsulinémico mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática alrededor de 100 mU/L. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesario administrar simultáneamente para mantener normoglucemia indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina. La prueba es muy sensible y específica en individuos con una amplia gama de tolerancia a la glucosa incluyendo diabetes, y todavía se considera como el patrón de oro, pero desafortunadamente su aplicación es complicada.

Otras pruebas más simples se han desarrollado para medir resistencia a la insulina (*Harano* y otros<sup>46</sup> y *Bergman* y otros<sup>47</sup>), pero aún resultan difíciles y costosas para aplicar en estudios epidemiológicos.

La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o 2 h después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir resistencia a la insulina y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos.<sup>48</sup>

La insulinemia basal parece ser mejor, pero lo que más se está utilizando en los estudios más recientes es la evaluación mediante un Modelo Homeostático (HOMA) derivado de las concentraciones de glucemia e insulinemia en ayunas y desarrollado por *Mathews* y otros.<sup>49</sup>

## CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Teniendo en cuenta la difícil aplicación de las diferentes pruebas desarrolladas para medir resistencia a la insulina en estudios epidemiológicos, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha recomendado el uso de la identificación clínica del SM desarrollada por el Instituto Nacional de Salud (ATP III) (tabla 1) para el pesquisaje de SM en la población en riesgo, la cual resulta de muy fácil aplicación en la práctica médica diaria.

El SM debe considerarse como entidad que necesita ser diagnosticada y tratada con drogas específicas que actúen mejorando la sensibilidad a la insulina.

ATP III enfatiza la importancia de tratar pacientes con SM para prevenir enfermedades cardiovasculares.

La atención del SM comprende 2 objetivos fundamentales:

1. Reducción de causas subyacentes: obesidad e inactividad física.
2. Tratamiento de los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos asociados.

La reducción de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción efectiva de todos los factores de riesgo cardiovasculares al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de EC.

Entre los efectos beneficiosos de la actividad física regular se señalan el aumento del HDL, disminución de VLDL y en algunos, de LDL-C, así como la disminución de la tensión arterial y de la IR lo que influye favorablemente en la función cardiovascular.

Por otra parte, la reducción de peso, aun moderada (10 % del peso inicial), conduce a una disminución del LDL-C,

mejora todos los factores de riesgo y disminuye el riesgo vascular global del paciente.<sup>50</sup> Los beneficios de la disminución de la tensión arterial, disminución de los lípidos y control de la glucemia sobre la morbilidad y la mortalidad han quedado bien demostrados por ensayos clínicos controlados a largo plazo, de manera que actualmente se recomienda el tratamiento agresivo de cada una de las comorbilidades del SM mediante regímenes de terapia combinada.<sup>51</sup>

A pesar de esto, no deben obviarse los riesgos asociados al uso de diversos fármacos, los cuales son generalmente específicos de clase (ej: hipoglucemia severa con el uso de insulina y sulfonilureas, miositis y disfunción hepática con estatinas, etc), por lo que el médico debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio asociado a tratamientos específicos y tratar de lograr un nivel de control de las enfermedades que reduzca óptimamente el riesgo de morbilidad y mortalidad, y al mismo tiempo minimizar la ocurrencia de procesos adversos mediante la selección adecuada de los pacientes y el monitoreo apropiado de las drogas.<sup>52</sup>

### A - Tratamiento de la dislipidemia

El Grupo Latinoamericano de la Oficina Internacional de Información en Lípidos (ILIB LA), al elaborar sus nuevas guías con metodología de Medicina Basada en Evidencia,<sup>53</sup> propone que el SM sea considerado como una condición de riesgo intermedio de EC (riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular del 10 al 20 % proyectado a 10 años), de manera que las metas a lograr con el tratamiento hipolipemiente se corresponden con las de los pacientes en esta categoría de riesgo (tabla 2).

Para lograr estas metas deben iniciarse cambios terapéuticos en el estilo de vida

TABLA 2. Valores deseables del perfil lipídico para los pacientes con SM (riesgo intermedio)

Componente del perfil lipídico	Valor deseable (mg/dL)	(mmol/L)
Colesterol LDL	< 130	3,36
Colesterol HDL	> 40	1,03
Colesterol no HDL	< 160	4,13
Triglicéridos	< 200	2,28

(modificaciones en la dieta y actividad física, consumo de alcohol, proscripción del hábito de fumar) seguidos por tratamiento farmacológico, si después de 3 meses no se logran las metas deseables.

A las estatinas y fibratos se les ha conferido propiedades antiaterosclerótica y antitrombótica. De manera general, con su uso se ha observado mejoría del perfil aterogénico, de la reactividad vascular dependiente de endotelio y de la sensibilidad hepática a la insulina; esta última al disminuir el exceso de acúmulo de lípidos en hígado y músculo.<sup>54</sup>

De ahí que el tratamiento farmacológico de la dislipidemia en el SM (tabla 3) deba iniciarse con estatinas (Recomendación AA) y, de ser necesario, combinar con fibratos y derivados del ácido nicotínico (Recomendación D).<sup>11,55</sup>

TABLA 3. Fármacos hipolipemiantes utilizados en el tratamiento de las dislipidemias

Fármaco	Dosis / día
Inhibidores HMG - CoA reductasa	
- Atorvastatina	10 - 80 mg
- Pravastatina	10 - 40 mg
- Simvastatina	10 - 80 mg
- Rosuvastatina	80 mg
Fibratos	
- Gemfibrozilo	1 - 2 g
- Fenofibrato	2 g 2
- Bezafibrato	200 - 400 mg
Derivados del ácido nicotínico	
- Niacina	1 - 6 g
- Niospan	1 - 2 g

## B - Control de la glucemia

La resistencia a la insulina se considera el defecto patológico principal en individuos con diabetes tipo 2, fundamentalmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento en la D2 se basan en programas que incluyen dieta, ejercicios, monoterapia con agentes antidiabéticos, combinaciones de tratamiento oral y finalmente, tratamiento combinado con insulina.

La metformina ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica como agente antidiabético que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos favorables adicionales sobre el perfil lipídico al reducir modestamente los niveles de colesterol y triglicéridos (triglicéridos en 24 %, colesterol-HDL en 10 %), se recomienda como fármaco de primera elección en diabéticos con IMC mayor del 27 %.<sup>56-58</sup>

Las glitazonas o tiazolinendionas, nueva clase de drogas antidiabéticas orales, mejoran el control metabólico en pacientes con D2, además, reducen la resistencia a la insulina, no solo en diabéticos tipo 2 sino también en condiciones no -diabéticas asociadas con IR como la obesidad, contribuyen a mejorar el pronóstico cardiovascular de pacientes con IR.<sup>59</sup>

Las glitazonas actúan como agonistas selectivas de receptores nucleares, receptor peroxisome proliferador activado gamma (PPAR), factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos, especialmente en células grasas. Se ha demostrado que estos fármacos interfieren con la expresión y liberación de mediadores de IR originados en el tejido adiposo (ácidos grasos libres, adipocitoquinas: resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa) de lo que resulta una mejoría a la sensibilidad a la insulina, especialmente en músculo e hígado.<sup>60</sup>

Las glitazonas utilizadas son rosiglitazona y pioglitazona, entre sus efectos terapéuticos adicionales al control glucémico y mejoría en la sensibilidad a la insulina se señalan la mejoría en la función endotelial, disminución en los niveles de ácidos grasos libres y disminución de la tensión arterial, por ello se deben considerar como antidiabéticos de elección en D2 con síndrome metabólico (tabla 4).<sup>61</sup>

TABLA 4. *Fármacos antidiabéticos que mejoran la sensibilidad a la insulina*

Fármaco	Dosis / día
Biguanidas · Metformina	850 - 2 550 mg
Tiazolinendionas · Rosiglitazona · Pioglitazona	2 - 4 mg 15 - 30 mg

## C - Control de la HTA

El tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de medidas no farmacológicas: reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del tabaquismo, restricción de sal a menos de 3g/d y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y automonitoreo frecuente de la tensión arterial.

La prescripción del fármaco antihipertensivo debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas y metabólicas del paciente y las propiedades del medicamento (tabla 5).<sup>62</sup>

Los inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensinas (IECA) y los bloqueadores de tipo I de la angiotensina II se recomiendan como antihipertensivos de elección en los pacientes con SM al producir vasodilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), lo que origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en

TABLA 5. Efectos de los fármacos antihipertensivos sobre el metabolismo de la insulina

Fármaco	Nivel de insulinemia	Sensibilidad a la insulina
Tiacidas	1	1
b bloqueadores no selectivos	1	1
b bloqueadores cardioselectivos	1	1
Inhibidores ECA	1	1
Antagonistas del calcio	0	0
Tiacidas + b bloqueadores	1	1
Tiacidas + IECA	0	1
Bloqueadores receptores de la angiotensina II	1	1

TABLA 6. Dosis recomendada de fármacos de IECA y bloqueadores de la angiotensina II

Fármaco	Dosis / día
IECA	
- Captopril	25 - 150 mg
- Enalapril	10 - 40 mg
- Ramipril	5 - 20 mg
- Quinapril	10 - 40 mg
- Lisinopril	10 - 40 mg
- Fosinopril	10 - 40 mg
Bloqueadores de los receptores de la Angiotensina II	
- Losartan	25 - 100 mg
- Valsartan	80 - 320 mg
- Irbesartan	75 - 300 mg
- Candesartan	8 - 32 mg
- Telmisartan	40 - 80 mg

los niveles de insulina circulante, además se demuestra que disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma.<sup>63,64</sup>

Varios metaanálisis recientes sugieren que pueden ofrecer una ventaja especial en la prevención de complicaciones cardiovasculares adicionales al control de la tensión arterial (evidencia de nivel 1).<sup>65,66</sup>

La tabla 6 muestra la dosis diaria recomendada para el uso de fármacos IECA y bloqueadores de la angiotensina II.

#### D - Tratamiento con aspirina

Metaanálisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirina a bajas dosis (325 mg/d o menos) como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM y EC.<sup>67</sup>

Finalmente, queremos enfatizar que la aplicación de medidas no farmacológicas así como de tratamientos farmacológicos emergentes pueden tener efectos beneficiosos en individuos con SM y/o DM por mejoría de la sensibilidad a la insulina y anomalías relacionadas, por lo que la identificación temprana de personas con SM y la implantación de estrategias terapéuticas apropiadas son necesarias para contener la nueva enfermedad cardiovascular epidémica relacionada con la diabetes.

## SUMMARY

The metabolic syndrome was recognized more than 80 years ago in medical literature and it has received since then several denominations. It is not a unique disease, but an association of health problems that may appear in a simultaneous or sequential way in the same individual caused by the combination of genetic and environmental factors associated with the life style, in which insulin resistance is considered as the

main pathogenic component. The presence of metabolic syndrome is related to a significant increase of risk for diabetes, coronary disease and cerebrovascular disease, with a decrease of survival, particularly due to a 5-fold rise in cardiovascular mortality. Aspects connected with its pathogeny, epidemiology and diagnosis were dealt with in the present review. Emphasis was made on the importance of identifying and treating opportunely the comorbidities present in these patients as a strategy in the prevention of cardiovascular diseases.

*Subject headings:* METABOLIC DISEASES/physiopathology; METABOLIC DISEASES/genetics; ENVIRONMENT; METABOLIC DISEASES/diagnosis; METABOLIC DISEASES/epidemiology; HEART DISEASES/prevention and control.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M. et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.
3. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *WHO/NCD/NCS/99.2*; 31-3.
4. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008-11.
5. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.
6. Ai A, Tanaka A, Ogita K, Sekine M, Numano F, Numano U, Reaven G. Relationship between hyperinsulinemia and remnant lipoprotein concentrations in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3557-60.
7. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care* 1999;(Suppl.3):C25-C30.
8. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250 (2) : 105-20.
9. Anderson PJ, Critchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (12): 1782-8.
10. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 11; 88 (7B):38J-42 J.
11. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. *NIH Publication* 01-3670; May 2001.
12. Aschner Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract*, 2002;57(suppl) 1:532.
13. 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;16(287):356 -9.
14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001; 24:683-9.
15. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico del MINSAP 2000:74-5.
16. Lebovitz HF. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin End Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: 135-48.
17. Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1:S35-7.
18. Barbieri M, Bonafe M. LL - paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assement IR in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:222-5.
19. Poulsen P, Vaag A. Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44:537- 43.
20. Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294 (5549) : 2166-70.

21. Baumgartner- Parzer SM. The endothelium as a metabolic and endocrine organs: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2): S166-S179.
22. Arcaro G, Cretti A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: Sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105:576-82.
23. Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hypertens* 2001; 15: 799-804.
24. Leyva F, Godsland IF. Hyperleptinemia as a component of a Metabolic Syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1998; 18:928-33.
25. Zimmet P, Buyku EJ. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insuline resistance, leptin resistance and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 25 - 44.
26. Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1:538-40.
27. Crook ED. The genetics of human hypertension. *Semin Nephrol* 2002; 22:27-34.
28. Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hypertension. *Hypertension* 2000; 36:89-93.
29. Cubeddu LX. Insulin resistance and upper - normal glucose levels in hypertension: a review. *J Human Hypertens* 2002; 16 Suppl 1: S 52- 5.
30. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 3 :534-41.
31. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:375-80.
32. Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg* 2001; 11 : 543-5.
33. Ruotolo G, Howard BW. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 : 494-500.
34. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43 : 363 - 79.
35. Isomaa B, Henricsson M. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with II diabetes. *Diabetología* 2001; 44:1148-54.
36. Conh G, Valdes G. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3 : 416-23.
37. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes Obes Metab* 1999; Suppl 1:S17-22.
38. Lin Y, Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276 : 42077-83.
39. Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142 : 1108-16.
40. Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001;157: 495-503.
41. Arad Y, Newstein D. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2051-8.
42. Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* Sept 2001;24:1629-33.
43. Stoney RM. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* Jun 2001;18:476-82.
44. Beck-Nielsen H. Insulin resistance :organ manifestations and cellular mechanisms. *Ugeskr Laeger* 2002;164:2130-5.
45. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
46. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1124.
47. Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667- E677.
48. Hanson RL. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190-8.
49. Mathews DR, Hosker J. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985;28:412-9.

50. Reaven GM. Insulin resistance: why is it important to treat?. *Diabet Metab* 2001; 27 (2 Pt 2): 247-53.
51. Marcus AO. Safety of drugs commonly used to treat hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes (the metabolic syndrome): part 1. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 (1):101-10.
52. Marcus AO. Safety of drugs commonly used to treat hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes (the metabolic syndrome): part 2. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 (2): 275-81.
53. The ILIB LA guidelines executive summary. *Lipid Digest Latinoamericana* 2002;8(1):2-8.
54. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Heast T, Simek J, Ceska R, et al. Both fenofibrato and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. *Cardiovasc Res* 2001;52:290 - 8.
55. Steinmetz A, Fenselau S, Scherezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinolol Diabetes* 2001;109 (4):S 548 - 59.
56. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
57. Robinson AC, Burke J, Robinson S. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in Insulin-Treated NIDDM Patients with Sub optimal Metabolic Control. *Diabetes Care* 1998;21:701 -5.
58. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev Asoc Lat Diab* 2002; Supl 1(Ed Extraordinaria).
59. Reasner CA. Where thiazolidinediones will fit. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 Suppl 2:530 - 5.
60. Pittas Ag, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:529-40.
61. Marters FM, Visseren FL. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drug* 2002;62:1463-80.
62. Guidelines Subcommittee WHO-ISH: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83.
63. Feldman R. ACE inhibitors versus AT1 blockers in the treatment of hypertension and Syndrome X. *J Cardiol* 2000;16 Suppl E: 41E - 44 E.
64. Patiag D, Ku X, Gray S, Idris I, Wilkes M, Seale JP, et al. Possible interaction between Angiotensin II and insulin: effects on glucose and Lipid metabolism in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 2000;167:525 - 31.
65. Kudoh A, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension* 2000;36:239-42.
66. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other anti-hypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2000;23: 888-92.
67. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2000 Suppl 1; 23 : 561-2.

Recibido: 4 de noviembre de 2002. Aprobado: 19 de diciembre de 2002.

Dra. *Ana Liz Rodríguez Porto*. Facultad «Calixto García». Universidad y calle J, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.