

Síndrome metabólico

DR. AGUSTÍN IZA-STOLL

El síndrome metabólico es un desorden complejo que emerge como un reto clínico. Fue introducido desde hace muchos años, primero por investigadores italianos, quienes describieron un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares que incluían la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad⁽¹⁾. Posteriormente, en 1988, Reaven lo describe como síndrome X en la conferencia Banting, en el Congreso Anual de la Asociación Americana de Diabetes⁽²⁾, y, en 1998, los Institutos Nacionales de Salud de EE UU publican los lineamientos sobre obesidad⁽³⁾. También, fue denominado 'cuarteto de la muerte' o 'síndrome metabólico cardiovascular'⁽⁴⁾.

El Programa de Educación Nacional de Colesterol- Tercer Panel del Tratamiento del Adulto (NCEP-ATP III) identifica al síndrome metabólico como un factor de riesgo cardiovascular.⁽⁴⁾ Recientes hallazgos sugieren que éste es un estado proinflamatorio que se objetiva en elevaciones de la proteína C reactiva altamente sensible y también hay evidencia que es un estado aterotrombótico que se asocia a aumento del PAI-1, el fibrinógeno sérico, el factor von Willebrand, el factor VII y la trombina, así como la activación y la agregación plaquetarias.⁽⁵⁻⁸⁾ El síndrome metabólico se asocia con historia de infarto miocárdico y enfermedad cerebrovascular.⁽⁹⁾

Las principales características del síndrome metabólico incluyen resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión arterial y dislipidemia.

El diagnóstico de este síndrome se basa en una lista de varios criterios que han sido determinados, tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁰⁾ como por el ATP III, como se observa en Tabla 1.

La distribución de grasa abdominal es un indicador más sensible del síndrome metabólico que el índice de masa corporal, porque esta grasa es la que libera varios productos potencial-

mente patogénicos, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y la leptina, que parecen intensificar otros factores de riesgo.

Es fácil medir la circunferencia de la cintura: la técnica adecuada es colocar la cinta alrededor del abdomen, paralela al suelo, al nivel de la cresta iliaca; debe ajustarse la cinta sin comprimir la piel y al final de una espiración normal.⁽¹¹⁾ Sin embargo, es importante recordar que la obesidad abdominal no es una manifestación de resistencia a la insulina, pero es una variable antropométrica que puede acentuar el grado de resistencia a la insulina más allá de los efectos indeseados de la obesidad generalizada. El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la insulina (EGIR) concluyó, sobre la base de 1 100 mediciones directas de la disposición de glucosa mediada por la insulina, que más o menos el 25% de los obesos podría clasificarse como resistente a la insulina y esta estimación fue similar para el índice de masa corporal o la medición de la circunferencia abdominal.⁽¹²⁾

La concentración de glucosa en ayunas es la variable, con mayor valor predictivo y la concentración 110 y 126 mg/dL es altamente sugerente de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Sin embargo, no es un indicador sensible ya que la mayoría de las personas resistentes a la insulina/hiperinsulinémicos tiene una glicemia en ayunas menor a 110 mg/dL. Aunque la hiperinsulinemia puede asociarse a hipertensión arterial, no más del 50% de los hipertensos son insulinoresistentes; si es que estos hipertensos no tienen dislipidemia o hiperglicemia muy probablemente no tengan resistencia a la insulina.⁽¹³⁾

El criterio que usa el ATP III para identificar a los hiperinsulinémicos reposa en los cambios en el HDL colesterol y en los triglicéridos (TG). Gaziano, al examinar 400 individuos sanos, encontró que la concentración de TG/HDL es un buen predictor de resistencia a la insulina y de riesgo coronario.⁽¹⁴⁾

Hay una serie de anomalías que se asocian con la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, entre las que se encuentran



Tabla 1. Criterios de diagnóstico para síndrome metabólico

	Resistencia a insulina más 2 criterios de los siguientes	Resistencia a insulina más 3 criterios de los siguientes
■ Triglicéridos	> 150 mg/dL	> 150 mg/dL
■ Presión arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg
■ Test tolerancia a la glucosa	Anormal	Anormal

la intolerancia a la glucosa, el metabolismo anormal del ácido úrico (hiperuricemia y disminución de su depuración renal), la dislipidemia (aumento de triglicéridos y de la lipemia posprandial, HDL disminuido y partículas pequeñas y densas de LDL), cambios hemodinámicos –que se explican por aumento de la actividad adrenérgica, la retención aumentada de sodio y la hipertensión arterial–, cambios hemostáticos (aumento del PAI-1 y del fibrinógeno), disfunción endotelial (vasoconstricción, aumento de la adhesión monocitaria, estado protrombótico) y el síndrome de ovario poliquístico. No todos los pacientes con resistencia a la insulina tendrán todos estos factores asociados y tampoco se explica su presencia o aparición por la hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina no es una enfermedad, es un estado fisiopatológico que aumenta el riesgo de tener alguno o algunos de las anomalías señaladas.⁽¹⁵⁾

EPIDEMIOLOGIA

El síndrome metabólico afecta a una proporción importante de la población. En EE UU, el 24% de las personas adultas tiene este síndrome, y de acuerdo a los datos de la Tercera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –*Third National Health and Nutrition Survey* (NHANES III)– cerca de 47 millones de norteamericanos lo tienen y llega al 44% en los mayores de 50 años. Está presente en el 10% de las mujeres y en el 15% de los hombres que tienen un test de tolerancia a la glucosa normal; en el 42% de mujeres y 64% de hombres que tienen un test anormal de tolerancia a la glucosa y en el 78% de mujeres y en el 84% de hombres diabéticos tipo II. El 80% de los diabéticos tiene síndrome metabólico, pero no todos los que tienen sín-

drome metabólico son diabéticos. En la encuesta NHANES III la presencia del síndrome metabólico, según la etnia, fue: en la población blanca, en el 24,3% de los hombres y el 22,9% de las mujeres; en la población afroamericana, en el 13,9% de los hombres y el 20,9% de las mujeres; en los hispanos, en el 20,8% de los hombres y el 27,2% de las mujeres. La prevalencia encontrada fue 6,7%, en las personas de 20 a 29 años; 43,5%, en las de 60 a 69 años, y 42,0%, en los mayores de 70 años. En la medida en que está aumentando, en todas partes del mundo, los porcentajes de población con sobrepeso y obesidad está aumentando también este síndrome.^(16,17)

Las modificaciones en los hábitos alimenticios de las sociedades industrializadas y en los factores ambientales, entre los que se encuentra la escasa actividad física, son la causa de la epidemia de obesidad, pero existen también causas genéticas. Se ha empleado mucho esfuerzo para intentar identificar genes candidatos que expliquen la epidemia de obesidad y del síndrome metabólico. Se han estudiado los PPAR, la leptina, el CD-36, la adiponectina, los glucocorticoides, la lipasa lipoproteica, la 11beta-hidroxiesterol dehidrogenasa tipo 1, la proteína 1C ligada al elemento regulatorio del esterol, pero ninguno de ellos explica por sí solo las alteraciones producidas en el síndrome metabólico, por lo que es probable que sea una anomalía poligénica. Las poblaciones más susceptibles son las de Asia, (India, Polinesia, Japón), la afroamericana, particularmente en las mujeres, e hispanos.⁽¹⁸⁾

El síndrome metabólico aumenta considerablemente el riesgo de cardiopatía coronaria. La revisión de dos importantes ensayos, el Estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)



y el AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) han mostrado que los pacientes que recibieron placebo, con síndrome metabólico pero sin diabetes mellitus, tuvieron un riesgo 1,5 veces mayor que de eventos coronarios que los que no tenían este síndrome. La presencia del síndrome metabólico aumentó el riesgo de los eventos coronarios mayores independiente del riesgo absoluto a 10 años.^(19,20)

En cuanto al género, la prevalencia es mayor en las mujeres que en los hombres. Tres de cada cuatro mujeres con cardiopatía coronaria prematura tienen el síndrome metabólico, mientras que en el sexo masculino se encuentra en solo 3 de cada 10. De estos datos se deduce la importancia de identificar la población joven con este síndrome para prevenir la aparición de la cardiopatía coronaria.⁽²¹⁾

TRATAMIENTO

Estudios clínicos sugieren que el manejo agresivo de los componentes del síndrome metabólico podría disminuir la instalación de diabetes mellitus, y la enfermedad cardiovascular.

El tratamiento debe iniciarse con la indicación clara de cambiar sus hábitos alimenticios a los que lo conduzcan al peso ideal y a realizar actividad física permanente. Está descrito que la dieta saludable y el ejercicio pueden mejorar las cifras de la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y los niveles séricos de los lípidos.⁽²²⁾

Las metas del tratamiento han sido publicadas en el ATP III y se detallan en la Tabla 2.

Ejercicio

Lo adecuado es ayudar a los pacientes a encontrar un nivel de actividad física en el largo plazo. Todas las personas deberían ser estimuladas para aumentar su actividad física, de manera segura, de acuerdo a su nivel de riesgo cardiovascular. Las personas saludables deberían escoger actividades placenteras que estén de acuerdo a su rutina diaria, de preferencia, 30 a 45 minutos diarios, al menos 4 veces a la semana, hasta alcanzar un promedio de 60 a 75% de su frecuencia cardíaca máxima. La combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia es la mejor, pero cualquier actividad física es mejor que ninguna.

Caminar o trotar una hora diaria producirá disminución de la grasa abdominal en hombres, aun sin restricción calórica. El entrenamiento físico reduce los niveles lipídicos del músculo esquelético y, asimismo, los de la resistencia a la insulina; el impacto sobre la sensibilidad a la insulina comienza después de 24 a 48 horas pero desaparece luego de 3 a 5 días de suspendida la actividad física.^(23,24)

Dieta

Si un paciente consume menos calorías, el síndrome metabólico mejora independiente de la composición de los macronutrientes de la dieta.⁽²⁵⁾

Varios estudios soportan el concepto que la dieta hiposódica ayuda a mantener cifras más bajas de presión o a disminuir la dosis de los agentes antihipertensivos.

La dieta DASH, recomendada por la Asociación Americana del Corazón, mejora las cifras de presión arterial.⁽²⁶⁾ Esta dieta

Tabla 2. Lineamientos para el tratamiento del síndrome metabólico, ATP III

<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo: ≥ 160 mg/dL colesterol • Meta de colesterol no HDL para pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dL y menores de 500 mg/dL • Al menos 5 factores de riesgo (antes de 10 años menor de 20%) • Estratificación de riesgo • Iniciar con un fármaco HDL-elevador • Monitorear rutinariamente con lipoproteína 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta de LDL < 160 mg/dL • Meta de HDL ≥ 100 mg/dL • Meta de apoB < 100 mg/dL • Meta de apoA ≥ 150 mg/dL • Meta de apoB/A > 1.0 mg/dL • Meta de apoB/A > 1.0 mg/dL
<ul style="list-style-type: none"> • Tratar la hipertriglicidemia y los niveles bajos de HDL-colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo coronario: 130 mg/dL • Riesgo intermedio: 160 mg/dL • Riesgo bajo: 190 mg/dL



enfatisa en el consumo de frutas, vegetales, alimentos bajos en grasas, granos, pescado y nueces, y en la reducción de las grasas saturadas, las carnes rojas, los dulces y las bebidas azucaradas.

Los lineamientos europeos para la prevención de la enfermedad cardiovascular sugieren recomendaciones generales que deben especificarse de acuerdo a la cultura local y que incluyen: consumo de comidas variadas con un ingreso de energía que se ajuste a mantener el peso ideal; estímulo del consumo de frutas y vegetales, cereales, carnes magras, pescado y alimentos bajos en grasas, pescados aceitosos y ácidos grasos omega-3—que tienen propiedades protectoras—; ingreso total de grasa no mayor de 30% de las calorías totales; ingesta de colesterol menor de 300 mg/día y de grasas saturadas menor a un tercio del ingreso de grasa total.⁽²⁷⁾

El consumo de alcohol se asocia a elevación de los triglicéridos y no debería recomendarse por la posibilidad de daño hepático o alcoholismo. Sin embargo, la ingesta moderada de alcohol, definida como un trago diario para mujeres y dos para los hombres, se ha descrito asociada a menor enfermedad cardiovascular.⁽²⁸⁾

Tratamiento farmacológico

Si los pacientes no han logrado controlar todos los factores que los ponen en riesgo, es conveniente iniciar tratamiento con drogas. Si el riesgo coronario, determinado por Framingham, es mayor de 10%, a 10 años, se debe recomendar aspirina en dosis bajas (80 mg/día), a menos que exista alguna contraindicación.

Si las cifras altas de presión arterial se mantienen debe iniciarse el tratamiento farmacológico. Las drogas antihipertensivas no sólo deben bajar la presión arterial sino que además deben tener un perfil favorable de seguridad y disminuir la morbilidad y mortalidad. El American College of Physicians ha desarrollado lineamientos para el manejo de hipertensos diabéticos y recomienda diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como elecciones iniciales, aunque menciona que los bloqueadores de angiotensina II son también una alternativa aceptable. Asimismo, menciona que el uso de betabloqueadores es preferible en los pacientes con cardiopatía coronaria. Sin embargo, para alcanzar la cifra de 130/85 mmHg (130/80 para los europeos) se requerirá de combinaciones de drogas, en la mayor proporción de los pacientes.⁽²⁹⁾

Con referencia al tratamiento de los lípidos, los inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas) inhiben la síntesis de colesterol en el hígado. La monoterapia con estatinas o en combinación con fibratos, con niacina o con ezetimiba, disminuye también los niveles de PCR, fibrinógeno y otros índices proinflamatorios y protrombóticos.^(30,31)

Los fibratos son buenos agentes para reducir triglicéridos porque aumentan el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos y reducen la salida de VLDL y, asimismo, aumentan el HDL que activa el PPAR alfa—regulador de la expresión de los

genes de apoA— y reducen la expresión de genes de apoC-III, PAI-1 y fibrinógeno. Al aumentar los genes de la lipasa lipoproteica, determinan que las partículas de LDL sean más grandes y menos densas, es decir menos aterogénicas.^(32,33)

La niacina tiene una serie de mecanismos entre las que se encuentra la movilización de los ácidos grasos desde los adipocitos y reduce la salida de VLDL.⁽³⁴⁾

Una serie de ensayos clínicos con estatinas han demostrado el beneficio de la terapia hipolipemiente en la reducción del riesgo cardiovascular en miles de pacientes con riesgo alto o moderado. Algunos ensayos con sinvastatina 80 mg o con atorvastatina 80 mg disminuyeron marcadamente los niveles de LDL y de colesterol no HDL, con lo que consiguió que alrededor del 48% de los pacientes no tenga los criterios de síndrome metabólico que tenía en el inicio del tratamiento.⁽³⁵⁾

La meta del tratamiento es bajar los niveles de LDL colesterol, que es la partícula aterogénica.

Algunas investigaciones también han mostrado que la terapia con fibratos reduce el riesgo de cardiopatía coronaria. El estudio VA-HIT mostró que el gemfibrozil redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y con resistencia a la insulina.⁽³⁶⁾

En cuanto a las combinaciones de estatinas con fibratos en pacientes con síndrome metabólico, no hay muchos estudios reportados. El tratamiento combinado de sinvastatina con fenofibrato potenció los efectos de sinvastatina sola, con lo que se elevó en 16% el HDL y disminuyó los niveles de VLDL más IDL apoB en 34% que la sinvastatina sola.

Se ha reportado que la monoterapia con niacina aumenta el HDL de 15% a 35%. Sin embargo, las dosis altas de niacina, mayores a 2 gramos diarios, elevan la glicemia, por lo que su uso debe ser prudente. Las combinaciones con estatinas, particularmente con lovastatina han sido reportadas con buenos resultados sobre los lípidos.⁽³⁷⁾

Ha habido preocupación sobre el riesgo de miopatía con la combinación de estatinas y fibratos por lo que su asociación debe ser controlada cercanamente con transaminasas y CPK, además de la anamnesis interrogando sobre mialgias.

Claramente el primer paso en detener la epidemia de síndrome metabólico y el riesgo subsiguiente de enfermedad cardiovascular es identificar a las personas en sus estadios iniciales y esto puede realizarse de manera rápida con el examen físico y solicitando glicemia y perfil lipídico. La intervención terapéutica más efectiva es el cambio en el estilo de vida con énfasis especial en la reducción de peso y la actividad física diaria. Varios estudios han demostrado que la reducción de sólo 10% del peso corporal y la actividad física regular puede reducir el riesgo cardiovascular en 50%. Esta es una estrategia costo efectiva favorable porque reducirá los costos de procedimientos, intervenciones, hospitalizaciones y discapacidades.⁽³⁸⁾



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965; 1:137
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
3. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda Md:Us Public Health Service, NIH 1998
4. National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary Bethesda, Md. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute, 2001 (NIH publication no. 01-3670)
5. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001; 103:1718-1720
6. Ford ES, Galuska DA, Gillespi C, et al. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *J Pediatr*. 2001; 138:486-492.
7. Danesh J, Collins R, et al. Associations of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-1482
8. Hak AE, Stehouwer CD, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and sub clinical atherosclerosis in healthy, middle aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1986-1991.
9. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-1116.
10. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med* 1998;15:539-553.
11. National Institutes of Health, 2000. (NIH publication no 00-4084) Identification evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the practical guide.
12. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell, et al. Fasting triglycerides, high density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-2525.
13. Zavaroni I, Mazza S, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Int Med* 1992; 31: 1128-1130.
14. Ferrannini E, Natali A, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997;100:1166-1173.
15. Lope-Candales. A metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. *J Med* 2001; 32:283-300.
16. 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; 28:356-359.
17. American Heart Association. Metabolic syndrome statistics. *Americanheart.org* 2004.
18. Nestel P. Metabolic syndrome: Multiple candidate genes, multiple environment factors- multiple syndromes? *Int J Clin Pract* 2003;(suppl 134):3-9
19. Girman C, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the 4S Study and the AFCAPS/Texcaps Study. *Amer J Cardiol* 2004;93:136-141.
20. Pyorala K, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in no diabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2004;27:1735-1740.
21. Wilson PW, Kannel WB. Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 119-123.
22. Tuomilehto J, Lindstrom J, et al. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-1350.
23. Ross R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 92-103.
24. McInnis KJ, et al. Counseling for physical activity in overweight and obese patients. *Am Fam Physician* 2003;67:1249-1256.
25. Willet C, et al. Guidelines for healthy diet. *N Eng J Med* 1999;341:427-434.
26. Vollmer WM, et al. For the DASH Collaborative Research Group. *Ann Intern Me* 2001; 135: 1019-1028.
27. European Guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. Executive Summary. *Eur Heart J* 2003;24(17):1601-1610.
28. Goude D, et al for the AIR Study Group. Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58 years old clinically healthy men. (AIR Study). *Clin Sci (London)* 2002;102: 345-352.
29. Snow V, et al. For the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003; 138(7):587-592.
30. Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchel YB, Mercuri M. Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol*. 2002; 90:942-946.
31. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-2093.
32. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 109:2197-2202.
33. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1990;264:723-726.
34. Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL, Shah AK, Gumbiner B, Mitchel YB. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. *Clin Ther*. 2003;25:1670-1686.
35. Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, Garcia-Garcia AB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91:956-960.
36. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes*. 1989;38:364-372.
37. Deedwania P. Metabolic syndrome and vascular disease. Is nature of nurturing leading the new epidemic of cardiovascular disease. 2004; 109:2.4.