

# Vigencia

## del síndrome metabólico

### Update on the Metabolic Syndrome

Luis F. Chacín Álvarez\*, Nina M. Chacín Sucre\*\*, Juan S. Chacín Coz\*\*\*.

• Médico Internista. Jefe del Servicio de Medicina 2 y Coordinador de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas. Profesor Asociado de Clínica y Terapéutica Médica. Escuela de Medicina J. M. Vargas. Universidad Central de Venezuela.

\*\* Médico Internista. Especialista 1. Hospital Vargas. Caracas. Venezuela.

\*\*\* Médico Cirujano.

Recibido: 06/11/2009

Aceptado: 12/11/2009

## Resumen Abstract

En las últimas décadas hemos presenciado el auge y desarrollo de una agrupación de factores de riesgo cardiovascular que se interrelacionan y determinan la principal causa de muerte en pacientes diabéticos (más del 50% de los casos), también responsables de gran morbilidad y discapacidad por el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (en corazón, cerebro y arterias periféricas).

Durante la segunda mitad del siglo XX observamos con asombro el incremento pandémico de la Diabetes mellitus (DM) y la Intolerancia Glucosada, producido por el aumento desproporcionado del sobrepeso y la obesidad en la población, cuyo denominador común es el sedentarismo y los malos hábitos de alimentación, característicos de la sociedad urbana contemporánea. En esta revisión queremos enfatizar que el conocimiento simplificado del síndrome metabólico, su detección en la población mundial y la aplicación de medidas preventivas en los grupos de riesgo, cambiando estilos de vida inadecuados así como el uso de tratamientos farmacológicos actuales y emergentes pueden tener efectos beneficiosos en individuos con disglucemia o diabetes para contener esta creciente progresión de enfermedad cardiovascular y disipar con éxito la sombra ominosa que representa esta pandemia sobre el presente y las futuras generaciones.

**Palabras Claves:** Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad central, Dislipidemia, Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular.

Recent decades have witnessed the rise and development a group of cardiovascular risk factors are interrelated and determine the cause of death in diabetics patients (over 50% of cases), also responsible for significant morbidity and disability by the development of atherosclerotic disease (in heart, brain and peripheral arteries). During the second half of the twentieth century look with awe upon the increase pandemic of diabetes mellitus (DM) and glucose intolerance, caused by the disproportionate increase in overweight and obesity in the population, whose common denominator is a sedentary lifestyle and bad habits of feeding characteristic of contemporary urban society. In this review we emphasize that the simplified knowledge of the metabolic syndrome and preventive measures in risk groups, changing lifestyles and appropriate use of current and emerging drug therapies can have beneficial effects in disglycemic or diabetic patients, contain this growing progression of cardiovascular disease and successfully dispel the ominous shadow that represents the pandemic on the present and future generations.

**Key Words:** Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. Central obesity. Dyslipidemia. Hypertension. Cardiovascular disease.

# Introducción

En la última década hemos presenciado el auge y desarrollo de una agrupación de factores de riesgo cardiovascular que se interrelacionan y determinan la principal causa de muerte en pacientes diabéticos (alrededor del 50% de los casos), también responsables de gran morbilidad y discapacidad por el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (en corazón, cerebro y arterias periféricas).

Durante la segunda mitad del siglo XX observamos con asombro el incremento pandémico de la Diabetes Mellitus (DM) y la intolerancia glucosada, producido por el aumento desproporcionado del sobrepeso y la obesidad en la población, cuyo denominador común es el sedentarismo y los malos hábitos de alimentación, característicos de la sociedad urbana contemporánea.

Aunado a sus bien conocidos “socios” los factores de riesgo, son auténticos “Jinetes del Apocalipsis Cardiovascular”, constituyen un “combo” patogénico responsable del primer lugar que tienen las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte y discapacidad en la mayoría de los países. Esta “pandilla” integrada especialmente por la DM, la dislipidemia aterogénica, la obesidad central y la hipertensión arterial, conspira contra la salud de la humanidad entera y se expande con mayor inclemencia en los países en vías de desarrollo de Asia, África y América Latina es el Síndrome Metabólico (SM), hoy por hoy una amenaza cierta para la humanidad.

Pero afortunadamente el progreso del conocimiento médico ha encontrado herramientas eficientes en prevención y control terapéutico que nos permiten afirmar con convicción que la pandemia de SM puede y debe ser detenida.

En este sentido revisamos los principales aspectos diagnósticos, terapéuticos, y evidencias científicas relacionadas con este síndrome, así como parte de las múltiples controversias que este tema tan interesante ha generado en la comunidad científica<sup>1,15,68</sup>.

## Antecedentes y Definición

Hace 250 años el médico y anatomista italiano Morgagni identificó la asociación entre obesidad visceral, hipertensión, aterosclerosis, altos niveles de ácido úrico y frecuentes episodios de obstrucción respiratoria durante el sueño.

La correlación entre DM, hipertensión arterial y obesidad, llamó la atención de los médicos durante todo el siglo pasado por su elevada frecuencia y mayor mortalidad.

El médico francés Vague fue el primero en identificar la “obesidad androide” como la condición que se asocia más a diabetes y enfermedad cardiovascular.

El gran clínico francés Lancereaux habló de dos tipos de diabetes, la que se presentaba en personas adelgazadas “diabete maigre” y la que caracterizaba a los obesos “diabete gras”<sup>2</sup>.

Himsworth en 1936, señaló que las personas diabéticas pueden clasificarse en “insulino-sensibles” o “insulino-insensibles”. Como precursor de la evaluación de la insulino-resistencia, este autor utilizó una prueba diagnóstica en la cual dando glucosa oral suministraba insulina intravenosa. Encontró que pacientes diabéticos delgados tenía sensibilidad a la insulina equivalente a la de individuos no diabéticos, mientras que pacientes con sobrepeso tenían franca insensibilidad a la insulina. Hizo análisis de los niveles de glicemia arteriovenosas durante estas evaluaciones y concluyó que la insulino-resistencia ocurría a nivel del músculo esquelético. En sus elegantes y pioneros estudios, Himsworth concluyó que “en los diabéticos insulino-sensibles la enfermedad se debe a insuficiencia de insulina, mientras que en pacientes diabéticos insulino-insensibles la enfermedad se produce, no por carencia de insulina, sino por la ausencia de un factor desconocido que determina la sensibilidad corporal a la acción insulínica”<sup>3</sup>.

Para 1988, Reaven esbozó un síndrome que recogía algunas de estas enfermedades y les dio un enfoque fisiopatológico común, lo denominó Síndrome X<sup>1</sup>, postulando como componentes del mismo los siguientes:

1. Intolerancia a la glucosa.
2. Hiper-insulinemia.
3. Aumento de triglicéridos.
4. Disminución de HDL colesterol.
5. Hipertensión arterial.

Destacaba desde entonces como mecanismo fisiopatológico integrador la resistencia a la acción de la insulina.

El concepto de SM ha evolucionado hasta nuestros días, recibiendo diversas denominaciones (síndrome pluri-metabólico, síndrome de insulino-resistencia, síndrome X, entre otros) que incluyen variaciones en cuanto a los componentes que le definen, siendo parecidas muchas de estas descripciones.

La Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>, con el fin de unificar criterios, propuso en 1998 una definición que incluye lo siguiente:

- Diabetes (Glicemia mayor a 125 mgdl. En más de una oportunidad), Glicemia alterada en ayunas (Glicemia de 110 a 125 mgdl) o Intolerancia Glucosada (Glicemia post ingesta de 75 gr de glucosa entre 140 y 200 mgdl, a la segunda hora), si la glicemia a la segunda hora es mayor de 200 mgdl es otro criterio diagnóstico para DM. Además de diabetes establece y/o resistencia a la insulina (medida por procedimientos especiales “clamp”).
- Además, 2 o más de los siguientes criterios:

- Tensión arterial elevada (igual o mayor a 140/90 mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados (igual o mayor a 150 mg d/L)
- HDL bajo (35 mg d/L) en hombres, (menor de 40 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>.
- Micro-albuminuria (excreción mayor a 20 microg/min o relación albúmina: creatinina igual o mayor a 30 mg/g).

También es de destacar la existencia de otros marcadores que han sido relacionados con las alteraciones derivadas de la resistencia a la insulina, tales como ácido úrico, Proteína C Reactiva, adipocitoquinas y fibrinógeno; y otras patologías como ovarios poliquísticos, disfunción endotelial, entre otras.

En Mayo del 2001, se reunió en Estados Unidos el Panel de expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education Program Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults; Adult Treatment panel III), conocido como ATP III, el cual propuso un listado de criterios definitorios del síndrome metabólico, los cuales se muestran en la tabla anexa, es de destacar que el ATP III no incluye entre sus parámetros diagnósticos la determinación de los valores de insulina plasmática ni la complicada medición de la resistencia a la insulina, de allí que resulte una clasificación de mas fácil implementación por parte del clínico, por lo que 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).

### Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el ATP III

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
Triglicéridos altos	Igual o mayor 150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	Igual o mayor 130/85 mmHg
Glicemia en ayunas	Igual o mayor 100 mg/dL

Se hace el diagnóstico de SM cuando están presentes 3 o más de los factores de riesgo descritos<sup>11</sup>.

En Abril del 2005, en el Primer Congreso Mundial de SM, reunido en Berlín, Alemania, se propuso formalmente por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), nuevos criterios para el diagnóstico de este síndrome:

Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por la IDF (2005)<sup>72</sup>:

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 90 cms en hombres y > 80 cms en mujeres (Asia y Latinoamérica)
Triglicéridos altos	Igual o mayor 150 mg/dL o en tratamiento
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento
Hipertensión arterial	Igual o mayor 130/85 mmHg o en tratamiento
Glicemia en ayunas	Igual o mayor 100mg/dL o en tratamiento

El diagnóstico se establece con el parámetro de cintura abdominal positivo más 2 factores de acuerdo a criterios ya mencionados.

La definición de la IDF tomando en cuenta la necesidad de una definición universalmente aceptada estableció estos criterios tomando la obesidad central como un requerimiento indispensable para el diagnóstico, habida cuenta que este tipo de obesidad es común para cada uno de los componentes del síndrome.

Para el año 2003, la American Diabetes Association propuso la disminución del nivel diagnóstico de Glicemia Alterada en Ayunas de 110 mg/dL a 100 mg/dL y acuñó nuevamente el término Pre-diabetes para las personas con Glicemia Alterada en Ayunas (igual o > 100 mg/dL)<sup>73</sup>.

Desde su presentación esta definición del SM (IDF) ha tenido buena aceptación a nivel mundial, haciendo énfasis en la obesidad central definida por la medición de circunferencia abdominal de acuerdo con valores establecidos por regiones del mundo, así los países latinoamericanos y asiáticos tienen un punto de corte de estas medidas diferentes a los norteamericanos o europeos. Para Sir KGM Alberti, Presidente de la IDF para ese entonces, con esta sencilla definición se facilita el diagnóstico de SM y así tenemos un "mayor potencial de detener la bomba de tiempo cardiovascular".

En Septiembre de 2005 la American Heart Association (AHA) y la National Lung, and Blood Institute (NHLBI), fijan su opinión con respecto a la definición del SM, a este respecto afirman que el SM es una constelación de factores de riesgo de posible origen metabólico y que predisponen a mayor enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Consideran que debe mantenerse la definición del SM como lo estableció el NCEP (ATP III), con ligeras modificaciones puntuales<sup>74</sup>.

Entonces, a pesar de las diferencias y controversias de la literatura médica, podemos entender al SM como: un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobre-alimentación y la ausencia de actividad física; en donde, el exceso de grasa corporal (abdominal) y la inactividad favorecen el establecimiento

de la insulino-resistencia, y a un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico crónico de baja intensidad, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular y estando algunos individuos predispuestos genéticamente a padecerla<sup>8,22,23,25,26</sup>.

El interés por este síndrome surge de su gran frecuencia, de su asociación a la disminución de la esperanza de vida, específicamente, al incremento en: la mortalidad cardiovascular, ataques cardíacos, enfermedad cerebrovascular y el riesgo de diabetes.

El incremento insidioso de la obesidad, insulino-resistencia (IR) y dislipidemia (elementos del SM) es el responsable de la actual epidemia mundial de diabetes tipo 2<sup>7,9,10</sup>.

### Epidemiología

Podríamos decir que el primer estudioso de la epidemiología de la Diabetes fue el sabio Maimónides (1135 a 1204 AC), quien escribió "En Egipto he visto en 10 años mas de 20 personas con Diabetes" y "la Diabetes se ve muy poco en la fría Europa, pero es frecuentemente encontrada en la cálida Africa". Vislumbrando con muchos siglos de anticipación a la tendencia actual de mayor crecimiento de la DM en países del llamado tercer mundo.

Utilizando los criterios de la OMS, la prevalencia del Síndrome Metabólico varía del 1,6% al 60% según la población en estudio<sup>12</sup>.

Se ha estimado en EE.UU. una prevalencia del 22%, variando entre el 6,7% (en las edades de 20 a 43,5 años) a 43,5% (en los mayores de 60 años), no encontrándose diferencia significativa entre géneros (23,4% en mujeres y 24% en hombres)<sup>13</sup>. También se ha detectado una mayor prevalencia entre personas con antecedentes familiares de diabetes (50%) siendo de un 80% en personas diabéticas y de un 40% en personas con intolerancia glucosada<sup>14</sup>.

Para este año en la Cuarta Edición (Octubre 2009) del Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima que existen 285 millones de personas diabéticas en el mundo, siendo la gran proporción de DM tipo 2. Representando el 6,6% de la población mundial en el grupo de mayores de 20 hasta 79 años. Para el año 2030 este número de personas diabéticas se convertirá en 438 millones es decir un 7,8% de la población adulta.

La DM es actualmente la cuarta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados, en Venezuela es la quinta causa de muerte.

Se calcula 344 millones (7,9%) de personas con intolerancia glucosada. (IG) en el grupo de 20 a 79 años, y para el 2030 se proyecta a 472 millones (8,4%) de la población adulta del mundo.

Aunque la progresión de IG a DM no es inevitable, se espera que al menos 70% de los casos de IG evolucionen a DM tipo 2.

En 1993, realizamos una encuesta epidemiológica en el Parque del Este de Caracas, en 690 personas, en los cuales había 162 casos conocidos de DM y en 17 casos se realizó el diagnóstico de DM por primera vez. Encontramos hipertensión arterial (valores iguales o superiores a 140/90 mmHg) en las personas no diabéticas, en relación con hipertensión sistólica un predominio de varones con 31,4% y de 17,5% en el sexo femenino. Este predominio del sexo masculino también se puso de manifiesto con hipertensión diastólica en 33,6% de los varones por 21,5% en el sexo femenino. Las cifras de presión arterial en el grupo diabético fueron notoriamente mayores especialmente para la presión sistólica, siendo en el sexo femenino de 51,1% y los varones 47,2 de hipertensión. Se encontró hipertensión diastólica en mujeres diabéticas en 33,7% y varones en 39,1% de los casos.

Se encontró en los casos de DM un 59,8% de sobrepeso y obesidad. En 39,6% había antecedentes de hipercolesterolemia y en 29,6% manifestaron diagnóstico previo de hipertrigliceridemia<sup>15</sup>.

En tres poblaciones del Edo. Mérida, investigando la frecuencia de marcadores del SM en la población mayor de 20 años, de 304 personas evaluadas, se encontró: Obesidad 30,6%, sobrepeso 45,1%, Índice Cintura Cadera anormal en 66,8%, hipertensión sistólica 33,9%, hipertensión diastólica 31,3 %, hipertrigliceridemia 32,2%, colesterol mayor de 180 mg/dL 59% y HDL Colesterol subnormal en 58,5%. Glicemia alterada en ayunas en 23,3%<sup>16</sup>.

En comunidades de la etnia Warao, en el Edo. Delta Amacuro, en un grupo de 80 individuos se encontró 56% de sobrepeso y obesidad, obesidad central (ICC < 0,85) en 97% de las mujeres y en 40% de los hombres (ICC < 0,90). Hipertensión arterial en el 25% y tabaquismo activo en 74%, evidenciando como aún en las zonas más apartadas del país y en comunidades más vulnerables como nuestras etnias indígenas están siendo afectadas por un estilo de vida menos saludable<sup>78</sup>.

En la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas analizando los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos que solicitaron control por consulta externa y se les realizó inscripción así como una encuesta de evaluación, entre el 1° de Enero al 31 de Diciembre del año 2004, encontramos lo siguiente:

Se inscribieron 420 pacientes diabéticos. 237 (56,4%) del sexo femenino y 183 (43,6%) masculinos. Con DM 2: 385 casos (91,6%), con DM 1: 21 casos (5%). En 3,4% no se precisó tipo de DM. En 302 pacientes se midió hemoglobina glicosilada A1c, con un valor promedio de 9,1%. De estos casos cumplían el criterio de la American Diabetes Association (ADA) de A1c < 7%, solamente 103 casos (34%).

Con respecto al hábito tabáquico, 62 pacientes (14,7%) son fumadores activos, 183 casos (43,5%) Ex-fumadores y 175 casos (41,6%) que manifiestan no haber fumado nunca.

En relación al peso corporal encontramos que 252 pacientes (64,1%) tenían sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC igual o >30 kg/m<sup>2</sup>). Con sobrepeso 142 casos (36,1%) y con obesidad 11° casos (27,9%). La obesidad central determinada por la relación cintura/cadera, en el sexo femenino (>0,85) de acuerdo al criterio de la OMS, estuvo presente en 198 casos (92,9%) de las pacientes y en 139 casos (80,8%) de acuerdo al criterio OMS (>0,90) en el sexo masculino.

Las cifras tensionales, tomadas a 381 pacientes el día de la inscripción en la UDHV y clasificadas de acuerdo a los criterios del 7° Reporte sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial del año 2003<sup>76</sup>, fueron las siguientes:

Normotensos (< 120/80 mmHg): 128 casos (33,6%).

Pre-Hipertensión (120-139 mmHg de presión sistólica, o 80 – 89 mmHg de presión diastólica) en 105 casos (27,5%).

Hipertensión Estadio 1 (140-159 mmHg de presión sistólica, o 90-99 mmHg de presión diastólica) en 64 casos (16,8%).

Hipertensión Estadio 2 (igual o > 160 mmHg de presión sistólica o igual o mayor a 100 mmHg) en 84 casos (22,04%).

En este estudio no pudimos obtener suficientes estudios de lípidos para informar al respecto, pero esta información presentada nos permite dar una visión de los factores de riesgo cardiometabólicos presentes en los casos que consultan en nuestra institución médica. Es de hacer notar que 47 pacientes (11,2%) tenían diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica crónica, antecedente de infarto miocárdico y electrocardiograma compatible con este diagnóstico, 18 pacientes (4,3%) con diagnósticos previos de accidente cerebro vascular y en 10 pacientes (2,4%) amputaciones.

### Fisiología

El receptor de la insulina es una proteína tetramérica formada por dos cadenas Alfa y dos cadenas Beta. Las cadenas Alfa son extracelulares y contienen el sitio de unión a la hormona. Al unirse la insulina, estimula la actividad tirosina quinasa de las cadenas Beta, que se autofosforila en tres sitios de residuos tirosina, que abren el centro activo de la enzima y permite fosforilar residuos tirosina de otras proteínas diana. Esta activación produce una cascada intracelular que a través de reacciones de fosforilación y desfosforilación de intermediarios producen los conocidos efectos de la insulina, al actuar sobre la translocación de los transportadores de glucosa, modificación de factores de transcripción, regulación en vías metabólicas específicas, biosíntesis de enzimas y proteínas, entre otras.

La primera proteína en ser fosforilada, es el sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1). En este momento, la proteína Grb2, a través de su dominio SH2, se une a la tirosi-

na fosforilada del IRS-1. A este complejo proteico se une Sos, que provoca la liberación de GDP y la unión de GTP a Ras. Ras puede activar una cascada de proteínas quinasas que comienza con Raf-1, que a su vez fosforila a MEK, y esta última a MAPK. MAPK se traslada al núcleo y fosforila factores de transcripción nucleares, como Elk1, que estimulan la transcripción y traducción de genes.

Otra proteína que se puede asociar con IRS-1, a través del dominio SH2, es la IP-3K. Esta quinasa convierte el IP2 en IP3, lípido de membrana que activa indirectamente a la PKB. Cuando ésta última está unida a IP3, fosforila residuos serina o treonina de proteínas diana, como la glucógeno sintasa quinasa 3. La IP-3K también activa la fosfolipasa C para formar diacilglicerol e IP3, y también a los transportadores de glucosa 4 (GLUT4)<sup>17,21</sup>.

### Fisiopatología

Se han descrito tres clases de alteraciones fisiopatológicas que producen resistencia a la insulina. El primer nivel se denomina pre-receptor, e involucra alteraciones en la síntesis, secreción y transporte de la hormona hasta los tejidos diana como hígado, músculo y tejido adiposo. La disminución en la síntesis de hormona biológicamente activa, de su afinidad por el receptor o la presencia de anticuerpos que impidan su actividad son alteraciones que condicionan disminución de la captación de glucosa por las células. El segundo nivel, comprende trastornos en el receptor de insulina, y puede deberse a su síntesis o ensamblaje anormal, así como disminución de su producción, que impida la acción de la insulina sobre el tejido. Finalmente, el nivel post-receptor, es el más estudiado y el que presenta mayor susceptibilidad para su intervención terapéutica, que se localiza luego de la activación del receptor, e incluye mecanismos que interfieren sobre la cascada intracelular de la insulina, sobre vías metabólicas específicas o sobre la translocación de los GLUT4 del citosol a la membrana celular, entre otros.

La disminución de la actividad de la hormona por resistencia a cualquiera de los niveles previamente expuestos, produce un aumento en su secreción por parte de las células Beta de los islotes de Langerhans pancreáticos, que condiciona un estado de hiperinsulinemia en los pacientes con este síndrome. Esto funciona como un mecanismo compensatorio que mantiene los niveles de glicemia plasmática dentro de los niveles normales, pero que con el tiempo puede llevar a producir alteraciones patológicas como dislipidemia, hipertensión arterial, procesos aterogénicos, entre otros, o llevar a la Diabetes Mellitus tipo 2.

Entre los mecanismos fisiopatológicos post-receptor, encontramos:

### Efecto Glucotóxico

El aumento de la glicemia estimula la síntesis de glucosamina 6-fosfato (hexosamina) a partir de glucosa, reacción catalizada por la enzima glutamina: fructosa 1,6-di-

fosfato amidotransferasa, que en condiciones fisiológicas representa una pequeña proporción de su metabolismo celular y es utilizada en la producción de glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos. Cuando la actividad de esta ruta metabólica está aumentada, se incrementa la concentración tisular de un metabolito de la hexosamina, el UDP-GlcNAc, que puede producir glicosilación de las proteínas en serina y treonina, y por ende, competir con la fosforilación de estos residuos. Varios factores de transcripción nuclear, de los cuales Sp1 es el mejor caracterizado, son blancos de esta glicosilación, por lo que resulta en la inhibición de varios pasos en la cascada de señalización de la insulina. Además se ha descrito otro rol patogénico al impedir la secreción de insulina por las células beta del islote de Langerhans.

### **Efecto Lipotóxico**

En el adipocito, la lipólisis de los triglicéridos intracelulares conlleva a la formación de glicerol y ácidos grasos libres (AGL). Estos últimos son liberados a la circulación donde son transportados unidos a la albúmina hacia el hígado, donde sirven de sustrato para la síntesis de triglicéridos y hacia el músculo donde son oxidados para producir energía.

El aumento de los niveles plasmáticos de AGL puede disminuir la utilización de glucosa por parte de las células, denominado efecto lipotóxico, mediante el ciclo glucosa-ácidos grasos o de Randle, en el músculo esquelético. Existe una regulación estrecha de los procesos enzimáticos de la lipólisis y la glicólisis mediada por los niveles intracelulares de acetil coenzima A (CoA), que es utilizada por la mitocondria en el ciclo de Krebs para generar sustratos para la fosforilación oxidativa. Un aumento en el metabolismo de los lípidos produce elevación de las concentraciones de acetil CoA que inhibe alostéricamente a la piruvato deshidrogenasa, complejo enzimático que cataliza la conversión de piruvato a acetil CoA. Además, el acetil CoA es metabolizado hacia citrato en el ciclo de Krebs. El citrato por sí mismo, es un importante inhibidor de la fosfofructoquinasa 1 con acumulación de fructosa 6-fosfato y glucosa 6-fosfato que disminuyen los pasos iniciales de la glicólisis y por lo tanto, de su captación tisular.

El efecto hepático de la hiperinsulinemia, involucra la disminución de la extracción hepática de insulina y su efecto sobre el hepatocito. Puede producir hiperglicemia al aumentar la neoglucogénesis y la glucogenólisis.

Finalmente, los AGL pueden influenciar la síntesis de insulina. Exposición a largo plazo de AGL a las células beta, deteriora la respuesta secretora de insulina ante elevaciones de la glicemia<sup>5</sup>.

### **Obesidad Visceral y Dislipidemia**

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se produce por una acumulación excesiva de grasa suficiente para crear problemas de salud. El diagnóstico de obesi-

dad se establece mediante el Índice de Masa Corporal (IMC) que se calcula por la fórmula  $\text{Peso (en Kg) / Talla (en metros) al cuadrado}$ . Las personas con IMC entre 25 y 29,9 se consideran con sobrepeso y aquellos con 30 o más se consideran obesos.

La obesidad visceral u abdominal puede establecerse con una simple medida, en hombres mayores de 102 cms de circunferencia abdominal y en mujeres más de 88 cms, establecen este diagnóstico que tiene importantes implicaciones fisiopatológicas y clínicas.

Existen diferencias regionales en la actividad lipolítica del tejido adiposo y la movilización de los AGL dentro del mismo. Los depósitos de grasa visceral tienen una tasa de lipólisis mucho mayor que la del tejido subcutáneo. Los mecanismos que median estas diferencias residen en los niveles de las hormonas reguladoras de la lipólisis. La acción lipolítica de las catecolaminas está disminuida en la grasa subcutánea, pero aumentada en el tejido adiposo visceral; a su vez, los efectos antilipolíticos de la insulina y de las prostaglandinas son menos pronunciados en el tejido visceral o peritoneal que en el subcutáneo. En los individuos obesos, el tejido adiposo produce mayor liberación de AGL en comparación a las personas con IMC normal.

Estudios *in vitro* sugieren que los adipocitos viscerales poseen más receptores Beta-adrenérgicos por lo que sufren más lipólisis, al tener una actividad de la lipasa sensible a hormonas aumentada; mientras que la insulina tiene un efecto antilipolítico mayor en aquellos adipocitos subcutáneos de mayor tamaño que poseen más cantidad de receptores Alfa-2 adrenérgicos<sup>30,31,32</sup>.

Por ende, los mecanismos inhibitorios enzimáticos de la lipólisis en los adipocitos de los pacientes con obesidad abdominal son deficientes, incrementando más aún la liberación de AGL al torrente sanguíneo. Inclusive, la capacidad de re-esterificar los AGL se encuentra disminuida en las condiciones que cursan con resistencia a la insulina<sup>33,34</sup>.

Debido a esto, la obesidad visceral, troncular, abdominal o androide, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la resistencia a la insulina, ya que esta actividad lipolítica aumentada en el tejido intraperitoneal, libera gran cantidad de AGL directamente a la circulación portal.

Este flujo de AGL aumentado, estimula la síntesis hepática y liberación a la circulación de VLDL, rica en triglicéridos. Debido a la resistencia periférica a la insulina, existe una actividad reducida de la lipasa lipoproteica presente en el endotelio del músculo esquelético y los adipocitos, lo que reduce el metabolismo periférico de esta apolipoproteína así como también de los quilomicrones. Junto con la hipertrigliceridemia, la disminución de la HDL colesterol y el aumento en las partículas pequeñas y densas de LDL, se debe principalmente a la

acción de la enzima colesterol éster transferasa (CETP). En el plasma, se estimula la transferencia de triglicéridos de la VLDL a la HDL, en presencia de CETP. La HDL rica en triglicéridos resultante, se convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática (y posiblemente la lipasa lipoproteica) y los triglicéridos son hidrolizados. De una manera parecida, la interacción entre la VLDL y la LDL mediada por la CETP promueve el intercambio de triglicéridos de la VLDL por ésteres de colesterol de la LDL. La hidrólisis de los triglicéridos de la LDL genera partículas pequeñas y densas de LDL.

Aunado a esto, la expresión del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-Alfa) se encuentra aumentada en el tejido adiposo abdominal y aun más en el de individuos obesos. El grado de expresión del TNF-Alfa se encuentra directamente relacionado con la severidad de la obesidad y los niveles plasmáticos de insulina; los niveles de TNF-Alfa disminuyen con la pérdida de peso y la mejora de la sensibilidad insulínica. Es posible que el efecto del TNF-Alfa sea por efecto paracrino. Esta citoquina disminuye la capacidad de autofosforilación de la cadena Beta del receptor de insulina e incrementa la fosforilación de residuos de serina en el IRS-1 e IRS-2, que disminuyen la actividad tirosina quinasa del receptor. De la misma manera, disminuye la capacidad de las moléculas IRS de actuar como sustratos para el receptor y para continuar la cascada de activación de vías como IP3-K y del transporte de glucosa. También se ha demostrado su rol en la estimulación de la secreción de leptina por parte de los adipocitos. Los adipocitos han dejado de ser simples células capaces solamente de almacenar energía y pasan a jugar un papel de primera importancia en la integración endocrina, metabólica e inflamatoria, a través de la secreción de proteínas bioactivas que integran al torrente circulatorio y se conocen como adipocitoquinas. En este grupo, además de la leptina, se incluye el TNF-Alfa, inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1), adiposina, resistina, interleuquina 6 (IL-6) y adiponectina. Las adipocitoquinas que favorecen la resistencia insulínica son el TNF-Alfa y la resistina que presentan acción autocrina y paracrina. Con acción endocrina encontramos la leptina e IL 6. Es interesante que la adiponectina sensibiliza los tejidos muscular y hepático a la acción de la insulina<sup>40</sup>.

### Hipertensión Arterial

La asociación de hipertensión y resistencia a la insulina se debe principalmente a los efectos de la hiperinsulinemia compensatoria, las evidencias fisiopatológicas son las siguientes:

- Aumenta la reabsorción de sodio y de agua en el túbulo proximal renal que a su vez eleva la volemia y por ende, la precarga.
- Aumenta la resistencia vascular periférica al incrementar la actividad vasoconstrictora del sistema nervioso simpático con elevación de la concentración de catecolaminas plasmáticas, estimula la activación del

sistema renina angiotensina aldosterona con un incremento de su respuesta presora y disminuye la producción de prostaglandinas vasodilatadores como la PGI2 y PGE2 al inhibir el efecto estimulador de los agonistas adrenérgicos en su síntesis.

- También aumenta la contractilidad celular, incluyendo el músculo liso arteriolar, al disminuir la actividad de las bombas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>+</sup> ATPasa, que trae como consecuencia un aumento de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio.
- Tiene un efecto mitogénico mediado por señales derivadas de MAPK que a través de factores de crecimiento como el IGF-1 e IGF-2, promueven la proliferación e hipertrofia de las fibras musculares lisas del vaso y su migración de la túnica muscular a la túnica íntima, que disminuye el radio de la luz vascular y sus propiedades elásticas<sup>28</sup>.

Se ha demostrado resistencia a la insulina en individuos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, proponiéndose la insulinoresistencia como determinante del índice de masa del ventrículo izquierdo<sup>27,29</sup>.

### Insulinorresistencia y alteración en la tolerancia a la glucosa

La respuesta inicial por parte de la célula beta pancreática a la hiperglicemia sostenida, consiste en la producción de mayores niveles de insulina, tendientes a compensar los niveles de glucosa plasmáticos. Esta respuesta no puede ser mantenida eficientemente a lo largo del tiempo por parte de las referidas células, por lo que declina progresivamente con los años la secreción de insulina por parte del páncreas, empeorando la condición metabólica del individuo, apareciendo entonces hiperglicemia posprandial, intolerancia a la glucosa y finalmente diabetes<sup>10</sup>.

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

- En el cromosoma 3q27 se ha encontrado el locus de susceptibilidad para DM 2 y Síndrome Metabólico; en este locus, se encuentra el gen para adiponectina, hormona derivada de adipocitos que parece proteger de la insulinorresistencia. Cambios silentes en este gen conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina.
- El incremento de los problemas cardiovasculares en DM 2 y pacientes con Síndrome Metabólico se puede explicar por la elevación, en el tejido adiposo, de los reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias: amiloide sérico A3, glicoproteína ácida Alfa 1 y PAI - 1.
- La secreción, por los adipocitos, de productos biológicos como: adiponectina, leptina, TNF - alfa y ácidos grasos libres, modula el peso corporal, la secreción y acción de la insulina. El aumento de la secreción de

adipocitos, puede contribuir al desarrollo de insulino-resistencia.

- Además, adipocitos omentales y viscerales producen PAI -1 que contribuye a disminuir la fibrinólisis aumentando el riesgo de aterotrombosis.

La resistencia a la insulina condiciona a una menor actividad de la enzima lipasa lipoproteica, con la consecuente disminución en la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de los niveles de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad<sup>33</sup>.

El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM estaría dado en parte por la dislipidemia característica del mismo: disminución del HDL colesterol y aumento de los niveles de LDL colesterol.

Las LDL pequeñas y densas tienen un menor contenido de fosfolípidos y colesterol no esterificado en su superficie, favoreciéndose la adhesión a proteoglicanos arteriales; además presentan mayor facilidad para el transporte subendotelial y mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica<sup>34</sup>.

### **Síndrome metabólico y diabetes tipo 2**

El Síndrome Metabólico aumenta el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes<sup>35</sup>. Los diabéticos con SM tienen mayor prevalencia de neuropatía y microalbuminuria. Aunque el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares es la hiperglicemia crónica, este riesgo se modifica por alguno de los componentes del Síndrome Metabólico<sup>10</sup>.

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

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

Existe una estrecha relación entre: resistencia a la insulina y disfunción endotelial la cual, desempeña un papel crucial en el establecimiento de las complicaciones crónicas de la diabetes. Existen evidencias de que la falla en la vasodilatación endotelial está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y sobretodo en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del SM durante su adultez<sup>37</sup>. La elevación crónica de niveles de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos con SM puede ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares que se observa en esta población<sup>38</sup>.

### **Síndrome Metabólico y Enfermedad Coronaria**

La obesidad y el sobrepeso, especialmente en presencia del incremento de la grasa abdominal, han sido reconocidos como responsables del riesgo cardiovascular y del aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>30</sup>.

Hoy en día, la insulinoresistencia (IR) y la hiperinsulinemia son consideradas como factores de riesgo coronario, se ha propuesto que la elevación de los niveles de leptina y TNF plasmático producidos por los adipocitos están asociados al desarrollo de riesgo cardiovascular<sup>39,40</sup>. Complementariamente la hiperinsulinemia, hiperapoproteinemia B y aumento de LDL pequeñas y densas, presentes en pacientes con obesidad mórbida, están asociadas con un incremento de 20 veces en el riesgo de enfermedad arterial coronaria.

Nuevas investigaciones asocian a la IR con el aumento de riesgo de enfermedad coronaria sintomática y asintomática. En pacientes asintomáticos los altos niveles de calcio en arterias coronarias, estudios tomográficos, computarizados y con electrones demuestran el aumento del riesgo<sup>41</sup>. La IR es considerada como principal factor determinante del incremento de riesgo de EC en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, entre los factores responsables se encuentran: la elevación del colesterol total, de las apolipoproteínas A y B y de la tensión arterial sistólica<sup>42</sup>; también en ancianos diabéticos se ha reportado que la IR representa el principal factor predictor de EC<sup>43</sup>.

Otras evidencias 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 y considerada el “patrón de oro” es 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 la normoglicemia 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, pero desafortunadamente su aplicación práctica es complicada.

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

La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o

2 horas 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 recientes es la evaluación mediante un Modelo Homeostático (HOMA) derivado de las concentraciones de glicemia e insulinemia en ayunas y desarrollado por Mathews y otros<sup>49</sup>. Permite evaluar función de célula Beta y resistencia insulínica. Utilizada desde 1985, tiene la ventaja de requerir sólo una muestra de sangre para la determinación de glucosa e insulina.

La fórmula HOMA-IR = (Insulina Plasmática en ayunas X Glicemia Plasmática en ayunas) / 22,5.

También puede estimarse el porcentaje de función de célula Beta (%B) mediante la fórmula:

HOMA-%B = (20 X Insulina Plasmática en ayunas) / (Glicemia Plasmática en ayunas - 3,5).

Para ambas fórmulas la insulina plasmática en ayunas debe expresarse en mU/L y glicemia plasmática en ayunas en mmol/L<sup>70</sup>.

Sin embargo, en nuestro criterio estos parámetros tienen utilidad en la investigación clínica o terapéutica pero no son necesarios para la atención médica del paciente individual que requiere especialmente aquellos exámenes de laboratorio que precisan los elementos del síndrome metabólico y de las posibles complicaciones crónicas.

### Consideraciones Terapéuticas

El tratamiento específico para el SM incluye un amplio abanico de opciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, las cuales en líneas generales se orientan a eliminar las posibles causas subyacentes (obesidad, sedentarismo, hipertensión entre otros) y al tratamiento eficiente de los diversos elementos del síndrome.

Los beneficios de la disminución de la tensión arterial, disminución de los lípidos y control de la glicemia sobre la morbi-mortalidad han sido demostrados en ensayos clínicos controlados a largo plazo, por lo que se recomienda el tratamiento de cada una de las comorbilidades del SM mediante regímenes de terapia combinada<sup>51</sup>.

La actividad física regular conlleva a un aumento del HDL, disminución de VLDL y LDL, disminución de la tensión arterial y de la resistencia a la insulina, todo ello con resultados favorables en la salud cardiovascular del individuo.

Hay coincidencia universal que la mejor forma de enfrentar el SM es con medidas de tipo preventivo. El cambio del estilo de vida es la clave para lograr la disminución del SM, la DM, y los demás componentes de los factores de riesgo cardiovascular.

El estudio "Programa de Prevención en Diabetes" (DPP), fue una evaluación clínica realizada en los Estados Unidos. Comparando tres intervenciones; una modificación

intensiva del estilo de vida, recomendaciones convencionales del estilo de vida más metformina y un grupo placebo. Realizado en personas con intolerancia glucosada. La intervención intensiva redujo el riesgo de DM tipo 2 en un 58%, al compararlo con el grupo placebo. Muy superior a la del grupo con metformina que redujo el riesgo en un 31%<sup>69</sup>.

Obviamente todos los pacientes con SM deben recibir un tratamiento integral que considere adecuadamente cada una de sus componentes, establezca metas y prioridades para utilizar un plan de educación terapéutica y prescribir los medicamentos que permitan su control en forma eficiente y sostenida.

### A - Tratamiento de la dislipidemia

Se han propuesto varias metas del tratamiento hipolipemiante en el SM las cuales se encuentran expresadas en la tabla anexa<sup>53</sup>. Considerando a la dislipidemia como una condición de riesgo intermedio de Enfermedad Cardiovascular (riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular del 10 al 20% proyectado a 10 años):

#### Valores deseables del perfil lipídico para los pacientes con SM

Componente del perfil lipídico	Valor deseable (mg/dL)
Colesterol LDL	< 100
Colesterol HDL	> 50
Colesterol no HDL	< 160
Triglicéridos	< 150

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 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
<b>Inhibidores HMG - CoA reductasa (Estatinas)</b>	
Atorvastatina	10 - 80 mg
Pravastatina	10 - 40 mg
Simvastatina	10 - 80 mg
Rosuvastatina	10 - 40 mg
Lovastatina	10 - 80 mg
<b>Fibratos</b>	
Gemfibrozil	600 a 1200 mg
Fenofibrato	200 mg
Bezafibrato	200 - 400 mg
Ciprofibrato	100 mg
<b>Derivados del ácido nicotínico</b>	
Acido Nicotínico	1 - 2 g
<b>Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol</b>	
Ezetimiba	10 mg

## B - Control de la glicemia

Los esquemas de tratamiento en la DM tipo2 incluyen dieta y ejercicios, monoterapia con antidiabéticos orales, combinaciones de tratamiento oral y finalmente, tratamiento combinado con insulina. La insulino terapia debe ser utilizada en forma temprana si no se logran cumplir en forma adecuada las metas de control metabólico individualizadas para cada paciente en particular. Ni muy temprano, cuando las glicemias en ayunas y la A1c alcanzan los niveles adecuados con tratamiento oral, ni muy tarde cuando se establezcan las complicaciones crónicas.

La metformina se recomienda como fármaco de primera elección en monoterapia para diabéticos independientemente del IMC<sup>56,57,58</sup>, ha sido ampliamente utilizada como agente antidiabético que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos favorables adicionales sobre el perfil lipídico al reducir también los niveles de colesterol y triglicéridos, así como también reducción del peso corporal.

Las sulfonilureas siguen siendo tratamiento de primera elección especialmente para combinar en aquellos casos muy sintomáticos, adelgazados, y como combinación de metformina. Se prefiere el uso de las SU de segunda generación. Así como de Glimpirida, con potente efecto secretagogo y actividad periférica.

Dentro de las nuevas clases de drogas antidiabéticas orales se encuentran las glitazonas o tiazolidinedionas, las cuales reducen la resistencia a la insulina, no sólo en diabéticos tipo 2 sino también en condiciones no-diabéticas asociadas con IR como la obesidad<sup>59</sup>.

Las glitazonas actúan como agonistas selectivas de receptores nucleares, receptor activado de la proliferación peroxisomal gamma (PPAR-gamma), 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 actualmente 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 pueden considerar como antidiabéticos de elección en DM 2 con síndrome metabólico. (Tabla 4)<sup>61</sup>

Tabla 4. Fármacos antidiabéticos que mejoran la sensibilidad a la insulina

Fármaco	Dosis / día
<u>Biguanidas</u> Metformina	850 - 2550 mg
<u>Tiazolinedionas</u> Rosiglitazona Pioglitazona	2 - 4 - 8 mg 15 -30 mg.
Glimpirida ¿? Moduladores de Incretinas ¿?	

Recientes estudios han desarrollado una esperanzadora nueva frontera en la terapéutica antidiabética con el desarrollo de fármacos con efecto de incretinas. Estas hormonas producidas en el intestino se elevan en la sangre después de cada comida y producen una secreción de insulina mayor que la producida por la administración endovenosa y proporcional de glucosa. Las más importantes de las cuales son el GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) y el GIP (Polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa). Estas hormonas aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa. El GLP 1, inhibe la secreción de Glucagon y en animales se ha demostrado que puede aumentar la masa de células beta estimulando la neogénesis e inhibiendo la apoptosis, adicionalmente induce la saciedad y puede contribuir a la reducción de peso corporal. También se han apreciado efectos beneficiosos en la esfera cardiovascular. La administración de GLP 1 solo podría hacerse en administración continua pues su vida media es de apenas tres minutos, debido a su rápida inactivación por la enzima Dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4). Se han desarrollado análogos del GLP 1 e inhibidores por vía oral de la DPP4 (lo cual incrementa el GLP 1 y GIP), los estudios publicados en animales y humanos así como una amplia experiencia terapéutica con Sitagliptina y Vildagliptina le confieren a este grupo de medicamentos un sitio conquistado en la práctica clínica diaria, en monoterapia o en combinación con metformina, sulfonilureas u otras modalidades terapéuticas propias del paciente con DM 2.

## C - Control de la Hipertensión Arterial

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 en algunos casos 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<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 (efec-

to simpaticolítico), lo que origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en 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 meta-análisis 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 5 muestra la dosis diaria recomendada para el uso de fármacos IECA y bloqueadores de la angiotensina II.

Tabla 5. Dosis recomendada de fármacos de IECA y bloqueadores de la angiotensina II	
Fármaco	Dosis / día
<b>IECA</b>	
Captopril	25 - 150 mg
Enalapril	10 - 40 mg
Ramipril	5 - 20 mg
Quinapril	10 - 40 mg
Lisinopril	10 - 40 mg
Fosinopril	10 - 40 mg
<b>Bloqueadores de los receptores de la Angiotensina II</b>	
Valsartan	80 - 320 mg
Losartan	25 - 100 mg
Irbesartan	75 - 300 mg
Candesartan	8 - 32 mg
Telmisartan	40 - 80 mg

#### D - Tratamiento con aspirina

Metaanálisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirina a bajas dosis (325, 100, 81 mg/d o menos) como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM<sup>67</sup>.

#### E – Intervención Multifactorial

Sin duda, el enfoque preventivo y terapéutico del SM requiere la atención eficiente de sus diferentes componentes. Un estudio categórico al respecto es el Steno – 2, en pacientes con DM tipo 2, con promedio de edad de 55,1 años y en seguimiento de 7,8 años. En dos grupos de 80 pacientes, uno con tratamiento convencional y otro con tratamiento intensivo con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico efectivo para DM, hipertensión arterial, dislipidemia y microalbuminuria, así como prevención secundaria con aspirina, redujo el riesgo cardiovascular así como de las complicaciones microvasculares alrededor del 50%<sup>71</sup>.

#### F – Controversias:

Llama la atención la multiplicidad de definiciones que en menos de una década han sido propuestas con relación al SM, por lo tanto hay diversos puntos de vista con respecto a la importancia de agrupar estos factores de riesgo desde el punto de vista epidemiológico, pato-

génico y especialmente en lo referente a las conductas preventivas y terapéuticas que de allí se deriven.

En reciente publicación<sup>76</sup>, con un enfoque crítico y en conferencias presentadas en la Reunión Científica Anual de la ADA, realizada en Junio de 2006, en Washington DC, Richard Kahn expone con sólida argumentación las objeciones y críticas a las implicaciones prácticas a los criterios actuales del SM, que pueden esquematizarse de la siguiente manera:

- Los criterios son ambiguos o incompletos. Así como el razonamiento para los umbrales o puntos de corte no están bien definidos.
- El valor de incluir los pacientes con diabetes diagnosticada en la definición parece cuestionable.
- La insulino-resistencia como etiología unificadora es incierta.
- El valor de los factores de riesgo cardiovascular es variable y depende de los factores de riesgo específicos que estén presentes.
- El riesgo cardiovascular asociado con el “síndrome” parece no ser mayor que la suma de sus partes.
- El tratamiento del síndrome no es diferente que el tratamiento para cada uno de sus componentes.
- El valor médico de diagnosticar el síndrome no es claro.

Finalmente, queremos enfatizar que el conocimiento del SM, su detección sencilla en la población mundial y la aplicación de medidas preventivas no farmacológicas, así como de tratamientos farmacológicos actuales y 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 indispensables para contener esta creciente enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes y disipar con éxito la sombra ominosa que representa esta pandemia sobre las actuales y futuras generaciones<sup>68,69,77,79,80</sup>.

## Referencias

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
2. Lancereaux E. Le diabete maigre: ses symptomes, son evolution, son pronostic, et son traitement. *Un Med Paris*. 1880;20:205-211.
3. Himsworth H. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;i:127-130.
4. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *WHO/NCD/NCS/99.2*; 31-3.
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 concen-

- trations 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. *Diabetes 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 P, 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. Chacín L. Unidos contra la Diabetes. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Pags. 269-282. 1999.
  16. Bencomo M, Velásquez E, Arata G, Villarreal V. Componentes del Síndrome Plurimetabólico en tres poblaciones de los Andes Venezolanos. *Rev ALAD*.2002;X(3):85-93.
  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, Bonafé M. LL - paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assessment 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 Thromb 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. *Diabetologia* 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, Scherezzenmeir 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.
  68. Chacín L. Diabetes 2001. Si es posible mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos en nuestro medio. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. 456 págs.
  69. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25:2165-71.
  70. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
  71. Gaede P, Vedel P., Larsen N., Jensen G., Parving H., Pedersen, O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2003;348:383-93.
  72. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
  73. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-3167.
  74. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:e285-e290.
  75. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  76. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304.
  77. Chacín LF. Síndrome Metabólico. Una verdadera amenaza para la humanidad. Capítulo 1. En: Diez Años de Avances en Diabetes. Publicación de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Escuela de Medicina J. M. Vargas. Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. 2004. Litografía Normacolor. 266 págs.
  78. Chacín N, Hernández M, O'Sullivan G, Maldonado C, Chacín L. Presión arterial, medidas antropométricas y glicemia en adultos Warao según estilo de vida en las comunidades de Guayo y Curiapo. Municipio Antonio Díaz, Estado Delta Amacuro. Venezuela. 2002. *Arch Hosp. Vargas* 2002;44:154-167.
  79. Zimmet P, Alberti G. The IDF definition: why we need a global consensus. *Diabetes Voice* 2006;51: 11-14.
  80. Chacín L, Chacín N, Hernández A, Célis S, Medina C, Pestana L. Papel de la asistencia médica oportuna, educación terapéutica y apoyo social en el control metabólico de pacientes diabéticos en el Hospital Vargas de Caracas-Venezuela (1995-2008). *Diabetes Internacional*. 2009;1(3):76-82.

**I Congreso** 2010

Sociedad  
**Interamericana**  
de Diabetes 

Interamerican Society of Diabetes  
[www.sidiabetes.com](http://www.sidiabetes.com)