

SÍNDROME METABÓLICO

AUTOR

Dr. Félix M. Puchulu

Docente Adscripto a Medicina Interna U.B.A.

Sub-director de la Escuela de Graduados en Diabetes S.A.D.

Médico de Planta de la División Diabetes del Hospital
de Clínicas José de San Martín.

Índice

Definición

Clasificaciones

Factores de riesgo del síndrome metabólico

Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono

Hipertensión arterial

Dislipidemia

Obesidad central

Marcadores inflamatorios

Alteraciones protrombóticas

Microalbuminuria

Resistencia a la insulina

Medición de la resistencia a la insulina

Clamp euglucémico hiperinsulinémico

Glucemia e insulinemia durante la POTG

HOMA (Homeostatic Model Assesment)

Etiopatogenia de la diabetes mellitus y su relación con el síndrome metabólico

Tratamiento de la resistencia a la insulina en diabetes mellitus

Terapia no farmacológica

Terapia farmacológica

Tiazolidinodionas o glitazonas

Biguanidas

¿El síndrome metabólico es una realidad?

Referencias bibliográficas

Definición

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de rasgos clínicos que traducen la resistencia a la insulina. Puede incluir: trastornos de los lípidos, trastornos del manejo de la glucosa, obesidad e hipertensión arterial en diferentes combinaciones, según el criterio de definición empleado. El término SM se refiere a la asociación de factores de riesgo cardiovasculares cuya fisiopatología se considera relacionada con la insulinoresistencia. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades multifactoriales de considerable heterogeneidad. Si bien los criterios diagnósticos para obesidad y DM son de corte claro, no sucede lo mismo con el SM¹. Esta dificultad se centra en que esta patología, que también es una entidad heterogénea y multifactorial, presenta la sumatoria de los diferentes componentes que la determinan, de forma tal que las diferentes clasificaciones intentan rescatar una forma sencilla de detectar la enfermedad.

Clasificaciones

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que la insulinoresistencia puede ser el factor común para los componentes individuales del síndrome metabólico. En el año 1998 la OMS define los factores de riesgo que debe presentar un sujeto para estar comprendido dentro del síndrome metabólico, y establece que los individuos deben evidenciar insulinoresistencia más 2 de otras 4 alteraciones (hipertensión, dislipemia, obesidad y microalbuminuria).

Organización Mundial de la Salud (OMS). Definición de síndrome metabólico (insulinoresistencia): intolerancia a la glucosa,* diabetes mellitus,† o insulinoresistencia,‡ asociado al menos a 2 de los componentes de la lista en la tabla.

| Componentes | Criterio |
|---|--|
| Hipertensión | Aumento de la tensión arterial (>140/90 mm Hg) o medicación antihipertensiva |
| Dislipidemia | Aumento de los triglicéridos plasmáticos (> 150 mg/dl) o HDL colesterol bajo (< 35 mg/dl en hombres y < 40 mg/dl en mujeres) |
| Obesidad central o general | Relación cintura/cadera (RCC) > 0.90 en hombres; > 0.85 en mujeres o índice de masa corporal > 30 kg/m ² |
| Microalbuminuria | Excreción urinaria de albúmina > 20µg/min o relación albumina: creatinina > 30 mg/g |
| * Dos horas postcarga de glucosa > 140 mg/dl. | |
| † Glucemia plasmática en ayunas > 110 mg/dl o 2 horas postcarga de glucosa >200 mg/dl. | |
| ‡ Quartil mayor de insulina en ayunas u HOMA (Homeostasis Model Assessment) score para la población bajo investigación. | |

El reporte del National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)

identifica al SM como múltiples factores de riesgo para presentar complicaciones cardiovasculares (CV)³.

En el año 2001 el NCEP ATPIII propone una definición para síndrome metabólico que destaca 5 factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular, y con reunir 3 de estos 5 criterios, el individuo es considerado como portador de SM⁴.

El poder predictivo para la aparición de enfermedad cardiovascular o la aparición de diabetes se incrementa cuando se le asocia la presencia de proteína C reactiva elevada o alteración en la función fibrinolítica (elevación del factor inhibidor del plasminógeno 1).

La clasificación del NCEP es considerada como una definición clínica del SM, en la que no se consideran las variables inflamatorias o las alteraciones de la coagulación, por lo que podría aumentar su sensibilidad si se incorporaran estas variables⁵.

Los 5 factores son los siguientes: hipertrigliceridemia, aumento de la circunferencia de cintura, colesterol de HDL bajo, hipertensión arterial y glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL. Lo atractivo de esta clasificación es su sencillez, puesto que no requiere de la determinación de una prueba de tolerancia a la glucosa, o medición de insulinemia o microalbuminuria.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III: El síndrome metabólico

| Factor de riesgo | Valor diagnóstico de referencia |
|---|--|
| Obesidad abdominal (circunferencia de cintura) | |
| Hombre | > 102 cm |
| Mujer | > 88 cm |
| Triglicéridos | > 150 mg/dL |
| HDL-C | |
| Hombre | < 40 mg/dL |
| Mujer | < 50 mg/dL |
| Tensión arterial | > 130/85 mm Hg |
| Glucemia en ayunas | > 110 mg/dL |
| *Se establece diagnóstico cuando se encuentran > 3 de estos factores de riesgo presentes. | |

Los criterios del ATP III difieren de otras definiciones propuestas por otras instituciones, lo que ha determinado muchas comunicaciones en tal sentido, considerando para su definición diferentes perspectivas 1) complicaciones clínicas mayores, 2) componentes metabólicos, 3) patogenia, 4) criterios clínicos para diagnóstico, 5) riesgo para complicaciones clínicas y 6) intervenciones terapéuticas.

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (ACCE) propone otra clasificación, centrándose en la insulinoresistencia como factor determinante⁶.

ACCE. Criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de insulinoresistencia.

| Factor de riesgo | Definición |
|-------------------------|--|
| Sobrepeso | IMC ≥ 25 kg/m ² |
| Hipertrigliceridemia | ≥ 150 mg/dl |
| Colesterol HDL bajo | Hombre < 40 mg/dl Mujer < 50 mg/dl |
| Hipertensión arterial | $\geq 130/85$ |
| Hiperglucemia en ayunas | 110 - 126 mg/dl |
| Otros | Antecedentes familiares de DM 2, HTA o enfermedad cardiovascular Síndrome de ovario poliquístico Sedentarismo Edad avanzada Etnias con mayor riesgo de DBT 2 o enfermedad cardiovascular |

En el 2004 un grupo de expertos de la IDF intentó unificar una clasificación aplicable a distintos grupos étnicos. Su principal objetivo fue considerar los criterios de obesidad, determinados por el perímetro de cintura, utilizados en Asia y en otras poblaciones de países occidentales, jerarquizando la estrecha relación entre obesidad abdominal, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (ECV).

| IDF 2004 |
|--|
| Obesidad central (perímetro de cintura en cm) Hombre ≥ 94 / Mujer ≥ 80 (europeos) Hombre ≥ 90 / Mujer ≥ 80 (sudamericanos) |
| Más 2 o más de los siguientes criterios |
| Dislipemia (mg/dl) TG ≥ 150 o HDL Hombre < 40 Mujer < 50 |
| TA (con o sin tratamiento) TAS ≥ 130 o TAD ≥ 90 mmHg |
| Glucemia ayunas ≥ 100 (mg/dl) (sugiere POTG, no necesaria para diagnóstico SM) |

Finalmente, la importancia de diagnosticar el SM es sin duda identificar individuos con alto riesgo de ECV. Las diferentes definiciones propuestas en la actualidad generan confusión e imposibilidad de comparar estudios, por lo cual es necesario un análisis crítico acerca de cómo el síndrome debe ser definido.

El síndrome metabólico se ha constituido en la vedette de estos tiempos, siendo materia de importancia para muchas especialidades médicas, desde la ginecología hasta la clínica y sus derivados.

Este síndrome, -descrito inicialmente por Reaven en 1988- ha tenido muchas modificaciones y derivaciones; tanto es así que actualmente se pueden comparar 5 clasificaciones diferentes que comparten algunos criterios y difieren en otros.

| Requerimiento | NCEP ATPIII | IDF | EGIR | OMS | ACCE |
|--------------------|---|---|---|--|--|
| Criterio principal | | Cintura 94 cm hombre 80 cm mujer | Insulinorresistencia o hiperinsulinemia en ayunas | IR en 25% superior. Gluc 0': >110 Gluc 120': >140 | Riesgo de IR o IMC > 25 o Cintura 102 cm ♂ 88 cm ♀ |
| N° de alteraciones | 3 | + 2 de las siguientes | + 2 de las siguientes | + 2 de las siguientes | + 2 de las siguientes |
| Glucemia mg/dl | > de 110 o tratamiento | > de 100 o DM | 110 - 125 | | Gluc 0': >110 Gluc 120': >140 |
| Col HDL | < 40 mg/dl ♂ < 50 mg/dl ♀ o tratamiento | < 40 mg/dl ♂ < 50 mg/dl ♀ o tratamiento | < 40 mg/dl | < 35 mg/dl ♂ < 40 mg/dl ♀ | < 40 mg/dl ♂ < 50 mg/dl ♀ |
| Triglicéridos | > 150 mg/dl | > 150 mg/dl | > 180 mg/dl o tratamiento | > 150 mg/dl | 150 mg/dl |
| Obesidad | Cintura 102 cm ♂ 88 cm ♀ | | Cintura 94 cm hombre 80 cm mujer | RCC > 0.9 ♂ > 0.85 ♀ | |
| Hipertensión | 130/85 mmHg o HTA tratada | 130/85 mmHg o HTA tratada | 140/90 mmHg o HTA tratada | 140/90 mmHg | 130/85 mmHg |

NCEP ATPIII: National Cholesterol Education Program. 3er Adult Panel

IDF: International Diabetes Federation

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance

OMS: Organización Mundial de la Salud

ACCE: American College of Clinical Endocrinology

Factores de riesgo del síndrome metabólico

Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono

La alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono puede corresponder a glucemia en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa y aparición de diabetes, pero se puede estar dentro del síndrome metabólico, es decir presentar mayor riesgo para padecer una complicación cardiovascular, sin padecer aún una alteración en el valor de la glucemia.

El diagnóstico de diabetes se realiza con glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl⁷, por lo que aquel paciente que presente 2 valores superiores al mencionado (ej.: 130 y 132) no debe ser sometido a una prueba de tolerancia a la glucosa para hacer diagnóstico de diabetes, puesto que ya está definida la presencia de la enfermedad.

La determinación de la glucemia postprandial no es frecuente en la práctica clínica, quizás por falta de conocimiento del aporte que implica este dato para entender la real situación del paciente.

La evaluación de la glucemia postprandial es importante por la mayor asociación de complicaciones cardiovasculares relacionadas con valores elevados a las 2 h. de una ingesta, como lo confirmara el estudio DECODE⁸.

Los valores superiores a 200 mg/dl. a las 2 h. de una ingesta, asociada a síntomas de diabetes, hacen también diagnóstico de enfermedad.

Criterios de diagnóstico de diabetes.

1. Síntomas de diabetes asociados a una glucemia casual superior a 200 mg/dl.
Glucemia casual: se define como aquella que se toma en cualquier momento del día sin importar el tiempo transcurrido desde la última comida realizada.
2. Glucemia en ayunas superior o igual a 126 mg/dl.
Glucemia en ayunas: se refiere a un ayuno de 8 h.
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl a las dos horas de la prueba de tolerancia a la glucosa (POTG).

Interpretación de la prueba de tolerancia a la glucosa:

Se realiza la prueba con una carga de glucosa de 75 g, disuelta en agua.

Glucemia en ayunas:

- < 109 mg/dl: normal.
- ≥ 110 mg/dl - < 125 mg/dl: glucemia en ayunas alterada.
- ≥ 126 mg/dl: diabetes

Glucemia 2 h. postcarga de glucosa:

- < 139 mg/dl: normal
- ≥ 140 mg/dl - 199 mg/dl.: intolerancia a la glucosa.
- ≥ 200 mg/dl: diabetes

Queda claro entonces que personas con glucemias en ayunas inferiores a 126 mg/dl o glucemias a las 2 h. post POTG inferiores a 200 mg/dl no tienen diabetes, y aquellos que los superen tienen diabetes, pero quedan aquellos que en ayunas presentan glucemias inferiores a 126 mg/dl pero superiores a 110 mg/dl., con glucemia normales a las dos horas de la POTG. Este paciente no es diabético, pero tampoco está dentro de los valores normales, se lo clasifica como glucemia en ayunas alterada (GAA) y como tal debe tratarse.

Los pacientes con glucemia a las dos horas de una POTG entre 140 y 199 mg/dl son los que se catalogan como intolerantes a la glucosa (IG).

| Glucemia | Normal | GAA | IG | Diabetes |
|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 0 minutos | ≤ 109 mg/dl | 110 – 125 mg/dl | ≤ 109 mg/dl | ≥ 126 mg/dl |
| 120 minutos | ≤ 139 mg/dl | ≤ 139 mg/dl | 140 – 199 mg/dl | ≥ 200 mg/dl |

GAA: Glucemia en Ayunas Alterada IG: Intolerancia a la Glucosa

A estos dos grupos de pacientes (GAA e IG) se los considera como “prediabéticos”, pero si bien pueden denominárselos de la misma manera, no constituyen un grupo igual, puesto que está demostrado en el estudio DECODE que, para las complicaciones cardiovasculares, tienen mayor importancia los valores glucémicos postprandiales.

La glucemia en ayunas alterada tiene más relación con la producción hepática de glucosa nocturna, secundaria a una menor sensibilidad a la insulina, y la intolerancia a la glucosa se relaciona con una inadecuada secreción de insulina ante el estímulo, de manera que está poniendo en evidencia la inadecuada respuesta de la célula beta.

Diversos estudios han demostrado mayor evolución hacia la diabetes en aquellos que presentan intolerancia a la glucosa en comparación con los que presentan glucemia en ayunas alteradas⁹, señalando que se tratan de dos tipos diferentes de pacientes, con alteraciones fisiopatológicas distintas en el metabolismo de los hidratos de carbono. Presentan mayor evolución hacia la diabetes tipo 2 los pacientes con ambas alteraciones, indicando la presencia de las dos causas determinantes de la DM2: insulinoresistencia e insuficiencia de insulina.

Hasta el presente -si bien existen trabajos que demuestran menor evolución hacia la diabetes en pacientes tratados con glitazonas (rosiglitazona¹⁰, pioglitazona¹¹) metformina¹², inhibidores de las alfa glucosidasas¹³ y orlistat¹⁴ (Ver tabla a continuación)-, aún no se dictó ningún consenso que proponga el tratamiento farmacológico para estas dos entidades. Por ahora se acepta el descenso de peso, el ejercicio, y la corrección de los factores que favorecen la evolución hacia la diabetes como el tratamiento adecuado¹⁵.

| Estudio | DPS | DPP | TRIPOD | STOP-NIDDM | XENDOS | DREAM (rama rosiglitazona) |
|---|---|--|--------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| N° pacientes | 522 | 3.234 | 266 | 1.429 | 3.304 | 5.269 |
| Criterios de inclusión | Ambos sexos 40-65 años IMC \geq 25 IG | Ambos sexos \geq 25 años IMC \geq 25 IG/GAA | Mujeres 40 – 70 años DG previa | Ambos sexos IG/GAA | IMC \geq 30 N/IG | Ambos sexos 30 años IG/ GAA |
| Seguimiento | 3,2 años | 2,8 años | 2,5 años | 3,3 años | 4 años | 3 años |
| Intervención | Estilo de vida vs placebo | Estilo de vida o metformina vs placebo | Troglitazona vs placebo | Acarbosa vs placebo | Orlistat vs placebo | Rosiglitazona vs placebo |
| Resultado intervención (aparición DM2) | 11% | 13,4% (estilo de vida) 21,9 (metformina) | 13,5% | 32% | 6,2% | 10,6% |
| Resultado control (aparición DM2) | 23% | 30,8% | 30,3% | 42% | 9% | 25% |
| RRR (disminución del riesgo relativo) | - 58% | - 58% (estilo de vida) - 31% (metformina) | - 55% | - 25% | - 37,3% | - 60% |

Estudios de intervención para prevención de DM2.

Adaptado de Lahsen R, Liberman C, Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2¹⁶

Es importante tener presente cuáles son las metas de control metabólico esperadas en nuestros pacientes para determinar la estrategia en la terapéutica a instituir.

Las metas planeadas serán individuales para cada paciente, teniendo en cuenta las patologías asociadas, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, expectativa de vida, compromiso de órgano blanco, etc.

Hipertensión arterial (HTA)

Es conocida la relación entre DM 2 e hipertensión arterial, tanto así que más del 50% de los diabéticos la desarrollan. También se ha visto que hipertensos esenciales presentan insulinoresistencia entre un 30 – 50%, independientemente de la presencia de obesidad. En el caso del SM, la HTA probablemente sea secundaria a la insulinoresistencia. Son cuatro los mecanismos descriptos para relacionar la HTA con la insulinoresistencia¹⁷.

Aumento del tono simpático, está claramente demostrada la acción vasodilatadora de la insulina, reacción mediada por el óxido nítrico, determinando descenso de la resistencia vascular sistémica, por eso es que se considera que deben jugar otros mecanismos fisiológicos para que el exceso de insulina en la insulinoresistencia sea responsable de la HTA. Se propone al aumento del tono simpático como responsable de la HTA. La insulina produciría estímulo de células del núcleo ventromedial del hipotálamo, desinhibiendo los centros simpáticos cerebrales.

La insulina favorece la retención de sodio a nivel renal, determinando expansión del volumen plasmático.

En la insulinoresistencia se encuentra alterada la vía de la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K), disminuyendo la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, disminuyendo los niveles de óxido nítrico y por lo tanto la acción vasodilatadora de la insulina.

Se ha visto en la insulinoresistencia aumento de la vía MAPK (Mitogen Activated Protein Kinasa) de la acción insulínica, lo que determinaría mayor síntesis proteica y proliferación de la musculatura vascular.

Dislipidemia

Los pacientes con síndrome metabólico presentan una alteración lipídica que se caracteriza por colesterol HDL bajo, triglicéridos elevados, y valores habitualmente normales de colesterol LDL, pero las partículas de LDL son más pequeñas y densas, lo que se ha asociado con mayor riesgo aterogénico¹⁸.

La disminución de la acción de la insulina determina aumento de la secreción de ácidos grasos libres (AGL) por el adipocito, que en el hígado determinarán mayor producción de triglicéridos de VLDL, los que llevarán a intercambiar los triglicéridos por ésteres de colesterol de las HDL y LDL, generando partículas de HDL ricas en triglicéridos que serán sustrato de la lipasa hepática, la que a su vez reduce el tamaño de las HDL y provoca pérdida de ApoA1, la que se elimina por el riñón y aumenta la depuración de HDL. Las LDL ricas en triglicéridos son hidrolizadas por la lipasa lipoproteica endotelial y por la lipasa hepática, determinando LDL más pequeñas y densas, lo que les confiere mayor riesgo cardiovascular.

Las partículas de LDL pueden ser clasificadas según su tamaño en patrón A (diámetro > de 255 Å) o en patrón B (< 255 Å) acompañándose estas últimas con triglicéridos elevados y HDL bajos, confiriéndole mayor riesgo cardiovascular¹⁹.

Obesidad central

El tejido adiposo es un activo órgano de secreción, que elabora una variedad de sustancias conocidas como adipocitoquinas (leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral α y resistina), que pueden ser responsables de muchas de las alteraciones del síndrome metabólico.

La *leptina* se encuentra elevada en las situaciones de insulinoresistencia y de obesidad, se ha visto que los niveles de leptina pueden ser indicadores de riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de proteína C reactiva (PCR) o del índice de masa corporal (IMC o BMI)²⁰, se desconoce el mecanismo por el cual esta hormona aumenta la insulinoresistencia.

La *adiponectina* es una proteína similar al colágeno, sus niveles plasmáticos se encuentran reducidos en diabetes tipo 2 y en obesidad, sugiriendo que tendría propiedades antiateroscleróticas en ratas y en humanos^{21, 22}. No se conoce su mecanismo de acción en la insulinoresistencia, pero se postula que podría favorecer la oxidación de los AGL y disminuiría los triglicéridos en músculo e hígado.

El *factor de necrosis tumoral α* se encuentra aumentado en la insulinoresistencia. Estimula la secreción de AGL y altera las señales de la insulina en el adipocito, interfiriendo con el transporte intracelular de glucosa.

La *resistina* es una proteína recientemente descrita, pero no se conoce muy bien su papel dentro de la insulinoresistencia, la obesidad y la diabetes.

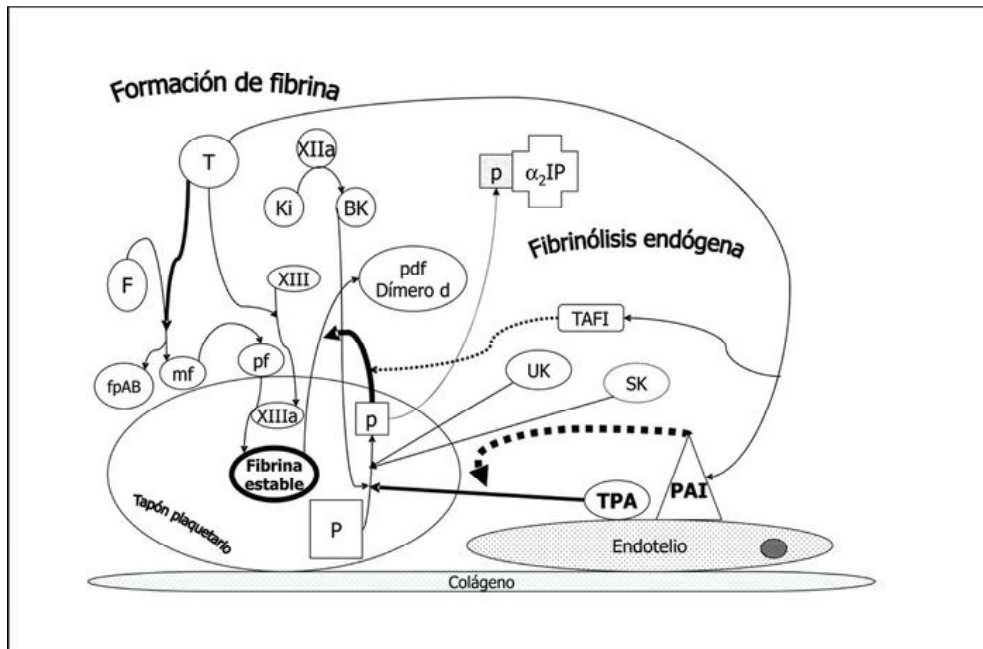
Marcadores inflamatorios

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador subclínico de inflamación. Se ha visto su relación con la mayor aparición de eventos coronarios. También se ha visto su correlación positiva con otros trastornos metabólicos como dislipidemia, obesidad central, insulinoresistencia e hipertensión.

Múltiples mecanismos pueden ser responsables del aumento de PCR, uno de ellos es la obesidad, debido a que el exceso de tejido adiposo determina la liberación de citoquinas inflamatorias que pueden ocasionar mayores niveles de PCR.

Alteraciones protrombóticas

El *inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)* se encuentra aumentado en situaciones de insulinoresistencia, evidenciándose su aumento en relación al aumento de los niveles de glucosa, insulinemia, triglicéridos y LDL oxidado. Es un marcador de riesgo para el infarto de miocardio por disminuir la actividad fibrinolítica. Se sintetiza en las células endoteliales, hepatocitos y adipocitos.



Fibrinolisis. López Rodríguez A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. Medicina Intensiva 2005, 29(3): 166-177. **F:** fibrinógeno, **T:** trombina, **mf:** monómeros de fibrina, **pf:** polímero de fibrina, **P:** plasminógeno, **p:** plasmina, **TPA:** activador del plasminógeno tisular, **PAI:** inhibidor del activador del plasminógeno, **SK:** estreptokinasa, **UK:** activador del plasminógeno urinario, **BK:** bradikinina.

El *fibrinógeno* también se encuentra aumentado en el síndrome metabólico. Es un procoagulante y un marcador inflamatorio de fase aguda, como la PCR. Se encuentra aumentado como respuesta a estados de citoquinas aumentadas. Probablemente los estados protrombóticos y proinflamatorios se encuentren interconectados.

Microalbuminuria

Está claramente demostrado en diabetes que la microalbuminuria es un marcador precoz de nefropatía, y que en pacientes con la presencia de este marcador se ha encontrado mayor mortalidad cardiovascular.

También se encontró que pacientes con reciente diagnóstico de diabetes ya presentaban previamente microalbuminuria positiva, de manera tal que la presencia de este marcador de lesión endotelial estaría relacionado con la insulinorresistencia, incluso previamente a la aparición de diabetes.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (IR) se caracteriza por la incapacidad de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) de incrementar la utilización celular de glucosa²³. De manera que ante igual insulinemia se producirá menor utilización de la glucosa por los tejidos periféricos²⁴. Desde otra perspectiva, ante dos sujetos de semejante edad, pero con diferente índice de masa corporal (IMC), en el que uno de ellos presente manifiesto sobrepeso, y ante un mismo valor normal de glucemia, por ejemplo 90 mg/dl, la interpretación debe ser diferente, puesto que aquel individuo con sobrepeso, con sospecha clínica de insulinoresistencia, probablemente esté secretando cantidades mayores de insulina para poder mantener la glucemia en ayunas en valores normales. Esta mayor secreción de insulina (hiperinsulinemia), predispone a las complicaciones cardiovasculares, y probablemente evolucionará hacia el fracaso progresivo de la célula beta, comenzando con la intolerancia a la glucosa, luego glucemia en ayunas alterada llegando finalmente a la aparición de diabetes franca. La alteración del metabolismo glucídico no es el único problema metabólico que se produce, debido a que la insulina es también importante en el metabolismo lipídico y proteico. La obesidad central, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, las anomalías del colesterol unidas a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la hipertensión arterial, son trastornos relacionados con la insulinoresistencia, formando en conjunto el síndrome metabólico.

Medición de la resistencia a la insulina

Dentro de los criterios de la NCEP ATP III figura la glucemia mayor a 110 mg/dl como uno de los criterios para identificar a aquellos sujetos con síndrome metabólico, sin embargo algunos individuos con glucemia normal en ayunas tienen insulinoresistencia. La aplicación de los criterios del ATP III a los sujetos del NHANES mostró que la glucemia elevada en ayunas se encontró en aproximadamente el 10% de los sujetos con síndrome metabólico, por lo que utilizar la glucemia como valor diagnóstico de IR podría subestimar la presencia de esta entidad. La medición de la resistencia a la insulina se puede realizar mediante diferentes métodos.

Clamp euglucémico hiperinsulinémico

La acción de la insulina puede medirse con este método que permite medir *in vivo* el consumo periférico de glucosa ante el estímulo con insulina. Se basa en que la hiperinsulinemia inhibe completamente la producción hepática de glucosa, de forma tal que los valores hallados corresponderán a un mayor o menor consumo periférico. El estudio requiere de un período de estabilización de la glucemia de 20 minutos, luego comienza la infusión de insulina cristalina endovenosa en una concentración de 300 mU/ml a una velocidad de 40 mU/min/m². Cuatro minutos después de iniciada la insulina se comienza la infusión de glucosa al 20% a una velocidad de 2 mg/kg/min, incrementándola a los 10 minutos a 2,5 mg/kg/min. Las glucemias se determinarán cada 5 minutos, ajustando la infusión de acuerdo a las diferencias halladas con respecto al valor basal. La prueba se lleva a cabo a lo largo de dos horas. La infusión de glucosa necesaria para mantener la normoglucemia durante la última media hora representa la metabolización de la glucosa mediada por la insulina, y que será diferente acorde a la sensibilidad individual a la hormona. Este método es el patrón de oro para medir

la insulinoresistencia, pero la dificultad para implementarlo determina que se lo utilice únicamente con fines científicos, perdiendo utilidad en la práctica médica.

Glucemia e insulinemia durante la POTG

La determinación de insulinemia basal y a las dos horas de la sobrecarga con 75 mg de glucosa es una práctica de fácil realización que orienta al diagnóstico de hiperinsulinismo. Valores de insulinemia de ayunas > 20 µU/ml con glucemias en ayunas < 110 mg/dl, o valores de insulinemia a las dos horas superiores a 60 µU/ml con glucemias normales o aumentadas orientan a pensar en IR.

HOMA (Homeostatic Model Assesment)

Es un sistema validado con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Puede utilizarse para medir la secreción de insulina (HOMA %B) o para medir la insulinosensibilidad (HOMA %S).

Para su correcta determinación deben realizarse tres extracciones de sangre con 5 minutos de diferencia entre cada una y medir glucemia e insulinemia. El motivo por el cual las extracciones debieran ser tres, se relaciona a la pulsatilidad de la secreción de insulina²⁵ que podría determinar que la concentración de insulina de una sola determinación pudiera corresponder al pico o al valle de la secreción, de manera que el resultado y su interpretación pudieran ser inadecuados. Al realizar tres determinaciones, se utiliza el promedio de las mismas.

Fórmula:

$$\text{HOMA \%S} = \frac{\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{mmol/l})}{22.5}$$

La fórmula original considera la glucemia en mmol/l, que corresponde a la glucemia en mg/dl dividido 18. Para calcularlo utilizando la glucemia expresada en mg/dl se debe realizar la división por 405.

$$\text{HOMA \%S} = \frac{\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{Mg/dl})}{405}$$

Los valores normales del HOMA %S oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulinoresistentes exhiben valores mayores de 2,6.

Si bien el HOMA es un método sencillo de realizar, presenta su mayor utilidad en estudios poblacionales, debido a que por su elevado coeficiente de variación, no ha sido validado para el uso clínico individual²⁶.

Es frecuente ver determinaciones de laboratorio que informan el HOMA, aún sin haber sido solicitado, ante una única determinación de glucemia e insulinemia, y acorde al resultado se ha definido al individuo como insulinoresistente. El valor aislado no debe utilizarse para definir IR, debe ser complementado con el resto de las determinaciones de laboratorio, y con la clínica del paciente.

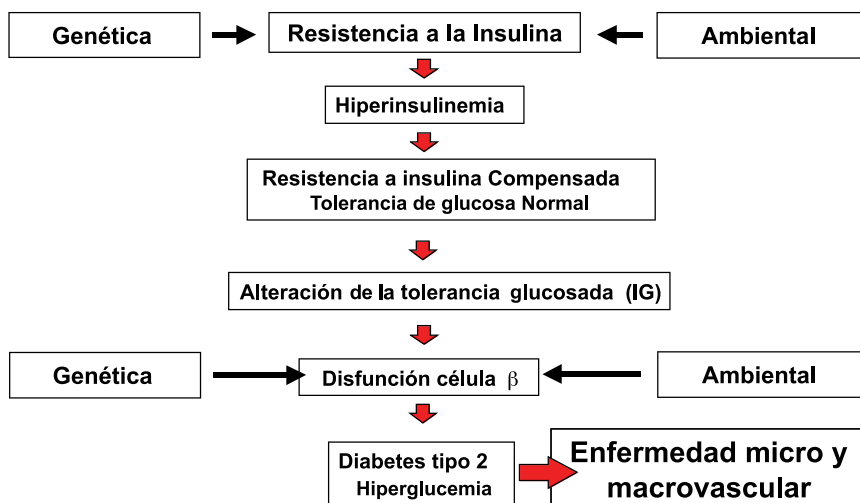
Clamp euglucémico hiperinsulinémico
Glucemia e insulinemia durante la POTG
HOMA (Homeostatic Model Assesment)

Determinación de insulinoresistencia

Etiopatogenia de la diabetes y su relación con el síndrome metabólico

En la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo dos (DM2) se tienen en consideración dos factores como responsables de la aparición de la enfermedad: la insulinoresistencia y la insulinodeficiencia. La insulinoresistencia, la que por sí sola es insuficiente para desarrollar la diabetes, por lo que se requiere de la alteración en la secreción de insulina²⁷. La IR presenta dos factores determinantes que son el genético, sobre el cual no se puede intervenir, y el ambiental, que está influido por los hábitos de vida, alimentación, sedentarismo, sobrepeso, medicación, etc. Habitualmente en la DM2 aparece primero la insulinoresistencia, a la que cuando se le asocia la insulinodeficiencia, por defecto de la secreción de la célula beta, determinará la aparición de la alteración del metabolismo glucídico²⁸. El incremento de la secreción de insulina por parte de la célula beta puede compensar inicialmente la resistencia (y entonces se suele detectar hiperinsulinemia). La primera alteración que se encontrará es la inadecuada respuesta pancreática ante la ingesta, glucemia postprandial elevada, secundaria a la pérdida del primer pico de secreción de insulina. Posteriormente aparece la hiperglucemia en ayunas, relacionada con una menor supresión de la producción hepática nocturna de glucosa, situación relacionada con la menor sensibilidad a la insulina.

Progresión a diabetes tipo 2



No se puede medir en cuánto influyen la insulinodeficiencia y la insulinorresistencia en la etiopatogenia de la diabetes. Esta situación es diferente para cada individuo, tanto es así que algunos pacientes presentan en las primeras etapas sensibilidad normal a la insulina, y otros presentan IR. Los individuos delgados²⁹ presentan menor IR y mayor insulinodeficiencia.

La diabetes es una enfermedad donde la genética cumple un factor predisponente importante. Es una enfermedad poligénica (tabla 1), de expresión variable, lo que significa que pueden ser uno o varios los genes que se encuentren alterados, pero no necesariamente se desarrollará la enfermedad, debido a la variabilidad de su expresión y la gravitación de los factores ambientales. Un factor muy importante para favorecer que esa genética predisponente a la DM2 progrese a diabetes, se relaciona con los factores ambientales (sobrepeso, sedentarismo, enfermedades asociadas, medicación hiperglucemiante, etc.). Dos personas con DM2 pueden haber desarrollado la enfermedad por alteraciones diferentes en su organismo, debido a que fueron genes diferentes los que estaban alterados, favoreciendo una falla que se expresará con hiperglucemia. En conclusión son varios los caminos que conducen a la alteración del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 1

| Gen | Cromosoma/Locus | Expresión |
|---------------------|-----------------|------------------------|
| Insulina | 11/15.5 | Célula beta |
| Glucokinasa | 7/p13 | Hígado/cél beta |
| SGLT1 | 7/q11.2 | I. delgado/riñón |
| GLUT 1 | 1/p35 | Eritrocitos |
| GLUT 2 | 3/q26.1.26.3 | Hígado/cél. beta/riñón |
| GLUT 3 | 12/p13 | Cerebro/riñón/placenta |
| GLUT 4 | 17/p13 | Músc/Tej. adiposo |
| GLUT 5 | 1/p31 | Yeyuno |
| Adenosin desaminasa | 20/q | |
| Ins. Receptor | 19/p13.3.13.2 | Híg/Músc/Tej. adiposo |
| IAPP (amilina) | 19/p | Célula beta |
| Glucógeno sintetasa | 19 | Híg/Músc. |
| Apolipoproteína B | 2/p24.23 | Hígado |
| Lipoproteín lipasa | 8/p22 | Endotelio |
| IRS-1 | 2/q35.36.1 | Tej. insulinosensibles |

Los familiares en primer grado de pacientes con DM2 habitualmente presentan IR, lo que propone entonces intervenir en alguien que aún no presenta la enfermedad, para corregir las alteraciones que pueden hacer que la predisposición genética progrese a diabetes. Los pacientes con sobrepeso y antecedentes familiares de DM2 presentarán menor sensibilidad a la insulina, y mayor predisposición a padecer la enfermedad, en la última década se comenzó a tener más en cuenta a la IR como pa-

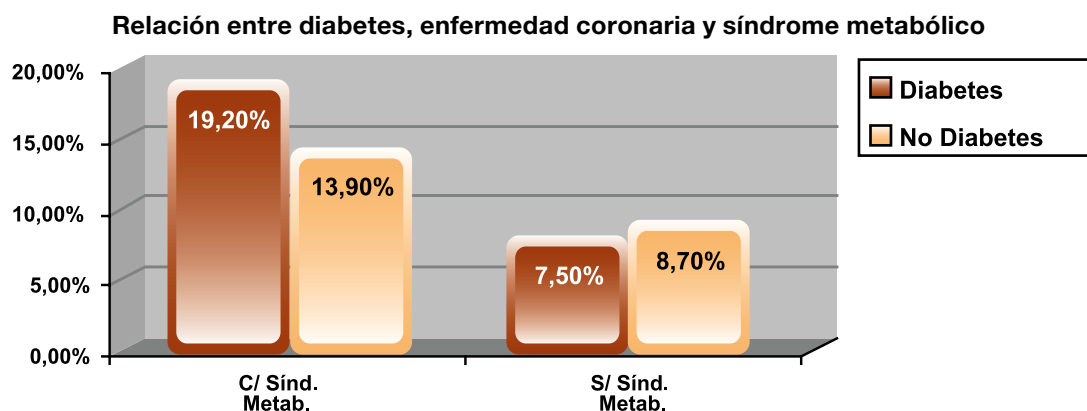
tología real y asintomática, generadora de complicaciones metabólicas y cardiovasculares sobre la que se debe actuar. En la primera etapa, la mejoría de la sensibilidad a la insulina podría determinar un enlentecimiento en el deterioro de la secreción de la célula beta, al frenar o disminuir la glucotoxicidad y la lipotoxicidad.

La IR es necesaria para que se desarrolle la DM2, pero por sí sola es insuficiente para determinar la hiperglucemia³⁰. Groop postuló que en el SM intervienen diversos factores genéticos, no sólo aquellos que alteran el metabolismo de los hidratos de carbono (genes reguladores de lipólisis, termogénesis y del músculo) y ambientales, considerándolo como un síndrome dismetabólico³¹.

Deben considerarse las alteraciones hormonales relacionadas con la obesidad, en la que encontraremos valores alterados de leptina. Algunos estudios han mostrado cómo los adipocitos producen un mediador denominado resistina, que administrado a ratones sanos induce intolerancia a la glucosa³².

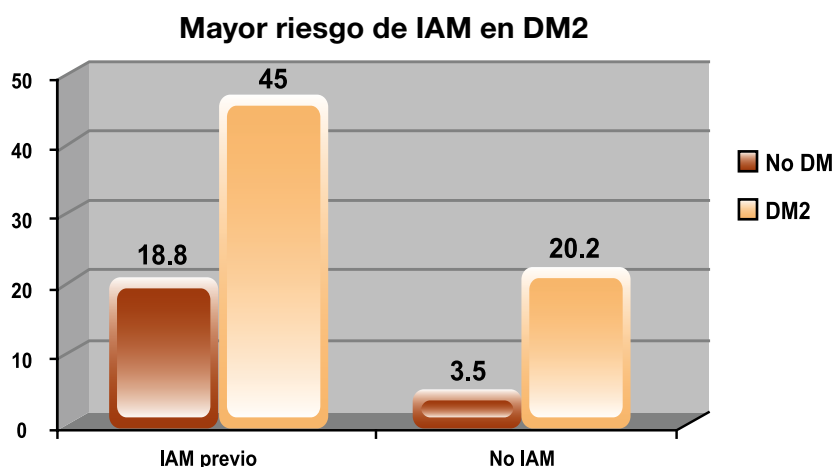
En los últimos años se ha dirigido la atención al tejido adiposo, considerando su influencia sobre la sensibilidad a la insulina y la función endotelial³³.

El NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey), utilizando la definición del NCEP, ha diferenciado a un grupo de individuos mayores de 50 años acorde a la presencia o ausencia de síndrome metabólico y diabetes. Encontraron que individuos mayores de 50 años presentaban síndrome metabólico en un 44%. También se encontró baja frecuencia de DM en quienes no presentaban este componente (13%). Se comparó la prevalencia de enfermedad coronaria en relación a la presencia de este síndrome³⁴, confirmando su relación positiva. Incluso los pacientes sin síndrome metabólico y que padecían diabetes demostraron baja asociación con enfermedad coronaria. Los pacientes mayores de 50 años, sin síndrome metabólico, mostraron la menor prevalencia para enfermedad cardiovascular (8,7% quienes no presentaban diabetes y 7,5% los diabéticos). Comparadas con las que presentaban síndrome metabólico, las personas con diabetes sin SM no demostraron mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular. Las que presentaron SM sin diabetes evidenciaron mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (13,9%) y la mayor prevalencia correspondió al grupo que presentó SM y diabetes (19,2%).



En resumen la presencia de SM, y principalmente cuando se asocia a diabetes, ha demostrado una fuerte vinculación con la enfermedad cardiovascular, y la ausencia del SM, aún padeciendo diabetes, presentó menor prevalencia de complicaciones de esta índole, de manera que la presencia de SM parecería ser la alteración más importante a corregir, en presencia o ausencia de diabetes.

La diabetes presenta mayor riesgo de infarto de miocardio³⁵. La mortalidad por enfermedad coronaria en pacientes con DM2 sin infarto previo es tan elevada como en pacientes no diabéticos con antecedente de infarto de miocardio, lo que implica que la presencia de diabetes, por las alteraciones metabólicas asociadas, constituye un factor de riesgo cardiovascular tan importante como el que ya ha demostrado alteración previa por haber padecido un IAM, con la alteración anatómica y funcional que esto último implica.



Tratamiento de la resistencia a la insulina en diabetes mellitus

Terapia no farmacológica

Es frecuente que se trate en forma separada cada una de las alteraciones que produce el SM, sin unificar todas estas patologías en un origen común, que es la resistencia a la insulina. El tratamiento de la IR debe ser temprano, para poder ser de tipo preventivo, evitando que se desarrollen las alteraciones del metabolismo que potenciarán el riesgo de la aparición de las complicaciones. Probablemente éste sea el aspecto del tratamiento más difícil de cumplir por parte del paciente, puesto que requiere del esfuerzo y del sacrificio que en muchos casos representan el ejercicio y la dieta.

Considerando que la IR es una alteración temprana en el desarrollo de diabetes, el tratamiento debería ser precoz, antes de la aparición de la alteración el metabolismo glucídico. El antecedente en familiares en primer grado debiera ser indicación de corregir las alteraciones de los hábitos de vida, y la corrección de los factores predisponentes a la DM2.

No existe un tratamiento específico contra la IR que pueda resolver eficazmente las alteraciones del metabolismo que genera, de forma tal que se asocia el tratamiento no farmacológico común a todas las patologías, al farmacológico específico para cada alteración. El DPP (Diabetes Prevention Program) ha demostrado que el descenso de peso y el incremento de la actividad física disminuyeron el riesgo de DM2 en un 58%¹².

La eficacia de la prevención de la evolución a DM2 en individuos de alto riesgo ha sido demostrada^{36,37}, lo complejo es lograr la reducción de la incidencia de DM2 a lo largo del tiempo, lo que habla de la eficacia a largo plazo de la intervención.

Las dietas deberán ser individuales, definiendo las calorías necesarias para cada individuo, la cantidad de colesterol, la relación de grasas poliinsaturadas/saturadas, el contenido de sodio, todo estos cálculos en relación al sobrepeso, dislipemia, hipertensión arterial, etc.

La pérdida de peso debe ser progresiva con una restricción calórica aproximada de 400-500 calorías diarias, lo cual permitirá una reducción del 1% del peso por semana. El tratamiento inicial de la obesidad está basado en un plan alimentario personalizado (rico en fibras, pobre en grasas [$< 30\%$] con menos del 7% de grasas saturadas, con un adecuado aporte proteico [20%] y de hidratos de carbono [50%], limitando la ingesta de azúcares altamente refinados y almidones). Además, debe haber una amplia ingesta de frutas, vegetales, granos enteros, y pescado.

La actividad física es importante para la mejoría de la sensibilidad a la insulina, tanto el ejercicio aeróbico como el anaeróbico demostraron su utilidad³⁸, pero la recomendación está orientada a los ejercicios aeróbicos, adecuados a la edad y la posibilidad de cada paciente.

La actividad física, así como la dieta, serán progresivas, y orientadas a facilitar la realización de las mismas, para disminuir el índice de abandono.

Está claramente aceptado el tratamiento farmacológico en aquellas personas que presentan diabetes, actualmente se discute este tipo de intervención en aquellas personas que sin diabetes presentan intolerancia a la glucosa, glucemia en ayunas alterada, o sin alteración en la respuesta glucémica, presentan signos clínicos o de laboratorio de insulinoresistencia.

La cirugía bariátrica se propone para obesos extremos, para disminuir de peso, sacarlos del área de riesgo y mantener ese descenso a largo plazo. La cirugía se considera en pacientes con IMC > 40 kg/m² o bien cuando el paciente no logra el objetivo de descenso de peso con dieta y ejercicio (en combinación o no con tratamiento farmacológico) o en pacientes con IMC > 35 con comorbilidades asociadas a obesidad como diabetes o HTA³⁹.

Terapia farmacológica

El tratamiento de la diabetes en presencia de insulinoresistencia apunta a mejorar la sensibilidad del organismo a la insulina. De esta manera se logrará una menor producción hepática de glucosa y una mayor utilización de la glucosa por los tejidos insulino dependientes, principalmente tejido adiposo y músculo. Inicialmente no se busca una mayor secreción de insulina, puesto que el páncreas en los primeros estadios presenta mayor secreción de insulina, aunque lo realice en una forma inadecuada, por ausencia del primer pico de secreción de insulina. Esta inadecuada hipersecreción de insulina puede observarse en aquellos pacientes que -a pesar de presentar valores de insulinemia normales o elevados- no logran mantener respuestas glucémicas adecuadas. En la medida de poder lograr una mayor utilización de la glucosa, y una menor producción de la misma, podrá lograrse una normalización de los valores glucémicos, acompañado de una menor producción de ácidos grasos libres, lo que disminuirá la glucotoxicidad y la lipotoxicidad que actúan sobre la célula beta, alterando la normal secreción de insulina.

Tiazolidinodionas o glitazonas

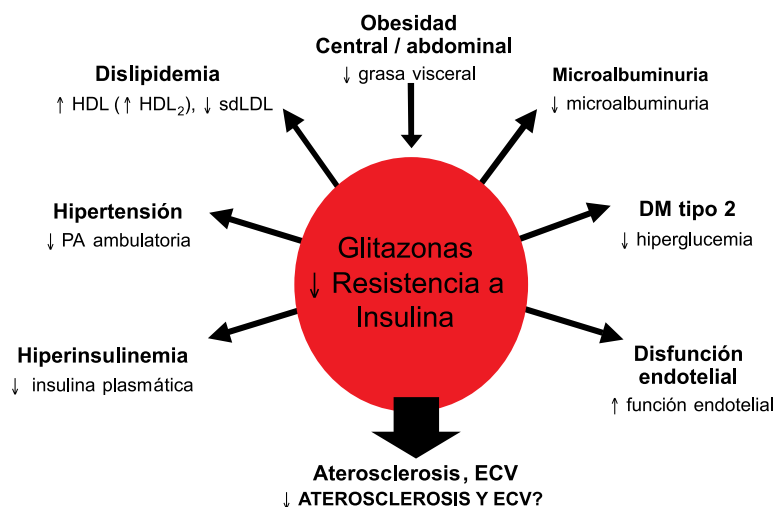
Las tiazolidinodionas o glitazonas actúan en las principales células blanco de la acción insulínica a través de un mecanismo complejo. En la superficie nuclear de estas células existen receptores llamados PPAR (receptores activadores de la proliferación de peroxisomas) para un conjunto de factores de transcripción estimulados por la insulina. Las glitazonas son agonistas de los receptores gamma, por lo que se las denomina activadores de los PPAR γ . Al formarse un complejo triple que incluye la tiazolidinodiona, el PPAR y el receptor del ácido retinoico, las acciones de la insulina se potencian aumentando el transporte celular de glucosa⁴⁰. Las acciones de las glitazonas son múltiples, debido a la amplia ubicuidad de estos receptores.

- Aumentan la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT 4).
- Restablecen la entrada de glucosa a la célula.
- Disminuyen los valores de glucemia.
- Aumentan la captación de glucosa por el músculo esquelético.
- Disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Estimulan la captación de glucosa por los adipocitos.

Algunos efectos adversos de la glitazonas han sido el aumento de peso por su efecto lipogénico, pero con distribución subcutánea y no visceral. Retención de líquido, lo que puede deteriorar la suficiencia cardíaca en aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, pueden ocasionar edemas leves o moderados que mejoran con diuréticos. La hemodilución puede ocasionar descenso de 3 a 4% del hematocrito. La troglitazona, la primera droga de este tipo, presentó como efecto adverso graves casos de insuficiencia hepática, lo que determinó que se retirara del mercado. La pioglitazona y la rosiglitazona, drogas que la sucedieron en este grupo, han demostrado seguridad, sin compromiso hepático como el presentado por su predecesora, pero debido al antecedente ha quedado la indicación de evaluar el perfil hepático para confirmar la ausencia de compromiso

de este órgano. Como consecuencia de sus efectos sobre la insulinoresistencia, este tipo de fármacos no actúan sólo sobre la respuesta glucémica, sino también disminuyendo los triglicéridos, aumentando el colesterol HDL, disminuyen las partículas pequeñas y densas del colesterol LDL, disminuyen el PAI-1, disminuyen la grasa visceral, moderan los valores de tensión arterial, reducen la microalbuminuria, y mejora la función endotelial.

Acción de Glitazonas en IR



Biguanidas

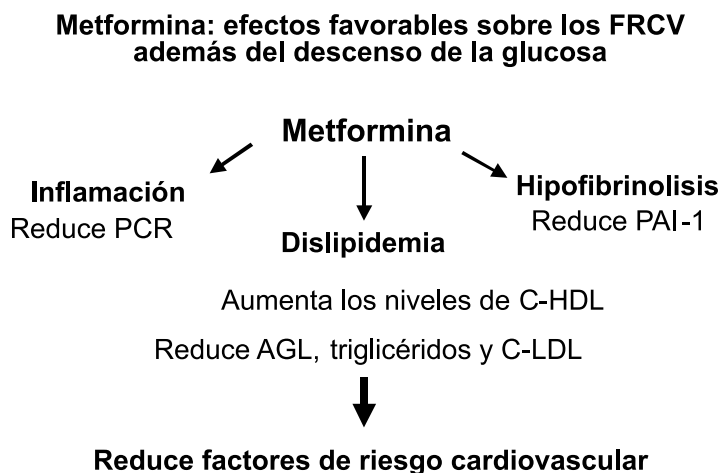
Su uso en diabetes lleva más de 50 años, no actúa estimulando la liberación de insulina, por lo que no produce hipoglucemia, y debiera denominársela normoglucemiante más que hipoglucemiante. La única biguanida que se utiliza en Argentina es la metformina.

La principal acción de la metformina se produce sobre el hígado, por freno de la producción hepática de glucosa nocturna (inhibición de la neoglucogénesis y de la glucogenolisis), actúa más sobre la glucemia en ayunas que sobre la glucemia postprandial.

También presenta acciones periféricas, al elevar la sensibilidad a la insulina en el músculo (10-40%) por mayor actividad de la tirosinaquinasa y aumento de los transportadores de glucosa (GLUT 4).

- Incrementan el número y la afinidad de los receptores musculares y hepáticos de la insulina.
- Incrementa la glucólisis anaerobia.
- Aumenta la actividad de la tirosinaquinasa del receptor insulínico.
- Estimula el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno.
- Reduce la neoglucogénesis y la glucogenolisis hepática.
- Disminuye la oxidación lipídica y los niveles plasmáticos de los ácidos grasos libres.
- Disminuye la absorción gástrica y duodenal de glucosa.

Así como las glitazonas, la metformina también presenta además de su acción normoglucemiante, otros efectos que la hacen atractivas para su uso en pacientes insulinoresistentes, con mayores factores de riesgo cardiovascular (FRCV).



La metformina presenta su principal indicación en aquellos pacientes diabéticos con sobrepeso, en los que se sospecha clínicamente la presencia de insulinoresistencia, sin la necesidad de realizar determinaciones de insulinemia. Al no estimular la secreción de insulina, y por el contrario, pudiendo favorecer la disminución de la misma al reducir la producción hepática de glucosa, podría determinar reducción fisiológica de la insulinemia, lo que facilitaría el descenso de peso, y así comenzar a corregir las alteraciones que favorecen la aparición y progresión de la DM2. Presenta además un moderado efecto anorexígeno que realiza un pequeño aporte en la búsqueda del descenso de peso.

Además de la acción directa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, la metformina disminuye los ácidos grasos libres circulantes, reduciendo la lipotoxicidad que deteriora la secreción de insulina de la célula beta. También actúa reduciendo los triglicéridos, el colesterol LDL, la lipemia postprandial, y aumentando el colesterol HDL⁴¹. Otras acciones demostradas como la reducción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)²⁵ y la reducción de la proteína C reactiva (PCR)⁴² hacen de este grupo de fármacos un interesante prospecto para el tratamiento de la DM2 con sín-

drome metabólico. Aunque las glitazonas y la metformina se ensayan en pacientes con intolerancia a la glucosa, actualmente sólo están aceptadas para su uso en DM2.

Se las puede utilizar como único fármaco o asociadas a otros, obteniendo una potenciación de sus efectos al combinar diferentes mecanismos de acción. Se pueden asociar estas dos drogas entre sí, debido a que si bien ambas son insulinosensibilizadoras, sus mecanismos de acción son diferentes, y se pueden complementar. También se las puede asociar a secretagogos (sulfonilureas o meglitinidas) si así se requiriera.

Lo interesante de estas drogas es que ofrecen un valor agregado al tratamiento de la hiperglucemia, que es la de actuar sobre el síndrome metabólico.

¿El síndrome metabólico es una entidad?

Este síndrome descrito inicialmente en 1988 ha tenido muchas modificaciones y derivaciones, como hemos visto en las 5 clasificaciones diferentes que comparten algunos criterios y difieren en otros⁴³. Estas divergencias llevan a la reflexión de que no ha de ser tan clara la asociación o los valores para definir los criterios diagnósticos, puesto que presentan diferencias en su definición.

Otra situación que se plantea además de los diferentes criterios elegidos es que no se refiere a la magnitud de la alteración. Un individuo que reúne criterios de SM, pero tiene alguno de los parámetros alterados, apenas por encima de los criterios de corte, ¿tendrá igual riesgo que un sujeto con los valores francamente alterados⁴⁴? ¿Es lo mismo un paciente con glucemia en ayunas alterada que otro con diabetes tratada con tres antidiabéticos orales?

En el caso de la tensión arterial, la alteración ¿debe ser en la sistólica, en la diastólica o en ambas? A aquel paciente tratado con antihipertensivos en forma eficaz, manteniendo entonces adecuados valores de tensión arterial en forma sostenida, ¿debe seguir considerándose dentro de los criterios de SM habiendo sido tratada la alteración?

Otro aspecto relacionado con la tensión arterial es la diferencia de criterios para definir el valor patológico. El ATP III, la IDF y la ACE consideran de riesgo valores que superen los 130/85, la EGIR y OMS y opinan que los valores de riesgo se encuentran por encima de 140/90.

Un paciente diabético que se mantiene normoglucémico gracias al tratamiento instaurado ¿continúa manteniendo positivo uno de los criterios de SM y riesgo cardiovascular como aquel que se encuentra descompensado?

No está claro el valor de corte para la obesidad abdominal, considerando algunas definiciones valores muy inferiores a otras. Un individuo que luego de dieta y ejercicio logró que su cintura fuera inferior a 102 cm o una mujer que alcanzó un valor menor a 88 cm de cintura (para la definición de ATP III y ACCE), ¿deja de presentar este criterio de riesgo?

Se han descrito casos de personas con obesidad mórbida, generadora de dislipemia, hipertensión

arterial y glucemia en ayunas alterada, a los que sometidos a una cirugía bariátrica se les ha logrado descender entre 30 y 50 kg, normalizando las glucemias, disminuyendo marcadamente el perímetro de cintura, disminuyendo los valores de colesterol y de tensión arterial, y probablemente con mejorías de otros parámetros como la resistencia a la insulina medidos con el HOMA, descenso del valor de PAI-1 y aumento de la adiponectina. ¿Cómo debo considerar a este paciente?, todavía reúne criterios de SM con riesgo CV aumentado, pero es evidente que ha disminuido al riesgo en forma notable.

Según las definiciones, una vez que se ingresa al club del SM, aparentemente no hay retroceso, pero cuando normalizamos en forma aislada cada uno de los factores de riesgo con el tratamiento, el concepto científico se refiere a la disminución del riesgo CV, pero la definición del SM no lo contempla. No se diferencia la importancia de tener 3 ó 5 factores de riesgo, ni se evalúa la mejoría al corregir alguna de las alteraciones.

¿Será lo mismo descender la glucemia que corregir la HTA?. Según el UKPDS es más importante en los diabéticos el descenso de la tensión arterial que de la glucemia para reducir el riesgo de complicaciones CV⁴⁵, sin embargo tampoco lo contempla el SM.

Cuando se propuso el concepto de SM se consideró a la insulinorresistencia y/o la hiperinsulinemia como la etiología de esta entidad, cuando en realidad algunos pacientes pueden presentar una o ambas alteraciones, ¿cuál es la más importante?

Es frecuente que algunos autores se refieran a la insulinorresistencia como sinónimo de SM, cuando en realidad la insulinorresistencia o la hiperinsulinemia podrían estar ausentes dentro del síndrome.

Si bien el 50% de los adultos no diabéticos con diferentes índices de masa corporal y distinto rango de edad son insulinorresistentes o hiperinsulinémicos, se ha encontrado que el 25% son hiperinsulinémicos sin insulinorresistencia, y un 25% son insulinorresistentes sin hiperinsulinemia⁴⁶.

Si bien ambos conceptos incluyen pacientes con SM, cada uno de ellos determina una contribución diferente para la constitución del síndrome, e incluso pueden corresponder a diferentes grupos de pacientes.

Un paciente con un insulinoma (tumor productor de insulina), claramente constituirá un paciente con hiperinsulinemia, pero no tendrá mayor riesgo CV si no presenta insulinorresistencia.

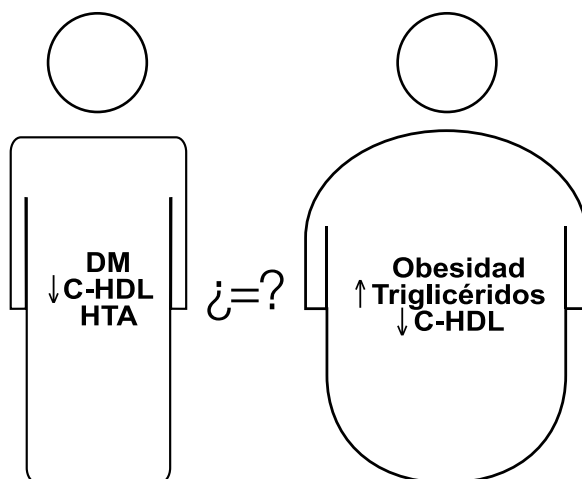
Uno de los aspectos a considerar es que se basa en algunos casos, la definición del cuadro, en la medición de la insulina tanto para evaluar la hiperinsulinemia o la presencia de insulinorresistencia (EGIR, OMS y ACCE), siendo que esta determinación está cargada de errores e inconsistencias, y los métodos utilizados varían considerablemente en los diferentes laboratorios⁴⁷. De todas formas, se requieren de estudios que comparen la insulinorresistencia medida con métodos sensibles y específicos, como el clamp euglucémico, para poder relacionar con los valores de insulinemia en ayunas y así poder considerar la importancia de este último valor en la predicción de riesgo cardiovascular.

Laws y Reaven demostraron que los niveles elevados de triglicéridos, y los valores bajos de colesterol LDL constituyen un fuerte indicador de resistencia a la insulina⁴⁸, pudiéndoselo expresar en forma de índice y este podría ser un dato de laboratorio menos complejo de determinar, y de fácil realización en diferentes centros asistenciales.

En un estudio sobre 260 pacientes con sobrepeso, se encontró que el 78% de los que presentaban SM tenían insulinoresistencia, pero sólo el 48% de los que tenían insulinoresistencia presentaban SM⁴⁹, de manera tal que según este trabajo, sólo la mitad de los casos de insulinoresistencia presentan el SM, debiendo replantear el concepto de causalidad de esta alteración en el SM.

Ante dos pacientes diferentes en sí mismos, pero que reúnen igual número de criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ¿el riesgo CV será el mismo?

Considerando un paciente con SM constituido por diabetes, HDL bajo e hipertensión arterial, y otro con obesidad, triglicéridos elevados y HDL bajo, probablemente el riesgo CV sea mayor en el primer caso, puesto que según algunos autores, la hiperglucemia en sí misma constituye un factor de riesgo mayor en comparación con los otros, y la hipertensión arterial podría ser también un factor de riesgo más importante que el C-HDL bajo.



En relación al tratamiento del SM, no existe un tratamiento diferente para el SM que el de cada uno de sus integrantes. En todos los casos se trata cada una de las complicaciones de igual forma, sea que se encuentren en forma aislada o asociadas a otros de los criterios que definen en SM. Se considera según varios autores que el tratamiento del SM es la dieta y el ejercicio, pero acaso ¿no es ése el tratamiento que se aplica para la diabetes o para la obesidad o la hipertensión o para la dislipemia?

Si se está jerarquizando a la insulinoresistencia y/o la hiperinsulinemia como factor común a estos factores de riesgo CV, también debieran incluirse a la adiponectina y la proteína C reactiva en las diferentes clasificaciones o al estado protrombótico con el aumento del PAI 1 o del fibrinógeno, me-

diciones que de incluirse, determinarían que fuera más sensible pero más compleja la posibilidad de la búsqueda de los factores de la clasificación.

¿Deben agregarse factores de riesgo para definir el SM? ¿Algunos de ellos no representan riesgo y debieran excluirse?

Si finalmente es una forma de facilitar el reconocimiento de los factores de riesgo en los individuos, podrían incluirse factores que tienen más importancia que algunos vinculados a la insulina, como podrían ser el colesterol LDL, los antecedentes personales de enfermedad coronaria, el tabaquismo, etc.

Un aspecto a considerar se relaciona con la medición de los factores de riesgo en un corte, sin dejar lugar a la evaluación de la progresión de los mismos. ¿No se ha considerado siempre el seguimiento como una situación clave en la atención de los pacientes?

La pregunta que cabe es si el SM es más que la suma de las partes. Cada uno de sus elementos ha sido estudiado en forma individual, demostrando su importancia como factor de riesgo, pero aún no hay acuerdo sobre cuáles deben constituirse dentro, y además parece que los diferentes grupos de estudio quisieran agregar un nuevo factor de riesgo al SM.

Si el SM no es más que la suma individual de los factores de riesgo reclutados, quizás podríamos estar frente a un conjunto abstracto⁵⁰ en donde la fuerza de las estadísticas de los diferentes trabajos científicos determinarían el horizonte preferido por cada científico para poder demostrar sus puntos propios de vista. Quizás la mayor importancia del concepto de SM resida en la facilidad de crear el pensamiento médico de riesgo CV en los pacientes, acorde a patologías que presenten los individuos, y facilite el aspecto docente.

Si bien es clara la importancia que presentan los diferentes factores de riesgo, son muchas las diferencias que se encuentran para lograr su unificación o la definición del grado de alteración que deben reflejar para poder definir con claridad el síndrome.

Sumatoria de conceptos a definir o aclarar relacionados con el SM⁵¹

- Los criterios son ambiguos e incompletos.
- Es incierto el valor de la insulinorresistencia como factor común.
- No es claro el criterio para incluir/excluir otros factores de riesgo CV.
- El riesgo CV es variable, y depende específicamente de los factores de riesgo presentes.
- El riesgo CV asociado con el SM, no parece ser mayor que la suma de las partes.
- El tratamiento del SM no es diferente que el tratamiento de cada uno de sus componentes.
- No es claro el valor médico del diagnóstico del SM.

Referencias bibliográficas

- ¹Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003; 108: 1541–1545.
- ²Alberti 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: 539–553.
- ³Third 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). Final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
- ⁴Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
- ⁵Santar N, Gaw A, Scherbakova O, 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: 414–419.
- ⁶Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9: 237-252.
- ⁷Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Clinical Practice Recommendations 2001, *Diabetes Care*; Vol 24, supplement 1, pg S1-S20.
- ⁸The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *The Lancet*, 1999; 354:617 – 21.
- ⁹Chou P. et al. Progresión to type 2 diabetes among high risk groups in Kin Chen, Kinmen: exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21-7: 1183-87, 1998.
- ¹⁰The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9541): 1096-1105.
- ¹¹Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19:217-31.
- ¹²The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25: 2165-2171.
- ¹³Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- ¹⁴Scheen AJ. Info-Congress. Prevention of type 2 Diabetes in obese patients: Results with Orlistat in the XENDOS Study. *Rev Med Liege* 2002; 57: 617-621.
- ¹⁵Diabetes Prevention Study (DPS) Research Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- ¹⁶Rodolfo Lahsen M., Claudio Liberman G., Prevención de Diabetes Mellitus Tipo 2, *Rev Chil Nutr* Vol. 30, N1, Abril 2003.
- ¹⁷López G., Liberman C., en Síndrome de Resistencia a la Insulina, Diabetes Mellitus, Segunda Edición, Editor: Manuel García de los Ríos, pg 87 – 100. Chile, 2003.
- ¹⁸Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*. 2000; 7: 325–331.
- ¹⁹Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WS, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–21.
- ²⁰Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland COronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001; 104: 3052–3056.
- ²¹Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106: 2767–2770.
- ²²Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma

- protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-2476.
- ²³Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S135-48.
- ²⁴Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1597-607.
- ²⁵Taverna M. Homeostatic Model Assessment (HOMA) Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, Vol X N° 1, 8 – 17, 2002.
- ²⁶Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD. Use and abuse of HOMA modeling Diabetes Care 27:1487-1495, 2004.
- ²⁷Reaven GM. Insulin resistance-how important is it to treat? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Suppl 2):S274-80.
- ²⁸Edelman S. Type II Diabetes Mellitus. *Advances in Internal Medicine* vol 43: Mosby Year Book 1998: 449-500.
- ²⁹Matsumoto K, Sakamaki H, Izumino K, Yano M, Ueki Y, Miyake S, et al. Increased insulin sensitivity and decreased insulin secretion in offspring of insulin-sensitive type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1219-23.
- ³⁰Reaven GM. Insulin resistance-how important is it to treat? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Suppl 2):S274-80.
- ³¹Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-20.
- ³²Steppan CM, Balley ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- ³³Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: role of adipose tissue. *Diabetes Care* 2001;24:1961-6.
- ³⁴Alexander C. M., Landsman P, Teutsch S, Haffner S, NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older *Diabetes* 52:1210-1214, 2003.
- ³⁵Haffner SM Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339:229-234.
- ³⁶Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- ³⁷Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- ³⁸Maiques Galán A. ¿Qué riesgo coronario presentan nuestros pacientes diabéticos? *Aten Primaria* 2002;29:205-12.
- ³⁹Gibbons LM, Sarwera DB, Creranda CE, Fabricatore AN, Kuehnela RH, Lipschutz PE, Previous weight loss experiences of bariatric surgery candidates: how much have patients dieted prior to surgery? *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2 (2006) 159-164.
- ⁴⁰Schoonjans K, Auwers J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355:1008-10.
- ⁴¹Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25-33.
- ⁴²Chu N. et al. Differential Effects of Metformin and Troglitazone on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25:542-549, 2002.
- ⁴³Meigs J.B. Definitions and mechanisms of the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*.13:103-110. 2006.
- ⁴⁴Ferreira R. Dudas e incertidumbres sobre el Síndrome Metabólico. www.intramed.net/actualidad 13/09/2005.
- ⁴⁵UK Prospective Diabetes Study Group- UKPDS 33; *Lancet* 1998; 352:837-853.
- ⁴⁶Ferranini E, et al. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med* 19: 724-729, 2002.
- ⁴⁷Robbins D.C et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 45: 242-256, 1996.
- ⁴⁸Laws A., Reaven G.M. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J. intern Med* 231: 25-30, 1992.
- ⁴⁹McLaughlin T. et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin-resistant. *Ann Intern Med* 139:802-809, 2003.
- ⁵⁰Vicario A. Síndrome X una entidad paradójicamente anónima. *Medicina* 65:154- 158 2005.
- ⁵¹Kahn R., Buse J., Ferranini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*, 28: 2289-2304, 2005.