

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

El síndrome metabólico.

Características del síndrome metabólico
en México

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com



Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

El síndrome metabólico

Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México

Israel Lerman Garber,* Carlos A Aguilar-Salinas,* Francisco J Gómez-Pérez,* Alfredo Reza Albarrán,* Sergio Hernández Jiménez,* Cuauhtémoc Vázquez Chávez,** Juan A Rull*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

** Hospital de Cardiología CMN-SXXI-IMSS.

Correspondencia:

Dr. Israel Lerman Garber.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Vasco de Quiroga 15, México D.F. 14000, México.

55731200(2405).

lerman@netservice.com.mx.

Fecha de recepción: 17-Julio-2004.

Fecha de aceptación: 6-Agosto-2004.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina afecta a cerca de una cuarta parte de la población mayor de 40 años, se manifiesta principalmente por alteraciones en el metabolismo de los lípidos (particularmente concentraciones bajas de colesterol de HDL y altas de triglicéridos y apoproteína B), hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos/hiperglucemia de ayuno y obesidad central o visceral.¹⁻⁶ Además de lo anterior se han agregado otros componentes que incluyen hiperuricemia, microalbuminuria, hiperferritine-

mia, elevación de fibrinógeno, PAI-1, del factor de von Willebrandt, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), esteato-hepatitis no alcohólica (NASH) y más recientemente hiperhomocisteinemia.

La diabetes tipo 2 se asocia con una elevada morbimortalidad cardiovascular; alrededor del 50% de los pacientes tienen manifestaciones de enfermedad aterosclerosa al momento del diagnóstico y aproximadamente dos terceras partes morirán por esta causa. Desde hace muchos años se reconoce la asociación de los problemas del metabolismo de los carbohidratos con una constelación de manifestaciones clínicas inclu-

yendo la obesidad, dislipidemias e hipertensión arterial que contribuyen al mayor riesgo aterogénico. Reaven¹ fue quien por primera vez postuló la asociación de estas entidades clínicas con la resistencia a la insulina y describió el síndrome X, actualmente conocido como síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. La diabetes tipo 2 *per se* es un estado de resistencia a la insulina y por lo tanto en forma estricta, el beneficio práctico de establecer el diagnóstico de este síndrome, es cuando éste se realiza en forma temprana, antes del diagnóstico de la misma.

No se ha precisado si efectivamente la resistencia a la insulina es un factor causal o simplemente un marcador asociado a todas estas alteraciones metabólicas o si el mayor riesgo aterogénico es parcialmente debido a ésta o a la suma de todos los factores de riesgos coronarios que participan en forma individual en este síndrome.⁷ Independientemente de lo anterior, el síndrome metabólico es actualmente objeto de estudio de un sinnúmero de publicaciones y motivo de controversia en relación a su abordaje terapéutico.

A continuación se incluye una revisión del síndrome metabólico, incluyendo la opinión de un grupo de expertos de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, con el objetivo de ofrecer información útil al clínico y a todo médico interesado en el tema y establecer una perspectiva más clara y actualizada sobre este problema que afecta un porcentaje muy significativo de nuestra población.

CONDICIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME METABÓLICO

No todo paciente con hiperinsulinemia o incluso con resistencia a la insulina desarrolla el síndrome metabólico, esto, debido a que para el desarrollo del mismo se requiere de defectos metabólicos adicionales, así, la resistencia a la insulina puede contribuir a una mayor secreción hepática de triglicéridos, pero si ese paciente en particular tiene una capacidad adecuada para remover las partículas ricas en triglicéridos del plasma no desarrollará hipertrigliceridemia. De la misma forma un paciente con resistencia a la insulina pero suficiente capacidad pancreática de producción de insulina no desarrollará diabetes o intolerancia a carbohidratos.

A continuación se indican en forma resumida (ya que en parte serán abordadas más adelante) las condiciones asociadas a este síndrome y que se han expandido en los últimos años.

Obesidad. El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por estar asociados a hiperinsulinemia y comúnmente resistencia a la insulina, esto, particularmente cuando su distribución es de tipo visceral o central.⁸

Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. La hiperglucemia de ayunas y/o intolerancia a carbohidratos generalmente se asocian a la resistencia a la insulina, misma que en gran medida es un factor condicionante de estas alteraciones.⁹

Hipertensión arterial. El 30-40% de los pacientes con hipertensión arterial esencial cursan con resistencia a la insulina.⁵

Dislipidemias. Las alteraciones características de los lípidos en pacientes con el síndrome metabólico son: la hipertrigliceridemia (en ayuno y postprandial), la hipoalfalipoproteinemia y el acúmulo de LDL densas y pequeñas que contribuyen a un mayor riesgo aterogénico.¹⁰ A esa tríada de alteraciones se le ha llamado fenotipo dislipídico aterogénico.

Hiperuricemia. Las concentraciones de ácido úrico en sangre y la prevalencia de gota son mayores en pacientes con síndrome metabólico, probablemente en relación a una menor depuración renal del mismo.

Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Esta entidad, identificada cada vez más en asociación con el síndrome metabólico, se inicia por depósitos de grasa (principalmente triglicéridos) dentro de los hepatocitos a lo cual se puede agregar una respuesta inflamatoria (esteatohepatitis no alcohólica: EHENA o más conocida por las siglas en inglés NASH) y posteriormente una respuesta de fibrosis que puede dar lugar a cirrosis. Su presencia contribuye al deterioro hepático más acelerado al asociarse a otra patología como por ejemplo, una hepatitis crónica viral, autoinmune o por alcohol. El diagnóstico se establece habitualmente por elevación de transaminasas, una imagen sugestiva por ultrasonido y la exclusión de otras patologías (marcadores virales, antecedentes de consumo de alcohol y otros). Aunque algunos autores piensan que es necesaria, no se justifica habitualmente realizar biopsia hepática (mayor riesgo que beneficio). La EHENA se asocia estrechamente con obesidad, dislipidemias e hiperinsulinemia y se desconoce si su historia natural puede modificarse con sensibilizadores a la insulina. En la actualidad se reconoce que más del 50% de los casos de cirrosis criptogénica son secundarios a EHENA.¹¹

Síndrome de ovarios poliquísticos. Éste es un síndrome asociado a resistencia a la insulina, se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo, afecta un grupo muy grande de mujeres en edad reproductiva (alrededor de 5 millones en los Estados Unidos) y es causa importante de esterilidad e infertilidad. La resistencia a la insulina está presente en la fisiopatología de este síndrome incluso en las mujeres no obesas. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia induce mayor producción de testosterona por el ovario, disminuye las concentraciones de la globulina transportadora de hormo-

nas sexuales y altera la liberación cíclica de las gonadotropinas a nivel hipofisiario. Las mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos tienen mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular y se benefician con el uso de sensibilizadores de insulina, particularmente de las biguanidas.¹²

Cambios hemodinámicos. Se caracterizan por aumento en la actividad del sistema nervioso simpático con tendencia a mayor retención renal de sodio, que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial.¹³

Factores protrombóticos. El fibrinógeno y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno se encuentran con frecuencia elevados en pacientes con el síndrome metabólico y contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad con mayor riesgo de fenómenos trombóticos.^{14,15}

Marcadores de respuesta inflamatoria. Reactantes de fase aguda, citocinas y otros marcadores de respuesta inflamatoria se encuentran muchas veces elevados en estos pacientes. La elevación de la proteína C-reactiva como marcador de respuesta inflamatoria se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.¹⁶

Disfunción endotelial. Se han descrito mayor adhesión de células mononucleares, concentraciones más altas de moléculas de adhesión celular, menores concentraciones de óxido nítrico y menor respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio. A ello contribuye un incremento en la producción de radicales libres asociado a un mayor riesgo aterogénico.^{7,17}

POSIBLES CAUSAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

La insulina tiene una función central en la regulación del metabolismo. Un defecto en su secreción o acción tiene como sabemos múltiples y complejas consecuencias metabólicas. Himsworth, en la década de los 30-40, estudió la respuesta a la insulina en diferentes grupos de individuos y demostró que era frecuente encontrar una menor sensibilidad a la acción de la insulina en pacientes obesos y/o diabéticos. El advenimiento del radioinmunoensayo, confirmó que las concentraciones de insulina se encontraban habitualmente elevadas en pacientes obesos y/o con intolerancia a carbohidratos o en aquellos con diabetes de reciente diagnóstico. Durante los decenios de 1970 y 1980 se crearon diversos métodos incluyendo la pinza metabólica que miden directa o indirectamente la secreción y acción de la insulina. Estos avances han permitido entender mejor el papel que tiene la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la diabetes y su asociación con la hipertensión arterial, las dislipidemias, la aterosclerosis, el síndrome de ovarios poliquísticos y algunos estados procoagulantes.¹⁻⁶

La causa del síndrome metabólico no se conoce con certeza, se postulan tres posibles etiologías:

1. La obesidad.
2. Alteraciones en el metabolismo del tejido adiposo con resistencia a la insulina.
3. Una constelación de factores independientes (moléculas de origen hepático, vascular, inmunológico) que median en la aparición de componentes específicos del síndrome metabólico.

Otros factores como el envejecimiento, un estado proinflamatorio y cambios hormonales también pueden contribuir al desarrollo de éste.

La mayoría de los pacientes obesos (independientemente de la distribución de la misma) cursan con hiperinsulinemia y menor sensibilidad a la acción de la insulina. La obesidad de tipo abdominal o visceral se caracteriza por mayor resistencia a la insulina, por tejido adiposo que libera a la circulación exceso de ácidos grasos no esterificados, citocinas, PAI-I y concentraciones bajas de adiponectina. La utilización de los ácidos grasos por los tejidos genera una gran cantidad de acetil-CoA y citrato, los cuales inhiben la deshidrogenasa pirúvica y la fosfofructocinasa. El resultado es la reducción de la glucólisis y la oxidación de la glucosa. La elevación de los ácidos grasos libres en forma aislada contribuye pero no es capaz de explicar por sí misma la resistencia a la insulina.^{18,19}

En casos raros, hay pacientes con síndromes metabólicos severos por enfermedades monogénicas del tejido adiposo del tipo de las lipodistrofias, en forma similar el uso de inhibidores de proteasas en el tratamiento del SIDA induce un síndrome metabólico secundario a lipodistrofia y resistencia a la insulina.

En los últimos años se produjeron avances notables en el conocimiento de los sucesos que ocurren después de la unión de la insulina con su receptor en la membrana celular, lo que activa la fosforilación de tirosina y los sustratos intracelulares del receptor de insulina (IRS). Por lo menos tres vías metabólicas son estimuladas, cada una de ellas está compuesta por varios pasos metabólicos, los más importantes son:

Las mediadas por la MAP-cinasa (que regula la síntesis de glucógeno).

La IP3-cinasa (que estimula la translocación a la membrana de los GLUT-4, moléculas que permiten el paso de la glucosa al interior de la célula).

La proteincinasa C (que quizá media las acciones de la insulina como factor de crecimiento).

Por tanto son múltiples las posibilidades para explicar el defecto post-receptor. Hasta la fecha se han descrito también defectos en el sustrato 1 del receptor de insulina-1 (IRS-1), proteína que une la acción de la cinasa de tirosina del receptor de insulina con las vías metabólicas que ya se mencionaron. Sin embargo, en la diabetes tipo 2 la concentración de esta proteína es mayor que en su-

jetos normales, lo que sugiere que no es la causa de la resistencia a la insulina de la mayoría de los casos.^{1,20}

MÉTODOS PARA ESTIMAR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El mejor método para medir la sensibilidad tisular a la acción de la insulina es el "clamp" o pinza metabólica euglicémica. En este procedimiento deben conocerse dos parámetros: los niveles de glucemia y los niveles de insulina en condiciones controladas. El método consiste en administrar insulina hasta alcanzar una concentración estable determinada, por lo común de 100 $\mu\text{U/mL}$; una vez que esto se logra, la cantidad de glucosa que se necesita administrar, por vía intravenosa, para mantener la normoglicemia (80 a 90 mg/dL), se toma como indicador del grado de resistencia a la acción de la insulina; aunque no existe un punto de corte absoluto, el cuartil inferior ($< 150 \text{ mg/m}^2/\text{min}$) se considera de manera arbitraria sinónimo de resistencia a la insulina. Este método es costoso y se utiliza sólo en investigación.

Otras alternativas menos complejas son la prueba de sensibilidad a la insulina endovenosa o el modelo mínimo que también se limitan a estudios de investigación.¹

Existen diferentes ecuaciones (*Cuadro I*) que sirven para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de la glucemia e insulina en ayunas o a través de una curva de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con una aproximación razonable a la obtenida con el clamp o pinza metabólica. El punto de partida de todas estas fórmulas es el desarrollo de un modelo matemático de la homeostasis de

glucosa/insulina. Las determinaciones de insulina y glucosa y la relación glucosa/insulina son los métodos más simples para estimar la resistencia a la insulina, técnicamente sencillos y poco costosos pero no tienen utilidad en pacientes con diabetes.

El modelo de homeostasis llamado HOMA (Homeostasis Model Assessment), constituye una ecuación útil en estudios epidemiológicos y estudios prospectivos para evaluar los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.^{21,22} Este índice se basa en la premisa de que los niveles circulantes de glucosa e insulina son determinados por un sistema de retroalimentación entre el hígado y la célula beta.

La fórmula de Matsuda y DeFronzo, representa una mezcla de lo que uno espera que ocurra en el hígado y tejidos periféricos y refleja la sensibilidad a la insulina en condiciones basales y en estado postabsortivo.²³

El índice de sensibilidad propuesto por Cederholm, se expresa como la relación entre la captación de glucosa y la concentración media de insulina a los minutos 0 y 120.²⁴

En la ecuación propuesta por Stumvoll, para obtener la tasa de depuración metabólica y el índice de sensibilidad a la insulina se incluyeron el índice de masa corporal (IMC), la insulina (120 min) y la glucosa (90 min).²⁵

La fórmula QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) se basa en la transformación logarítmica y recíproca de los valores de insulina y glucosa de ayunas.²⁶

Por último, la fórmula de Caro,²⁷ emplea también sólo 2 valores en ayunas.

Todas las ecuaciones aquí incluidas, además de los niveles de insulina de ayuno *per se*, correlacionan en

Cuadro I. Diferentes ecuaciones para evaluar la sensibilidad a la insulina.

HOMA	$\frac{\text{Insulina de ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa de ayuno (mmol/L)}}{22.5}$
Matsuda y	1,000
DeFronzo	$\sqrt{[\text{glucosa de ayuno (mg/dL)}] \times \text{insulina de ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times (\text{glucosa promedio CTOG 2 h} \times \text{insulina promedio CTOG 2 h})}$
Cederholm	$\frac{75,000 + (\text{glucosa de ayuno-glucemia a las 2 h}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{peso corporal}}{120 \times \log(\text{CTOG insulina promedio de 2 h}) \times (\text{CTOG glucemia promedio 2 h})}$
Stumvoll	$0.226 - 0.0032 \times \text{IMC} - 0.0000645 \times \text{insulina 2 h} - 0.0037 \times \text{glucemia 90 minutos}$
QUICKI	$\frac{1}{\log \text{insulina de ayuno } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{glucosa de ayuno (mg/dL)}}$
Caro	$\frac{\text{Índice glucosa (mg/dL)}}{\text{Insulina } (\mu\text{U/mL})}$

forma muy estrecha entre ellas. Desde luego conforme más compleja es la fórmula e incluye otras variables como valores postprandiales de glucosa e insulina, peso corporal o IMC, incrementan la correlación con los resultados de la pinza metabólica. Se necesitan más estudios para definir su papel en la práctica clínica como marcadores del síndrome metabólico y de mayor riesgo cardiovascular. La correlación entre estas fórmulas y la pinza euglucémica hiperinsulinémica es aproximadamente de 0.6 y 0.7.

El solicitar determinaciones de insulina en la práctica clínica cotidiana tiene inconvenientes importantes por lo que además de ser un gasto innecesario para el paciente, su resultado es de poco o ningún valor, al no contar con la estandarización del ensayo de insulina y puntos de corte bien definidos para establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina. Por ello, consideramos poco confiable incluir los niveles de insulina o fórmulas derivadas de ésta en la definición del síndrome metabólico, excepto en los laboratorios donde se realiza investigación y se puede hacer estudios comparativos en base a puntos de corte definidos y un estricto control de calidad en el laboratorio con evaluación de los coeficientes de variación intra e interensayo.²⁸

Para ejemplificar las dificultades de establecer puntos de corte en base a cifras de insulina, en el estudio de Bruneck,²⁹ se tomó como definición de resistencia a la insulina un resultado de la fórmula HOMA > 2.7 (corresponde al nivel inferior a la quinta superior del HOMA en sujetos sanos no obesos). Este nivel a su vez, representa prácticamente a la percentila 75 de la población mexicana de acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC). En este estudio,³⁰ niveles de insulina de ayuno > 67 pmol/L, resultaron equivalentes a un valor de HOMA > 2.5 , y en forma arbitraria se consideraron diagnósticos de resistencia a la insulina. Si hoy en día volvemos a repetir el estudio de la ENEC y utilizamos los nuevos reactivos para medir insulina, los puntos de corte para insulina resultarían totalmente diferentes, al igual que el resultado de las diferentes fórmulas.

En un estudio realizado en el INCMNSZ,³¹ se determinaron los valores de glucosa e insulina durante una PTOG en 144 pacientes obesos y con sobrepeso. Se evaluó la resistencia a la insulina con diferentes ecuaciones y se estableció su relación con los diferentes factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico. Distribuidos los pacientes en quintiles del IMC, las diferentes ecuaciones claramente demostraron que a mayor IMC, hay una mayor resistencia a la insulina, aunque, no necesariamente una mayor asociación con los otros factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico. Se concluyó que los esfuerzos para crear índices derivados de los valores de insulina y glucemia

en condiciones basales y postcarga de glucosa no parecen ser de utilidad en sujetos con sobrepeso u obesos, ya que la mayoría de estos pacientes cursan con resistencia a la insulina (80% en este estudio) y la resistencia a la insulina está estrechamente relacionada, pero no es equivalente al síndrome metabólico. Recientemente Reaven y cols,³² sugirieron que en ausencia de un ensayo estandarizado de insulina, la forma más práctica de identificar sujetos obesos o con sobrepeso que son resistentes a la insulina es utilizando como parámetros los valores elevados de triglicéridos y/o bajos del colesterol de HDL. En la población general, entre el 20-40% de la gente que tiene resistencia a la insulina no presenta otras anormalidades asociadas al síndrome metabólico.³³⁻³⁶

QUÉ ÍNDICE UTILIZAR Y A QUIÉN ESTUDIAR

La pregunta sobre cuál, si es que hay alguno, es el mejor índice para evaluar la resistencia a la insulina, es difícil de contestar. Los métodos accesibles para el clínico en la práctica cotidiana para evaluar la resistencia a la insulina pudieran incluir la determinación de la concentración de insulina o la relación glucosa/insulina en ayunas y posterior a una carga oral estándar de glucosa. La determinación de insulina en ayunas es fácil de obtener y como se mencionó, correlaciona muy bien con las demás fórmulas e incluso con la pinza metabólica; una cifra mayor de 15 $\mu\text{U/mL}$ de insulina en ayunas se considera elevada en la gran mayoría de los estudios y una relación glucosa/insulina menor de 6 sugiere resistencia a la insulina como se encontró también en un estudio realizado en población mexicana.³⁷ En el Estudio del Corazón de San Antonio (que incluyó a individuos entre 20 y 65 años), una cifra de 31 $\mu\text{U/mL}$ de insulina fue el punto de corte que correspondió a 2 DS por arriba del promedio; en dicho estudio 8% de la población estudiada tenía un valor mayor a esa cifra, debido a que la curva no tuvo una distribución completamente gaussiana.²²

Como se comentó, la medición de la insulina de ayunas se limita por la gran sobreposición de valores en sujetos sanos y con resistencia a la insulina, la falta de estandarización del ensayo y la falta de puntos de corte bien definidos para separar valores normales de anormales.³⁸ No tienen utilidad en pacientes diabéticos y varían mucho acorde al tipo de reactivo utilizado.

¿Qué pacientes tendrían el beneficio de ser evaluados con determinaciones de insulina para investigar la presencia de resistencia a la insulina?, es motivo de controversia. Es probable que la mayor parte de los pacientes obesos o con sobrepeso tengan resistencia a la insulina, particularmente si también tienen una distribución central de la obesidad y alteraciones en los lípidos séri-

cos características del síndrome metabólico, por lo mismo, la confirmación con estudios de laboratorio resultaría de poco valor adicional, ya que el conocimiento de los valores de insulina no alteraría el plan de tratamiento en esos pacientes, por lo que debemos pensar por bien del paciente, que todo sujeto con obesidad sobre todo abdominal tiene resistencia a la insulina y buscar intencionadamente todos los componentes del síndrome metabólico, para su prevención y tratamiento.

Es cierto también, que en algunos pacientes con obesidad y valores limítrofes de glucemia durante la curva o con glucemias compatibles con disinsulinismo, pudiesen ser útiles los valores de insulina para apoyar el inicio de tratamiento farmacológico. Probablemente el uso de estas determinaciones de laboratorio y ecuaciones tengan más utilidad en sujetos sin sobrepeso, con presencia del síndrome metabólico u ovarios poliquísticos y en donde el conocer los valores de insulina puede contribuir a decidirse por el empleo de sensibilizadores a la insulina. Teóricamente la limitación de la falta de estandarización del ensayo podría disminuirse si las mediciones inicial y subsecuentes en un sujeto determinado se realizan en el mismo laboratorio, en las mismas condiciones metabólicas (sin cambios de dieta o ejercicio) y con el mismo método de medición.

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Es común encontrar resultados contradictorios al hablar del síndrome metabólico por las múltiples definiciones y criterios diagnósticos establecidos acerca del mismo y la ausencia de un marcador genético o prueba diagnóstica específica.

Idealmente, los criterios para establecer el diagnóstico del síndrome metabólico deben de identificar una población con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerosa y/o diabetes y deben de ser aplicables en la práctica clínica cotidiana. Esto obliga a evitar el uso de pruebas complicadas como las ya mencionadas y contar con estudios de laboratorio bien estandarizados (problema aún no resuelto con las determinaciones de insulina).

Se cuenta con varias definiciones del síndrome metabólico publicadas por diferentes grupos, entre las principales se incluyen la de la Organización Mundial de la Salud (WHO),³⁹ el Grupo Nacional de Educación en Colesterol (NCEP III),⁴⁰ el Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia a la Insulina⁴¹ y el de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.⁴² Recientemente el Grupo Canadiense sugirió utilizar como criterios para definir al síndrome metabólico exclusivamente a la circunferencia de cintura y los valores de triglicéridos por mostrar una ex-

celente correlación con los otros y ser más simple para establecer la sospecha clínica.

Las definiciones anteriores requieren de la presencia de varios criterios clínicos cuyos puntos de corte se seleccionan en forma arbitraria. Las principales definiciones del síndrome metabólico se describen en el *cuadro II*. Con base a los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-III), relativamente simples y accesibles se documentó la presencia de síndrome metabólico en el 21.8% de la población norteamericana (National Health and Nutrition Examination Survey). Las frecuencias oscilaron desde 6.7% en el grupo de edad de 20 a 29 años, hasta 43.5% en el grupo de edad de 60 a 69 años, con una prevalencia similar para ambos sexos. Respecto a los diferentes grupos étnicos, la mayor prevalencia se encontró en población México-americana, con predominio en el sexo femenino.

Como puede apreciarse en el *cuadro II*, existen diferencias sustanciales entre las definiciones,⁴³⁻⁴⁶ así la de la OMS incluye la hiperglucemia postcarga de glucosa y/o la documentación bioquímica de la resistencia a la insulina. La definición de la NCEP ATP III considera exclusivamente la glucemia de ayuno. Al no incluirse la glucemia postprandial, el criterio de la NCEP pierde un número significativo de individuos en riesgo. La utilidad y confiabilidad de incluir la documentación bioquímica de resistencia a la insulina en los criterios de la OMS y que no forma parte de la práctica clínica cotidiana es también controversial.

Otras diferencias entre ambas definiciones incluyen el criterio de obesidad, el valor otorgado a las dislipidemias, los criterios para definir hipertensión arterial y el incluir o no microalbuminuria.

Es necesario comparar los resultados obtenidos del empleo de estas definiciones. Su comparación permitirá detectar sus fortalezas y deficiencias e identificar cuál de ellas es un mejor instrumento pronóstico de las complicaciones del síndrome metabólico. Las características de los casos sugieren que la definición de la OMS identifica casos más severos. Se requieren estudios prospectivos a largo plazo que permitan identificar las combinaciones de componentes del síndrome metabólico que mejor predicen la incidencia de diabetes tipo 2 y/o de mortalidad cardiovascular. Mientras tanto, el uso de cualquiera de estas definiciones permite comparaciones entre distintos grupos, sin embargo, no pueden ser empleadas indistintamente. En forma rigurosa, los puntos de corte que fueron seleccionados en forma arbitraria para establecer estos criterios, debieran modificarse en función de las características de la población (por ejemplo en el caso de nuestra población los valores de circunferencia de cintura o los valores de colesterol de HDL), no obstante, el hacerlo sería poco práctico al impedir realizar comparaciones con estudios realizados en otros países. Nosotros,

Cuadro II. Definición del síndrome metabólico por varios criterios.

Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO) ³⁹	Diabetes, GAA, ITG, resistencia a la insulina por HOMA y al menos 2 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Relación cintura/cadera > 0.9 en el hombre, > 0.85 en la mujer • Tg \geq 150 mg/dL o colesterol de HDL < 35 mg/dL en hombres y < 39 mg/dL en mujeres • Tasa de excreción de albúmina en orina > 20 μg/min • Presión arterial \geq 140/90 mmHg
NCEP ATP III ⁴⁰	Al menos 3 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Circunferencia de cintura > 102 cm hombres; > 88 cm en mujeres • Tg \geq 150 mg/dL • Colesterol de HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres • Presión arterial: \geq 130/85 mmHg • Glucosa en ayunas \geq 110 mg/dL
Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) ⁴¹	Insulinemia de ayunas (arriba de cuartila 75) y al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa de ayunas > 6.1 mmol/L (110 mg/dL) excluyendo diabetes • Presión arterial \geq 140/90 mmHg o con tratamiento para HTA • Triglicéridos > 2 mmol/L (160 mg/dL) o colesterol de HDL < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) o tratados por dislipidemia • Circunferencia de cintura \geq 94 cm en hombres \geq 80 cm en mujeres
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) ⁴²	Presencia de al menos uno de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC), HTA, SOP, NASH, <i>Acantosis nigricans</i> • Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o EAC. • Historia de diabetes gestacional o de intolerancia a la glucosa (ITG), etnicidad no-caucásica, vida sedentaria • IMC > 25 kg/m² y/o circunferencia de cintura > 40 pulgadas (101.6 cm) en hombres, > 35 pulgadas (88.9 cm) en mujeres Edad mayor de 40 años Más al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Tg > 150 mg/dL • Colesterol de HDL < 40 en hombres y < de 50 en mujeres • Presión arterial > 130/85 mmHg • Glucosa de ayunas 110-125 mg/dL o \geq 140 a < 200 mg/dL a las 2 horas después de una carga estándar de glucosa por vía oral Se excluye el diagnóstico de diabetes en este criterio

Abreviaturas: ATP (panel de tratamiento para adultos), GAA: Glucosa de ayunas anormal, ITG: Intolerancia a la glucosa, SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos, HTA: Hipertensión arterial, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.

consideramos que en México resulta más práctico utilizar los criterios de la NCEP III y por ellos sugerimos que éstos se utilicen para definir este síndrome en estudios epidemiológicos y de investigación clínica.

Otros criterios como el de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos⁴² no especifican el número de criterios requeridos para establecer el diagnóstico del síndrome metabólico, el cual se deja al juicio del clínico y consideran que al momento de diagnosticarse la diabetes debe desaparecer el término de síndrome metabólico. Su objetivo es crear conciencia del mayor riesgo cardiovascular en presencia de la combinación de los diferentes trastornos metabólicos, son criterios prácticos, accesibles en el manejo cotidiano del paciente, pero parecen tener una utilidad práctica limitada en estudios epidemiológicos o de investigación. En el *cuadro III* se incluyen los parámetros a evaluar en todo paciente con sospecha de síndrome metabólico.

LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL

Alrededor del 40% de los pacientes con intolerancia a carbohidratos tiene glucosas en ayuno < 110 mg/dL, lo cual apoya la utilidad de la PTGO para detectar con mayor sensibilidad a los pacientes con el síndrome metabólico. Es debido a esto, que las definiciones de la WHO y la AACE incluyen la realización de la curva de tolerancia a la glucosa. Los criterios de la ATP III no la incluyen argumentando que incrementan los costos e incomodidad hacia el paciente. No obstante, es evidente que en ausencia de niveles anormales de glucemia de ayunas, la intolerancia a los carbohidratos identifica un número significativo de sujetos con síndrome metabólico, con un alto valor predictivo para el desarrollo de diabetes tipo 2. Aunado a esto, el diagnóstico de diabetes por PTGO en sujetos con glucemia de ayuno alterada se asocia a mayor riesgo cardiovascular.^{44,45}

Cuadro III. Síndrome metabólico, evaluación clínica.

Estado de tolerancia a la glucosa	} Curva de tolerancia a la glucosa oral
• Glucosa de ayuno alterada/ intolerancia a la glucosa	
• Resistencia a la insulina	• Requiere 8 h de ayuno y una curva de tolerancia oral a la glucosa
Índice de masa corporal	• Aún no recomendada en la práctica clínica cotidiana (mínimo requiere de insulina en ayunas)
Índice de masa corporal	→ Requiere medición de peso y talla en ropa ligera
Circunferencia de cintura	→ Circunferencia del abdomen a nivel del ombligo
Relación cintura/cadera	→ Circunferencia de la cadera a nivel de la cresta iliaca
Triglicéridos	→ Requiere ayuno de mínimo 8 h
Colesterol de HDL	→ No requiere muestra de sangre en ayunas
Tensión arterial	→ Dos determinaciones después de que el paciente permanece sentado por 5 minutos
Microalbuminuria	→ Puede obtenerse de una muestra colectada durante la noche o una muestra de la mañana

La PTOG es probablemente el método más sensible al alcance de cualquier clínico para estimar la resistencia a la insulina. Sin embargo, se deben hacer las siguientes consideraciones:

- Está por definirse si el manejo temprano con sensibilizadores de insulina, particularmente en ausencia de hiperglucemia de ayuno, tiene un beneficio a largo plazo, particularmente en relación a reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Un estudio con acarbose (un inhibidor de alfa-glucosidasa) sugiere que existe una leve disminución en el riesgo cardiovascular asociada a su uso en pacientes con intolerancia a la glucosa, si bien el objetivo principal del estudio no fue evaluar ese aspecto.
- Al solicitar durante la PTOG, determinaciones simultáneas de insulina, debe de recordarse que la obesidad habitualmente se asocia a hiperinsulinemia y ésta no necesariamente (particularmente en obesidad generalizada) es equivalente al síndrome metabólico.^{27,28}
- La presencia de glucemias de ayuno (≥ 100 mg/dL), sobrepeso u obesidad de tipo central, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y/o cifras elevadas de tensión arterial permiten identificar a la gran mayoría de estos pacientes sin la necesidad de realizar otros estudios.^{38,46}

EL SÍNDROME METABÓLICO EN MÉXICO

La prevalencia del síndrome metabólico es mayor en la población mexicana que la encontrada en poblaciones caucásicas. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas,⁴⁷ incluyó 14,682 individuos con edades entre 20 y 69 años que viven en 417 ciudades habitadas por más de 2,500 personas. Los resultados aquí resumidos, se

derivan de los 1,962 (13.3%) casos en que las muestras fueron obtenidas después de un ayuno de 9 a 12 h. Utilizando los 2 criterios diagnósticos del síndrome metabólico más empleados en la actualidad, la prevalencia ajustada por edad fue de 13.6% con el criterio de la OMS y de 26.6% acorde al criterio del NCEP-III (*Cuadro IV*). Al excluir los pacientes con diabetes, las prevalencias fueron de 9.2 y 21.4% respectivamente. La concordancia entre ambas definiciones fue moderada (κ 0.5). Los sujetos diagnosticados con el criterio de la OMS tenían una forma más severa del síndrome metabólico. La demostración de la existencia de resistencia a la insulina, como lo requiere el criterio de la OMS para personas sin diabetes, fue la causa principal de la disparidad en el número de casos detectados con ambos criterios. Casi el 40% de los casos sin diabetes eran menores de 40 años; un alto porcentaje eran obesos, tenían hipertensión arterial o dislipidemia. Sin embargo, pocos calificaban para recibir tratamiento hipolipemiante de acuerdo a las recomendaciones del NCEP-III. Acorde a los criterios de la OMS, resultaron tener el síndrome metabólico el 62% de los sujetos con diabetes, 34% de los hipertensos, 37% de los hipertrigliceridémicos, 20% de los casos con colesterol HDL bajo y 42% de las personas con microalbuminuria. Conforme es mayor el número de problemas asociados al síndrome metabólico, tiende a ser más significativa la resistencia a la insulina y mayor el riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes tipo 2.

Al aplicar estos resultados al Censo 2000 de Población, más de 6 millones de individuos pueden ser catalogados como afectados con la definición de la OMS y cerca de 14 millones si se emplea el criterio del NCEP-III. Aun si se aceptan como válidas las estimaciones más conservadoras, no existe otra enfermedad crónica (sin tomar en cuenta los componentes del síndrome) que afecte un

Cuadro IV. Prevalencia del síndrome metabólico en México estratificado por edad y género definido por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-III).

Total (años)	OMS (n (%))	Casos en México*	NCEP (n (%))	Casos en México*
20-29 (n = 850)	42 (5.5)	944,142	96 (11.3)	1,945,140
30-39 (n = 562)	53 (10.6)	1,441,981	138 (24.5)	3,312,913
40-49 (n = 365)	72 (18.3)	1,962,734	144 (39.4)	3,655,801
50-59 (n = 239)	59 (24.8)	1,517,757	123 (51.5)	3,044,982
60-69 (n = 142)	42 (31.4)	1,191,638	73 (51.4)	1,983,876
Total (n = 2,158)	268 (13.6)	6,772,469	574 (26.6)	13,236,420
Hombres				
20-29 (n = 370)	22 (6.1)	500,519	55 (14.8)	1,213,331
30-39 (n = 231)	21 (9.6)	616,963	65 (28.1)	1,802,840
40-49 (n = 152)	32 (21.8)	969,189	62 (40.8)	1,815,949
50-59 (n = 96)	24 (25.8)	737,676	47 (48.9)	1,399,328
60-69 (n = 60)	18 (31.6)	576,357	30 (50)	912,535
Total (n = 909)	117 (13.4)	3,174,352	259 (28.5)	6,754,092
Mujeres				
20-29 (n = 480)	20 (4.9)	444,126	41 (8.5)	774,048
30-39 (n = 331)	32 (11.5)	815,181	73 (22.5)	1,561,664
40-49 (n = 213)	40 (20.7)	998,144	82 (38.5)	1,853,765
50-59 (n = 143)	35 (25.5)	781,594	76 (53.1)	1,625,900
60-69 (n = 82)	24 (30.4)	617,886	43 (52.4)	1,066,556
Total (n = 1,249)	151 (13.8)	3,592,88	315 (25.22)	6,570,840

* Datos basados en los resultados de la ENEC y el Censo de Población 2000.

mayor número de adultos mexicanos. Así mismo, es alarmante el incremento en la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, producto de una vida más sedentaria, cambios en la alimentación y factores de predisposición genética. Es necesario insistir en que dos medidas muy sencillas pero muy difíciles de aplicar, son capaces de abatir en grado muy significativo la resistencia a la insulina: el ejercicio y la pérdida de peso, que reducen los niveles circulantes de insulina y mejoran el empleo periférico de la glucosa. Tanto ejercicio como reducción de peso dependen de la disciplina y fuerza de voluntad del individuo, características que no son frecuentes en este tipo de pacientes y requieren el apoyo y la dedicación del médico para generarlas.⁴⁸⁻⁵²

FACTORES DE RIESGO

A continuación se enlistan diferentes factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico:

- Sobrepeso, particularmente si la distribución del mismo es de tipo central.
- Estilo de vida sedentario.
- Edad mayor de 40 años.
- Etnicidad: Latinos, Hispanoamericanos, Afro-America-

nos, grupos Indígenas nativos americanos, Americanos de origen asiático y residentes de las Islas del Pacífico.

- Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular.
- Historia de intolerancia a carbohidratos o diabetes gestacional.
- *Acanthosis nigricans*.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Esteatosis hepática no alcohólica.

DIABETES TIPO 2 Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La diabetes tipo 2 se manifiesta habitualmente cuando la célula beta es incapaz de compensar y producir las cantidades necesarias de insulina en pacientes que también cursan con resistencia a la insulina. Persiste una intensa controversia respecto a si el defecto inicial en la diabetes tipo 2 es la resistencia o la deficiencia en la secreción de insulina.^{1,5,9,52-58} Algunos de los datos a favor de la importancia de la resistencia a la insulina son:

- Los familiares con tolerancia normal a la glucosa de pacientes diabéticos tipo 2 muestran resistencia a la insulina sin anomalías cuantitativas de secreción

de la misma. Al menos dos grupos distintos confirmaron estos hallazgos.

- Los familiares con resistencia a la insulina tienen una mayor progresión a la diabetes en comparación con los que tienen sensibilidad normal. La resistencia a la insulina es un mejor predictor de la aparición de diabetes que la deficiencia relativa de insulina.

Está claro, sin embargo, que la sola presencia de resistencia a la insulina no es suficiente para el desarrollo de la diabetes. La mayoría de los autores coincide en que la hiperglucemia de ayuno no se presenta mientras el páncreas tiene la capacidad necesaria para secretar la insulina suficiente para vencer la resistencia. Los sujetos obesos producen tres o cuatro veces más insulina al día que los sujetos delgados. El costo de este mecanismo compensatorio es la exposición crónica a niveles altos de insulina, alteración que quizá favorece la progresión de aterosclerosis, la aparición de hipertensión arterial y de otros elementos del síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico. La resistencia a la insulina puede agravarse por la presencia de descontrol metabólico tras la aparición de la diabetes. Este componente puede revertirse con la corrección de la hiperglucemia.

El principal órgano determinante de la resistencia a la insulina es el músculo estriado, que se encarga del 80% de la captación de glucosa mediada por insulina. Sin embargo, otros tejidos también se afectan. La capacidad para inhibir la lipólisis por la insulina en el adipocito disminuye en el paciente diabético; como consecuencia, los niveles de ácidos grasos libres son anormalmente altos en el plasma. La capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa en el hígado también es menor de lo normal, lo que favorece la aparición de hiperglucemia de ayuno. La mejor evidencia de la importancia de la resistencia a la insulina en el origen de la hiperglucemia es la respuesta que se observa con medidas que disminuyen la resistencia a la misma, como la pérdida de peso, la práctica de ejercicio o el uso de medicamentos como las biguanidas que permiten prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes como lo demostró el Diabetes Prevention Study.⁵⁰

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Acorde a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas,⁴⁷ se ha demostrado que la hipertensión arterial afecta al 30% de la población adulta y en una tercera parte se asocia al síndrome de resistencia a la insulina. Es más común en hombres (34% vs 26%) y en pacientes con diabetes y obesidad. Más de la mitad de los pacientes no se sabían hipertensos, menos de la mitad de los pacien-

tes con diagnóstico de hipertensión arterial toman medicamentos y tan sólo el 20% tienen la TA controlada. Durante los últimos 20 años se ha discutido si la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia o ambas son factores etiopatogénicos importantes en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica.^{1-6,13} Desde hace muchos años se reconoce que la hipertensión es muy frecuente en el obeso, en el paciente diabético y en aquél con otras entidades asociadas al síndrome metabólico. También se sabe que la reducción de peso y el ejercicio se acompañan de mayor sensibilidad a la acción de la insulina y de descenso en las cifras de presión arterial. Se conocen mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia podría favorecer la presentación de hipertensión arterial sistémica:

- a) Puede promover la retención renal de sodio por un aumento en su reabsorción en el túbulo proximal, donde se identifican receptores insulínicos.
- b) Favorece la activación del sistema nervioso simpático, con aumento de los niveles de catecolaminas y de la reactividad vascular.

También se sugiere que la resistencia a la insulina puede propiciar hipertensión arterial sistémica por una acción a nivel celular que incrementa la respuesta del músculo liso a las aminas presoras como noradrenalina y angiotensina II. Sin embargo, en varios estudios la correlación entre la concentración de insulina y la presión arterial fue baja y sin importancia estadística. Además, en algunas poblaciones con alta prevalencia de resistencia a la insulina, como los indios Pima, es baja la prevalencia de hipertensión arterial. La infusión de insulina en animales y en humanos causa vasodilatación e hipotensión arterial. La ausencia de hipertensión en pacientes con insulinooma es una prueba más en contra de que la insulina *per se*, cause hipertensión arterial. Así, la insulina no parece ser causa directa de la hipertensión en el síndrome metabólico. La insulina aumenta la producción de óxido nítrico en el endotelio sensible a su efecto; la resistencia a la insulina se acompaña de ausencia o disminución en la liberación de este mediador de vasodilatación dependiente de endotelio.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

La presencia de resistencia a la insulina en el obeso está estrechamente relacionada a la distribución del tejido adiposo y el grado de obesidad.^{1-4,8,46,59} Ésta se presenta sobre todo en los individuos obesos con distribución central de la grasa corporal. Algunos estudios en curso con tratamientos que disminuyen de manera específica el contenido de la grasa intraabdominal permitirán esta-

blecer con certeza su contribución en el origen de la resistencia a la insulina.

La distribución de la grasa corporal parece estar determinada genéticamente. En su fisiopatología intervienen un aumento relativo de la secreción de diversas hormonas, muchas de ellas producidas en el mismo tejido adiposo. La grasa intraabdominal tiene una tasa de recambio mayor, por lo que su actividad lipolítica es alta y expone al hígado a concentraciones elevadas de ácidos grasos, los cuales como se comentó previamente, contribuyen a una mayor resistencia a la insulina, favorecen la secreción de lipoproteínas y la gluconeogénesis.

En el estudio NHANES III de los Estados Unidos,⁵⁷ en individuos no diabéticos con edades comprendidas entre los 40-74 años, la prevalencia de hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) fue del 35%, hipoalfalipoproteinemia 36%, hipertensión arterial 45% e intolerancia a carbohidratos en el 26%. Al ajustar las prevalencias de éstas en función del IMC, la presencia de una, dos, tres o las cuatro alteraciones asociadas al síndrome metabólico fue del 86%, 62%, 30% y 9.1% respectivamente en individuos con un IMC > 30 kg/m² versus del 59%, 26%, 8% y 1.3% respectivamente en aquéllos con un IMC menor de 25 kg/m². Debe insistirse en que la obesidad se asocia a hiperinsulinemia, aunque no necesariamente (por ejemplo, algunos pacientes con obesidad mórbida cuya distribución de la adiposidad es de tipo universal) con el síndrome metabólico.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DISLIPIDEMIAS

En lo que se refiere a los lípidos, la resistencia a la insulina favorece un incremento en la producción hepática de VLDL y disminución en la actividad de la lipasa lipoproteica, lo que se traduce en hipertrigliceridemia y a menudo hipoalfalipoproteinemia secundaria, ambas alteraciones muy frecuentes en los pacientes obesos y en aquéllos con DM tipo 2.^{1-6,10} Las concentraciones altas de insulina observadas en estados de resistencia se asocian con aumento en la síntesis de lipoproteínas hepáticas. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres potencian este fenómeno. Por el contrario, la insulina ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de lipoproteínas en sujetos sanos, por lo que la resistencia a la insulina puede explicar en cierta medida la mayor producción de VLDL por el hígado. Los sujetos con resistencia a la insulina tienen alta prevalencia del patrón de distribución de las LDL tipo B, es decir con acumulación de las subclases más aterogénicas y con mayor tiempo de circulación en el plasma. La causa del predominio de las LDL densas y pequeñas, parece ser una mayor actividad de la lipasa hepática. La cifra de triglicéridos en el plasma es un buen marcador del patrón de LDL: cuando los triglicéridos son

mayores a 168 mg/dL se aumenta la probabilidad de que el patrón de LDL sea tipo B (es decir, LDLs pequeñas y densas). La coexistencia del genotipo E-4 de la apoproteína E magnifica la dislipidemia en pacientes con resistencia a la insulina.

Las lipoproteínas de alta densidad protegen contra la presentación de aterosclerosis. Una de sus subclases, la HDL-2, se encarga de ese efecto protector. La obesidad centripeta se relaciona con niveles bajos de colesterol HDL y en especial de esta subclase.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y ATEROGÉNESIS

La asociación en un mismo paciente de obesidad central, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y/o hipoalfalipoproteinemia y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos se asocia con alto riesgo cardiovascular. Las características de estos pacientes fueron decisivas en el reconocimiento del síndrome metabólico y propiciaron el diseño de líneas de investigación que ahora permiten comprender mejor la interrelación de estos factores.^{1-7,14-17,57-61}

En el Estudio de San Antonio, los sujetos que desarrollaron diabetes 8 años después tuvieron una mayor prevalencia del síndrome metabólico. En estos pacientes con resistencia a la insulina, la asociación en un mismo individuo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular fue mayor a la esperada por azar, sugiriendo un factor etiopatogénico común. Datos similares se han reportado en los estudios de Framingham y de riesgo ateroscleroso en la comunidad.⁶⁰ Estos estudios demostraron que individuos que presentan el síndrome metabólico tienen un riesgo hasta 10 veces mayor de desarrollar diabetes y 2-3 veces mayor de enfermedad cardiovascular.

En individuos de 50 años o mayores participantes en el estudio NHANES III, acorde a los criterios del NCEP, el 87% de los individuos con diabetes tenían el síndrome metabólico y estos individuos tuvieron la mayor prevalencia de enfermedad coronaria. Individuos diabéticos sin el síndrome metabólico tuvieron un riesgo cardiovascular bajo y similar al del individuo no diabético sin síndrome metabólico.⁵⁶

Como parte del estudio de Bruneck,²⁶ se encontró asociación con resistencia a la insulina en 66% de los intolerantes a la glucosa, 84% de los diabéticos, 53% de los pacientes con hipercolesterolemia, 84% de los hipertriglicéridémicos, 88% de aquéllos con hipoalfalipoproteinemia y 58% de los hipertensos. Desde el punto de vista teórico, la administración de insulina en forma experimental *in vivo*, puede tener varios efectos aterogénicos: a) impedir la regresión de la lesión aterosclerosa, b) incrementar las dimensiones de la lesión, c) alterar la fibrinólisis al elevar los niveles del inhibidor del activador del

plasminógeno tisular y d) reducir el efecto protector que ejercen los estrógenos contra la aterosclerosis.

Estudios recientes sin embargo, arrojan resultados contradictorios y refuerzan la idea de un fenotipo de mayor riesgo cardiovascular en relación con el síndrome metabólico, pero restan importancia a la insulina *per se*, como factor causal del mayor riesgo aterógeno; en algunos de estos estudios epidemiológicos los niveles basales elevados de insulina se relacionaron incluso con una menor morbimortalidad cardiovascular. Por último se debe insistir en que la administración de insulina exógena en dosis apropiadas no debe de considerarse potencialmente aterógena y por tanto no hay ninguna razón para omitir su empleo bajo el argumento de que pudiera contribuir a un mayor riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

El objetivo de la prevención primaria, es eliminar una enfermedad o reducir su frecuencia a través de la disminución de su incidencia, es decir, del desarrollo de casos nuevos en la población. En el síndrome metabólico, los objetivos deben ser evitar o postergar la aparición de diabetes y de la enfermedad cardiovascular.

Se debe de promover en la población general, la reducción de peso y las cifras alarmantes de obesidad, esto con la ayuda de campañas que ayuden a crear conciencia en la población y con la participación de toda la sociedad, con un especial énfasis en los niños y adolescentes. Una discreta reducción de peso y la práctica cotidiana de ejercicio, son herramientas indispensables. El problema principal es cómo lograrlo, cómo hacer que en la práctica clínica cotidiana se cumplan dichas expectativas. Es urgente tomar medidas para proteger a las comunidades más desfavorecidas por los efectos de la "modernización" y con ello revertir este proceso que ha dado lugar a la actual epidemia del síndrome metabólico, particularmente en los países en vías de desarrollo y en las comunidades minoritarias en los países del primer mundo.

Diversos estudios recientes han demostrado que es posible prevenir o retrasar la diabetes tipo 2 con cambios en el estilo de vida y un descenso moderado del peso, se necesitan estudios adicionales para evaluar la posibilidad de reducir la incidencia del síndrome metabólico y prevenir su evolución a diabetes y/o enfermedad cardiovascular con ayuda de cambios en el estilo de vida o incluso tratamiento farmacológico. El beneficio de realizar estudios de escrutinio para identificar al paciente con este síndrome desde la perspectiva clínica y de salud pública está aún por demostrarse. Debemos recordar que el uso de campañas de detección de diabetes que no se acompañan de la canalización de dichos individuos a sitios donde puedan recibir un tratamiento apropiado no conlleva ningún beneficio

para el paciente. En nuestro medio caracterizado por la saturación e insuficientes recursos para la atención de los pacientes con las diferentes alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico, debemos esperar demostrar el beneficio de su diagnóstico y tratamiento temprano. No olvidemos también que la adherencia al tratamiento es muy pobre en un paciente prácticamente asintomático y sin conciencia de enfermedad.

Este documento, posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento del síndrome metabólico, también será evaluado periódicamente por los siguientes miembros de la Sociedad:

Arechavaleta Granell Rosario, Campuzano Rodríguez Rafael, Escalante Herrera Antonio, Gómez Díaz Rita, Gómez Vargas Ernesto, González Villalpando Cliserio, Guillén Miguel Ángel, Hernández Ornelas Santiago, Lavallo González Fernando, Lozano Castañeda Óscar, Mercado Atri Moisés, Nishimura Meguro Elisa, Ovalle Berumen Fernando, Pérez Pasten Lucio Enrique, Posadas Romero Carlos, Quibrera Infante Ricardo, Ramos Valdés Carmen, Rangel Rodríguez Ignacio, Ríos González J de Jesús, Rodríguez Rivera Guillermo, Romero Zazueta Alejandro, Rosas Guzmán Juan, Ruiz Álvarez Fernando, Solano Sánchez Alberto, Zacarías Castillo Rogelio, Zúñiga Fajardo Sergio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-120.
3. Ford ES, Giles WH, Diez WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
4. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S135-S148.
5. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifactorial syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
6. Olefsky J. Insulin resistance. In: Ellenberg & Rifkin's (eds). *Diabetes mellitus*. 5th ed. Appleton & Lange 1997: 513-552.
7. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
8. Yanovski S, Yanovski J. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 591-602.
9. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J Clin Invest* 1994; 94: 1714-1721.
10. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentration. *J Int Med*

- 1992; 231: 25-30.
11. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirashi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192.
 12. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and complications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
 13. Facchini FS, Stoohs A, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The relationship between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart rate. *Am J Hypertension* 1996; 9: 1013-1017.
 14. Miegs JB, Mittleman MA, Nathan DM. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired homeostasis. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-228.
 15. Sakkinen P, Wahl P, Cushman M, Lewis M, Tracy R. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897-907.
 16. Chen N-G, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3485-3489.
 17. Després IP, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Op Lipidol* 1994; 5: 274-289.
 18. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
 19. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-481.
 20. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and ASCVD. *Diabetes Care Rev* 1991; 14: 173-194.
 21. Methews DR, Hosker JP, Rudensky AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 22. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-1141.
 23. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
 24. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 167-175.
 25. Stumvoll M, Mitakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.
 26. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity Check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
 27. Caro J. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691-696.
 28. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
 29. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders, The Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-1649.
 30. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Garcia E, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Sepulveda J, Rull JA. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002; 113: 569-574.
 31. Lerman I, Villa AR, Rios JM, Tamez LE, Gomez PFJ, Luna VS, Rull JA. Correlations between surrogate measures of insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese and overweight patients. *J of Diabetes and its Complications* 2003; 17: 66-72.
 32. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-809.
 33. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Gen Metab* 1988; 63: 134-141.
 34. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
 35. Lindahl B, Asplund K, Hallmans G. High serum insulin, insulin resistance and their associations with cardiovascular risk factors The Northern Sweden MONICA population study. *J Intern Med* 1993; 234: 263-270.
 36. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shelifi M, Shitris A, Fuch Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
 37. Vázquez ChC, Salinas OS, Gómez DRA, Rosso JMM, Jiménez VM, Argüero SR. Niveles de insulina y factores de riesgo cardiovascular en mexicanos hipertensos versus normotensos. *Rev Endocrin y Nutrición* 2003; 11: 7-14.
 38. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonalds JM, Parrot M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 436-472.
 39. World Health Organization: *Definition Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation*. Geneva, World Health Org. 1999.
 40. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 41. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and the alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
 42. Bloomgarden ZT. American Association of clinical Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297-1303.
 43. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the

- metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
44. Meigs JB. Epidemiology of the Metabolic Syndrome 2002. *Am J Managed Care* 2002; 8: 5283-5292.
 45. Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
 46. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy, nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-175.
 47. Aguilar SC, Rojas R, Gomez PFJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. The prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Medical Res* 2004; 35: 76-81.
 48. The 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.
 49. Harris SB, Zinman B. Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations. *Diabetes Care* 2000; 23: 879-881.
 50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 34: 393-403.
 51. Tsui EYL, Zinman B. Exercise and diabetes: new insights and therapeutic goals. *The Endocrinologist* 1995; 5: 263-271.
 52. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases: The prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742-749.
 53. Facchini F, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin resistance as a predictor of age related disease. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86: 3574-3578.
 54. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
 55. Edelstein SL, Knowler WC, Brain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettit DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM; an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710.
 56. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin, Lalic N, Mingrone G. On behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 1: 1166-1173.
 57. Alexander ChM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
 58. Isomaa BO, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
 59. Meigs JB. The metabolic syndrome: may be a guidepost or detour to preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease. (editorial) *BMJ* 2003; 327: 61-62.
 60. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2773-2776.
 61. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087-1092.