

REVISTA ESPAÑOLA DE
OBESIDAD

Suplemento Nº 3 – Octubre 2005

EL SÍNDROME METABÓLICO



SEEDO

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

www.seedo.es

S.P.A.

SPANISH PUBLISHERS ASSOCIATES S.L.

Junta Directiva**Presidente**

Basilio Moreno Esteban

Vicepresidente

Francisco Javier Tébar Massó

Secretaria

Montserrat Barbany Cahiz

Tesorero

Miguel Ángel Rubio Herrera

Vocales

Javier Aranceta Bartrina

Diego Bellido Guerrero

Rafaelle Carrazo

Luis Enríquez Acosta

Martín López de la Torre Casares

Alfredo Martínez

Pedro de Pablos Velasco

Jordi Salas Salvadó

Director

B. Moreno Esteban

Director Ejecutivo

F.J. Tébar Massó

Redactor Jefe

J.A. Fernández López

Coordinador Científico

M. Foz

Comité EditorialM. Aguilar Diosdado
(Cádiz)A. Alastrue Vidal
(Barcelona)M. Alemany Lamana
(Barcelona)J. Aranceta Bartrina
(Bilbao)

J. Argente Oliver (Madrid)

R. Astorga Jiménez
(Madrid)M. Barbany Cahiz
(Barcelona)D. Bellido Guerrero
(Ferrol)J. Braguinsky (Buenos
Aires)

I. Bretón Lesmes (Madrid)

M. Bueno Sánchez
(Zaragoza)J. Cabezas Cerrato
(Santiago)

J. Cabo Soler (Valencia)

C. Calvo Buzos (Madrid)

J.E. Campillo Álvarez
(Badajoz)R. Carmena Rodríguez
(Valencia)

R. Carraro (Madrid)

M. Carrillo Blanchar
(Barcelona)F. Casanueva Freijo
(Santiago)A.I. de Cos Blanco
(Madrid)G. Cuatrecasas Cambra
(Barcelona)J. Culebras Fernández
(León)C. Diéguez González
(Santiago)

S. Durán García (Sevilla)

L. Enríquez (Cáceres)

F. Escobar Jiménez
(Granada)L. Escobar Jiménez
(Cádiz)M.L. Fernández Soto
(Granada)X. Formiguera Sala
(Barcelona)J. Freijanes Parada
(Santander)

A. Galvao Teles (Lisboa)

M. Garaulet Aza (Murcia)

P.P. García Luna (Sevilla)

P. García Peris (Madrid)

R. García Robles (Madrid)

A.R. Ghione Pelayo
(Rosario)A. Gil Hernández
(Granada)C. Gómez Candela
(Madrid)R. Gómez Cuevas
(Bogotá)J. González Barranco
(México)R. Gracia Bouthelie
(Madrid)J.L. Griera Borrás
(Sevilla)J.L. Gutiérrez Fisac
(Madrid)

A. Halpern (Sao Paulo)

M. Hernández Rodríguez
(Madrid)E. Herrera Castellón
(Madrid)J.L. Herrera Pombo
(Madrid)A. Larrad Jiménez
(Madrid)M. López de la Torre
(Barcelona)A. Martí del Moral
(Pamplona)J.A. Martínez Hernández
(Pamplona)J.F. Martínez Valls
(Valencia)

J. Mataix Verdú (Granada)

A. Mijan de la Torre
(Burgos)S. Monereo Megias
(Madrid)J.C. Montero (Buenos
Aires)M.J. Obregón Perea
(Madrid)R. Ortega de Anta
(Madrid)P. de Pablos Velasco (Las
Palmas)A. Palou Oliver (Palma de
Mallorca)

C. Pérez Rodrigo (Bilbao)

C. Picó Segura (Palma de
Mallorca)M.P. Portillo Baquedano
(Vitoria)X. Remesar Betlloch
(Barcelona)J.M. Ribera Casado
(Madrid)F. Rodríguez Artalejo
(Madrid)M.A. Rubio Herrera
(Madrid)M.L. Ruilope Urioste
(Madrid)

M. Rull Lluch (Barcelona)

J. Salas Salvadó (Reus)

F.J. Salvador Rodríguez
(Pamplona)A. Sanmartí Sala
(Barcelona)

A. Sastre Gallego (Madrid)

S. Schwartz Riera
(Barcelona)L. Serra Majem (Las
Palmas)F. Serra Vich (Palma de
Mallorca)

M. Serrano Ríos (Madrid)

J. Soler de la Mano
(Madrid)J. Soler Ramón
(Barcelona)F. Soriguer Escofet
(Málaga)J. Toro Trallero
(Barcelona)C. Vázquez Martínez
(Madrid)O. Vidal Vázquez
(Madrid)I. de Villa Elízaga
(Madrid)**S.P.A.**

SPANISH PUBLISHERS ASSOCIATES S.L.

Editada por: Spanish Publishers Associates, S.L.
Antonio López, 249, 1º. 28041-Madrid.© de la edición Spanish Publishers Associates,
S.L. Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser
reproducida sin el permiso escrito del titular del
Copyright.S.V.: 37-03-R-CM
D.L.: M-34951-2003
ISSN: 1696-6112

Imprime: Master's Gráfico

Suscripciones: Spanish Publishers Associates,
S.L.
Tfno.: 91 500 20 77IVA incluido
Tarifa ordinaria anual 64,50 €
Ejemplar suelto 18,75 €
Tarifa instituciones anual 93,76 €
Ejemplar atrasado 21,88 €
Precios válidos para España

EL SÍNDROME METABÓLICO

Coordinación
Pedro Luis de Pablos Velasco
Diego Bellido

SUMARIO

Introducción <i>P.L. de Pablos Velasco</i>	5
Concepto, criterios diagnósticos y epidemiología del síndrome metabólico <i>A. Becerra Fernández</i>	7
Etioopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico <i>F.J. Tébar Massó, M^a.D. García Prieto</i>	17
Inflamación y síndrome metabólico <i>J.M. Fernández-Real</i>	24
Síndrome metabólico y sistema nervioso central <i>F.J. Martínez Martín, H. Rodríguez Rosas, P.L. de Pablos Velasco</i>	30
Obesidad y síndrome metabólico <i>J.L. Griera Borrás</i>	36
Obesidad y diabetes <i>mellitus</i> <i>A. Hernández Mijares, C. Morillas Ariño, E. Solá Izquierdo</i>	55
Obesidad y lípidos <i>F.J. Tébar Massó, M^a.D. García Prieto</i>	61
Síndrome metabólico e hipertensión arterial <i>M. López de la Torre</i>	67
Prevención del síndrome metabólico <i>D.A. de Luis, R. Aller</i>	74
Actitud clínica ante el síndrome metabólico <i>M. López de la Torre</i>	81
La dieta en el síndrome metabólico <i>D. Bellido, M. Rubio, M^a. Ballesteros</i>	87
Tratamiento farmacológico del síndrome metabólico <i>P.L. de Pablos, I. Peiro, F.J. Martínez Martín</i>	95

Paciente con síndrome metabólico y diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 con fracaso secundario a los antidiabéticos orales <i>H. Rodríguez Rosas, I. Peiró, P. Soriano</i>	101
Caso clínico de síndrome metabólico y síndrome de ovarios poliquísticos <i>L. Enríquez Acosta</i>	104
Varón de 55 años, con obesidad de grado II y glucemia basal alterada <i>A. Soto González, D. Bellido, M. Buño Soto</i>	106

Introducción

Varios factores han aconsejado que la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) haya decidido crear el Grupo de Trabajo del Síndrome Metabólico: el impacto que está teniendo sobre la salud pública, el enorme crecimiento que está experimentando en todo el mundo y los importantes progresos terapéuticos que se están produciendo en este campo son algunos de ellos.

La primera actividad del grupo de trabajo ha sido la realización de esta monografía, que, además de servir como tarjeta de presentación ante los miembros de la SEEDO, ha actualizado los aspectos más importantes del síndrome metabólico.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la etiología y la fisiopatología de este síndrome; así, la participación del sistema inmune, la consideración del síndrome metabólico como el resultado de un proceso inflamatorio crónico y subclínico y la intervención del sistema nervioso central son un buen ejemplo de ello.

Por otra parte, recientemente se han producido cambios en los criterios diagnósticos y en los criterios de estratificación de riesgo que tendrán importantes consecuencias en nuestra práctica clínica. La epidemiología y la preven-

ción del síndrome también han sido ampliamente revisadas.

Los resultados de los ensayos clínicos con rimonabant, un nuevo fármaco que bloquea los receptores CB1 y que actúa simultáneamente sobre varios componentes del síndrome metabólico (obesidad visceral, metabolismo lipídico e hidrocabonado), nos hacen concebir la esperanza de que pronto dispondremos de una potente herramienta terapéutica que nos permita reducir la morbilidad-mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

La elaboración de la monografía no es sino un primer paso en la andadura del grupo de síndrome metabólico; la realización de cursos de formación y la puesta en marcha de estudios epidemiológicos serán los próximos objetivos.

Por último, quiero agradecer la participación entusiasta y enriquecedora de todos los autores, de los miembros de la Junta Directiva de la SEEDO, con el Dr. Basilio Moreno a la cabeza, y por último a Laboratorios Sanofi-Aventis, que han patrocinado la monografía.

Pedro Luis de Pablos
*Coordinador del Grupo de Trabajo
de Síndrome Metabólico*

Concepto, criterios diagnósticos y epidemiología del síndrome metabólico

Antonio Becerra Fernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Nutrición, Universidad de Alcalá. Madrid.

Correspondencia: Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar Viejo, Km. 9,100. 28034-Madrid.

E-mail: abecerra@telefonica.net

Resumen

El síndrome metabólico es un grupo de alteraciones metabólicas asociadas a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Aunque se conoce hace muchos años, hoy es un problema de salud pública muy prevalente, con muy diferentes tasas en relación con los criterios diagnósticos utilizados, la edad y el sexo, el país, etc. La dificultad para identificar y tratar al síndrome metabólico ha generado una falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados por diferentes grupos. Por ello, la International Diabetes Federation ha elaborado nuevas directrices tomando en cuenta las diferencias raciales y entre países, estableciendo además a la obesidad central como el criterio diagnóstico más importante.

Summary

The metabolic syndrome is a cluster of metabolic abnormalities associated with an increased risk of cardiovascular disease and diabetes. Although it has been known for many years, today it is a considerable and prevalent problem of public health, with very different rates depending on diagnostic criteria used, age and gender, country, etc. The difficulty of identifying and treating metabolic syndrome has resulted in a lack of consensus on diagnostic criteria. Thus, the International Diabetes Federation has formulated new guidelines which take into account the differences between races and countries, and which establish central obesity as the most important criteria.

Introducción

La asociación en un mismo sujeto de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia fue descrita en 1923, sin relación entre ellas. En 1939, Hims-worth dividió a los diabéticos en sensibles y resistentes a la insulina, señalando una alteración de la sensibilidad a la insulina en los diabéticos obesos. Desde entonces, el concepto de resistencia a la insulina ha ido despertando cada vez mayor interés. Afecta a buena parte de la población general y varía de una población a otra y con la edad. Juega un

papel fundamental en el comienzo de la diabetes *mellitus* tipo 2 en individuos predispuestos y se acompaña de cierto número de cuadros metabólicos que favorecen el desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular. No hay que confundir la resistencia a la insulina (definición “biológica”) con el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico. El término síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico describe las consecuencias clínicas de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora. Constituye un importante problema de salud pú-

blica cada vez más frecuente. Sus manifestaciones clínicas incluyen la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la hipertensión arterial, la dislipemia, el síndrome del ovario poliquístico, la esteatosis hepática no alcohólica y multitud de cuadros que progresivamente se han ido sumando. Su trascendencia clínica viene determinada por:

- Riesgo elevado e independiente de enfermedad cardiovascular.
- Elevada prevalencia y rápido crecimiento en los últimos años en los países desarrollados (y en los países en vías de desarrollo que adoptan los hábitos higiénico-dietéticos de los desarrollados).
- La frecuente asociación de factores de riesgo en sujetos con síndrome metabólico debe plantear nuevas estrategias asistenciales y políticas de salud.

A pesar de esta trascendencia, y hasta hace poco, la detección de sujetos con síndrome metabólico no ha resultado fácil, puesto que no existían pruebas clínicamente disponibles para diagnosticarlo. Por ello diferentes grupos han hecho esfuerzos por establecer criterios que faciliten la identificación de sujetos con este síndrome.

Conceptos

En 1936, la resistencia a la insulina era definida como “una respuesta pobre a la insulina exógena en pacientes diabéticos obesos”. Reaven,¹ en 1993, la consideró como una situación de falta de respuesta a una o más acciones de la insulina, tanto exógena como endógena. Hoy podemos decir que la resistencia a la insulina es la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo).² Junto a la hiperinsulinemia compensadora constituye un rasgo común de múltiples afecciones metabólicas y no metabólicas, como intolerancia hidrocarbonada y diabetes *mellitus* tipo 2, obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia, elevación de marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva), alteraciones hemorreológicas, disfunción endotelial, enfermedad cardiovascular, etc.³ La agrupación en el mismo sujeto de estos cuadros se conoce hace años, recibiendo diferentes nombres: síndrome X⁴, síndrome metabólico⁵, el cuarteto de la

muerte⁶, síndrome plurimetabólico⁷, síndrome de resistencia insulínica^{8,9} y síndrome dismetabólico.¹⁰ Estos cuadros pueden aparecer conjuntamente o de manera progresiva, contribuyendo a acelerar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

El síndrome metabólico surge de una alteración primaria: la resistencia a la insulina. Esta alteración conlleva un menor aclaramiento plasmático de glucosa que el páncreas intenta compensar incrementando la secreción de insulina (hiperinsulinemia). Si lo consigue se alcanzará la normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador se irá limitando y se producirá intolerancia hidrocarbonada y diabetes *mellitus* tipo 2. La hiperglucemia traerá como consecuencia glucotoxicidad, que incrementa el impacto aterogénico. Progresivamente se irán sumando otros cuadros¹¹ (Tabla 1), como aumento de los triglicéridos plasmáticos, hipertensión arterial, etc., hasta desarrollar el cuadro completo del síndrome metabólico que llevará a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica¹² (Fig. 1).

Dada su estrecha relación con otros factores de riesgo cardiovascular en el contexto del síndrome metabólico, parece razonable pensar que la resistencia a la insulina (y la hiperinsulinemia acom-

Tabla 1. Alteraciones asociadas a la resistencia insulínica (modificado de Reaven, 2002¹¹)

Antropométricas	Obesidad central (visceral)
Metabolismo de la glucosa	Glucemia basal alterada Intolerancia a los hidratos de carbono Diabetes <i>mellitus</i>
Metabolismo del ácido úrico	Hiperuricemia y gota
Metabolismo lipídico	↓ Aclaración renal ↑ Triglicéridos ↑ LDL pequeñas y densas ↓ HDL
Hemodinámicas	Hiperlipemia posprandial ↑ Presión arterial ↑ Retención renal de sodio ↑ Actividad simpática
Coagulación/Fibrinólisis	↑ PAI-1 ↑ Fibrinógeno
Disfunción endotelial	↑ Adhesión de células mononucleares ↑ Moléculas de adhesión celular ↑ Concentración de dimetilarginina asimétrica ↓ Vasodilatación dependiente del endotelio
Inflamatorias	↑ Proteína C reactiva ↑ IL-6 ↑ TNF- α
Reproductivas	Síndrome del ovario poliquístico

pañante) podría considerarse un marcador de enfermedad cardiovascular, pero este hecho sigue siendo motivo de controversia.^{13,14} Se sabe que la hiperinsulinemia precede a la diabetes y que se asocia a un perfil de riesgo cardiovascular adverso; la diabetes presenta un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el papel de la hiperinsulinemia no está claro.¹⁵ Algunos consideran la resistencia a la insulina (y la hiperinsulinemia) un factor de riesgo cardiovascular emergente que suele acompañar a la obesidad.¹⁶ Otros sugieren que la hiperinsulinemia refleja un mecanismo compensador de la disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.¹⁷ Esta “resistencia insulínica” puede ser esencial en la patogénesis de la diabetes *mellitus* tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.¹⁸ En un meta-análisis se analizan los resultados de doce estudios relevantes y los autores concluyen que

la resistencia a la insulina (y la hiperinsulinemia) es un débil marcador de riesgo para enfermedad cardiovascular, con un riesgo relativo (RR) de 1,18 (1,08-1,29; IC 95%).¹⁹ La resistencia a la insulina puede promover el desarrollo de aterosclerosis por diferentes vías: efecto sobre los lípidos, elevación de las cifras del inhibidor del activador del plasminógeno, incremento de las de fibrinógeno, disfunción endotelial y aumento del tono vascular.²⁰

Métodos diagnósticos de la resistencia insulínica

Los métodos para medir la resistencia a la insulina son múltiples. No existe un método ideal, todos tienen sus ventajas e inconvenientes. Los más fiables suelen ser los más complejos, por ello cada uno debe ser utilizado según el tipo de estudio y los medios disponibles:

A) Estudio de muestras reducidas con fines de investigación

1. La técnica del “*clamp*” *eu-glucémico hiperinsulinémico* es considerada el “patrón oro” de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina *in vivo*. Se basa en la infusión endovenosa de una cantidad creciente (previamente establecida) de insulina y una cantidad variable de glucosa para mantener la glucemia a un nivel prefijado. La cantidad de glucosa administrada se calcula por un método matemático tomando las concentraciones glucémicas precedentes.²¹

2. El *Modelo Mínimo del metabolismo de la glucosa* o de *Bergman* (MMg) fue desarrollado para simplificar el *clamp*. Consiste en un test de tolerancia endovenosa a la glucosa, con extracciones seriadas du-

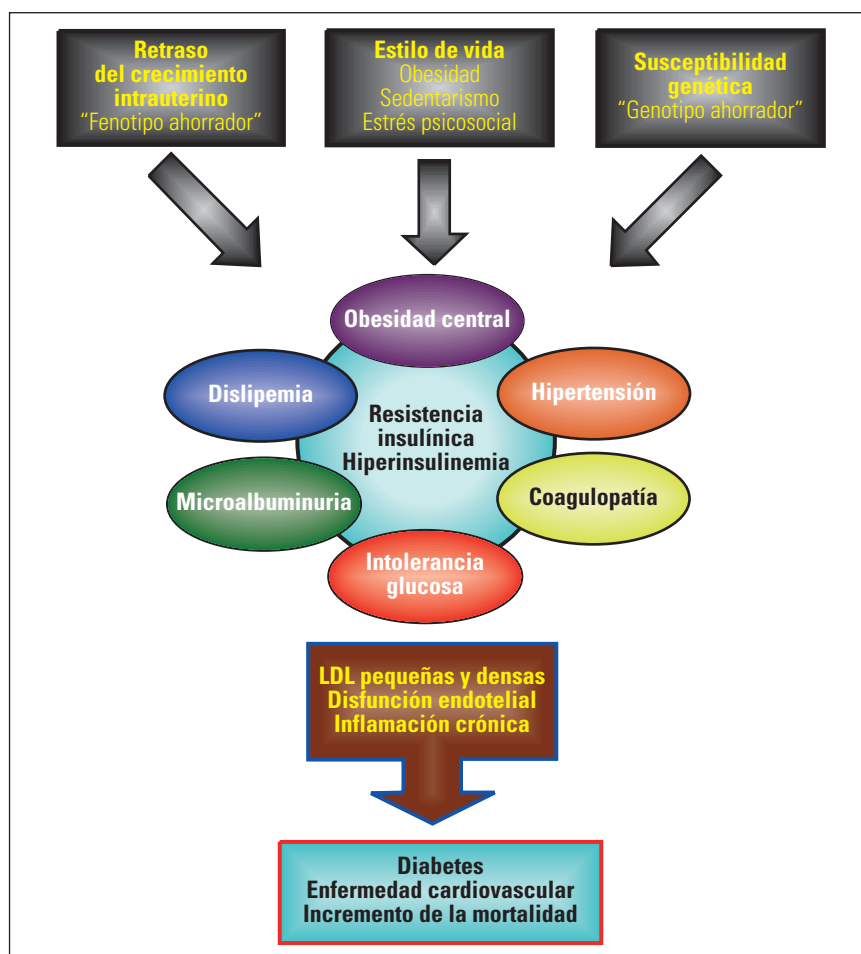


Figura 1. Modelo sugerido de desarrollo del síndrome metabólico y su relación con la diabetes y la enfermedad cardiovascular (adaptado de Isomaa, 2003¹²).

rante 3 horas para determinar glucosa e insulina. Los datos obtenidos son procesados por un programa informático que calcula el índice de sensibilidad a la insulina. Sus resultados se correlacionan bien con los del *clamp* y, como él, representa un procedimiento complejo. Este método es extensamente utilizado en investigación por ser el más comparable al *clamp*.²²

3. El *test de supresión pancreática* (TSI) es un procedimiento diseñado para cuantificar la sensibilidad a la insulina, que se basa en suprimir su secreción por la administración de diferentes fármacos. Se administra por vía endovenosa una cantidad fija de glucosa e insulina, junto a propranolol y somatostatina o adrenalina. Su complejidad lo hace poco viable en la práctica clínica.²³

B) Análisis en muestras grandes o en estudios epidemiológicos

1. Niveles plasmáticos de insulina en ayunas. Éste es el método más simple, pero de baja sensibilidad. La determinación de insulina se realiza por técnicas inmunométricas y los valores varían entre ellas dependiendo de la especificidad, ya que algunas técnicas tienen reacción cruzada con proinsulina y otros productos intermediarios. Se considera que existe resistencia insulínica cuando los valores de insulina son $\geq 16,7$ mU/l (percentil 90 de la población).

2. *Homeostasis Model Assessment* (HOMA).²⁴ Se basa en modelos matemáticos denominados “estructurales”. El HOMA proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina (y de la función de la célula beta), de manera que un sujeto joven, delgado y sano tendrá de promedio una sensibilidad a la insulina igual a 1 y una función de la célula beta del 100%. Los resultados de estos modelos proporcionan nomogramas en los que a cada par de valores de glucemia e insulinemia les corresponden otros dos de sensibilidad a la insulina y de funcionamiento de la célula beta. En el HOMA los valores de glucemia e insulinemia se obtienen después de una noche de ayuno (tres determinaciones consecutivas a intervalos de 5 minutos). Se puede utilizar una fórmula sencilla derivada de la original más compleja: $HOMA = \text{insulinemia (mU/l)} \times \text{glucemia (mmol/l)} / 22,5$. Sus resultados guardan

mucha relación con los del *clamp*. Existe resistencia insulínica cuando los valores de HOMA son $\geq 3,8$ (percentil 90 de la población).

3. QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*). Es un índice de sensibilidad a la insulina que se calcula matemáticamente sumando los logaritmos de la glucemia y la insulinemia basales; el resultado es el denominador de un cociente con la unidad de numerador.²⁵

C) Test de tolerancia oral a la glucosa o a la comida

D) Criterios prácticos para la sospecha de resistencia a la insulina en Atención Primaria²

Se puede realizar un diagnóstico de sospecha cuando existe:

- Obesidad: IMC $> 29,9$ kg/m².
- Obesidad central (perímetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).
- Intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas.
- Diabetes *mellitus* tipo 2.
- Antecedentes familiares de diabetes *mellitus* tipo 2.
- Antecedentes personales de diabetes gestacional.
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dl).
- Hipertensión (presión arterial sistólica > 140 mm de Hg/presión arterial diastólica > 90 mm de Hg).

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

No existen criterios bien definidos para el diagnóstico del síndrome metabólico, aunque en la práctica clínica los pacientes son fácilmente reconocidos por sus múltiples factores de riesgo, y entre ellos el más común es el exceso ponderal. Con el objetivo común de identificar sujetos con riesgo cardiovascular lo más tempranamente posible, diferentes propuestas han sido desarrolladas por varios grupos para definir el síndrome metabólico (Tabla 2): la Organización Mundial de la Salud (OMS),²⁶ el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a

la Insulina (EGIR),²⁷ el *Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP III)²⁸ y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE).²⁹

la cintura (utilizado como criterio por los grupos EGIR y ATP III). En cuanto al criterio de niveles bajos de HDL-colesterol, utiliza valores (tanto en hombres como en mujeres) más extremos y se perderían bastantes sujetos con este factor de riesgo.

Tabla 2. Comparación de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico entre los diferentes grupos

	OMS ^a	EGIR ^b	ATP III ^c	AACE ^d
Resistencia insulínica	Sí*	Sí	—	—
Hiperinsulinemia basal	—	Percentil > 75	—	—
Glucemia basal (mg/dl)	—	≥ 110 y < 126	≥ 110	110-126
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Sí	No	—	—
Intolerancia a la glucosa	Sí	Sí	—	Sí
Obesidad (IMC, kg/m ²)	≥ 30	—	—	≥ 25
Obesidad central				
• Perímetro cintura/cadera				
- Hombres	> 0,90	—	—	—
- Mujeres	> 0,85	—	—	—
• Perímetro de la cintura (cm)				
- Hombres	—	≥ 94	> 102	—
- Mujeres	—	≥ 80	> 88	—
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 180 ó en tratamiento hipolipemiante	≥ 150	≥ 150
HDL-c (mg/dl)				
• Hombres	≤ 35	< 40 ó en tratamiento hipolipemiante	< 40	< 40
• Mujeres	≤ 39	—	< 50	< 50
Presión arterial (mm de Hg)	≥ 140/90	≥ 140/90 ó en tratamiento antihipertensivo	≥ 130/85	≥ 130/85
Microalbuminuria	EUA ≥ 20 µg/min o cociente albúmina/ creatinina >30 mg/g	—	—	—

*Determinada mediante el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico.

EUA, excreción urinaria de albúmina.

Criterios diagnósticos: ^aintolerancia a la glucosa o diabetes *mellitus* tipo 2 y/o resistencia a la insulina (uno o más), y dos o más de los otros;

^bresistencia a la insulina o hiperinsulinemia y dos o más de los otros, ^ctres o más de los cinco criterios, y ^da criterio del clínico.

A) Criterios OMS

Para la OMS, los principales criterios del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina (medida por el método del *clamp*) y el estado prediabético (mediante la sobrecarga oral de glucosa). La combinación de uno de ellos con más de un factor de riesgo cardiovascular conforma la definición del síndrome metabólico. La necesidad de medir la resistencia a la insulina mediante el *clamp* dificulta su aplicabilidad en la práctica clínica. Para la medida de la adiposidad utiliza dos criterios controlados: el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² podría dejar fuera a sujetos con incremento del perímetro de la cintura a pesar de un IMC entre 25 y 30; y el índice cintura/cadera se correlaciona peor con la grasa visceral que el perímetro de

En cuanto al metabolismo hidrocarbonado se considera como criterio cualquier tipo de alteración. Para ello puede bastar la glucemia en ayunas; y si no, se realizará una sobrecarga oral de glucosa para detectar precozmente el estado prediabético, aunque no siempre es demasiado accesible. Los valores de presión arterial, como en el grupo EGIR, son superiores que en el ATP III y el AACE, más actuales y exigentes; sin embargo y frente a los otros grupos, incluye la microalbuminuria, importante factor de riesgo independiente que se asocia fuertemente a la enfermedad cardiovascular.

Se considera que existe un síndrome metabólico si se dan estos criterios: glucemia alterada en ayunas, intolerancia hidrocarbonada o diabetes *mellitus* tipo 2 y/o resistencia a la insulina, y al menos dos de las siguientes alteraciones:

- Obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) u obesidad central (cociente cintura/cadera $> 0,90$ cm para hombres y $> 0,85$ cm para mujeres).
- Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$.
- HDL-colesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ en hombres y $\leq 39 \text{ mg/dl}$ en mujeres.
- Presión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mm de Hg}$ y/o diastólica $\geq 90 \text{ mm de Hg}$.
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina $\geq 20 \mu\text{g/min}$ o cociente albúmina/creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$).

B) Criterios EGIR

El grupo de estudio EGIR analizó a 1.146 sujetos obesos no hipertensos ni diabéticos de 20 países europeos con el objetivo de estudiar la resistencia a la insulina y la hipersecreción de insulina.²⁷ En sus conclusiones señalan las diferencias entre ambos parámetros, de consecuencias clínicas diferentes, y encontrando mayor prevalencia del primero que del segundo. Como la OMS, determinan también la resistencia a la insulina, pero por el método HOMA (más práctico que el *clamp* para estudios epidemiológicos). Pero a diferencia de la OMS, consideran aparte la hiperinsulinemia, al demostrar su diferente impacto clínico. Para la adiposidad aplican el perímetro de la cintura (y no el cociente cintura/cadera como la OMS), aunque de valores más bajos que el ATP III. Y si en el perfil lipídico son menos rigurosos en la aplicación de sus criterios que la OMS y el ATP III, recomiendan los mismos valores de presión arterial que la OMS y excluyen el criterio de la microalbuminuria.

Para el diagnóstico del síndrome metabólico el grupo EGIR necesita demostrar la presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas (superior al percentil 75) y al menos dos de las siguientes alteraciones:

- Glucemia en ayunas $\geq 110 \text{ mg/dl}$ y $< 126 \text{ mg/dl}$.
- Obesidad central (perímetro de la cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres).
- Triglicéridos $\geq 180 \text{ mg/dl}$ ó en tratamiento hipolipemiente.
- HDL-colesterol $< 40 \text{ mg/dl}$ (para hombres y mujeres) ó en tratamiento hipolipemiente.
- Presión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mm de Hg}$ y/o diastólica $\geq 90 \text{ mm de Hg}$ ó en tratamiento hipotensor.

C) Criterios ATP III

Son los criterios de mayor aplicabilidad en la práctica clínica al prescindir de la medida de la resistencia a la insulina, considerándola innecesaria por estar implícita.³⁰ Su objetivo está más centrado en la valoración del riesgo cardiovascular. Tampoco considera el criterio de la hiperinsulinemia y simplifica mucho el criterio de la alteración del metabolismo hidrocarbonado al incluir sólo la glucemia en ayunas, no precisando de sobrecarga oral de glucosa para determinar la intolerancia a la glucosa por sus dificultades en la práctica clínica. Esta decisión podría restar valor en la detección del estado prediabético, sin embargo incrementa su aplicabilidad. También en la medida de la adiposidad utiliza criterios más flexibles que el grupo EGIR, elevando el perímetro de la cintura y descartando el cociente cintura/cadera como en la OMS. Sin embargo, en el perfil lipídico y la presión arterial son más rigurosos que la OMS y el EGIR: mayores valores HDL-colesterol y menores de presión arterial que la OMS y el grupo EGIR, y menores de triglicéridos que el EGIR.

El ATP III considera para el diagnóstico de síndrome metabólico la presencia de al menos tres de los siguientes criterios:

- Glucemia en ayunas $\geq 110 \text{ mg/dl}$.
- Obesidad central (perímetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).
- Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$.
- HDL-colesterol $< 40 \text{ mg/dl}$ en hombres y $< 50 \text{ mg/dl}$ en mujeres.
- Presión arterial sistólica $\geq 130 \text{ mm de Hg}$ y/o diastólica $\geq 85 \text{ mm de Hg}$.

D) Criterios AACE

Los criterios de la AACE no aportan grandes novedades respecto al ATP III. Incluye el valor de glucosa a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa, por lo que quizás lo que pierde en aplicabilidad lo gana en detectar más precozmente la aparición de diabetes. Para la estimación de la resistencia a la insulina valora más el IMC (reduciendo incluso sus valores a $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) que el perímetro de la cintura, que lo suprime de sus criterios.

A diferencia del resto de los grupos, para el diagnóstico del síndrome metabólico no exige un nú-

mero concreto de criterios, lo deja a juicio del clínico; y entre ellos:

- Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl y < 126 mg/dl.
- Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl.
- Obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²).
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl.
- HDL-colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial sistólica ≥ 130 mm de Hg y/o diastólica ≥ 85 mm de Hg.

Pero además propone una serie de criterios de sospecha:

- a. Criterios mayores: resistencia a la insulina, acantosis *nigricans*, obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, glucosa alterada en ayunas o diabetes *mellitus* tipo 2, e hiperuricemia.
- b. Criterios menores: hipercoagulabilidad, síndrome de ovario poliquístico, disfunción endotelial, microalbuminuria y enfermedad coronaria.

La nueva definición de la *International Diabetes Federation* (IDF)

Como se observa en la Tabla 2, los criterios utilizados por los distintos grupos son muy diferentes: unos señalan a la resistencia a la insulina como el componente principal al que se añadirían otros criterios, y otros ni siquiera la consideran; unos consideran imprescindible el ser diabéticos y otros no, aunque para el valor de glucemia en ayunas todos coinciden en el mismo punto de corte; unos utilizan el IMC para definir la obesidad y otros no, incluso sugieren diferentes marcadores y puntos de corte para la obesidad central; en cuanto a los pun-

tos de corte de los valores de triglicéridos, HDL-colesterol y presión arterial tampoco hay acuerdo. Este baile de cifras y conceptos, más que simplificar el diagnóstico de situaciones de riesgo de padecer diabetes y enfermedad cardiovascular, ha llevado al clínico a una gran confusión: no sabe qué criterios utilizar, no sabe si todos tienen el mismo valor, y no comprende que un paciente sin obesidad central pueda tener un síndrome metabólico, y otro con obesidad central no lo tenga.

Recientemente, en abril de 2005, la IDF (*International Diabetes Federation*)³¹ ha introducido unos nuevos criterios diagnósticos con vocación de unificar los ya existentes, y que más que añadir confusión parecen clarificar el panorama diagnóstico (Tabla 3). Y así, consideran que para el diagnóstico de síndrome metabólico es necesaria e imprescindible la existencia de obesidad central, medida por el perímetro de la cintura. Para ello consideran diferentes puntos de corte: ≥ 94 cm para hombres europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas (diferentes para otras razas y países) (Tabla 4). Y para el diagnóstico de síndrome metabólico se necesitan otros dos factores secundarios de entre los siguientes:

- Triglicéridos elevados: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o en tratamiento específico para esta alteración lipídica.
- HDL-colesterol bajo: < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujeres o en tratamiento específico para ello.
- Hipertensión arterial: presión arterial sistólica ≥ 130 mm de Hg o diastólica ≥ 85 mm de Hg o en tratamiento antihipertensivo.
- Glucemia plasmática en ayunas elevada: ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) o previamente diagnosticado de diabetes. Con estas cifras de glucemia recomienda muy especialmente la realización

Tabla 3. Los nuevos criterios diagnósticos del síndrome metabólico de la IDF³¹

Para que una persona sea diagnosticada de síndrome metabólico debe tener:	
Obesidad central	Perímetro de la cintura: ≥ 94 cm para hombres europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas (u otros valores para otros grupos y etnias).
Más al menos dos cualquiera de los siguientes cuatro factores:	
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o en tratamiento específico para esta alteración lipídica.
HDL-colesterol bajo	< 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujeres o en tratamiento específico para ello.
Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica ≥ 130 mm de Hg o diastólica ≥ 85 mm de Hg o en tratamiento antihipertensivo.
Hiper glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) o ya diagnosticado de diabetes (se recomienda un test de tolerancia oral a la glucosa, aunque no es necesario para definir el síndrome).

Tabla 4. Valores del perímetro de la cintura específicos para grupos étnicos y países³¹

Grupo étnico/país*		Perímetro de la cintura
Europeos		
<i>En EE.UU., los valores del ATP III (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres) deben seguir usándose en la clínica.</i>	Hombres	≥ 94 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Sudasiáticos		
<i>En población china, malaya e indios asiáticos.</i>	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Chinos		
	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Japoneses		
	Hombres	≥ 85 cm
	Mujeres	≥ 90 cm
Étnia sudamericana y de América Central	<i>Usar las recomendaciones para sudasiáticos hasta disponer de datos específicos.</i>	
Africanos subsaharianos	<i>Usar los datos europeos hasta disponer de datos específicos.</i>	
Poblaciones del Este, Mediterráneo y del Oriente Medio (árabes)	<i>Usar los datos europeos hasta disponer de datos específicos.</i>	

*Para el diagnóstico clínico debe usarse el punto de corte de cada país, y para estudios epidemiológicos el punto de corte étnico.

de un test de tolerancia oral a la glucosa, aunque no es necesario para definir la presencia del síndrome metabólico.

El criterio principal (perímetro de la cintura) es idéntico al del grupo EGIR (con la salvedad de las diferencias étnicas), pero en este caso tomado como imprescindible y no como uno más. En cuanto a los criterios secundarios, son tomados casi literalmente de los del ATP III, pero con tres salvedades: a) son criterios secundarios que deben añadirse al de obesidad central; b) señala que cualquiera de ellos debe considerarse que existe si el paciente está en tratamiento específico para esa condición; y c) el punto de corte para la glucemia es inferior (≥ 100 mg/dl), asumiendo las nuevas directrices de la ADA (*American Diabetes Association*),³² y no dejando dudas en cuanto al límite superior de la glucemia (también considera como criterio el ser diabético ya diagnosticado o de reciente diagnóstico).

Por otra parte, la IDF ha destacado el importante papel de otros parámetros relacionados con el síndrome metabólico, a los que define como “estándar platino”. Sugiere que estos parámetros deben ser tenidos en cuenta e investigados, queriendo propiciar el análisis de su poder predictivo en identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (y diabetes). Estos factores adicionales que recomienda investigar podrían en el futuro producir modificaciones de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico una vez sean validados en diferentes grupos étnicos (Tabla 5). Por eso, no sería de extrañar que a medida que

los estudios aporten nuevas evidencias necesitemos de nuevos criterios para diagnosticar el síndrome metabólico.

Epidemiología

La prevalencia del síndrome metabólico varía ampliamente en función de los criterios utilizados, de la población estudiada, del sexo y de la distribución por edades. En Europa, la prevalencia global mediante los criterios OMS (excluyendo diabéticos) es del 23% en hombres y del 12% en mujeres, oscilando entre el 7% y el 36% para hombres según la edad, y entre el 5% y 22% para mujeres entre 40 y 55 años.³³ Para la misma población europea y por los criterios EGIR (también excluyendo diabéticos) el síndrome metabólico es menos frecuente: 16% en hombres y 10% en mujeres (Tabla 6). En España, el Estudio VIVA (*Variability of Insulin with Visceral Adiposity*) confirma los datos anteriores: 20% por criterios OMS y 15% por criterios EGIR.³⁴ Estos datos muestran que, independientemente de los criterios utilizados, el síndrome metabólico es muy prevalente, tanto en población europea como española, dando lugar a importantes implicaciones para la salud pública.

La combinación más frecuente de componentes del síndrome metabólico es: obesidad, hipertensión y dislipemia. Se produce en un 10-20% de sujetos con tolerancia a la glucosa normal y hasta en un 50%

Tabla 5. Criterios metabólicos adicionales que la IDF recomienda investigar³¹

Distribución anormal de la grasa corporal	Distribución de la grasa corporal general (DEXA). Distribución de la grasa central (TAC/RMN). Biomarcadores del tejido adiposo: leptina, adiponectina. Contenido graso del hígado (RMN/US).
Dislipemia aterogénica	Apo B (o colesterol no-HDL). Partículas LDL pequeñas y densas.
Alteraciones hidrocarbonadas	Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).
Resistencia a la insulina	Valores de insulina/proinsulina en ayunas. HOMA-resistencia a la insulina. Resistencia insulínica por el Modelo Mínimo de Bergman. ²² ↑ Ácidos grasos libres (basales y tras TTOG). Valor M del <i>clamp</i> .
Regulación vascular alterada (más allá de la hipertensión)	Medida de la disfunción endotelial. Microalbuminuria.
Estado proinflamatorio	↑ Proteína C reactiva de alta sensibilidad. ↑ Citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-6). ↓ Adiponectina plasmática.
Estado protrombótico	Factores fibrinolíticos (PAI-1, etc.). Factores de la coagulación (fibrinógeno, etc.).
Factores hormonales	Eje hipofisis-adrenal.

Tabla 6. Prevalencia (%) de resistencia a la insulina (según criterios EGIR) y del síndrome metabólico (según criterios OMS)²

	España		Europa	
	RI (EGIR)	SM (OMS)	RI (EGIR)	SM (OMS)
Hombres				
< 40 años	12,7	19,6	10,0	14,0
40-55 años	15,7	20,7	10,0	20,0
> 55 años	17,5	26,3	22,0	31,0
Total hombres	15,6	22,1	16,0	23,0
Mujeres				
< 40 años	5,8	7,9	3,0	4,0
40-55 años	14,1	13,9	7,0	10,0
> 55 años	23,9	28,8	16,0	20,0
Total mujeres	15,4	17,1	9,7	12,0
Total	15,5	19,3	13,0	17,0

RI: resistencia a la insulina. SM: síndrome metabólico.

de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.³⁵ En un estudio de seguimiento a cuatro años de una población, la resistencia a la insulina era el factor más fuertemente relacionado con la diabetes.³⁶ Existe una fuerte relación entre el síndrome metabólico y la tolerancia a la glucosa. En el estudio de Botnia la prevalencia de síndrome metabólico fue del 10% en sujetos con tolerancia a la glucosa normal frente al 50% en sujetos con intolerancia a la glucosa y al 80% en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2³⁵ (Tabla 7).

Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1993; **9** (Supl 1): 5S-12S.
2. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en

Tabla 7. Prevalencia (%) del síndrome metabólico y diferentes componentes del síndrome en hombres y mujeres de 35-70 años con tolerancia a la glucosa normal, algún grado de intolerancia y diabetes (modificada de Isomaa y cols., 2001³³)

	Normales		IHC/GBA		DM2	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Obesidad	76	36	86	51	92	78
Dislipemia	29	16	45	31	54	56
Hipertensión	23	24	31	35	55	59
Microalbuminuria	4	3	7	6	22	12
Resistencia insulínica	25	25	58	59	87	89
Síndrome metabólico	15	10	64	42	84	78

IHC: intolerancia hidrocarbonada. GBA: glucemia basal alterada. DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

- múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; **119**: 458-63.
3. Ferrannini E, Andrea M. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertension* 1998; **16**: 895-906.
 4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-607.
 5. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dt Gesundheitswesen* 1981; **36**: 545-51.
 6. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514-20.
 7. Descovich GC, Benassi B, Canelli V, D'Addato S, De Simone G, Dormi A. An epidemic view of the plurimetabolic syndrome. En: Crepaldi G, Tiengo A, Manzato E (Eds.), *Diabetes, Obesity and Hyperlipidemia: V, The plurimetabolic syndrome*. Amsterdam: Elsevier Science; 1993, pp. 67-74.
 8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173-94.
 9. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; **41**: 715-22.
 10. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; **250**: 105-20.
 11. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; **106**: 286-8.
 12. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; **73**: 2395-411.
 13. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; **334**: 952-7.
 14. Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; **140**: 857-69.
 15. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; **18**: 1299-304.
 16. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990; **13**: 631-54.
 17. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 2696-8.
 18. Taegtmeier H. Insulin resistance and atherosclerosis: common roots for two common diseases? *Circulation* 1996; **93**: 1777-9.
 19. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998; **97**: 996-1001.
 20. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; **247**: 425-31.
 21. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; **237**: E214-23.
 22. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; **236**: E667-77.
 23. Singh BM, Palma MA, Natrass M. Multiple aspects of insulin resistance in IDDM subjects. *Diabetes* 1987; **36**: 740-8.
 24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-9.
 25. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2402-10.
 26. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15**: 539-53.
 27. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, and Mingrone G, on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; **100**: 1166-73.
 28. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-97.
 29. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, for the Conference Participants. 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**: 433-8.
 30. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; **27**: 1011-2.
 31. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Berlin, 14 April 2005. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
 32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; **28**: S37-42.
 33. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 364-76.
 34. Gabriel R, Serrano-Ríos M, Pladevall M, et al. Relationships between visceral adiposity, body size and fat distribution indexes with fasting insulin levels in the Spanish general population. *Can J Cardiol* 1997; **13 (Supl B)**: 280B.
 35. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; **24**: 683-9.
 36. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**: 3120-7.

Etipopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico

Francisco Javier Tébar Massó¹, M^a. Dolores García Prieto²

¹Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

²Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.

Correspondencia: Dr. F.J. Tébar Massó. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, 30120–Murcia.

E-mail: fjtebar@terra.es

Resumen

El síndrome metabólico es un estado asociado a la resistencia a la insulina. Por su parte, la resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en el que cualquier concentración plasmática de insulina produce un menor efecto en los tejidos periféricos que el conseguido por su efecto biológico puro.

El síndrome de resistencia a la insulina no identifica un proceso clínico concreto, sino que es la respuesta del organismo ante un estado de resistencia a la insulina. Por el contrario, el síndrome metabólico es la consecuencia de la interacción de una serie de factores genéticos y medioambientales que aumentan el riesgo cardiovascular.

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja; en unas personas median más los factores genéticos y en otras los medioambientales, pero en cualquier caso la obesidad central pudiera ser el eje sobre el que pivotan las demás alteraciones, así como el principal inductor de resistencia a la insulina.

Summary

The metabolic syndrome is a clinic condition associated with insulin resistance. The insulin resistance syndrome can be defined as a metabolic condition in which any plasmatic concentration of insulin produces a minor effect in the peripheral tissues that the effect obtained for its biological pure effect.

The insulin resistance syndrome does not identify a clinical specific process but it is the response of the organism in presence of insulin resistance. On the contrary, the metabolic syndrome is the consequence of the interaction of a series of genetic and environmental factors that increase the cardiovascular risk.

The pathogenesis of the metabolic syndrome is complex; genetic factors happen more in some persons and in others the environmental ones, but in any case central obesity could be the axis on which turn the other alterations, as well as the principal inductor of insulin resistance.

El conocimiento de las bases moleculares de la diabetes *mellitus* tipo 2 centró la patogenia de ese proceso, hace años, en dos aspectos fundamentales, la existencia de resistencia a la insulina y de alteraciones de la secreción de insulina, moduladas por la acción de diferentes genes.¹ Por otro lado, la

conexión entre resistencia a la insulina y otros síndromes y enfermedades relacionados con el riesgo cardiovascular, entre los que destacan la diabetes *mellitus* tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial, dio lugar a la descripción y progresivo conocimiento del síndrome metabólico.²

En el punto de partida de este interesante síndrome podríamos poner diferentes procesos que tienen como nexo de unión la existencia de resistencia a la insulina, por lo que el primer punto a definir en la etiopatogenia del síndrome metabólico será el conocimiento de qué es resistencia a la insulina y cómo se altera el metabolismo en los estados de resistencia a la acción insulínica. La resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en el que cualquier concentración plasmática de insulina produce un menor efecto en los tejidos periféricos que el conseguido por su efecto biológico puro. Las primeras descripciones de resistencia a la insulina aparecen en la década de los 60 del siglo XX,³ pero desde entonces el progresivo conocimiento de esta alteración ha dado lugar a numerosas publicaciones científicas.

En la actualidad sabemos que los factores etiológicos que conducen a resistencia a la insulina son múltiples, quedando resumidos en la Tabla 1. Además, en los pacientes con resistencia a la insulina con frecuencia concurre más de una alteración, pudiendo, al potenciarse la alteración metabólica, empeorar la expresión clínica y el pronóstico.

El grupo A de la Tabla 1, que recoge las alteraciones secretoras del páncreas, no es frecuente y está representado por la hiperproinsulinemia familiar y las alteraciones estructurales de la insulina, debiendo considerarse más bien un defecto secretor del páncreas que una resistencia a la insulina propiamente dicha. El grupo B lo compone una serie de sustancias circulantes, de estirpe hormonal o no hormonal, que pueden competir o antagonizar el efecto de la insulina. Así, los glucocorticoides clásicamente considerados como hiperglucemiantes se sabe que incrementan la gluconeogénesis y los sustratos gluconeogénicos e inhiben el efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de glucosa. Además, incrementan la producción de glucagón y disminuyen la actividad del transporte transmembrana de glucosa. También se ha descrito la disminución de la unión de la insulina a su receptor por la acción glucocorticoide, así como alteraciones de la secreción de insulina. Menos consistentes son los efectos de la GH sobre la resistencia a la insulina, a pesar de ser una hormona clásicamente reconocida como hiperglucemiante. Cuando la GH se encuentra elevada de forma crónica sí se ha demostrado que induce resis-

Tabla 1. Factores etiológicos de resistencia a la insulina

A. Secreción anormal de insulina por las células β-pancreáticas:
- Falta de conversión de proinsulina a insulina
- Anomalías de la molécula de insulina
B. Interferencia con la insulina a nivel circulatorio:
- Presencia de anticuerpos anti-insulina
- Presencia de altas concentraciones de hormonas contrarreguladoras (GH, cortisol, catecolaminas o glucagón)
- Presencia de adipoquinas (TNF- α , IL-6, resistina)
- Presencia de altas concentraciones de ácidos grasos libres
C. Alteraciones en los tejidos periféricos:
- Anticuerpos anti-receptor de insulina
- Alteraciones del receptor de insulina
- Alteraciones posreceptor de insulina

tencia a la insulina, pero no en situaciones agudas. Por su parte, el glucagón, que estimula la gluconeólisis y la gluconeogénesis, no parece que afecte la unión de la insulina a su receptor, induciendo resistencia a la insulina. Sin embargo, sí se han demostrado efectos de las catecolaminas sobre la resistencia a la insulina y también interfiriendo en la secreción de insulina.⁴ Los ácidos grasos libres se consideran hoy en día uno de los principales agentes etiológicos de resistencia a la insulina. Tras los trabajos iniciales de Randle y cols.,⁵ numerosas publicaciones confirman el protagonismo de los ácidos grasos libres, pudiendo estar su mecanismo inhibidor de la captación de glucosa directamente relacionado con una disminución del transporte de glucosa estimulado por insulina, habiéndose observado una disminución de la actividad de la fosfatidil-inositol-3-quinasa, enzima clave en el transporte de glucosa. La resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos libres se manifiesta tanto en el hígado como en tejidos periféricos. Diversas adipoquinas, como el TNF- α o la IL-6, también se sabe en la actualidad que están relacionadas con la resistencia a la insulina. Los anticuerpos anti-insulina interfieren con la acción periférica de la insulina, pero propiamente no deberían ser considerados como agentes inductores de resistencia a la insulina; sin embargo, los anticuerpos contra el receptor de insulina, aunque raros, en su acción sí se comportan como agentes etiológicos de resistencia a la insulina. Pero por encima de los mecanismos anteriormente expuestos, las principales alteraciones que dan lugar a la resistencia a la insulina son las relacionadas con el número y afinidad de los receptores de insulina, así como con los mecanismos

posreceptor, que incluirían alteraciones en la actividad de la tirosina quinasa o de los transportadores de glucosa entre otros.⁶⁻⁹

La disminución de la sensibilidad a la insulina se acompaña de una alteración de la tolerancia a la glucosa, que conduce a la aparición de hiperinsulinismo. En 1988² se postuló que los individuos que presentasen resistencia a la insulina e hiperinsulinismo tendrían una mayor predisposición a padecer un mayor riesgo cardiovascular a través de una serie de alteraciones que se relacionan en la Tabla 2. Los pacientes con resistencia a la insulina no presentan obligatoriamente todas estas alteraciones, de las cuales unas dependerán más de la resistencia a la insulina y otras del componente compensador de la hiperinsulinemia. En cualquier caso un conjunto de estas alteraciones está presente en síndromes tan variados como la diabetes *mellitus* tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión esencial, el síndrome del ovario poliquístico, el síndrome de esteatosis hepática no alcohólica, el síndrome de apnea obstructiva del sueño o ciertos tipos de cáncer.⁹

Tabla 2. Alteraciones asociadas a la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo

1. Intolerancia a la glucosa:
- Glucosa anormal en ayunas
- Intolerancia a la glucosa
2. Dislipemia:
- Hipertrigliceridemia
- Disminución de la concentración plasmática de HDLc
- Aumento posprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos
- Existencia de LDL pequeñas y densas
3. Disfunción endotelial:
- Aumento de la adhesión de células mononucleares
- Aumento de la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular
- Aumento de la concentración plasmática de dimetil-arginina asimétrica
- Disminución de vasodilatación dependiente del endotelio
4. Aumento de factores procoagulantes:
- Aumento de PAI-1
- Aumento de fibrinógeno
5. Cambios hemodinámicos:
- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
- Aumento de la retención renal de sodio
6. Aumento de marcadores de inflamación:
- Proteína C reactiva, otros
7. Alteración del metabolismo del ácido úrico:
- Hiperuricemia
8. Aumento de la concentración plasmática de testosterona de origen ovárico en la mujer con síndrome del ovario poliquístico
9. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (ATP III)

- Obesidad abdominal. Evaluable por:
 - Hombres ≥ 102 cm de perímetro de cintura
 - Mujeres ≥ 88 cm de perímetro de cintura
- Glucemia en ayunas: ≥ 110 y $<$ de 126 mg/dl
- Presión arterial: $\geq 130/80$ mm de Hg
- Concentración plasmática de triglicéridos: ≥ 150 mg/dl
- Concentración plasmática de HDLc:
 - Hombres: < 40 mg/dl
 - Mujeres: < 50 mg/dl

El síndrome metabólico se define por la coexistencia de 3 de los 5 criterios.

El síndrome de resistencia a la insulina no identifica un proceso clínico concreto, sino la respuesta del organismo a la resistencia a la insulina. Por el contrario, el síndrome metabólico identifica a sujetos con un marcado riesgo cardiovascular al agrupar al menos 3 variables de las expuestas en la Tabla 3¹⁰ y que con mayor frecuencia aparecen en individuos con resistencia a la insulina; es, pues, una entidad clínica concreta y evaluable.

En cualquier caso, el síndrome metabólico es la consecuencia de la interacción de una serie de alteraciones genéticas con otra serie de factores ambientales. Los genes más relevantes pueden encuadrarse en aquellos que se relacionan con la obesidad y los que lo hacen con la sensibilidad a la insulina. Esta implicación genética está ampliamente comprobada, habiéndose descrito múltiples mutaciones genéticas que afectan al receptor de la insulina y a los mecanismos posreceptor. Además, es evidente que la resistencia a la insulina ocurre fundamentalmente en descendientes de padres con resistencia a la insulina y que existe agrupación familiar. Por su parte, los factores ambientales más implicados en la aparición de resistencia a la insulina son el sedentarismo y la dieta hipercalórica y rica en grasas saturadas e hidratos de carbono sencillos, inductora de aumento de peso.¹¹ En tal sentido, la acción terapéutica sobre los factores ambientales puede controlar, al menos parcialmente, las alteraciones y mejorar el pronóstico del síndrome metabólico. Un ejemplo, entre los numerosos mecanismos de acción ambiental, sería la observación de que las mujeres que son fumadoras durante el embarazo dan a luz hijos frecuentemente con bajo peso y en la actualidad sabemos que este bajo peso al nacer puede condicionar la aparición

de resistencia a la insulina en el adulto. Por tanto, evitar el tabaquismo durante la gestación mejoraría el peso del recién nacido y se prevendría en cierta manera la resistencia a la insulina.

Implicaciones fisiopatológicas en el síndrome metabólico

La consecuencia fisiológica más inmediata de la resistencia a la insulina es la hiperinsulinemia. Esta hipersecreción de insulina es paralela al deterioro de su sensibilidad en los tejidos periféricos. Ambas comportan los dos pilares fundamentales del síndrome de resistencia a la insulina con implicaciones fisiopatológicas cada vez mejor conocidas que a su vez darán lugar a los cuadros clínicos que constituyen el síndrome metabólico.¹²

Resistencia a la insulina y obesidad central

La obesidad es uno de los procesos clínicos más relacionados con la resistencia a la insulina. Ya en 1947 Vague sugirió que la distribución corporal de la grasa estaba relacionada con la aparición de complicaciones cardiovasculares en los pacientes obesos, definiendo que la obesidad androide, caracterizada por el acúmulo de grasa en el área abdominal, especialmente en el espacio intraabdominal perivisceral, presenta más riesgo cardiovascular que la obesidad ginoide, con acúmulo adipocitario en el área glúteo-femoral, que prácticamente está exenta de riesgo.¹³ En la actualidad la gran asociación entre obesidad abdominal y síndrome metabólico se explica porque el aumento de grasa intraabdominal, de características lipolíticas muy marcadas, genera una gran cantidad de ácidos grasos libres que drenan directamente al hígado por la vía porta e interfieren con el aclaramiento hepático de insulina, dando lugar a hiperinsulinismo sistémico. Al mismo tiempo, se estimula la gluconeogénesis y se inhibe la síntesis de glucógeno, dando lugar a la elevación de la glucemia que a su vez induce el aumento de la secreción insulínica en el páncreas potenciando el hiperinsulinismo. Sin embargo, esta "vía portal" parece ser tan sólo parcialmente responsable del problema y diferentes trabajos tanto en animales como en humanos resaltan la importancia de otras formas de acción de los ácidos grasos libres al demostrar que

la sensibilidad a la insulina es inversamente proporcional al depósito de triglicéridos en los miocitos del músculo esquelético¹⁴ y que esta vía sería más importante que aquella. El cómo los depósitos de triglicéridos son responsables de la alteración metabólica de la glucosa en el músculo no es del todo bien conocido, pero no parece ser un proceso agudo, pues la infusión de intralípido tanto en humanos como en roedores tarda horas en inducir resistencia a la insulina. Más bien, lo probable es que el mecanismo sea de competición con la propia vía oxidativa de la glucosa.⁵ Respecto a la acción de los ácidos grasos libres sobre el metabolismo del glucógeno, se sabe que los acil-CoA de cadena larga, en especial el palmitoil-CoA, son capaces de inhibir la glucógeno sintetasa en el hígado, pero no en el músculo. La resistencia a la insulina en el músculo se ha asociado también a otras alteraciones ligadas a los ácidos grasos libres, como la composición en ácidos grasos libres de la membrana plasmática, la inhibición de la translocación de GLUT-4 o la estimulación de la vía de la hexosamina.¹⁵⁻¹⁷

A los mecanismos de la resistencia a la insulina relacionados con la obesidad central, antes citados, hemos de añadir la acción de una serie de sustancias secretadas por el propio tejido adiposo, entre las que se encuentran la leptina, el TNF- α , y la IL-6 entre otras. Aunque algunos estudios *in vitro* señalan que la leptina puede interferir en la captación de glucosa mediada por insulina, actualmente se piensa que la leptina globalmente mejora la sensibilidad a la insulina.¹⁸ El TNF- α , una de las adipocinas producidas por el tejido adiposo, no está claro que tenga una acción definida en el metabolismo de la insulina y la glucosa. Algunos trabajos postulan una acción estimuladora de la resistencia a la insulina, mientras que otros favorecen una acción insulino-sensibilizadora; así, se ha visto que ratones manipulados para que no expresen el gen del TNF- α presentan un aumento de sensibilidad a la insulina, pero, por otra parte, la neutralización del TNF- α en humanos no mejora la sensibilidad a la insulina.^{19,20} De igual forma, mutaciones del gen de la IL-6 y altos niveles de esta adipocina se encuentran relacionados con obesidad central y con resistencia a la insulina, habiéndoselos implicado en la presencia de niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres y en alteraciones del metabolismo glucocorticoide.²¹

La evaluación de la obesidad central puede hacerse mediante sistemas sofisticados y caros que pueden estar representados por la TAC abdominal. El sistema sencillo más recomendado en la actualidad consiste en utilizar el perímetro de cintura tomado en el punto medio entre el reborde costal inferior y el superior de la cresta ilíaca. Como se expresa en la Tabla 3, más de 102 cm en el hombre o de 88 en la mujer se relacionan con resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa/diabetes *mellitus* tipo 2

Como ya de alguna forma se ha expuesto con anterioridad, la resistencia a la insulina se asocia con frecuencia a grados variables de intolerancia hidrocarbonada que llegan a la presentación de diabetes *mellitus* tipo 2. La aparición de hiperglucemia en la resistencia a la insulina es el resultado de la interacción a cuatro niveles: músculo, célula β -pancreática, tejido adiposo e hígado. De forma simplificada diremos que el páncreas intenta, a través de la hipersecreción de insulina, controlar el aumento de producción hepática de glucosa y la falta de utilización de ésta en músculo y tejido adiposo. Una vez que la producción de insulina es insuficiente para controlar la producción y utilización de la glucosa, aparecerá la hiperglucemia, cuya expresión clínica más importante es la diabetes *mellitus* tipo 2. No obstante, hay que dejar constancia de que, en términos absolutos, los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 no son hipoinsulinémicos cuando los comparamos con individuos con tolerancia anormal a la glucosa, el problema básico es no poder utilizar la insulina para favorecer la captación de glucosa por la célula.^{22,23}

Resistencia a la insulina y dislipemia

Es bien conocido que la insulina inhibe la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos. Este efecto se debe a la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo intraabdominal y, por tanto, a una baja producción de ácidos grasos libres, a la que se une a nivel hepático una disminución de la síntesis de Apo B y de la resíntesis de triglicéridos, así como una mejor utilización de la glucosa en la vía de la síntesis

de glucógeno. La existencia de resistencia a la insulina invierte este proceso, dando lugar a hipertrigliceridemia y aumento de la producción y secreción de VLDL caracterizadas por ser de mayor tamaño y más cargadas de triglicéridos que las del individuo sin resistencia a la insulina, y que se implicarán en la aparición de LDL aterogénicas, pequeñas y densas. Además, la hipertrigliceridemia conduce a bajas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), situación en la que se implica la proteína transferidora de ésteres de colesterol. En plasma las VLDL enriquecidas en triglicéridos ceden triglicéridos a las HDL, mientras éstas les transfieren ésteres de colesterol por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol. De esta forma las HDL, enriquecidas en triglicéridos, serán un buen sustrato para ser atacadas y degradadas por la lipasa hepática y posiblemente por la lipoproteína lipasa, lo que daría lugar a HDL pequeñas que perderían parte de sus componentes de superficie, entre los que se incluye la ApoA-I, que podría ser degradada en el riñón. Esta reducción de los niveles de HDL y ApoA-I disminuye el flujo centrípeto de colesterol y por tanto induce la progresión de la arteriosclerosis. Por otro lado, las HDL se consideran hoy en día como agentes antioxidantes, de forma que los niveles disminuidos de HDL también influirán en una menor protección cardiovascular.^{22,24}

De gran importancia en la alteración dislipémica de la resistencia a la insulina es la aparición de hiperlipemia posprandial, para la que se ha demostrado una asociación independiente con la cardiopatía isquémica.

Resistencia a la insulina e hipertensión

Otro cuadro asociado a la resistencia a la insulina es la hipertensión arterial, aunque en menor medida que la dislipemia y la intolerancia hidrocarbonada, pues tan sólo el 50% de las personas con hipertensión arterial presenta resistencia a la insulina. En condiciones normales, la insulina actúa sobre el tono venoso induciendo vasodilatación, probablemente estimulando la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales. En situaciones de resistencia a la insulina se ha demostrado que el incremento en ácidos grasos libres circulantes puede inhibir esta vasodilatación. Sin embargo, existen

dudas razonables de que esto sea siempre así. Otros dos mecanismos patogénicos de la hipertensión arterial están relacionados con un aumento de la reabsorción renal de sodio que induciría la expansión del volumen sanguíneo y con una mayor actividad del sistema nervioso simpático.²⁵

Resistencia a la insulina y otras alteraciones del síndrome metabólico

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de un estado procoagulante asociado a la resistencia a la insulina. Esta situación incluye un aumento de las cifras de fibrinógeno, factor VII y PAI-1, lo que supone incrementos adicionales en el riesgo cardiovascular del síndrome metabólico. Se conocen mal los mecanismos responsables de la hiperfibrinogenia, pero se la asocia en diferentes trabajos a la obesidad abdominal. El aumento de concentración del PAI-1 está asociado a la resistencia insulínica, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico y es uno de los mecanismos mejor conocidos de este estado procoagulante. Por su parte, el factor VII se ha demostrado que incrementa su concentración en función de la hiperlipemia posprandial, pudiendo ser en parte el responsable de episodios agudos de cardiopatía isquémica tras comidas ricas en grasas.²⁶

También es frecuente la asociación de la hiperuricemia con el síndrome metabólico o de forma más individual asociada a intolerancia hidrocarbonada, hipertrigliceridemia o hipertensión arterial. Los mecanismos patogénicos de la hiperuricemia en estas circunstancias están ligados a la resistencia a la insulina y a un menor aclaramiento renal del ácido úrico dentro del síndrome de resistencia a la insulina.²⁶

La microalbuminuria también se considera en la actualidad componente del síndrome metabólico. Diferentes trabajos han demostrado que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, un factor de riesgo cardiovascular y un predictor de diabetes *mellitus* tipo 2. Su relación con la resistencia a la insulina y con los procesos dependientes de la resistencia a la insulina también ha sido ampliamente descrita.²⁶

De forma similar, la proteína C reactiva ve incrementada su concentración plasmática en estados de diabetes *mellitus* y síndrome metabólico, e in-

cluso predice la evolución del síndrome hiperglu-cémico hacia diabetes *mellitus*.²⁶

Conclusiones

El conocimiento de la resistencia a la insulina ha supuesto en los últimos 50 años un importante avance científico para entender una serie de situaciones fisiopatológicas y de procesos clínicos concretos de gran trascendencia por su frecuencia y por su implicación en la enfermedad vascular y la muerte por procesos cardiovasculares. De este conocimiento se deriva, además, la posibilidad de la prevención y del tratamiento farmacológico. Posiblemente, siendo la obesidad abdominal y el sedentarismo dos de los factores más comúnmente implicados en la aparición de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, la prevención debería centrarse en estas dos áreas, mientras que el futuro lo que quizás nos depare sea la intervención genética.

Bibliografía

1. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; **83** (Supl 1): S39-48.
2. Reaven G. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-607.
3. Rabinowitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptative hyperinsulinism. *J Clin Invest* 1962; **12**: 2173-81.
4. Olefsky JM, Kruszynska YT. Insulin resistance. En: Porte D, Sherwin RS, Baron A, Ellenberg & Rifkins Diabetes Mellitus (sixth edition). New York: McGraw-Hill; 2003; pp. 367-400.
5. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* 1963; **2**: 785-9.
6. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; **271**: 665-8.
7. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; **8**: 75-9.
8. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Reaven GM. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1251-4.
9. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; **33**: 283-303.
10. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation,

- and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) *JAMA* 2002; **285**: 2846-97.
11. Gómez Blasco M, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. Síndrome metabólico: definición y clasificación. Concepto de síndrome metabólico. En: Serrano Ríos M. Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético. Madrid: Jarpyo Editores; 2004; pp. 9-25.
 12. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; **75**: 473-86.
 13. Vague J. The degree of masculine differentiation in obesity, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus. *Am J Clin Nutr* 1956; **4**: 20-4.
 14. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; **46**: 983-8.
 15. Wititsuwannakul D, Kim KH. Mechanism of palmitoyl coenzyme A inhibition of liver glycogen synthase. *J Biol Chem* 1977; **252**: 7812-7.
 16. Borkman M, Storlien LH, Pan DA. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; **328**: 238-44.
 17. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 171-6.
 18. Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, Aizawa-Abe M, Suga J, Suda M, et al. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999; **48**: 1822-9.
 19. Cheung AT, Ree D, Kolls JK, Fuselier J, Coy DH, Bryer-Ash M. An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signalling by TNF-alpha. *Endocrinology* 1998; **139**: 4928-35.
 20. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; **45**: 881-5.
 21. Khan BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 473-81.
 22. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2601-7.
 23. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 329-33.
 24. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; **106**: 453-8.
 25. Quinines-Galvan A, Ferrannini E. Renal effects of insulin in man. *J Nephrol* 1997; **10**: 188-91.
 26. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2005; **25**: 153-75.

Etipopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico

Francisco Javier Tébar Massó¹, M^a. Dolores García Prieto²

¹Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

²Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.

Correspondencia: Dr. F.J. Tébar Massó. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, 30120–Murcia.

E-mail: fjtebar@terra.es

Resumen

El síndrome metabólico es un estado asociado a la resistencia a la insulina. Por su parte, la resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en el que cualquier concentración plasmática de insulina produce un menor efecto en los tejidos periféricos que el conseguido por su efecto biológico puro.

El síndrome de resistencia a la insulina no identifica un proceso clínico concreto, sino que es la respuesta del organismo ante un estado de resistencia a la insulina. Por el contrario, el síndrome metabólico es la consecuencia de la interacción de una serie de factores genéticos y medioambientales que aumentan el riesgo cardiovascular.

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja; en unas personas median más los factores genéticos y en otras los medioambientales, pero en cualquier caso la obesidad central pudiera ser el eje sobre el que pivotan las demás alteraciones, así como el principal inductor de resistencia a la insulina.

Summary

The metabolic syndrome is a clinic condition associated with insulin resistance. The insulin resistance syndrome can be defined as a metabolic condition in which any plasmatic concentration of insulin produces a minor effect in the peripheral tissues that the effect obtained for its biological pure effect.

The insulin resistance syndrome does not identify a clinical specific process but it is the response of the organism in presence of insulin resistance. On the contrary, the metabolic syndrome is the consequence of the interaction of a series of genetic and environmental factors that increase the cardiovascular risk.

The pathogenesis of the metabolic syndrome is complex; genetic factors happen more in some persons and in others the environmental ones, but in any case central obesity could be the axis on which turn the other alterations, as well as the principal inductor of insulin resistance.

El conocimiento de las bases moleculares de la diabetes *mellitus* tipo 2 centró la patogenia de ese proceso, hace años, en dos aspectos fundamentales, la existencia de resistencia a la insulina y de alteraciones de la secreción de insulina, moduladas por la acción de diferentes genes.¹ Por otro lado, la

conexión entre resistencia a la insulina y otros síndromes y enfermedades relacionados con el riesgo cardiovascular, entre los que destacan la diabetes *mellitus* tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial, dio lugar a la descripción y progresivo conocimiento del síndrome metabólico.²

En el punto de partida de este interesante síndrome podríamos poner diferentes procesos que tienen como nexo de unión la existencia de resistencia a la insulina, por lo que el primer punto a definir en la etiopatogenia del síndrome metabólico será el conocimiento de qué es resistencia a la insulina y cómo se altera el metabolismo en los estados de resistencia a la acción insulínica. La resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en el que cualquier concentración plasmática de insulina produce un menor efecto en los tejidos periféricos que el conseguido por su efecto biológico puro. Las primeras descripciones de resistencia a la insulina aparecen en la década de los 60 del siglo XX,³ pero desde entonces el progresivo conocimiento de esta alteración ha dado lugar a numerosas publicaciones científicas.

En la actualidad sabemos que los factores etiológicos que conducen a resistencia a la insulina son múltiples, quedando resumidos en la Tabla 1. Además, en los pacientes con resistencia a la insulina con frecuencia concurre más de una alteración, pudiendo, al potenciarse la alteración metabólica, empeorar la expresión clínica y el pronóstico.

El grupo A de la Tabla 1, que recoge las alteraciones secretoras del páncreas, no es frecuente y está representado por la hiperproinsulinemia familiar y las alteraciones estructurales de la insulina, debiendo considerarse más bien un defecto secretor del páncreas que una resistencia a la insulina propiamente dicha. El grupo B lo compone una serie de sustancias circulantes, de estirpe hormonal o no hormonal, que pueden competir o antagonizar el efecto de la insulina. Así, los glucocorticoides clásicamente considerados como hiperglucemiantes se sabe que incrementan la gluconeogénesis y los sustratos gluconeogénicos e inhiben el efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de glucosa. Además, incrementan la producción de glucagón y disminuyen la actividad del transporte transmembrana de glucosa. También se ha descrito la disminución de la unión de la insulina a su receptor por la acción glucocorticoide, así como alteraciones de la secreción de insulina. Menos consistentes son los efectos de la GH sobre la resistencia a la insulina, a pesar de ser una hormona clásicamente reconocida como hiperglucemiante. Cuando la GH se encuentra elevada de forma crónica sí se ha demostrado que induce resis-

Tabla 1. Factores etiológicos de resistencia a la insulina

A. Secreción anormal de insulina por las células β-pancreáticas:
- Falta de conversión de proinsulina a insulina
- Anomalías de la molécula de insulina
B. Interferencia con la insulina a nivel circulatorio:
- Presencia de anticuerpos anti-insulina
- Presencia de altas concentraciones de hormonas contrarreguladoras (GH, cortisol, catecolaminas o glucagón)
- Presencia de adipocinas (TNF- α , IL-6, resistina)
- Presencia de altas concentraciones de ácidos grasos libres
C. Alteraciones en los tejidos periféricos:
- Anticuerpos anti-receptor de insulina
- Alteraciones del receptor de insulina
- Alteraciones posreceptor de insulina

tencia a la insulina, pero no en situaciones agudas. Por su parte, el glucagón, que estimula la gluconeólisis y la gluconeogénesis, no parece que afecte la unión de la insulina a su receptor, induciendo resistencia a la insulina. Sin embargo, sí se han demostrado efectos de las catecolaminas sobre la resistencia a la insulina y también interfiriendo en la secreción de insulina.⁴ Los ácidos grasos libres se consideran hoy en día uno de los principales agentes etiológicos de resistencia a la insulina. Tras los trabajos iniciales de Randle y cols.,⁵ numerosas publicaciones confirman el protagonismo de los ácidos grasos libres, pudiendo estar su mecanismo inhibidor de la captación de glucosa directamente relacionado con una disminución del transporte de glucosa estimulado por insulina, habiéndose observado una disminución de la actividad de la fosfatidil-inositol-3-quinasa, enzima clave en el transporte de glucosa. La resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos libres se manifiesta tanto en el hígado como en tejidos periféricos. Diversas adipocinas, como el TNF- α o la IL-6, también se sabe en la actualidad que están relacionadas con la resistencia a la insulina. Los anticuerpos anti-insulina interfieren con la acción periférica de la insulina, pero propiamente no deberían ser considerados como agentes inductores de resistencia a la insulina; sin embargo, los anticuerpos contra el receptor de insulina, aunque raros, en su acción sí se comportan como agentes etiológicos de resistencia a la insulina. Pero por encima de los mecanismos anteriormente expuestos, las principales alteraciones que dan lugar a la resistencia a la insulina son las relacionadas con el número y afinidad de los receptores de insulina, así como con los mecanismos

posreceptor, que incluirían alteraciones en la actividad de la tirosina quinasa o de los transportadores de glucosa entre otros.⁶⁻⁹

La disminución de la sensibilidad a la insulina se acompaña de una alteración de la tolerancia a la glucosa, que conduce a la aparición de hiperinsulinismo. En 1988² se postuló que los individuos que presentasen resistencia a la insulina e hiperinsulinismo tendrían una mayor predisposición a padecer un mayor riesgo cardiovascular a través de una serie de alteraciones que se relacionan en la Tabla 2. Los pacientes con resistencia a la insulina no presentan obligatoriamente todas estas alteraciones, de las cuales unas dependerán más de la resistencia a la insulina y otras del componente compensador de la hiperinsulinemia. En cualquier caso un conjunto de estas alteraciones está presente en síndromes tan variados como la diabetes *mellitus* tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión esencial, el síndrome del ovario poliquístico, el síndrome de esteatosis hepática no alcohólica, el síndrome de apnea obstructiva del sueño o ciertos tipos de cáncer.⁹

Tabla 2. Alteraciones asociadas a la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo

1. Intolerancia a la glucosa:
- Glucosa anormal en ayunas
- Intolerancia a la glucosa
2. Dislipemia:
- Hipertrigliceridemia
- Disminución de la concentración plasmática de HDLc
- Aumento posprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos
- Existencia de LDL pequeñas y densas
3. Disfunción endotelial:
- Aumento de la adhesión de células mononucleares
- Aumento de la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular
- Aumento de la concentración plasmática de dimetil-arginina asimétrica
- Disminución de vasodilatación dependiente del endotelio
4. Aumento de factores procoagulantes:
- Aumento de PAI-1
- Aumento de fibrinógeno
5. Cambios hemodinámicos:
- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
- Aumento de la retención renal de sodio
6. Aumento de marcadores de inflamación:
- Proteína C reactiva, otros
7. Alteración del metabolismo del ácido úrico:
- Hiperuricemia
8. Aumento de la concentración plasmática de testosterona de origen ovárico en la mujer con síndrome del ovario poliquístico
9. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (ATP III)

- Obesidad abdominal. Evaluable por:
 - Hombres ≥ 102 cm de perímetro de cintura
 - Mujeres ≥ 88 cm de perímetro de cintura
- Glucemia en ayunas: ≥ 110 y $<$ de 126 mg/dl
- Presión arterial: $\geq 130/80$ mm de Hg
- Concentración plasmática de triglicéridos: ≥ 150 mg/dl
- Concentración plasmática de HDLc:
 - Hombres: < 40 mg/dl
 - Mujeres: < 50 mg/dl

El síndrome metabólico se define por la coexistencia de 3 de los 5 criterios.

El síndrome de resistencia a la insulina no identifica un proceso clínico concreto, sino la respuesta del organismo a la resistencia a la insulina. Por el contrario, el síndrome metabólico identifica a sujetos con un marcado riesgo cardiovascular al agrupar al menos 3 variables de las expuestas en la Tabla 3¹⁰ y que con mayor frecuencia aparecen en individuos con resistencia a la insulina; es, pues, una entidad clínica concreta y evaluable.

En cualquier caso, el síndrome metabólico es la consecuencia de la interacción de una serie de alteraciones genéticas con otra serie de factores ambientales. Los genes más relevantes pueden encuadrarse en aquellos que se relacionan con la obesidad y los que lo hacen con la sensibilidad a la insulina. Esta implicación genética está ampliamente comprobada, habiéndose descrito múltiples mutaciones genéticas que afectan al receptor de la insulina y a los mecanismos posreceptor. Además, es evidente que la resistencia a la insulina ocurre fundamentalmente en descendientes de padres con resistencia a la insulina y que existe agrupación familiar. Por su parte, los factores ambientales más implicados en la aparición de resistencia a la insulina son el sedentarismo y la dieta hipercalórica y rica en grasas saturadas e hidratos de carbono sencillos, inductora de aumento de peso.¹¹ En tal sentido, la acción terapéutica sobre los factores ambientales puede controlar, al menos parcialmente, las alteraciones y mejorar el pronóstico del síndrome metabólico. Un ejemplo, entre los numerosos mecanismos de acción ambiental, sería la observación de que las mujeres que son fumadoras durante el embarazo dan a luz hijos frecuentemente con bajo peso y en la actualidad sabemos que este bajo peso al nacer puede condicionar la aparición

de resistencia a la insulina en el adulto. Por tanto, evitar el tabaquismo durante la gestación mejoraría el peso del recién nacido y se prevendría en cierta manera la resistencia a la insulina.

Implicaciones fisiopatológicas en el síndrome metabólico

La consecuencia fisiológica más inmediata de la resistencia a la insulina es la hiperinsulinemia. Esta hipersecreción de insulina es paralela al deterioro de su sensibilidad en los tejidos periféricos. Ambas comportan los dos pilares fundamentales del síndrome de resistencia a la insulina con implicaciones fisiopatológicas cada vez mejor conocidas que a su vez darán lugar a los cuadros clínicos que constituyen el síndrome metabólico.¹²

Resistencia a la insulina y obesidad central

La obesidad es uno de los procesos clínicos más relacionados con la resistencia a la insulina. Ya en 1947 Vague sugirió que la distribución corporal de la grasa estaba relacionada con la aparición de complicaciones cardiovasculares en los pacientes obesos, definiendo que la obesidad androide, caracterizada por el acúmulo de grasa en el área abdominal, especialmente en el espacio intraabdominal perivisceral, presenta más riesgo cardiovascular que la obesidad ginoide, con acúmulo adipocitario en el área glúteo-femoral, que prácticamente está exenta de riesgo.¹³ En la actualidad la gran asociación entre obesidad abdominal y síndrome metabólico se explica porque el aumento de grasa intraabdominal, de características lipolíticas muy marcadas, genera una gran cantidad de ácidos grasos libres que drenan directamente al hígado por la vía porta e interfieren con el aclaramiento hepático de insulina, dando lugar a hiperinsulinismo sistémico. Al mismo tiempo, se estimula la gluconeogénesis y se inhibe la síntesis de glucógeno, dando lugar a la elevación de la glucemia que a su vez induce el aumento de la secreción insulínica en el páncreas potenciando el hiperinsulinismo. Sin embargo, esta "vía portal" parece ser tan sólo parcialmente responsable del problema y diferentes trabajos tanto en animales como en humanos resaltan la importancia de otras formas de acción de los ácidos grasos libres al demostrar que

la sensibilidad a la insulina es inversamente proporcional al depósito de triglicéridos en los miocitos del músculo esquelético¹⁴ y que esta vía sería más importante que aquella. El cómo los depósitos de triglicéridos son responsables de la alteración metabólica de la glucosa en el músculo no es del todo bien conocido, pero no parece ser un proceso agudo, pues la infusión de intralípido tanto en humanos como en roedores tarda horas en inducir resistencia a la insulina. Más bien, lo probable es que el mecanismo sea de competición con la propia vía oxidativa de la glucosa.⁵ Respecto a la acción de los ácidos grasos libres sobre el metabolismo del glucógeno, se sabe que los acil-CoA de cadena larga, en especial el palmitoil-CoA, son capaces de inhibir la glucógeno sintetasa en el hígado, pero no en el músculo. La resistencia a la insulina en el músculo se ha asociado también a otras alteraciones ligadas a los ácidos grasos libres, como la composición en ácidos grasos libres de la membrana plasmática, la inhibición de la translocación de GLUT-4 o la estimulación de la vía de la hexosamina.¹⁵⁻¹⁷

A los mecanismos de la resistencia a la insulina relacionados con la obesidad central, antes citados, hemos de añadir la acción de una serie de sustancias secretadas por el propio tejido adiposo, entre las que se encuentran la leptina, el TNF- α , y la IL-6 entre otras. Aunque algunos estudios *in vitro* señalan que la leptina puede interferir en la captación de glucosa mediada por insulina, actualmente se piensa que la leptina globalmente mejora la sensibilidad a la insulina.¹⁸ El TNF- α , una de las adipocinas producidas por el tejido adiposo, no está claro que tenga una acción definida en el metabolismo de la insulina y la glucosa. Algunos trabajos postulan una acción estimuladora de la resistencia a la insulina, mientras que otros favorecen una acción insulino-sensibilizadora; así, se ha visto que ratones manipulados para que no expresen el gen del TNF- α presentan un aumento de sensibilidad a la insulina, pero, por otra parte, la neutralización del TNF- α en humanos no mejora la sensibilidad a la insulina.^{19,20} De igual forma, mutaciones del gen de la IL-6 y altos niveles de esta adipocina se encuentran relacionados con obesidad central y con resistencia a la insulina, habiéndoselos implicado en la presencia de niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres y en alteraciones del metabolismo glucocorticoide.²¹

La evaluación de la obesidad central puede hacerse mediante sistemas sofisticados y caros que pueden estar representados por la TAC abdominal. El sistema sencillo más recomendado en la actualidad consiste en utilizar el perímetro de cintura tomado en el punto medio entre el reborde costal inferior y el superior de la cresta ilíaca. Como se expresa en la Tabla 3, más de 102 cm en el hombre o de 88 en la mujer se relacionan con resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa/diabetes *mellitus* tipo 2

Como ya de alguna forma se ha expuesto con anterioridad, la resistencia a la insulina se asocia con frecuencia a grados variables de intolerancia hidrocarbonada que llegan a la presentación de diabetes *mellitus* tipo 2. La aparición de hiperglucemia en la resistencia a la insulina es el resultado de la interacción a cuatro niveles: músculo, célula β -pancreática, tejido adiposo e hígado. De forma simplificada diremos que el páncreas intenta, a través de la hipersecreción de insulina, controlar el aumento de producción hepática de glucosa y la falta de utilización de ésta en músculo y tejido adiposo. Una vez que la producción de insulina es insuficiente para controlar la producción y utilización de la glucosa, aparecerá la hiperglucemia, cuya expresión clínica más importante es la diabetes *mellitus* tipo 2. No obstante, hay que dejar constancia de que, en términos absolutos, los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 no son hipoinsulinémicos cuando los comparamos con individuos con tolerancia anormal a la glucosa, el problema básico es no poder utilizar la insulina para favorecer la captación de glucosa por la célula.^{22,23}

Resistencia a la insulina y dislipemia

Es bien conocido que la insulina inhibe la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos. Este efecto se debe a la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo intraabdominal y, por tanto, a una baja producción de ácidos grasos libres, a la que se une a nivel hepático una disminución de la síntesis de Apo B y de la resíntesis de triglicéridos, así como una mejor utilización de la glucosa en la vía de la síntesis

de glucógeno. La existencia de resistencia a la insulina invierte este proceso, dando lugar a hipertrigliceridemia y aumento de la producción y secreción de VLDL caracterizadas por ser de mayor tamaño y más cargadas de triglicéridos que las del individuo sin resistencia a la insulina, y que se implicarán en la aparición de LDL aterogénicas, pequeñas y densas. Además, la hipertrigliceridemia conduce a bajas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), situación en la que se implica la proteína transferidora de ésteres de colesterol. En plasma las VLDL enriquecidas en triglicéridos ceden triglicéridos a las HDL, mientras éstas les transfieren ésteres de colesterol por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol. De esta forma las HDL, enriquecidas en triglicéridos, serán un buen sustrato para ser atacadas y degradadas por la lipasa hepática y posiblemente por la lipoproteína lipasa, lo que daría lugar a HDL pequeñas que perderían parte de sus componentes de superficie, entre los que se incluye la ApoA-I, que podría ser degradada en el riñón. Esta reducción de los niveles de HDL y ApoA-I disminuye el flujo centrípeto de colesterol y por tanto induce la progresión de la arteriosclerosis. Por otro lado, las HDL se consideran hoy en día como agentes antioxidantes, de forma que los niveles disminuidos de HDL también influirán en una menor protección cardiovascular.^{22,24}

De gran importancia en la alteración dislipémica de la resistencia a la insulina es la aparición de hiperlipemia posprandial, para la que se ha demostrado una asociación independiente con la cardiopatía isquémica.

Resistencia a la insulina e hipertensión

Otro cuadro asociado a la resistencia a la insulina es la hipertensión arterial, aunque en menor medida que la dislipemia y la intolerancia hidrocarbonada, pues tan sólo el 50% de las personas con hipertensión arterial presenta resistencia a la insulina. En condiciones normales, la insulina actúa sobre el tono venoso induciendo vasodilatación, probablemente estimulando la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales. En situaciones de resistencia a la insulina se ha demostrado que el incremento en ácidos grasos libres circulantes puede inhibir esta vasodilatación. Sin embargo, existen

dudas razonables de que esto sea siempre así. Otros dos mecanismos patogénicos de la hipertensión arterial están relacionados con un aumento de la reabsorción renal de sodio que induciría la expansión del volumen sanguíneo y con una mayor actividad del sistema nervioso simpático.²⁵

Resistencia a la insulina y otras alteraciones del síndrome metabólico

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de un estado procoagulante asociado a la resistencia a la insulina. Esta situación incluye un aumento de las cifras de fibrinógeno, factor VII y PAI-1, lo que supone incrementos adicionales en el riesgo cardiovascular del síndrome metabólico. Se conocen mal los mecanismos responsables de la hiperfibrinogenia, pero se la asocia en diferentes trabajos a la obesidad abdominal. El aumento de concentración del PAI-1 está asociado a la resistencia insulínica, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico y es uno de los mecanismos mejor conocidos de este estado procoagulante. Por su parte, el factor VII se ha demostrado que incrementa su concentración en función de la hiperlipemia posprandial, pudiendo ser en parte el responsable de episodios agudos de cardiopatía isquémica tras comidas ricas en grasas.²⁶

También es frecuente la asociación de la hiperuricemia con el síndrome metabólico o de forma más individual asociada a intolerancia hidrocarbonada, hipertrigliceridemia o hipertensión arterial. Los mecanismos patogénicos de la hiperuricemia en estas circunstancias están ligados a la resistencia a la insulina y a un menor aclaramiento renal del ácido úrico dentro del síndrome de resistencia a la insulina.²⁶

La microalbuminuria también se considera en la actualidad componente del síndrome metabólico. Diferentes trabajos han demostrado que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, un factor de riesgo cardiovascular y un predictor de diabetes *mellitus* tipo 2. Su relación con la resistencia a la insulina y con los procesos dependientes de la resistencia a la insulina también ha sido ampliamente descrita.²⁶

De forma similar, la proteína C reactiva ve incrementada su concentración plasmática en estados de diabetes *mellitus* y síndrome metabólico, e in-

cluso predice la evolución del síndrome hiperglu-cémico hacia diabetes *mellitus*.²⁶

Conclusiones

El conocimiento de la resistencia a la insulina ha supuesto en los últimos 50 años un importante avance científico para entender una serie de situaciones fisiopatológicas y de procesos clínicos concretos de gran trascendencia por su frecuencia y por su implicación en la enfermedad vascular y la muerte por procesos cardiovasculares. De este conocimiento se deriva, además, la posibilidad de la prevención y del tratamiento farmacológico. Posiblemente, siendo la obesidad abdominal y el sedentarismo dos de los factores más comúnmente implicados en la aparición de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, la prevención debería centrarse en estas dos áreas, mientras que el futuro lo que quizás nos depare sea la intervención genética.

Bibliografía

1. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; **83** (Supl 1): S39-48.
2. Reaven G. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-607.
3. Rabinowitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptative hyperinsulinism. *J Clin Invest* 1962; **12**: 2173-81.
4. Olefsky JM, Kruszynska YT. Insulin resistance. En: Porte D, Sherwin RS, Baron A, Ellenberg & Rifkins Diabetes Mellitus (sixth edition). New York: McGraw-Hill; 2003; pp. 367-400.
5. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* 1963; **2**: 785-9.
6. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; **271**: 665-8.
7. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; **8**: 75-9.
8. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Reaven GM. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1251-4.
9. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; **33**: 283-303.
10. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation,

- and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) *JAMA* 2002; **285**: 2846-97.
11. Gómez Blasco M, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. Síndrome metabólico: definición y clasificación. Concepto de síndrome metabólico. En: Serrano Ríos M. Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético. Madrid: Jarpyo Editores; 2004; pp. 9-25.
 12. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; **75**: 473-86.
 13. Vague J. The degree of masculine differentiation in obesity, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus. *Am J Clin Nutr* 1956; **4**: 20-4.
 14. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; **46**: 983-8.
 15. Wititsuwannakul D, Kim KH. Mechanism of palmitoyl coenzyme A inhibition of liver glycogen synthase. *J Biol Chem* 1977; **252**: 7812-7.
 16. Borkman M, Storlien LH, Pan DA. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; **328**: 238-44.
 17. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 171-6.
 18. Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, Aizawa-Abe M, Suga J, Suda M, et al. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999; **48**: 1822-9.
 19. Cheung AT, Ree D, Kolls JK, Fuselier J, Coy DH, Bryer-Ash M. An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signalling by TNF-alpha. *Endocrinology* 1998; **139**: 4928-35.
 20. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; **45**: 881-5.
 21. Khan BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 473-81.
 22. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2601-7.
 23. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 329-33.
 24. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; **106**: 453-8.
 25. Quinones-Galvan A, Ferrannini E. Renal effects of insulin in man. *J Nephrol* 1997; **10**: 188-91.
 26. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2005; **25**: 153-75.

Inflamación y síndrome metabólico

José Manuel Fernández-Real

Sección de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, Girona.

Correspondencia: Dr. José Manuel Fernández-Real. Sección de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Avinguda de Francia, s/n. 17007-Girona. Tfno.: 34 972 94 02 00, fax: 34 972 94 02 70.

E-mail: uden.jmfernandezreal@htrueta.scs.es

Resumen

Con la globalización de las hábitos de vida occidentales la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2 son cada vez más prevalentes, provocando lo que se presume será la gran pandemia del siglo XXI. La diabetes *mellitus* tipo 2 se desarrolla por la coexistencia de una resistencia a la acción periférica de la insulina y una disminución de su secreción por la célula- β . Durante los últimos años se ha reconocido que la diabetes tipo 2 representa un estado inflamatorio. Inicialmente se propuso la disminución de la acción de la insulina como el factor desencadenante de los componentes del síndrome metabólico, que a su vez son la causa del desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Más recientemente se ha demostrado que la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, en concreto la activación del sistema inmune innato. Éste constituye la primera línea de defensa del organismo formada por diferentes barreras (mucosas, tejido adiposo) y componentes no linfoides que incluyen los macrófagos y los neutrófilos. La respuesta de fase aguda forma parte de este sistema y resulta en el aumento de diferentes proteínas (proteínas de fase aguda, citoquinas) en respuesta a diferentes agresiones como son la infección y el traumatismo. La evolución ha favorecido el desarrollo de una genética que favorezca a aquellos individuos que mejor se defienden de los procesos infecciosos y períodos de hambruna. En la actualidad existen numerosas evidencias de que la activación crónica de bajo grado (hipersecreción de citoquinas proinflamatorias: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, etc., o disminución de las antiinflamatorias: adiponectina, isoforma del receptor del TNF- α , sCD14) predice el desarrollo de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes *mellitus* tipo 2. El conocimiento de cómo interaccionan las vías metabólicas con las inflamatorias definirá en el futuro los objetivos terapéuticos, siendo los fármacos antiinflamatorios el primer paso de esta nueva aproximación.

Summary

Globalization of occidental way of life is leading to increasing prevalence of obesity and type 2 diabetes, the greatest pandemy of the 21st century. Type 2 diabetes is the result of concomitant peripheral insulin resistance and decreased β cell insulin secretion. In the last years, type 2 diabetes is increasingly recognized as an inflammatory state. Decreased insulin action was initially proposed as the triggering factor of the different components of the metabolic syndrome, which are directly linked to cardiovascular disease. In fact, insulin resistance and cardiovascular disease share common pathophysiological mechanisms, as the chronic activation of the innate immune system. This system constitutes the first line of the defense of the body and is constituted by different barriers (epithelia, adipose tissue), and different blood and tissue components as macrophages, and neutrophils. This system generates the acute phase response in which different acute phase proteins and cytokines are produced in response to different ag-

gressions as infections and traumatisms. The aim of this response is to eradicate these agents, to repair the harmed tissues, and, through increased insulin resistance, to optimize the energetic substrates, which will be drained to vital tissues and organs (i.e., brain and the immune system). Evolution pressures have led to survival of the fittest individuals, those with genetics that allows the best defense against infection and periods of famine. The evolutive advantages of increased inflammatory responses, hypersecretion of proinflammatory cytokines (TNF- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-18), or decreased anti-inflammatory molecules (adiponectin, certain TNF- α isoforms, sCD14, etc.), would lead to chronic inflammation conditions, such as obesity and type 2 diabetes, leading to cardiovascular disease. Increasing evidence is reported according to which chronic inflammation precedes these conditions. The knowledge of how these metabolic pathways interact with the inflammatory cascade will facilitate new therapeutic approaches. Anti-inflammatory drugs are only the first step of this new approach.

Recientemente se ha asistido a un enorme progreso en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Aun así, todavía constituye la principal causa de mortalidad en la población occidental y la segunda en el mundo. Más de la mitad de los eventos coronarios sucede en personas sin hiperlipidemia franca, el factor de riesgo cardiovascular más estudiado. Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, existen otros factores de riesgo de creciente reconocimiento e impacto sobre la enfermedad cardiovascular (Fig. 1). La búsqueda de nuevos y mejores predictores de riesgo ha permitido conocer mejor el papel del síndrome metabólico y de los denominados factores de riesgo cardiovascular emergentes. Actualmente se asiste a un avance de pendiente geométrica en el conocimiento de la cascada inflamatoria como moduladora del síndrome metabólico y de la aterosclerosis.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio

La inflamación desempeña algún papel en todas las fases de la aterotrombosis, la causa subyacente de aproximadamente un 80% de todas las muertes súbitas de origen cardíaco. En las fases iniciales, la respuesta al colesterol de las partículas lipoproteicas oxidadas de baja densidad (LDL), a la lesión o a la infección, determina que los leucocitos residentes o circulantes se adhieran a la pared del vaso que ha sido lesionado. Con la progresión de la lesión, los monocitos se convierten en macrófagos, estos en células espumosas y paulatinamente se inicia la formación de las “estrias grasas”. Más de la mitad de las células en la zona de ruptura de la placa son macrófagos, que constituyen el tipo celular dominante de todos los in-

filtrados celulares. En estas fases se sintetiza y libera una gran variedad de péptidos y sustancias no-peptídicas en respuesta a estímulos de diferente índole.

No se debe perder de vista que muchos de los genes que codifican factores de transcripción, citoquinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos y receptores “basura” (*scavengers*) se expresan tanto en macrófagos como en adipocitos y poseen un papel importante en la biología de estas células.

No por casualidad en el tejido adiposo se sintetizan y liberan las principales citoquinas de defensa contra la infección, TNF- α e interleuquina-6 (IL-6). Este conocimiento marca el inicio de la perspectiva que se tiene actualmente sobre estas funciones alternativas del tejido adiposo. Más recientemente, la descripción de la adiponectina (como molécula producida exclusivamente por el tejido adiposo y de propiedades antiinflamatorias) y de la interleuquina-18 no hace sino ampliar el campo de estudio de la interacción tejido adiposo-cascada inflamatoria.

Componentes del síndrome metabólico y citoquinas

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Esta citoquina se relaciona fisiopatológicamente con todos y cada uno de los componentes del síndrome metabólico:¹

TNF- α e hipertensión arterial

El TNF- α parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión asociada a obesidad, a juzgar por su comportamiento en diferentes modelos



Figura 1. La inflamación como factor de riesgo cardiovascular.

experimentales de obesidad. De hecho, el TNF- α estimula la producción de endotelina-1 y de angiotensinógeno *in vitro*. En el modelo animal de rata espontáneamente hipertensa, la síntesis y secreción de TNF- α en respuesta a lipopolisacárido se halla significativamente incrementada en relación con el control no hipertenso.

En humanos, el *locus* del gen del TNF- α parece hallarse involucrado en la hipertensión asociada a la resistencia a la insulina. También se ha encontrado una asociación entre la concentración de TNF- α y la tensión arterial sistólica en sujetos con amplio rango de adiposidad corporal. No obstante, el significado y consistencia de esta asociación no son del todo claros. En monocitos circulantes de pacientes hipertensos se ha descrito un aumento en la secreción de TNF- α . El TNF- α también determina disfunción endotelial relacionada con la resistencia a la insulina.

La relación entre receptores solubles del TNF- α , sTNFR2/sTNFR1, se asoció positivamente a tensión arterial sistólica y diastólica en un estudio. Después de disminuir la tensión arterial mediante un programa de ejercicio, esta relación descendió en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

TNF- α y dislipemia

El TNF- α posee efectos importantes sobre el metabolismo lipídico. Los mecanismos de la inducción de hipertrigliceridemia mediada por citoquinas han sido objeto de revisión.¹ El TNF- α , en situación de infección/inflamación, incrementa la trigliceridemia mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL. En sujetos aparentemente sanos, se ha descrito una asociación positiva entre la

concentración de sTNFR2 y la de triglicéridos totales.

La administración experimental de TNF- α determina hipocolesterolemia en monos. En humanos, las infecciones crónicas acompañantes del SIDA o de la fibrosis quística determinan una disminución del colesterol total, LDL y del HDL colesterol. Contrariamente a esta observación, el TNF- α aumenta hasta en un 25% la colesterolemia, e incrementa hasta 2,3 veces la activi-

dad hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa en ratones C57Bl/6. El TNF- α también es capaz de inducir la maduración de SREBP-1 (*sterol regulatory element binding protein-1*), un factor transcripcional clave en la biosíntesis de colesterol en hepatocitos humanos. La intensidad, la duración y la secuencia de la hipersecreción de TNF- α podrían contribuir a explicar estos efectos divergentes sobre el metabolismo del colesterol. En sujetos aparentemente sanos, los sTNFRs circulan en proporción al colesterol total y LDL.

Obesidad abdominal: efectos sobre la distribución de la grasa corporal

El TNF- α se halla sobreexpresado en el tejido adiposo del sujeto obeso en comparación con el tejido adiposo del individuo delgado, tanto en diferentes modelos animales de obesidad como en obesidad humana. El aumento del TNF- α (asociado a la membrana del adipocito maduro "obeso") parece ser consecuencia de un aumento de la producción de TNF- α junto con una disminución de su tasa de procesamiento. No obstante, observaciones recientes apuntan hacia una producción extra-adipocitaria de TNF- α . El adipocito subcutáneo muestra una expresión de mRNA de TNF- α 1,67 veces mayor que la del adipocito visceral. Se ha de reconocer que la expresión de TNF- α en el tejido adiposo humano es relativamente baja, y en un estudio de diferencias arterio-venosas en lecho adiposo subcutáneo se evidenció que este tejido no contribuye de forma significativa al TNF- α circulante, aunque sí a la concentración circulante de las fracciones solubles de su receptor.

El mRNA del receptor-2 del TNF- α (TNFR2) se halla significativamente sobreexpresado en el tejido adiposo de sujetos obesos, y esta expresión se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura-cadera (ICC). El TNF- α señala a través de 2 receptores de membrana bien conocidos: TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80). Las fracciones solubles circulantes de estos receptores, sTNFR1 y sTNFR2, resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF- α se une a él. La cuantificación de estos sTNFRs es bastante reproducible en el mismo individuo y se cree que constituye un indicador sensible de la activación del sistema del TNF- α .¹

El *locus* del gen del TNF- α parece influenciar la distribución de la grasa corporal que comporta el dimorfismo sexual. Este *locus* ejerció los efectos más significativos sobre la circunferencia de la cintura y el pliegue adiposo suprailíaco en hombres, mientras que en mujeres el mayor impacto se ejerció sobre la circunferencia del muslo y el pliegue del muslo. Esto tiene relación con los efectos regionales género-específicos atribuibles a la lipoproteína lipasa (LPL), sobre la que actuaría el TNF- α , y con sus efectos sobre la acción de la insulina.

TNF- α y alteraciones de la coagulación

El PAI-1 es un inhibidor de las serín-proteasas y un regulador central del sistema fibrinolítico, la defensa natural contra la trombosis. Se une y rápidamente inhibe al activador del plasminógeno tisular y a la uroquinasa. Las fuentes principales de síntesis de PAI-1 son los hepatocitos y las células endoteliales, aunque los propios adipocitos también contribuyen de forma significativa. El aumento de la expresión génica y de secreción de PAI-1 por parte del tejido adiposo determina un incremento notable de su concentración en la obesidad, presentando una relación estrecha con los parámetros que definen el síndrome de resistencia a la insulina, en particular con la insulinemia y con la hipertrigliceridemia, con el IMC y con el acúmulo adiposo visceral: explantes de este tejido producen significativamente más PAI-1 que el tejido graso subcutáneo del mismo individuo. La cantidad de tejido adiposo visceral determinó un 28% de la varianza de la actividad de PAI-1. Los principales estímulos de la secreción de PAI-1 en adipocitos en cultivo (3T3-L1) son el TGF- β , el TNF- α y la insulina (que, respectivamente, aumentan unas 36, 9 y 7 veces su secreción).

Efectos sobre la propia acción de la insulina y el síndrome metabólico

La importancia relativa que pueda tener el TNF- α sobre la acción de la insulina se ha evaluado mediante la delección selectiva del gen que codifica para el mismo. Los ratones con esta mutación parecían hallarse parcialmente protegidos de las alteraciones de señalización a través del receptor de insulina en los tejidos adiposo y muscular. En humanos, se puede obtener una información similar comparando individuos con diferentes tasas de transcripción del gen del TNF- α . Aquellos sujetos que poseían un polimorfismo en la posición -308 del promotor del TNF- α presentaban un incremento de la masa grasa y de la concentración circulante de leptina en paralelo a una mayor resistencia a la insulina. Este mismo polimorfismo se ha asociado a obesidad en estudios epidemiológicos, al contenido de masa grasa y a la glucemia en ayunas. La secreción de TNF- α proveniente de tejido adiposo también difirió en sujetos no obesos discordantes para un polimorfismo del TNF- α en posición -863 (C/A). En paralelo a una secreción disminuida de TNF- α , la concentración de triglicéridos plasmáticos era significativamente menor en individuos con el alelo -863/A, quienes también presentaron una sensibilidad a la insulina significativamente incrementada.¹

Una mutación en el gen del TNFR2 también se ha asociado a obesidad, con la concentración de leptina y con resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos.

Interleuquina-6 (IL-6)

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, intermedian-do en la respuesta inflamatoria y de estrés. El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que el subcutáneo.² Dado que el drenaje venoso del adipocito visceral fluye directamente al hígado, el aumento de la circunferencia de la cintura parece conferir un mayor impacto metabólico. La concentración de IL-6 en el fluido intersticial del tejido adiposo subcutáneo se incrementa posprandialmente, en paralelo al aumento de glucemia e insulinemia. Este hallazgo sugiere que la IL-6 podría modular el metabolismo hidrocarbo-

nado del tejido adiposo. Se ha calculado que una tercera parte de la concentración circulante de IL-6 proviene de este tejido. La producción y la concentración circulante de IL-6 se asocia significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres posmenopáusicas. La concentración de IL-6 en arteria abdominal también se asocia al IMC. El tabaquismo parece influir en la concentración circulante de IL-6.

IL-6 y acción de la insulina

Los ratones con delección del gen de la IL-6 a los que se indujo obesidad mediante una dieta rica en grasa fueron más resistentes a la acción de la insulina que los controles. Esta información se halla aparentemente en contraste con la observada en humanos con diferentes tasas de transcripción del gen de la IL-6. Los sujetos con una mayor tasa constitutiva de transcripción de este gen, con una sustitución en la posición -174 (C/G) del promotor, presentaron una mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, en el modelo animal, una deplección total de IL-6 podría ser contraproducente, porque otras citoquinas proinflamatorias (TNF- α) escapan a la regulación por retroalimentación. Además, el desarrollo de obesidad parece que es dependiente de la edad y la dieta en el modelo murino.

La IL-6 circula en el plasma en concentraciones significativas y quizá representa un factor hormonal que induce resistencia a la insulina a nivel del músculo. La administración de IL-6 recombinante humana (rh-IL-6) a sujetos normales indujo cambios metabólicos hallados usualmente en estados catabólicos, incrementándose la glucosa plasmática de una forma dependiente de la dosis, sin alterarse significativamente la insulinemia o la concentración de péptido C. En otro estudio en pacientes con cáncer, la administración de rh-IL-6 determinó un aumento en el aclaramiento metabólico de la glucosa. Sin embargo, estos efectos metabólicos se han observado con tratamiento exógeno a altas dosis. También es importante tener en cuenta el ambiente celular en el que la IL-6 está ejerciendo sus efectos: las citoquinas actúan en cascada y cualquier mínimo cambio puede alterar el resultado final.

De acuerdo con observaciones recientes, la concentración circulante de IL-6 se relaciona con la acción de la insulina en el hombre, y esta concentración tiene valor predictivo del desarrollo de diabe-

tes *mellitus* tipo 2. El riesgo relativo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 en mujeres situadas en el quintil superior de concentración de IL-6 fue de 7,5 (95% intervalo de confianza de 3,7-15,4) en relación con el quintil inferior.

IL-6 e hipertensión arterial

En observaciones recientes, la concentración circulante de IL-6 se asoció de forma significativa a la tensión arterial de mujeres y hombres aparentemente sanos. Un polimorfismo del gen de la IL-6 también se ha relacionado con hipertensión. De hecho, la IL-6 estimula el sistema nervioso central y el sistema nervioso simpático, pudiendo abocar a hipertensión. La administración de IL-6 conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca en mujeres sanas y a un aumento de la concentración plasmática de noradrenalina en mujeres con fibromialgia. La IL-6 también podría conducir a un aumento del colágeno de la pared vascular y abocar a hipertensión a través de un aumento en la expresión de angiotensinógeno, conduciendo ulteriormente al incremento en la concentración de angiotensina II, un vasoconstrictor potente bien conocido.

IL-6 y dislipemia

Se le ha otorgado a la IL-6 un papel preponderante en la aparición de dislipemia en sujetos con el síndrome de resistencia a la insulina. De hecho, la concentración de IL-6 se asocia a la de marcadores de respuesta de fase aguda, incluyendo la proteína C reactiva, en paralelo a la dislipemia (niveles de HDL-colesterol en plasma disminuidos y aumento de la trigliceridemia).

La IL-6 inhibe la actividad LPL adipocitaria e incrementa la secreción de triglicéridos por parte del hepatocito en ratas. La infusión de IL-6 en el hombre determina un aumento en la concentración de ácidos grasos libres. Las concentraciones posprandiales de triglicéridos totales y de la fracción VLDL y la de ácidos grasos libres también se asocian positivamente a la concentración de IL-6.

IL-6 y alteraciones de la coagulación

La IL-6 también contribuye a la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea.

Interleuquina-18 (IL-18)

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que induce la producción de TNF- α , el cual a su vez promueve la síntesis de IL-6 y de proteína C reactiva. Al igual que otras citoquinas proinflamatorias, la IL-18 también es considerada como un factor de riesgo consistente de muerte cardiovascular. La concentración circulante de IL-18 se halla aumentada en sujetos obesos y disminuye después de la pérdida de peso. De hecho, la concentración de IL-18 se correlaciona positivamente con el índice de masa corporal y con la relación cintura-cadera, así como con diferentes índices de resistencia a la insulina.³ Interesantemente, la concentración de IL-18 aumenta de forma aguda tras la ingesta de productos ricos en lípidos y disminuye tras la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono y fibra.

Adiponectina

La adiponectina (también denominada Acrp30 o adipoQ en ratones) es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada y secretada exclusivamente por el tejido adiposo.⁴ Constituye el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Observaciones relativamente recientes sugieren que podría desempeñar un papel en la prevención del desarrollo de resistencia a la insulina inducida por la dieta. La adiponectina determina una disminución de la glucemia en estudios en roedores e *in vitro*, impide la acumulación de lípidos en el tejido muscular esquelético y antagoniza al TNF- α . Es de destacar que estas anomalías parecen independientes del desarrollo de obesidad, porque los ratones con una delección del gen de la adiponectina muestran resistencia a la insulina inducida por la dieta a pesar de un incremento de peso corporal similar a los ratones control.

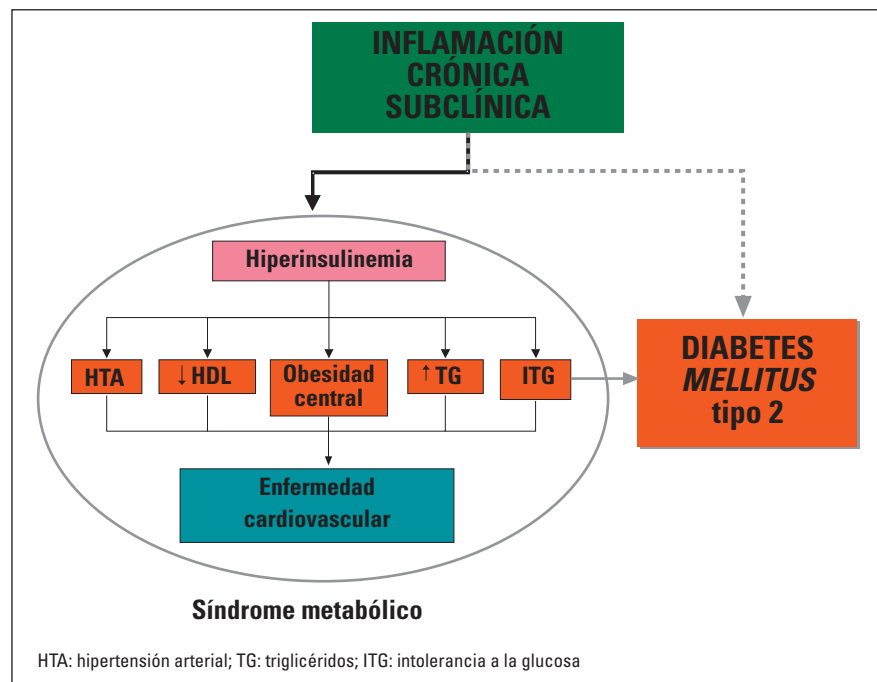


Figura 2. Papel de la inflamación crónica subclínica en el desarrollo del síndrome metabólico.

En humanos, la adiponectina circula en proporción inversa al grado de resistencia a la insulina, aunque los mecanismos implicados en esta asociación no son del todo conocidos. Una reducción del 21% en el IMC fue seguida de un aumento en el 46% en la concentración de adiponectina circulante, sugiriendo una regulación a largo plazo mediada por los cambios en la sensibilidad a la insulina.

En resumen, cada vez empezamos a conocer mejor cómo una inflamación crónica subclínica podría estar en la raíz del desarrollo del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2, que conduciría ulteriormente a la enfermedad cardiovascular (Fig. 2).

Bibliografía

1. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; **24**: 278-301.
2. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, *et al*. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4196-200.
3. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, *et al*. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3864-6.
4. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; **270**: 26746-9.

Síndrome metabólico y sistema nervioso central

F. Javier Martínez Martín, H. Rodríguez Rosas, Pedro L. de Pablos Velasco

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia: Dr. F. Javier Martínez Martín. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n. 35020-Las Palmas de Gran Canaria.

E-mail: dr.j.martinez@gmail.com

Resumen

La obesidad visceral ha sido reconocida como el componente central del síndrome metabólico. La importancia de la grasa visceral radica en su producción de ácidos grasos no esterificados (que impactan negativamente en el metabolismo hidrocarbonado en los tejidos dependientes de insulina: hepático, muscular y adiposo) y múltiples sustancias activas (leptina, adiponectina, etc.). Esta actividad de la grasa visceral está regulada desde el sistema nervioso central (concretamente, desde el núcleo del tracto solitario) a través de una rica inervación simpática.

A su vez, el núcleo del tracto solitario recibe aferencias desde los núcleos mediales del hipotálamo, que son los reguladores principales de la ingesta calórica (a través de los mecanismos del hambre y la saciedad), además de regular el gasto calórico y, en último término, el balance energético. En el núcleo arqueado se reciben continuamente señales sobre los niveles de grasa central y periférica existentes (a través de las cifras de leptina y de insulina) y los niveles de nutrientes circulantes (ácidos grasos no esterificados y glucosa); por otra parte, se reciben aferencias desde el córtex cerebral que integran las influencias del mundo exterior: disponibilidad de alimento, necesidad de ejercicio físico, circunstancias ambientales, sociales y culturales que impulsan la conducta alimentaria, etc.

Dos poblaciones separadas de neuronas del núcleo arqueado tienen efectos contrapuestos, anabólico (favorecedor de la ingesta, reductor del gasto energético, tendente al aumento del depósito de grasa visceral), mediado por el NPY (neuropéptido Y) y AgRP (proteína relacionada con agoutí), y catabólico (con los efectos opuestos) mediado por las MRC (melanocortinas). Sus eferencias alcanzan conjuntamente el núcleo del tracto solitario y otros centros efectores y responden a un procesamiento complejo en el que destacan por su importancia la señalización de los receptores locales de leptina e insulina, y su mediación por SOCS3 (supresor de señalización de citoquinas 3).

A través de todos estos mecanismos el sistema nervioso central está implicado de forma crucial e imprescindible en el desarrollo y el mantenimiento del síndrome metabólico, y de forma experimental se ha demostrado en modelos animales que defectos locales en los mediadores implicados en la vía catabólica (o de sus receptores), o bien la infusión local de los mediadores de la vía anabólica, son causa de hiperfagia, obesidad, intolerancia a hidratos de carbono, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2.

Summary

Visceral obesity has been recognized as the central feature of the metabolic syndrome. The importance of the visceral fat lies on its production of non-sterified fatty acids (which have a nega-

tive effect in the metabolism of carbohydrates in insulin-dependent tissues: mainly liver, muscle and fat) and of many active substances (leptin, adiponectin, etc.). This activity of the visceral fat is regulated from the central nervous system (specifically from the nucleus of the solitary tract, through a rich sympathetic innervation).

The nucleus of the solitary tract receives information from the medial nuclei of the hypothalamus, which are the main regulators of the caloric intake (through the mechanisms of hunger and satiety), and besides, control the energetic expenditure, and therefore the energy balance. The arcuate nucleus constantly monitors the amount of peripheral and visceral fat (through the concentrations of leptin and insulin) and the levels of circulating nutrients (non-sterified fatty acids and glucose); on the other hand, receives signals from the cerebral cortex which integrate the influences of the external world: availability of food, necessity of physical exertion; also environmental, cultural and social circumstances that impinge on feeding habits, etc.

Two separate neuronal populations of the arcuate nucleus have opposite effects, i.e., anabolic (causing hunger, caloric intake, reduction of energy expenditure, and fat deposition) mediated by NPY (neuropeptide Y) and AgRP (agouti-related protein); and catabolic (causing satiety, energy expenditure and weight loss) mediated by MRC (melanocortins). Their efferences reach conjointly the nucleus of the solitary tract and other effector nuclei, after a complex processing in which the signals of the insulin and leptin receptors and their mediation by SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3) are of paramount importance.

Through all these mechanism the central nervous system is implicated in a pivotal and unavoidable fashion in the development and maintenance of the metabolic syndrome. Experimentally, it has been shown in animal models that local defects in the mediators of the catabolic pathway (or their receptors), or the local infusion of the mediators of the anabolic pathway cause hyperphagia, obesity, glucose intolerance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

Generalidades

El sistema nervioso central desempeña un papel esencial en la homeostasis energética y en la regulación del peso corporal. Próximos al suelo del tercer ventrículo se hallan los núcleos hipotalámicos paraventricular, arqueado y ventromedial, principales reguladores del metabolismo energético. Estos núcleos reciben de forma constante señales hormonales que les informan de la masa grasa total y su compartimentación en subcutánea y visceral (leptina, insulina y otras adipoquinas como la adiponectina); por otra parte, reciben información directa de la disponibilidad de nutrientes mediante señales químicas como la glucemia o la concentración de ácidos grasos no esterificados.

Los núcleos hipotalámicos también reciben información procedente del tubo digestivo, cuyos quimiorreceptores y mecanorreceptores, al ser estimulados por la ingesta, ejercen una retroalimentación negativa a través del sistema autonómico: estas señales alcanzan el núcleo del tracto solitario, desde donde se transmiten al hipotálamo medial median-

te neurotransmisores que actúan como señales de saciedad (colecistokinina, bombesina, glucagón y otros, producidos localmente). Por otra parte, el hipotálamo recibe señales complejas de la corteza cerebral, que obtiene información del medio externo a través de los órganos de los sentidos (disponibilidad y palatabilidad del alimento, etc.) y la procesa junto con otros motivadores de la ingesta (hábitos, horarios, reglas, comportamientos sociales...).

En el hipotálamo se integran todas estas informaciones neurales, químicas y hormonales, y su respuesta es determinante para el metabolismo energético: sus eferencias hacia la corteza cerebral son capaces de frenar o estimular la conducta de ingesta de alimentos, mientras que a través de sus conexiones con el núcleo del tracto solitario es capaz de influir mediante el sistema nervioso simpático en la función de todos los órganos implicados en el metabolismo hidrocarbonado y energético: la producción de glucosa por el hígado, la termogénesis y el consumo de energía, la liberación de ácidos grasos no esterificados por los adipocitos del compartimento visceral, etc.

El hipotálamo central actúa como regulador: cuando las reservas de grasa corporal y los nutrientes son abundantes, inhibe la ingesta de alimentos y la producción hepática de glucosa, a la vez que estimula la termogénesis y moviliza las reservas grasas (vía catabólica). Por el contrario, cuando detecta un bajo nivel de reservas grasas y/o de nutrientes circulantes, estimula la ingesta (particularmente de alimentos de alta densidad calórica), a la vez que estimula la producción hepática de glucosa e inhibe la termogénesis y la movilización de grasas (vía anabólica). Si existe disponibilidad de alimentos, la persistencia de esta conducta dará lugar a la restauración de unas reservas suficientes de grasa corporal y de nutrientes, con niveles recuperados de leptina, insulina, glucosa y ácidos grasos no esterificados, con lo que se vuelve a la situación de partida.

Pueden existir defectos en la respuesta del sistema nervioso central a estas señales; en este caso, la actividad de la vía anabólica no se inhibe adecuadamente y el resultado previsible es: acúmulo progresivo de grasa, aumento de la producción hepática de glucosa por encima de las necesidades, reducción inadecuada de la termogénesis y el gasto energético, aumento de los niveles de ácidos grasos no esterificados circulantes, etc. En último término, las consecuencias son el sobrepeso o la obesidad, resistencia insulínica, desarrollo del síndrome metabólico o, eventualmente, de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Efectos cerebrales de la insulina

La insulina tiene escaso efecto sobre la utilización de glucosa por el sistema nervioso central, puesto que el transportador de glucosa neuronal y glial (GLUT3) no depende de la insulina para su acción, al contrario de lo que ocurre en el tejido muscular y adiposo, cuyo transportador es GLUT4.¹ Por este motivo y por la creencia de que un péptido del tamaño de la insulina no sería capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, se consideraba que el cerebro es un órgano insensible a la insulina. Sin embargo, estudios experimentales en la pasada década demostraron que el tejido cerebral contiene receptores insulínicos en zonas relacionadas con el control de la ingesta y de la función autonómica.² La evidencia de que la insulina es transportada activamente al cerebro y de que circula en niveles proporcionales a la

masa grasa corporal hizo que se la considerara como posible señal implicada en el control del peso corporal, antes del descubrimiento de la leptina.

La infusión intracerebroventricular continua de dosis bajas de insulina provoca en primates una marcada reducción de la ingesta, a la vez que reduce la producción hepática de glucosa aumentando la sensibilidad insulínica hepática.³ El bloqueo crónico de los receptores insulínicos hipotálamicos en roedores produce sobrepeso, intolerancia a la glucosa, aumento de la producción hepática de glucosa y resistencia insulínica, además de infertilidad.⁴

La transducción de la señal insulínica, tanto en tejido cerebral como en tejidos periféricos, depende de la acción de la IRS-PI3 quinasa (*insulin receptor substrate/phosphatidylinositol-3-kinase*). La resistencia insulínica, tanto en tejidos periféricos como en el sistema nervioso central, está relacionada con defectos en esta vía. Se ha demostrado que la IRS-PI3 quinasa también se activa en las neuronas hipotálamicas por la leptina, y que el defecto selectivo de IRS2 en las neuronas hipotálamicas causa obesidad y resistencia a la insulina en roedores.⁵

Leptina, metabolismo glucídico y regulación energética

El defecto genético de leptina en los ratones ob/ob se asocia con hiperfagia, obesidad, resistencia insulínica y diabetes leve-moderada. Aunque el trastorno del metabolismo glucídico está claramente influido por la obesidad, se detecta un efecto independiente de la deficiencia de leptina, puesto que la administración de leptina a dosis demasiado bajas para revertir la obesidad produce una marcada reducción de la glucemia.⁶

En las lipoatrofias la adipogénesis está impedida por diferentes defectos genéticos o adquiridos; secundariamente existe un déficit de leptina (puesto que ésta se produce casi exclusivamente en el tejido adiposo subcutáneo), que cursa con resistencia insulínica severa y diabetes. Estos trastornos metabólicos se revierten con la administración de leptina.⁷ En ratones lipodistróficos, la administración intracerebroventricular de una dosis baja de leptina revierte el síndrome metabólico asociado a la lipodistrofia de forma tan efectiva como una dosis alta de leptina por vía

sistémica, implicando que el efecto metabólico hipoglucemiante de la leptina se ejerce fundamentalmente sobre los receptores cerebrales.⁸

Acciones de la leptina y la insulina en el hipotálamo

El núcleo arqueado del hipotálamo mediobasal contiene neuronas que ejercen una potente acción anabolizante (aumentan la ingesta, reducen el gasto calórico, aumentan la producción hepática de glucosa y, en consecuencia, aumentan los depósitos grasos y la masa corporal) mediante la coexpresión del neuropéptido Y (NPY) y del péptido relacionado con agoutí (AgRP). La administración intracerebral de NPY causa intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en roedores, incluso cuando se impide el aumento de la ingesta;⁹ por otra parte, la AgRP antagoniza el efecto de los receptores neuronales de melanocortina (MC3r y MC4r) que limitan la ingesta calórica y aumentan el gasto energético; su administración produce aumento ponderal y resistencia insulínica, aunque se desconoce si este último efecto puede producirse independientemente del aumento de la grasa corporal. Las neuronas productoras de NPY y AgRP están inhibidas de forma tónica por la insulina y la leptina,¹⁰ de modo que si la señalización de estas hormonas en el hipotálamo disminuye se produce hiperfagia, aumento ponderal, adiposidad central, resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa.

Otra población de neuronas en el núcleo arqueado tiene efectos catabolizantes; estas neuronas expresan melanocortinas, derivadas del precursor POMC (proopiomelanocortina), y envían proyecciones a las mismas áreas hipotalámicas que las neuronas NPY/AgRP. Estas neuronas son estimuladas por la insulina y la leptina,¹¹ de forma que el aumento de la señalización de ambas en el hipotálamo da lugar a anorexia y pérdida ponderal y de la masa grasa.

Leptina, insulina y SOCS3

En general los sujetos obesos no son deficientes en leptina, sino que presentan hiperleptinemia combinada con resistencia a los efectos centrales de la insulina.¹² En efecto, la señalización de la leptina en las neu-

ronas del núcleo arqueado induce la expresión del supresor de señalización de citoquinas-3 (SOCS3), que a su vez induce resistencia local a la señalización de la leptina.¹³ Se ha demostrado que el SOCS3 (que también es inducido por la interleucina-6) inhibe además profundamente la señalización de la insulina, incluso a nivel periférico.¹⁴ Un modelo murino con baja expresión neuronal de SOCS3 presenta sensibilidad neuronal elevada tanto a la leptina como a la insulina;¹⁵ los ratones con este defecto están protegidos frente a la obesidad inducida por dieta de alta densidad calórica. Por el contrario, la hiperleptinemia derivada de la obesidad puede inducir una expresión neuronal elevada de SOCS3, que a su vez causa resistencia local a la leptina y la insulina, favoreciendo el desarrollo del síndrome metabólico y la diabetes *mellitus* tipo 2.¹⁶

Efecto de los nutrientes en el hipotálamo

La depleción de las reservas de energía intracelular (en forma de ATP) en múltiples tejidos se acompaña de aumento de los niveles de AMP; de este modo, produce estimulación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que es el principal “sensor” intracelular del déficit nutricional. En las neuronas del núcleo arqueado, la activación de la AMPK estimula la actividad anabolizante (hiperfagia, aumento de peso, etc.) de forma semejante a la supresión del estímulo de insulina y leptina; por otra parte, la actividad de la AMPK en el hipotálamo es inhibida por la insulina y la leptina, de forma que para que se manifieste la acción anorexígena de la leptina es necesaria la inhibición de la AMPK.¹⁷

Por otra parte, existen “sensores” intracelulares de la abundancia de nutrientes; cuando la glucosa y los ácidos grasos no esterificados abundan, se forman por esterificación moléculas de acil-coenzima A de cadena larga; la acumulación de éstas en las neuronas del hipotálamo medial tiene efecto anorexígeno y aumenta la sensibilidad insulínica hepática.¹⁸

Sistema nervioso central, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existen múltiples mecanismos a través de los que se pue-

de deducir el desarrollo del síndrome metabólico (y eventualmente de diabetes *mellitus* tipo 2) mediante la estimulación inadecuada de las acciones anabolizantes del hipotálamo (hiperfagia, etc.), como se observa en la Figura 1:

1. Defectos en la secreción de leptina o insulina. El déficit secretor de leptina es infrecuente, pero el de insulina tiene una prevalencia elevada y puede ser un evento decisivo, puesto que niveles bajos de insulina en el hipotálamo inducirán hiperfagia, obesidad y resistencia insulínica.
2. Defectos en la acción de la leptina o la insulina sobre las neuronas hipotalámicas. La obesidad, a través de la sobreexpresión de SOCS3, induce resistencia a la acción de ambas hormonas, tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos; la transducción de la señal de la insulina y la leptina mediada por la IRS-PI3 quinasa está afectada a ambos niveles. De este modo se crea un círculo vicioso, puesto que la acción central reducida de ambas hormonas tiende a exacerbar la resistencia periférica.
3. Defectos en la sensibilidad neuronal a la abundancia de nutrientes o exceso de respuesta a la depleción energética.
4. Defectos en la respuesta neuronal catabólica (neuronas POMC) o exceso en la respuesta neuronal anabólica (neuronas NPY/AgRP)
5. Defecto en la respuesta catabólica, o exceso en la respuesta anabólica, de los efectores finales (fundamentalmente el sistema nervioso autónomo en ambos casos).

Por último, en este modelo neurocéntrico del desarrollo del síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2, es necesario considerar las influencias ambientales que a través de la corteza ce-

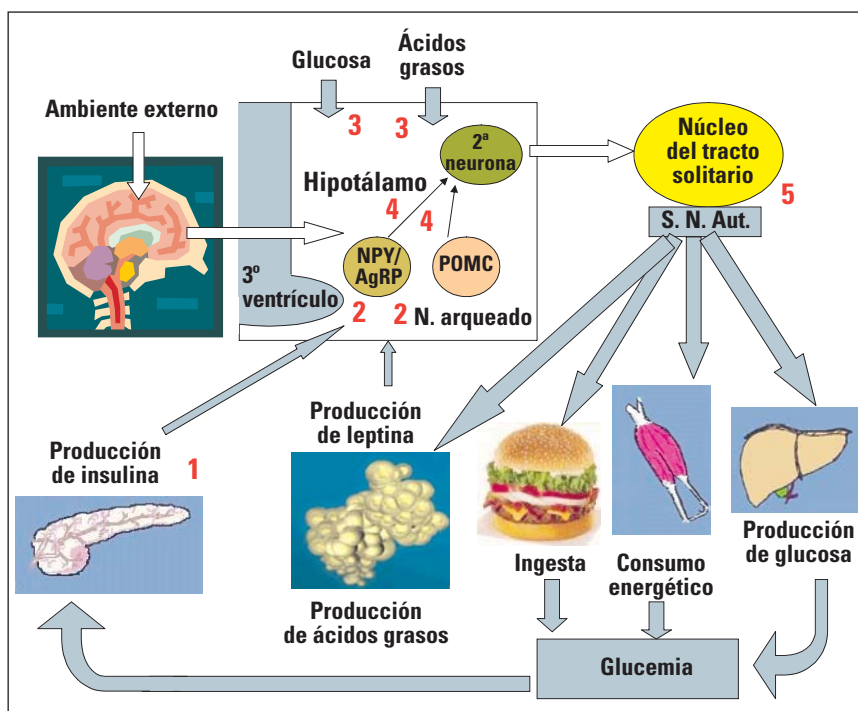


Figura 1. Regulación central del balance energético, con indicación de las alteraciones que pueden conducir a la hiperfagia, obesidad, resistencia insulínica, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2:

1. Defectos en la secreción de leptina o insulina.
2. Defectos de la acción de la leptina o la insulina sobre las neuronas hipotalámicas.
3. Defectos en la sensibilidad neuronal a la abundancia de nutrientes o exceso de respuesta a la depleción energética.
4. Defectos en la respuesta neuronal catabólica (neuronas POMC) o exceso en la respuesta neuronal anabólica (neuronas NPY/AgRP).
5. Defecto en la respuesta catabólica, o exceso en la respuesta anabólica, de los efectores finales.

rebral alcanzan los centros reguladores del hipotálamo. Aunque los mecanismos implicados son aún escasamente conocidos, es evidente que factores ambientales como la abundante disponibilidad de alimentos energéticamente densos y agradables al paladar, junto con la necesidad minimizada del ejercicio físico, influyen en la actual pandemia de obesidad central y sus comorbilidades.

Bibliografía

1. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 237-46.
2. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13: 387-414.
3. Obici S, Zhang BB, Karkanias GB, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002; 8: 1376-82.
4. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, *et al.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122-5.

5. Niswender KD, Gallis B, Blevins JE, Corson MA, Schwartz MW, Baskin DG. Immunocytochemical detection of phosphatidylinositol 3-kinase activation by insulin and leptin. *J Histochem Cytochem* 2003; **51**: 275-83.
6. Harris RB, Zhou J, Redmann SM Jr, Smagin GN, Smith SR, Rodgers E, *et al.* A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. *Endocrinology* 1998; **139**: 8-19.
7. Ebihara K, Masuzaki H, Nakao K. Long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes. *N Engl J Med* 2004; **351**: 615-6.
8. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, *et al.* Site and mechanism of leptin action in a form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest* 2004; **113**: 414-24.
9. van den Hoek AM, Voshol PJ, Karnekamp BN, Buijs RM, Romijn JA, Havekes LM, *et al.* Intracerebroventricular neuropeptide Y infusion precludes inhibition of glucose and VLDL production by insulin. *Diabetes* 2004; **53**: 2529-34.
10. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; **404**: 661-71.
11. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, *et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; **411**: 480-4.
12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; **334**: 292-5.
13. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; **145**: 4880-9.
14. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004; **53**: 2232-41.
15. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, *et al.* Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med* 2004; **10**: 739-43.
16. Schwartz MW, Niswender KD. Adiposity signaling and biological defense against weight gain: absence of protection or central hormone resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5889-97.
17. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, *et al.* AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004; **428**: 569-74.
18. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med* 2003; **9**: 756-1.

Obesidad y síndrome metabólico

José Luis Griera Borrás

Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Correspondencia: Dr. José Luis Griera Borrás. Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009-Sevilla.

E-mail: griera@us.es

Resumen

La obesidad y el síndrome metabólico están íntimamente relacionados tanto clínica como fisiopatológicamente. En las personas obesas hay un aumento considerable del tejido adiposo blanco que tradicionalmente había sido considerado un simple reservorio de triglicéridos como forma de almacenar energía en períodos de exceso de la misma, que podía ser movilizada en períodos de escasez. Actualmente, esta visión simplista ha sido superada y se considera al tejido adiposo blanco como un órgano endocrino que, además de su capacidad para el almacenamiento y movilización de retinoides, colesterol y triglicéridos, es capaz de sintetizar numerosas proteínas que tienen una amplia actividad biológica, siendo unas más específicas del tejido (adipoquinas), mientras que otras son secretadas también por otros tejidos. Estas proteínas juegan un importante papel (ya sea de forma autocrina, paracrina, intracrina o endocrina) y están implicadas en las complicaciones asociadas a la obesidad, tales como hipertensión arterial, resistencia a la acción de la insulina, aterosclerosis, disfunción endotelial, inmunitaria e inflamatoria. También contiene receptores para diversas hormonas, citoquinas, catecolaminas y neuropéptidos, receptores nucleares y lipoproteínas. En resumen, las funciones del tejido adiposo blanco serían almacenar energía, ejercer de protección mecánica y aislamiento térmico, como funciones más clásicas, pero también importantes funciones de índole endocrino que intervienen en el funcionamiento y regulación de diferentes aspectos fisiológicos, como la reproducción, la presión arterial, la coagulación sanguínea, el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Estas características explican que un anormal desarrollo del tejido adiposo blanco, como ocurre en la obesidad, conlleve toda una serie de anomalías en estos sistemas donde la resistencia a la insulina constituye la manera de delimitar el incremento del tejido graso. La obesidad tiene un efecto dual, ya que afecta tanto al desarrollo del síndrome metabólico, como a la aparición de resistencia a la insulina, que a su vez está estrechamente unida al síndrome metabólico. Además, la obesidad, sobre todo la de tipo abdominal, por sí misma está implicada de alguna manera en casi todos los factores del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina que contribuyen a la enfermedad cardiovascular. En relación con la fisiopatología existe una amplia discusión sobre si es la resistencia a la insulina o la grasa visceral el nexo de unión que explica el síndrome metabólico; es difícil discernir cuál de ellos es la causa primaria, ya que están fuertemente relacionados. Ha habido discusión sobre qué índice de obesidad era el más útil como criterio de síndrome metabólico; la última definición de síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes y basada en las últimas evidencias disponibles se decanta por la medición de la circunferencia de la cintura por su sencillez y buena correlación y además la convierte en el criterio principal a partir del cual se define el síndrome metabólico (94 cm en varones y 80 en mujeres). El tra-

tamiento sigue basándose en cambios en el estilo de vida (pérdida de peso mediante un alimentación hipocalórica y pobre en grasas, acompañado de aumento en la actividad física y modificaciones del comportamiento alimentario). En el caso de la obesidad, fármacos como el orlistat y la sibutramina podrían ser utilizados si se cumplen los criterios recomendados para su uso. En el supuesto de diabetes de tipo 2 y obesidad, glitazonas, metformina y acarbose serían los fármacos de elección por su acción sobre la resistencia a la insulina. También es importante utilizar fármacos para tratar las comorbilidades que no afecten o incluso mejoren la resistencia a la insulina asociada al síndrome metabólico. En un futuro próximo, estos fármacos y otros en fases avanzadas de desarrollo podrían ser utilizados en pacientes con síndrome metabólico y resistencia a la insulina y sin llegar a ser diabéticos.

Summary

Obesity and metabolic syndrome are clinically and physiopathologically tightly related. The obesity population has a considerable increase on white adipose tissue, which usually had been considered as a triglyceride reserve as a way to store energy in periods of excess, to be used in periods of shortage. Recently, this simple vision has been relegated and white adipose tissue is now considered as an endocrine organ with capacity to synthesize several proteins with high biological activity, some more specific of white adipose tissue (adipokines) and others also synthesized in other tissues; moreover, white adipose tissue has the capacity to store and mobilize retinoids, cholesterol and triglycerides. These proteins play an important role (on the autocrine, paracrine, intracrine or endocrine ways) and they are related to the clinical complications associated with obesity, as hypertension, insulin resistance, atherosclerosis, and endothelial, immune and inflammatory dysfunction. White adipose tissue also shows receptors for several hormones, cytokines, catecholamines and neuropeptides, nuclear receptors and lipoproteins. In summary, classic functions of white adipose tissue would be the storage of energy, mechanical protection and thermal isolation, but it also plays very important endocrine roles in the regulatory and functional mechanism about physiological aspects in reproductive system, blood pressure, blood coagulation and metabolism of lipids and glucose. These characteristics can explain that an abnormal development of white adipose tissue, as occurs in obesity, conduces to several abnormalities on those systems in which insulin resistance constitutes the way to limit the increment of fatty tissue. Obesity has a dual effect because it affects the development of both metabolic syndrome and insulin resistance which, is also very tightly related to the metabolic syndrome. Moreover, abdominal obesity by itself is related with almost all the factors of metabolic syndrome and insulin resistance that play an important role in the cardiovascular disease. From a physiopathologic point of view, there is a wide discussion about whether insulin resistance or visceral fat are the link which can explain the metabolic syndrome; it is difficult to discern which of them is the primary cause, because they are strongly related. There has been a discussion about which "obesity index" is more useful as a criterion of metabolic syndrome. The last definition of metabolic syndrome, proposed by The International Diabetes Federation and based on recent evidences, takes preference for the waist circumference because it is a well correlated simple measurement. Moreover, this test is the principal criterion to define the metabolic syndrome (94 cm in males and 80 cm in females). The treatment is still based in changes on lifestyle (weight loss with low calories and low fat diet, more physical exercise and changes in alimentary behaviour). In obesity, drugs as orlistat and/or sibutramine could be useful if recommended criteria for their use are present. In cases of diabetes type 2 and obesity, glitazonas, metformine and acarbose should be selected because of their positive influence on insulin resistance. In order to treat comorbidities, it is also very important the management of some drugs, showing no effect, or moreover, improving the insulin resistance associated to metabolic syndrome. In a near future, these drugs and many others in the last investigation phases could be used in patients with metabolic syndrome and insulin resistance to prevent the development of diabetes.

Introducción

La obesidad se considera actualmente una enfermedad crónica de etiología multifactorial que supone un grave problema de salud pública y que tiene gran importancia desde un punto de vista económico y sociosanitario por su prevalencia y la trascendencia de sus complicaciones clínicas. Además comporta gran morbi-mortalidad a los que la padecen. Por todo ello ha sido considerada la gran epidemia del siglo.¹

La prevalencia de obesidad en España supone alrededor de un 14% en población mayor de 18 años, mientras que un 39% tiene criterios de sobrepeso.² En el reciente estudio DORICA³ realizado en 14.616 personas de 25 a 65 años de las diferentes comunidades autónomas los resultados sobre la prevalencia de obesidad (13,2% en varones y 17,5% en mujeres) y sobrepeso (39%) fueron muy similares. El incremento a lo largo del tiempo de la prevalencia de obesidad también ha sido documentado en nuestro país,⁴ al igual que ocurre en otros países desarrollados. Este aumento afecta a todos los grupos de edad, sobre todo a las edades medias de la vida y en particular es más evidente en mujeres. Esta situación también se está observando en la población infantil; según datos del estudio *enKid*, más de un 25% de la población infantil tiene sobrepeso u obesidad.⁵ Las implicaciones de la obesidad sobre la salud son diversas y varían desde una serie de enfermedades no graves, pero que ocasionan una pérdida en la calidad de vida, hasta un incremento de la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular prematura.⁶ La obesidad, especialmente la de tipo abdominal, se asocia con diferentes procesos: hiperlipemia, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial, que conllevan un elevado riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.⁷ La mortalidad se incrementa a partir de un cierto nivel del índice de masa corporal (IMC), que se ha estimado en 24,8 kg/m² en varones y 24,3 kg/m² en mujeres de raza blanca en EE.UU.,⁸ en 25 kg/m² en Australia,⁹ y en 32 kg/m² en Alemania.¹⁰ Además del grado de obesidad mediante el cálculo del IMC (por su buena correlación con el porcentaje de masa grasa), debe medirse la circunferencia de la cintura, ya que es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular⁷ y además tiene una buena correlación con la adiposidad visceral abdo-

minal, mejor que el índice cintura cadera.¹¹ La clasificación de la obesidad debe hacerse tanto en relación al IMC, como con la circunferencia de la cintura y, en función de si ésta es ≥ 102 cm en el varón y ≥ 94 en la mujer, nos proporciona además una estimación del grado de riesgo cardiovascular y comorbilidades asociadas, aunque conviene destacar que a partir de una circunferencia de la cintura entre 94 y 102 cm en el varón y de 80 a 88 cm en la mujer ya empieza a incrementarse el riesgo cardiovascular.¹²⁻¹⁴ El riesgo cardiovascular se incrementa cuando se asocian varios de estos factores, conformando el llamado síndrome metabólico o dismetabólico, cuya prevalencia se estima en el 23,7% en EE.UU.,¹⁵ el 17% en Europa¹⁶ y en España oscila entre el 10,7%³ y el 24,4% en Canarias.¹⁷

El tejido adiposo: de almacén de grasa a órgano endocrino

El tejido adiposo se diferencia desde un punto de vista morfológico y funcional en tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo.¹⁸ La función de este último sería fundamentalmente la de disipar energía. En las personas obesas hay un aumento considerable del tejido adiposo blanco, que tradicionalmente había sido considerado un simple reservorio de triglicéridos como forma de almacenar energía en períodos de exceso de energía, que podía ser movilizada en períodos de escasez. Actualmente, esta visión simplista ha sido superada y se considera al tejido adiposo blanco como un órgano endocrino que, además de su capacidad para el almacenamiento y movilización de retinoides, colesterol y triglicéridos, es capaz de sintetizar numerosas proteínas que tienen una amplia actividad biológica, siendo unas más específicas del tejido (adipoquinas), mientras que otras son secretadas también por otros tejidos¹⁹⁻²² (Tabla 1). Estas proteínas juegan un importante papel (ya sea de forma autocrina, paracrina, intracrina o endocrina) y están implicadas en las complicaciones asociadas a la obesidad tales como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, aterosclerosis, disfunción endotelial, inmunitaria e inflamatoria.^{19,23} También contiene receptores para diversas hormonas, citoquinas, catecolaminas y neuropéptidos, receptores nucleares y lipoproteínas.^{22,24} En la Fig. 1, se resume de forma esquemática la relación entre los

Tabla 1. Productos secretados por el tejido adiposo

Producidos en el tejido adiposo	Producidos en el tejido adiposo y otros tejidos
AC-RP: <i>adipocyte complement related protein</i>	Acil-CoA Sintetasa
Ácidos grasos libres	Apo-E: apolipoproteína E
Adipofilina	CETP: <i>cholesterol-ester transfer protein</i>
Adiponectina	Esteroides sexuales
Adipsina	Factor tisular
Agouti	GF-I: <i>insulin-like growth factor I</i>
ASP: <i>acylation-stimulating protein</i>	IL-6: interleuquina-6
FABP: <i>fatty acid binding protein</i>	MIF: <i>macrophage migrating inhibitory factor</i>
FATP: <i>fatty acid transport protein</i>	PAI-1: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
FIAF: <i>fasting-induced adipose factor</i>	PGF2α: prostaglandina F2α
Leptina	PGI₂: prostaglandina I ₂
LPL: lipoproteína lipasa	RBP: <i>retinol-binding protein</i>
Metallotioneína	TGF-β: <i>transforming growth-β</i>
Oleoil-estrona	TNF-α: <i>tumor necrosis factor-α</i>
Oleiletanolamida	
Resistina	
Vinfastina	

productos secretados por el tejido adiposo y el síndrome metabólico.

El tejido adiposo está distribuido principalmente a nivel subcutáneo e intrabdominal, pero a nivel in-

tramuscular también hay una considerable cantidad de grasa sobre todo en personas ancianas, con obesidad y diabetes *mellitus* de tipo 2. El tejido adiposo tiene diferentes características relacionadas con su situación anatómica.²⁵ Existen diversos métodos de valorar la grasa corporal: antropométricos (IMC; circunferencias de la cintura, cadera y muslo; índice cintura/cadera y cintura/muslo; plicometría; diámetro sagital), por imagen (tomografía axial computerizada, resonancia magnética nuclear, absorciometría dual de rayos X, absorciometría dual de doble fotón) y eléctricos (conductancia eléctrica corporal total, impedancia bioeléctrica regional). A nivel clínico deben utilizarse básicamente métodos antropométricos (IMC y circunferencia de la cintura) por su sencillez o impedancia bioeléctrica, y a nivel de investigación o en circunstancias clínicas muy concretas los otros métodos.²⁶ Los compartimentos visceral y subcutáneo pueden identificarse bien mediante tomografía axial computerizada y resonancia magnética, lo que ha permitido estudiar la importancia de la grasa visceral por su fuerte relación con una serie de trastornos metabólicos y factores cardiovasculares. La cantidad de grasa intramuscular en personas con normopeso se ha evaluado en alrededor del 12%. La

grasa intramuscular se comporta metabólicamente de forma parecida a la grasa visceral, correlacionándose con la cantidad de ésta; está incrementada en afro-americanos (aunque estos tienen menor grasa visceral que los blancos y asiáticos)²⁷ y aumenta progresivamente con la edad.²⁸ En sujetos con normopeso, la grasa subcutánea supondría el 67% del tejido adiposo, la grasa intramuscular el 12,2%, la grasa visceral el 20,7% (abdominal: 19,9% [intraperitoneal: 13,5%; retroperitoneal: 5,4%]), torácica: 1,8% (cardíaca: 0,8%; otra: 1,6%).²⁹ En resumen, las funciones del tejido adiposo blanco serían almacenar energía, ejercer de protección mecánica y aislamiento térmico, como

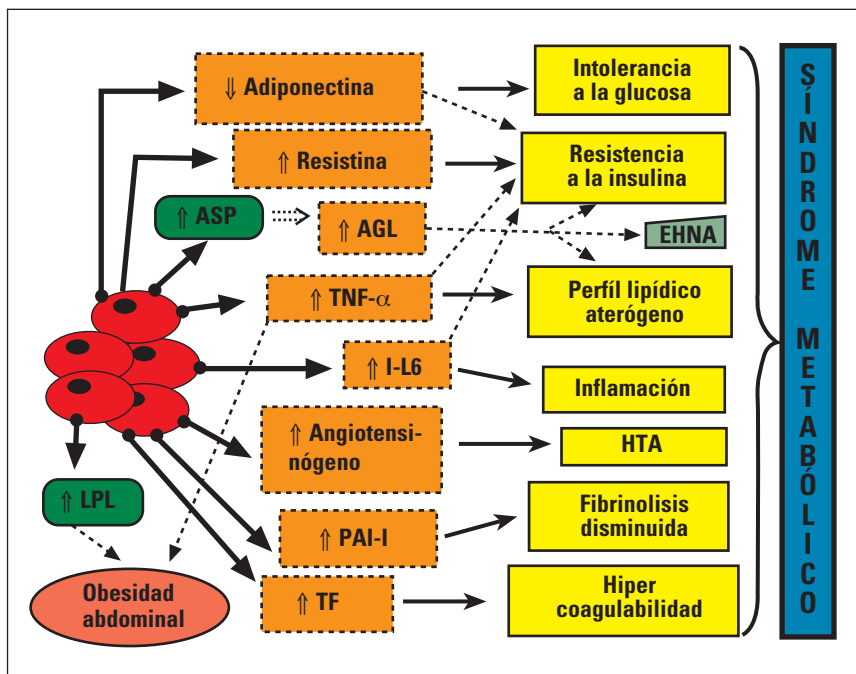


Figura 1. Relaciones fisiopatológicas entre el tejido adiposo y el síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres. ASP: proteína estimulante de la acilación. EHNA: esteato-hepatitis no alcohólica. IL-6: interleuquina-6. HTA: hipertensión arterial. LPL: lipoproteína lipasa. PAI-1: inhibidor del plasminógeno tisular -1. TF: factor tisular. TNF-α : factor de necrosis tumoral-α.

funciones más clásicas, pero también presenta importantes funciones de índole endocrino que intervienen en el funcionamiento y regulación de diferentes aspectos fisiológicos, como la reproducción, la presión arterial, la coagulación sanguínea, el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Por lo tanto, un anormal desarrollo del tejido adiposo blanco, como ocurre en la obesidad, conlleva toda una serie de anomalías en estos sistemas donde la resistencia a la insulina constituye una manera de delimitar el incremento del tejido graso.³⁰

Aspectos fisiopatológicos de la obesidad y el síndrome metabólico

La obesidad tiene un efecto dual, ya que afecta tanto al desarrollo del síndrome metabólico como a la aparición de resistencia a la insulina, que a su vez está estrechamente unida al síndrome metabólico.^{31,32} Además, la obesidad, sobre todo la de tipo abdominal, por sí misma está implicada de alguna manera en casi todos los factores del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina que contribuyen a la enfermedad cardiovascular^{33,34} (Tabla 2).

La resistencia a la insulina en la obesidad cursa en fases iniciales con una disminución en la sensibilidad y captación hepática de insulina debidas en parte a un aumento del flujo portal de ácidos grasos libres y a un hiperinsulinismo compensador. Se produce por un mecanismo doble: disminución en el número de receptores para la insulina y a defectos posreceptor que pueden ser debidos a: 1) defectos en las vías de transmisión de señales desencadenadas por la unión insulina-receptor; 2) efecto antagónico inducido por las adipocinas derivadas del tejido adiposo, como leptina, adiponectina o resistina; 3) efecto antiinsulínico inducido por algunos sustratos circulantes, como los ácidos grasos libres que se encuentran elevados tanto en la obesidad como en la diabetes *mellitus* tipo 2, que correspondería a la denominada "lipotoxicidad", ya que los ácidos grasos libres interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de la glucosa tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco inducidos por la insulina; 4) la disfunción endotelial y el estrés oxidativo asociados a los diversos componentes como la hiperlipemia, hi-

Tabla 2. Anormalidades descritas en obesidad: coincidencias con síndrome metabólico y resistencia a la insulina

-
- Resistencia a la insulina
 - Alteraciones del metabolismo de la glucosa
 - Dislipemia aterógena
 - ↑ Triglicéridos
 - ↑ Apoproteína B
 - ↑ LDL pequeñas y densas
 - ↓ HDL
 - Productos del tejido adiposo:
 - ↑ Ácidos grasos no esterificados
 - ↑ Citoquinas inflamatorias (FNT- α , IL-6)
 - ↓ Adiponectina
 - ↑ Leptina
 - ↑ Resistina
 - ↑ Leptina
 - ↑ PAI-1
 - Estado protrombótico:
 - ↑ Fibrinógeno
 - ↑ TGF- β 1
 - ↑ Factores: VIIIa, VIIIc, XII activado, tisular
 - ↑ Actividad antitrombina
 - Estado proinflamatorio:
 - ↑ Proteína C reactiva
 - ↑ Leucocitos
 - Hipertensión arterial
 - Disfunción endotelial:
 - Moléculas de adhesión
 - Factores endoteliales
-

pertensión arterial e hiperglucemia que acompañan a la obesidad y afectan a la señalización del receptor de insulina, disminuyendo su eficacia y favoreciendo la resistencia a la insulina; 5) el estado proinflamatorio, asociado a diversos componentes del síndrome metabólico, entre ellos a la resistencia a la insulina, está mediado por niveles aumentados del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y de la interleucina-6 (IL-6), que a su vez inducen la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide sérico A, que puede actuar interfiriendo sobre el propio receptor de insulina así como sobre eventos posreceptor intracelulares.^{35,36}

El síndrome metabólico es, además, un cuadro clínico con componentes poligénicos y multifactoriales. Esta predisposición genética a su vez está modulada por factores ambientales como dietas hipercalóricas, ricas en grasas saturadas y con poca fibra, excesivo consumo de alcohol, tabaquismo y sedentarismo. Esta interrelación genes-ambiente produce un efecto patogénico mayor que si estos factores se dan por separado.³⁷ Los principales genes candidatos relacionados con el síndrome metabólico son

aquellos asociados con los diferentes componentes que lo conforman; por lo tanto, podrían estar implicados genes que regulen la acción (gen del sustrato del receptor de insulina: IRS-1) y secreción de la insulina (PPAR- γ , glicoproteína de membrana); el metabolismo de los lípidos (lipoproteína lipasa, lipasa hepática, proteína intestinal de unión a ácidos grasos) y/o de la obesidad, sobre todo de tipo abdominal (proteínas desacoplantes de la termogénesis: UCP-1, UCP-2 y UCP-3, receptores β 2 y β 3-adrenérgicos, leptina y receptor de la leptina, adiponectina, TNF- α , calpaína 10, neuropéptido Y, resistina, proiomelanocortina, receptor de melanocortina, GLP-1).^{35,38,39} Por lo tanto, este genotipo denominado “ahorrador” (hipótesis de Need) en conjunción con el también denominado fenotipo “ahorrador” (hipótesis de la programación fetal de Baker), que propone una asociación epidemiológica entre un pobre crecimiento fetal e infantil y el posterior desarrollo de diabetes *mellitus* de tipo 2 y síndrome metabólico como resultado de los efectos de una pobre nutrición en etapas tempranas de la vida, produciría cambios permanentes en el metabolismo de la glucosa-insulina, favoreciendo la aparición de obesidad, hiperlipemia e hipertensión arterial cuando el sujeto toma un exceso de calorías e induciendo el desarrollo de obesidad y del síndrome metabólico.⁴⁰

Se esquematizan estos aspectos fisiopatológicos en la Fig. 2.

La obesidad como componente básico del síndrome metabólico

El síndrome metabólico se compone de una serie de factores de riesgo metabólico que coinciden en un individuo y donde quizás los aspectos más distintivos sean la circunferencia de la cintura y la presencia de resistencia a la insulina. El síndrome metabólico ha sido identificado como un factor de riesgo pluripotencial para la enfermedad cardiovascular. Además, se asocia con un aumento del riesgo para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, que a su vez constituye un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo metabólicos para la enfermedad cardiovascular no causan directamente diabetes *mellitus* de tipo 2, pero están frecuentemente asociados a ella.

La principal cuestión a desarrollar es cómo la obesidad puede contribuir al desarrollo del síndrome metabólico. La mayoría de los pacientes con síndrome metabólico tiene algún grado de obesidad. También puede ocurrir lo contrario, que pacientes con sobrepeso u obesidad no tengan síndrome metabólico y lo mismo ocurre en

relación con la existencia o no de resistencia a la insulina.⁴¹ Sería conveniente intentar comprender cómo la obesidad interactúa con otros factores para el desarrollo del síndrome metabólico y si la obesidad es un componente principal necesario o sólo es un factor más de entre los relacionados con el síndrome metabólico.

El objetivo fundamental del síndrome metabólico es identificar individuos (probablemente con resistencia a la insulina) con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Existen diferentes criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (OMS,⁴² ATPIII,⁴³ EGIR,⁴⁴ AACE), pero (excep-

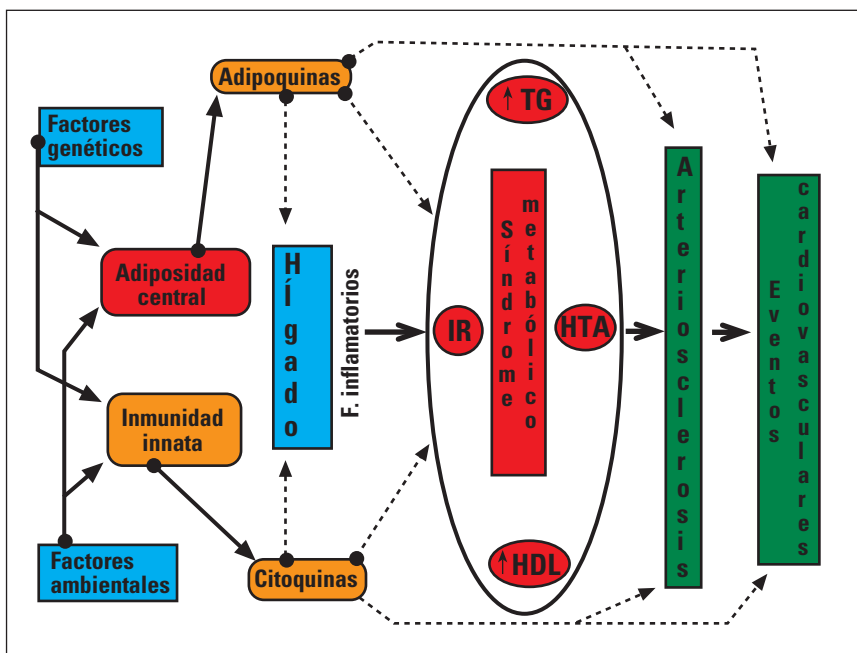


Figura 2. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en el síndrome metabólico. Papel de la obesidad. HDL: HDL-colesterol. HTA: hipertensión arterial. IR: resistencia a la insulina. TG: triglicéridos.

tuando los de la AACE) en todos ellos existe un factor relacionado con la adiposidad, ya sea el IMC, la circunferencia de la cintura o el índice cintura cadera, si bien cada uno tiene unos puntos de corte diferentes.

Inicialmente, se sugirió un papel preponderante de la resistencia a la insulina como factor causal subyacente del síndrome metabólico,⁴⁵⁻⁴⁷ pero, como se ha comentado anteriormente, la obesidad visceral es también un importante factor predictor de la sensibilidad a la insulina,⁴⁸⁻⁵¹ la intolerancia a la glucosa,⁵² la hipertensión arterial^{53,54} y la hiperlipemia^{12,55-58} observadas en el síndrome metabólico. La grasa visceral produce activamente diferentes productos listados en la Tabla 1, por lo que sus efectos sobre el síndrome metabólico son biológicamente plausibles, dada la amplia distribución y relación con otros órganos y tejidos.

Índices de obesidad y síndrome metabólico

Los parámetros de obesidad más frecuentemente utilizados en relación con el síndrome metabólico son el IMC, el índice cintura cadera, la circunferencia de la cintura y el diámetro sagital. En general, todos se asocian con los diversos componentes del síndrome metabólico, así como con la mayoría de sus complicaciones. No obstante, ha habido alguna discrepancia sobre qué parámetro es mejor, en función de los autores y los defensores de los diferentes criterios a utilizar.

Los estudios en los que se comparan la cantidad de grasa corporal total (mediante absorciometría dual de rayos X o pesada hidrostática) o la grasa de los diferentes compartimentos abdominales así como la grasa subcutánea con tomografía axial computerizada o resonancia magnética nuclear demuestran que la circunferencia de la cintura y el diámetro sagital se correlacionan mejor que el IMC y el índice cintura cadera con la resistencia a la insulina, el perfil metabólico adverso así como con la enfermedad cardiovascular.^{11,59}

Índice de masa corporal

El IMC se correlaciona bien con la cantidad de grasa corporal^{11,59} y con la circunferencia de la cintura.⁶⁰ Un IMC > 25 se asocia con mayor morbilidad para diabetes *mellitus* de tipo 2 y enfermedad

cardiovascular, y un IMC > 30 con un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad general mayormente por diabetes *mellitus*, enfermedad cardiovascular y accidente vascular cerebral. Un IMC > de 30 ó 35 kg/m² casi siempre se acompaña de una circunferencia de la cintura superior a los límites definitorios de síndrome metabólico,⁶¹ lo cual determina que con IMC elevados o muy elevados la circunferencia de la cintura pierda sensibilidad en relación con el IMC con respecto a la sensibilidad a la insulina, ya que no toda la grasa corporal tiene las mismas características. Por otra parte, el IMC puede no reflejar un aumento en la grasa visceral. Incluso en sujetos con IMC dentro del rango de normalidad puede haber un incremento de la grasa visceral que puede no evidenciar el IMC, pero sí hacerlo sospechar la circunferencia de la cintura; a este respecto la etnia juega un importante papel, ya que a igual IMC puede existir mayor adiposidad abdominal y visceral, como ocurre por ejemplo en algunos grupos étnicos asiáticos o con la raza blanca respecto a la negra.⁶² Aunque el IMC se relaciona también con la cantidad de grasa visceral, esta asociación es más débil que con la circunferencia de la cintura y con el diámetro sagital.^{59,63,64} Otros estudios⁶⁵ demuestran también que la circunferencia de la cintura se asocia mejor que el IMC con la presencia de síndrome metabólico y con la grasa visceral. Respecto a la predicción del riesgo de diabetes *mellitus* de tipo 2, el IMC y la circunferencia de la cintura tienen una potencia fuerte e independiente, superior al índice cintura cadera, siendo la circunferencia de la cintura también un mejor predictor que el IMC y el índice cintura cadera.⁶⁶

Índice cintura cadera

El índice cintura cadera es simple y fácil de realizar, por lo que se ha utilizado en estudios epidemiológicos; pero, aunque nos informa de la proporción entre el acúmulo de grasa abdominal o en caderas, no nos indica si esta acumulación es a nivel visceral o subcutáneo. Diversos estudios han aportado la utilidad del índice cintura cadera como parámetro de obesidad abdominal y grasa visceral y como predictor de riesgo metabólico,⁶² pero su utilización tiene algunos problemas, incluidos los estadísticos, ya que en los cocientes se asume que la correlación entre numerador y denomina-

dor no debe ser significativa, cosa que no ocurre ya que la correlación entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera suele ser muy significativa. Por otra parte, en las mujeres la variabilidad de la circunferencia de la cadera es mucho mayor que en el hombre debido a la diferente estructura y composición de la pelvis, lo que da lugar a que las desviaciones estándar de la circunferencia de la cadera sean hasta 2 veces mayores en mujeres que en varones, mientras que las diferencias en la circunferencia de la cintura son generalmente pequeñas.⁶⁷ Otro aspecto a tener en cuenta es que, cuando la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera aumentan proporcionalmente, el índice cintura cadera puede que no muestre cambios. Además, el índice cintura cadera puede no reflejar de forma correcta cambios tras una pérdida significativa de grasa visceral.⁶² Por todo ello la mayoría de estudios más recientes indica que la circunferencia de la cintura es una mejor medida de la grasa abdominal. Por todas estas consideraciones, algunos autores se plantean si es realmente útil el índice cintura cadera.⁶⁸

Circunferencia de la cintura

La circunferencia de la cintura está estrechamente relacionada con la grasa intraabdominal y la grasa subcutánea y, como ya se ha comentado anteriormente, la circunferencia de la cintura es mejor que el índice cintura cadera y el IMC en el grado de asociación con la grasa visceral y su relación con la sensibilidad a la insulina, los factores de riesgo cardíaco y la enfermedad cardiovascular en estudios comparativos de la distribución de la grasa por tomografía axial computerizada^{11,69} o por resonancia magnética nuclear,⁵⁹ aunque en este trabajo el diámetro sagital medido con caliper predijo mejor el perfil metabólico adverso que la circunferencia de la cintura. Riseurs y cols.⁶⁴ también observan que el diámetro sagital es mejor marcador antropométrico de resistencia a la insulina que el IMC y la circunferencia de la cintura. En el trabajo de Carr,⁶⁹ la circunferencia de la cintura y el nivel plasmático de triglicéridos son los que mejor identifican la resistencia a la insulina y la grasa visceral en individuos con glucemias inferiores a 115 mg/dl. Respecto a la asociación con el riesgo cardiovascular, también la circunferencia de la cintura es superior al IMC.^{70,71} En

el estudio QUOVADIS, con 1.889 pacientes obesos con un IMC medio de 38 kg/m², la incidencia de síndrome metabólico fue del 56% en varones y del 52% en mujeres, siendo la circunferencia de la cintura el criterio más prevalente en ambos sexos (94-95% de la muestra), seguido de la presencia de hipertensión arterial (78% y 64%). En lo referente a los puntos de corte de la circunferencia de la cintura recomendados por el ATPIII (102 cm en el varón y 88 en la mujer), ha habido varios estudios que recomendaban cifras más bajas (94 cm en varón y 80 cm en la mujer;¹⁴ 96 cm en el varón y 86 cm en las mujeres;⁷⁰ 94 cm en varones^{16,72} y en el grupo EGIR: varones 94 cm y mujeres 80 cm¹⁶), que dan lugar a una mejoría en el poder predictivo del síndrome metabólico para la diabetes *mellitus* de tipo 2 y de los factores de riesgo cardiovascular. De hecho, en la nueva definición mundial del síndrome metabólico propiciada por la IDF⁷³ se recomiendan cifras de 94 cm en el varón y 80 cm en la mujer como puntos de corte para la obesidad central para países europeos, subsaharianos y países mediterráneos del este; en EE.UU. se siguen manteniendo los actuales criterios del ATPIII.

Distribución de la grasa corporal

La distribución de la grasa corporal juega un importante papel en cuanto a la influencia sobre el metabolismo lipídico, de la insulina y la glucosa, siendo los siguientes depósitos de tejido adiposo los que tienen mayor relación con estas anomalías metabólicas: grasa intraabdominal (peritoneal y retroperitoneal), grasa subcutánea (regiones corporales superiores y posterior abdominal y abdominal profundo), tejido adiposo de extremidades inferiores (tejido adiposo de muslo tanto subfascial como intramuscular y del músculo sóleo) y el tejido adiposo hepático.⁶² Aunque la cantidad de grasa corporal total es uno de los factores que más contribuye a las secuelas metabólicas de la obesidad,⁷⁴ depósitos más específicos como la grasa visceral y la grasa subcutánea profunda tienen una mejor correlación con la resistencia a la insulina, la diabetes *mellitus* de tipo 2 y la enfermedad cardiovascular³⁶ que la grasa subcutánea.^{20,75-77} Además, esta asociación es independiente de la sensibilidad a la insulina tal como se observa en el trabajo de Darcy y cols.²¹ En dicho estudio, la circunferencia de la cintura y los triglicéridos plasmáticos fueron los úni-

cos parámetros independientemente correlacionados con la sensibilidad a la insulina, la grasa intraabdominal y la grasa subcutánea, siendo la asociación de la circunferencia de la cintura más fuerte con la grasa intraabdominal que con la grasa subcutánea. En este estudio no se observaron diferencias respecto al sexo. La grasa intraabdominal se correlacionó de forma independiente con todos los criterios del síndrome metabólico, pero la sensibilidad a la insulina sólo con los niveles de HDL y triglicéridos y con la glucemia basal, lo que indica un importante papel de la obesidad visceral como componente del síndrome metabólico. Shen y cols.,⁷⁸ en su estudio con 847 pacientes, observaron que en los pacientes con síndrome metabólico el factor resistencia a la insulina explica el 69% de la varianza, la obesidad el 64%, la dislipemia el 35% y la hipertensión arterial el 11%. Nicklas y cols.⁷⁹ determinaron en su estudio con tomografía axial computerizada que en mujeres una grasa visceral mayor de 106 cm² confiere un elevado riesgo de tener cifras bajas de HDL, hipertrigliceridemia e intolerancia a la glucosa; una grasa visceral mayor de 163 cm² confería aún mayor riesgo.

En conclusión, la obesidad central es uno de los principales factores en la etiopatogenia del síndrome metabólico y a nivel clínico puede medirse simplemente con una cinta métrica para obtener la circunferencia de la cintura, aunque otras técnicas como la medición del diámetro sagital por antropometría (requiere un caliper especial) o mediante técnicas más sofisticadas como la tomografía axial computerizada o la resonancia magnética nuclear sólo deben ser utilizadas como métodos de investigación o en casos individuales muy concretos. Simultáneamente, no debe dejar de calcularse el IMC, ya que nos aporta una visión de la cantidad de grasa corporal total que también se relaciona con las anomalías descritas en el síndrome metabólico y nos permite clasificar el grado de obesidad.

Cintura "hipertrigliceridémica"

Dado que en la última definición del síndrome metabólico no se incluye ningún parámetro que directamente nos informe sobre la presencia o no de resistencia a la insulina, es importante destacar que en el trabajo de Lemieux y cols. titulado *Cintura hipertrigliceridémica*⁸⁰ se indica que el 80% de los 187

pacientes varones normales con IMC < 25 kg/m² con una circunferencia de la cintura \geq 90 cm y triglicéridos plasmáticos \geq 177 mg/dl tiene la denominada "tríada aterogénica", que consiste en hiperinsulinemia, niveles de Apo B elevados y LDL pequeñas y densas. Estos pacientes presentaban además un área de grasa visceral medida por tomografía axial computerizada superior a los 130 cm² (considerado el límite superior normal por los autores). En una segunda parte del trabajo, realizada en pacientes con lesiones en coronariografía (que les fue practicada por sospecha de cardiopatía coronaria), los que tenían la circunferencia de la cintura > 90 cm y triglicéridos > 177 mg/dl presentaron una *odds ratio* de padecer cardiopatía coronaria 3,6 veces superior a los que presentaban valores inferiores a los referidos. Katsuki y cols.⁵² en una serie de 20 pacientes japoneses con normopeso y normoglucémicos pero metabólicamente obesos (IMC < 25 kg/m², con un área de grasa visceral medida con tomografía axial computerizada > 100 cm² [límite normal superior de los autores]) detectan una correlación significativa entre las cifras de triglicéridos plasmáticos y la grasa visceral y la resistencia a la insulina. MacLaughlin y cols.⁸¹ estudiaron la sensibilidad a la insulina de 258 pacientes sin diabetes ni hipertensión y concluyeron que la aproximación más práctica para detectar resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso consistiría, simplemente, en determinar los triglicéridos plasmáticos o el cociente triglicéridos/HDL, indicando que triglicéridos > 130 mg/dl (1,47 mmol/l) o un cociente triglicéridos/HDL > 3 (1,8 en unidades del SI) serían muy sugerentes de presentar un estado de resistencia a la insulina [sensibilidad (67% y 64%) y especificidad (71% y 68%)].

Efectos de la pérdida de peso

Los efectos de la pérdida de peso sobre el síndrome metabólico o sus componentes han sido estudiados por diversos autores mediante diferentes enfoques ya sea mediante cambios en la actividad física, dietéticos y/o conductuales, dietas de muy bajo contenido calórico (VLCD), farmacológicos o quirúrgicos o con programas que incluyen cambios en el estilo de vida con o sin farmacoterapia. Hay un importante cuerpo de datos sobre casi todos es-

tos procedimientos ya sea de forma aislada o mediante distintas combinaciones sobre la pérdida de peso, pero existen menos datos sobre su actuación de forma más específica sobre pacientes obesos con síndrome metabólico o sobre varios de sus componentes.

El efecto favorable sobre el síndrome metabólico ha sido estudiado con diferentes fármacos.

Shadid y cols.⁸² estudiaron en pacientes con IMC entre 28-36 kg/m² el efecto de la pioglitazona (30 mg) comparado con un programa (20 semanas) de dieta hipocalórica con modificación de conducta más ejercicio. Observaron una pérdida media de peso de 11,8 kg en el grupo de dieta y ejercicio a expensas de la grasa corporal total (absorciometría dual de rayos X), con disminución de la circunferencia de la cintura, IMC, circunferencia de la cadera e índice cintura cadera así como de la grasa abdominal subcutánea y del tamaño de los adipocitos a nivel subcutáneo abdominal y femoral. También mejoró la sensibilidad a la insulina, con disminución de la glucemia, insulinemia y cifras del péptido C basales, triglicéridos y colesterol total, sin cambios en el colesterol HDL; también disminuyó la presión arterial de forma significativa. En el grupo tratado con pioglitazona, se objetivó un incremento del IMC y del peso medio (2,7 kg) debido a un incremento en la grasa (de predominio en las piernas) y en la masa libre de grasa (1,1 kg), sin cambios en cuanto a los compartimentos de grasa abdominal. La disminución del índice cintura cadera fue debida a un aumento de la circunferencia de la cadera. Hubo una mejoría en la sensibilidad a la insulina, con disminución de la glucemia, insulinemia y niveles de péptido C basales, pero no se detectaron cambios significativos en cuanto a los parámetros lipídicos ni en cuanto al tamaño adipocitario. En resumen, estos autores concluyen que en este tipo de pacientes y durante el tiempo de estudio, el efecto del programa con dieta y ejercicio produjo una mayor pérdida de peso con mejoría de la sensibilidad a la insulina y disminución de la grasa visceral que en los sujetos tratados con pioglitazona en los que también mejoró la sensibilidad a la insulina y disminuyó el índice cintura cadera pero a expensas de un aumento de la grasa en el segmento inferior del cuerpo, lo que confirmaría la respuesta específica y localizada de las tiazolidinodionas, sugiriendo que la pioglitazona incrementó

la sensibilidad a la insulina de forma independiente a los cambios de la grasa intraabdominal.

El efecto de la metformina comparado con un programa controlado de dieta hipocalórica y ejercicio fue estudiado por los investigadores del *Diabetes Prevention Program*⁸³ en una serie de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, divididos en tres grupos de forma aleatorizada (grupo de metformina, grupo de cambio intensivo en el estilo de vida y grupo control sólo con recomendaciones estándar y placebo) durante 3 años. La prevalencia inicial de síndrome metabólico fue del 55% en el grupo placebo y a los 3 años se incrementó al 61%; en el grupo con metformina pasó de 54% a 55%; y en el grupo con el programa intensivo descendió de 54% a 43%. En el total de participantes la prevalencia de síndrome metabólico fue del 53%, siendo la circunferencia de la cintura (78%) el más prevalente de los componentes individuales del síndrome metabólico, seguida de valores bajos de HDL (57%), triglicéridos elevados (46%), hipertensión arterial (45%) y glucemia basal elevada (33%). Comparativamente, la incidencia de síndrome metabólico se redujo un 41% en el grupo con el programa intensivo y un 17% en el grupo de metformina respecto al grupo placebo. Es de destacar el importante efecto del cambio en el estilo de vida en la prevención del síndrome metabólico, que parece estar relacionado con la disminución de la circunferencia de la cintura y la presión arterial y la falta de efecto de la metformina en los participantes del sexo femenino y en aquellos con hiperinsulinemia basal, lo que indicaría un efecto de la metformina sobre la resistencia a la insulina relativamente más débil que el cambio en el estilo de vida.

Valsamakis y cols. estudiaron una serie de 41 pacientes obesos mórbidos divididos en dos grupos; uno tratado con sibutramina (10 a 15 mg/día) con un programa de modificación de conducta y un régimen dietético hipocalórico, asociado con una actividad física ligera-moderada. El otro grupo fue tratado con orlistat (120 mg/3 veces al día) y una dieta hipocalórica que contenía menos del 30% de la energía diaria a partir de la grasa y el mismo nivel de ejercicio. Tras 6 meses de tratamiento, en el grupo tratado con sibutramina se produjo una pérdida de peso media del 5,4%, acompañada de una reducción en la circunferencia de la cintura del 3,6%, junto a un descenso significativo de los valores de

triglicéridos, HDL, proteína C reactiva, leptina y resistina y con un modesto pero significativo aumento de la sensibilidad a la insulina y de la concentración de adiponectina, así como de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (no significativas). En el grupo tratado con orlistat, se obtuvo una pérdida media significativa del 2,5% en el peso y en la circunferencia de la cintura, acompañado con un descenso significativo de la concentración de resistina y una tendencia a la mejoría en el resto de los parámetros pero de forma no significativa. Los autores concluyen que pérdidas modestas de peso ($\approx 5\%$) con tratamiento médico se asocian a mejoras significativas en la sensibilidad a la insulina y en el perfil lipídico y con cambios potencialmente favorables en la adipoquinas séricas, particularmente de la adiponectina, encontrando correlación entre la disminución de la circunferencia de la cintura y la resistina.

Recientemente, se ha publicado en un trabajo de Van Gaal y cols.⁸⁴ el efecto del tratamiento con rimonabant (bloqueante de los receptores de cannabinoides-1) durante 1 año en pacientes obesos, comparando dos dosis (5 y 20 mg) de rimonabant frente a un grupo placebo. A todos los pacientes se les prescribió una dieta hipocalórica y se les recomendó un incremento de su actividad física (sin especificar). En el grupo tratado con 5 mg de rimonabant se produjo una pérdida media significativa de peso de 3,4 kg, de 6,6 kg con rimonabant 20 mg y de 1,6 kg en el grupo placebo. Con rimonabant 20 mg se consiguió una mejoría significativa de la circunferencia de la cintura, de las cifras de HDL y triglicéridos y de la resistencia a la insulina y una disminución de la prevalencia del síndrome metabólico del 65%, comparado con el 35% y 34% conseguidos con rimonabant 5 mg o placebo, respectivamente. Con rimonabant 5 mg los efectos sobre los parámetros mencionados fueron de menor significación. Rimonabant fue generalmente bien tolerado y los efectos secundarios moderados y transitorios, siendo los más comunes náuseas, mareos, artralgias, diarrea, cefaleas, depresión y ansiedad. Concluyen los autores sobre la importancia del efecto de rimonabant 20 mg en los factores de riesgo cardiovascular y en la incidencia del síndrome metabólico, así como sobre las posibles implicaciones en la prevención de eventos y mortalidad cardiovascular y de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Efectos de las técnicas quirúrgicas

Liposucción de grasa subcutánea abdominal

La liposucción de grasa subcutánea abdominal en cantidades de 9 a 10 kg, que suponen una disminución de un 18-19% de la grasa corporal total tanto en sujetos diabéticos como normoglucémicos obesos (IMC 35 a 39,9 kg/m²), no produjo cambios en la sensibilidad a la insulina en músculo, hígado o tejido adiposo. Tampoco alteró las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, IL-6, TNF- α ni adiponectina, ni produjo efectos significativos sobre otros factores de riesgo coronario como presión arterial, glucemia, insulinemia o perfil lipídico en ninguno de los dos grupos.⁸⁵ Este trabajo aumenta el valor de los cambios en el estilo de vida, ya que la pérdida de peso conseguida, incluso aun siendo menor, produce mejoras significativas en cuanto que disminuye la grasa hepática, visceral y muscular con reducción del tamaño adipocitario, de los factores de riesgo cardiovascular y de los factores proinflamatorios y adipoquinas.

Cirugía bariátrica

Son conocidos los efectos de la cirugía bariátrica, sobre todo a raíz de la universalización de técnicas quirúrgicas como los diferentes tipos de gastroplastias y más últimamente con el *by-pass* gástrico, junto con las posibilidades que ofrece la cirugía bariátrica laparoscópica sobre la resolución de la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial y la dislipemia tras conseguir pérdidas importantes de peso. Dado que esta tríada de factores que conforman el síndrome metabólico añade su carga de morbi-mortalidad cardiovascular a la de la propia obesidad mórbida, algunos trabajos recientes estudian el efecto de la cirugía bariátrica sobre el síndrome metabólico,⁸⁶ indicando una mejoría notable de todos los factores que componen el síndrome metabólico. Éste había desaparecido en el 95,6% de los que lo tenían antes de la pérdida de peso por la intervención. Los resultados fueron mejores en los sujetos tratados con *by-pass* gástrico.

En nuestro país, Larrad y cols.⁸⁷ analizaron el efecto de la cirugía bariátrica (diversión biliopancreática de Larrad) sobre 40 pacientes obesos mórbidos que presentaban síndrome metabólico tras 5 años de seguimiento. La insulinemia y la glucemia se normalizaron en el 95% de los pacientes, así como el coleste-

rol total (-45,2%) y el LDL-colesterol (-53,1%). La presión arterial se controló en el 75% de los pacientes.

En otro trabajo, Sjöström y cols.⁸⁸ reanalizaron los datos del estudio SOS a los 2 y los 10 años de la intervención bariátrica (anillado gástrico, gastroplastia vertical anillada, *by-pass* gástrico). La ingesta de energía fue menor y la proporción de sujetos activos fue mayor en el grupo quirúrgico. A los 2 y 10 años, las tasas de control de diabetes, hipertrigliceridemia, colesterol-HDL, hipertensión arterial e hiperuricemia fueron significativamente mayores en el grupo intervenido que en el control, no existiendo diferencias respecto a la hipercolesterolemia. También se detectaron, en el grupo intervenido, menores tasas de incidencia de diabetes, hipertrigliceridemia e hiperuricemia que en el grupo control, siendo todos estos cambios más favorables en el grupo de pacientes con *by-pass* gástrico.

En resumen, todos estos datos indican que las intervenciones sobre el estilo de vida así como las farmacológicas realizadas sobre pacientes con síndrome metabólico disminuyeron la incidencia del síndrome y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular asociados. Restricciones dietéticas tan pequeñas como de 250-350 kcal demuestran ya un efecto positivo sobre los parámetros relacionados con el síndrome metabólico, siendo las modificaciones en el estilo de vida (dieta + modificación de conducta + actividad física) integradas en un programa las que aportan mejores beneficios a medio plazo, como demuestran intervenciones de este tipo diseñadas para la prevención de la diabetes *mellitus* tipo 2.⁸⁹⁻⁹³ Las intervenciones con fármacos que actúan sobre la resistencia a la insulina muestran un futuro prometedor a corto y medio plazo,^{89,94-98} pero actualmente no están indicadas para el tratamiento del síndrome metabólico, salvo las utilizadas para el tratamiento de la obesidad, como la sibutramina y el orlistat.⁹⁹ Evidentemente, el efecto de la cirugía es espectacular, pero sólo son tributarios de ella aquellos obesos que cumplen las condiciones requeridas para ser intervenidos.¹⁰⁰

Tratamiento del síndrome metabólico y de la obesidad

A. Manejo clínico del síndrome metabólico

Actualmente, para el tratamiento del síndrome metabólico deben seguirse las recomendaciones

del último consenso mundial promovido por la IDF,⁷³ donde el factor principal y prerrequisito imprescindible es la obesidad central y los objetivos principales son la reducción del riesgo cardiovascular y la prevención de la diabetes *mellitus* tipo 2.

La intervención primaria es promover un estilo de vida saludable que comprende:

- Moderada restricción calórica, hasta alcanzar una pérdida de peso del 5 al 10% en el primer año.
- Incremento moderado de la actividad física.
- Cambios en la composición de la dieta.

La intervención secundaria se debe considerar en aquellos pacientes con síndrome metabólico en los que los cambios en el estilo de vida no sean suficientes y/o tengan un alto grado de riesgo cardiovascular. Dado que hasta la fecha no se conocen exactamente los mecanismos que subyacen en la etiopatogenia del síndrome metabólico ni existe tampoco farmacoterapia específica, se recomienda tratar individualmente los componentes del síndrome metabólico, con el objetivo de disminuir el riesgo asociado con cada uno y así reducir el impacto global sobre la enfermedad cardiovascular y el riesgo de diabetes *mellitus*.

El tratamiento farmacológico de la dislipemia asociada al síndrome metabólico se basará en las estatinas y fibratos, según criterios del ATP III.¹⁰¹

La hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/90$ mm de Hg) se manejará de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial¹⁰² o el *VII Joint National Committee*.¹⁰³ En pacientes diabéticos el tratamiento debe realizarse cuando la presión arterial sea mayor de 130/80 mm de Hg. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II podría tener algunas ventajas sobre otros grupos de hipotensores en pacientes con diabetes, aunque la mayoría de ensayos clínicos sugiere que la reducción del riesgo está asociada mayormente a la disminución de la cifras de presión arterial más que algún tipo específico de hipotensor.

En cuanto al tratamiento de la resistencia a la insulina e hiperglucemia, es de gran interés la posibilidad de que fármacos que reducen la resistencia a la insulina puedan retrasar y/o prevenir el inicio de la diabetes *mellitus* de tipo 2 y disminuir el riesgo cardiovascular del síndrome metabólico. Recientes estudios que se han comentado anteriormente han

mostrado las posibilidades de que la metformina y las tiazolidinendionas puedan retrasar o prevenir el inicio de la diabetes *mellitus* de tipo 2 en pacientes con prediabetes con intolerancia a hidratos de carbono y resistencia a la insulina. Igualmente, otros estudios han mostrado que acarbosa¹⁰⁴ y orlistat⁹⁹ pueden ser usados para retrasar el desarrollo de la diabetes *mellitus* de tipo 2 en pacientes con intolerancia a hidratos de carbono. Se esperan con gran atención los resultados de ensayos clínicos ya en marcha con tiazolidinendionas y fibratos, así como

Tabla 3. Clasificación del grado de obesidad según el IMC (SEEDO 2000)¹⁰⁵

Grado de obesidad	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,50
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso de grado I	25,0-26,9
Sobrepeso de grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

Tabla 4. Estimación del riesgo relativo de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares a partir del IMC y la circunferencia de cintura en comparación con sujetos normales⁶

IMC (kg/m ²)		Grado de obesidad	Riesgo relativo	
			Circunferencia de la cintura	
			Varón ≤ 102 cm Mujer ≤ 88 cm	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Normopeso	18,5-24,9		-	-
Sobrepeso	25-29,9		Aumentado	Alto
Obesidad	30-34,9	I	Alto	Muy alto
	35-39,9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	> 40	III	Extremo	Extremo

de las nuevas generaciones de PPAR con acción α y γ (por sus efectos combinados sobre el metabolismo lipídico y glucémico) y las nuevas terapias emergentes como los miméticos de incretina, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, los inhibidores de la proteína 1B tirosin-fosfatasa, y los receptores de los endocannabinoides como potenciales terapias para el síndrome metabólico.

B. Manejo clínico de la obesidad

El manejo clínico de la obesidad en el síndrome metabólico en nuestro país debe hacerse siguiendo las guías clínicas disponibles en España, concretamente la de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), publicada en el año 2000,¹⁰⁵ actualmente en vías de revisión, y la de la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN), publicada en el año 2003.¹⁰⁶

B-1. Evaluación de la obesidad

La evaluación de la obesidad debe incluir una historia clínica detallada y estructurada, haciendo hincapié en aspectos como la actividad física, todo lo relacionado con la alimentación y nutrición, trata-

mientos farmacológicos, pérdidas de peso anteriores y circunstancias clínicas, sociales, laborales y psicopatológicas acompañantes de la crono-biología de los intentos de pérdida, evaluación de las comorbilidades y enfermedades relacionadas o no con la obesidad y grado de motivación.

La exploración clínica debe ser completa y no ha de faltar el peso, la talla, la medida de la circunferencia de la cintura, el cálculo del IMC y la toma de la presión arterial (con un manguito adecuado al brazo de cada paciente para evitar errores de supra o infraestimación de la medidas). Mediante el IMC podemos clasificar el grado de obesidad (Tabla 3) y con la medición de la circunferencia de la cintura la distribución de la grasa corporal (es el método clínico de elección para la estimación de la grasa abdominal); con estos parámetros podemos, además, estimar el riesgo de diabetes *mellitus* de tipo 2, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular⁶ (Tabla 4).

En cuanto a los estudios complementarios, generalmente con el hemograma, glucemia basal (sobrecarga oral de glucosa en caso de sospecha de diabetes *mellitus* de tipo 2), perfil lipídico, renal, hepático y uratos es suficiente para descartar las alteraciones más frecuentes. La insulinemia en ayunas puede ser de utili-

dad ante la sospecha clínica de resistencia a la insulina. La tirotropina (TSH) se solicitará cuando sea necesario intentar detectar alguna alteración tiroidea.

Pueden ser necesarias otras pruebas complementarias, en función del cuadro clínico y de las comorbilidades acompañantes, como: electrocardiograma (para verificar la presencia de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular), impedancia bioeléctrica tetrapolar (para verificar la grasa corporal total), ecografía abdominal (para verificar la presencia de esteatosis hepática, litiasis biliar u ovarios poliquísticos), polisomnografía (para verificar la presencia del síndrome de apnea del sueño), pruebas funcionales respiratorias (indicios de insuficiencia respiratoria), pruebas de imagen (tomografía axial computerizada o resonancia magnética nuclear) cuando se consideren necesarias (sospecha de obesidades secundarias), junto con otras pruebas funcionales endocrinológicas.

B-2. Indicaciones para iniciar un programa de pérdida de peso

La pérdida de peso corporal está indicada en pacientes con:

- IMC ≥ 30 kg/m².
- IMC de 25-29,9 kg/m² o circunferencia de la cintura > 88 cm, si es mujer, y > 102 cm si es varón, si coexiste con la presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular.

B-3. Recomendaciones sobre los cambios en el estilo de vida para el tratamiento de la obesidad

En general, el tratamiento básico de la obesidad se basa en aconsejar un cambio en el estilo de vida semejante al recomendado para el tratamiento del síndrome metabólico.

B-4. Consideraciones recientes sobre tratamiento farmacológico

Posteriormente a la publicación de las guías clínicas españolas ha aparecido una serie de revisiones basadas en meta-análisis sobre la sibutramina,^{107, 108} el orlistat^{108, 109} y otros tratamientos farmacológicos en cuyos resultados y conclusiones se apoya la guía clínica del Colegio de Médicos Americano, que comentamos brevemente a continuación.

Muy recientemente (abril de 2005), ha sido publicada la última guía clínica dirigida, única y específicamente, al tratamiento de pacientes obesos con un IMC ≥ 30 kg/m² patrocinada por el Colegio de Médicos Americano,¹¹⁰ en la que se revisan las últimas evidencias en el tratamiento médico y quirúrgico de la obesidad. Las recomendaciones de esta guía práctica no difieren sustancialmente de lo comentado anteriormente en el tratamiento y manejo de la obesidad para pacientes con IMC ≥ 30 kg/m². Se resumen a continuación:

- **Recomendación 1:** los clínicos deben aconsejar a los pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) sobre modificaciones en el estilo de vida y cambios conductuales, con una alimentación y actividad física apropiadas, así como determinar individualmente con el paciente los objetivos de pérdida de peso y, si es preciso, también de otros parámetros, como las cifras de glucemia o de presión arterial.
- **Recomendación 2:** la farmacoterapia puede ser ofrecida a los pacientes obesos cuando no se han conseguido los objetivos de pérdida de peso sólo con los cambios en el estilo de vida. Previamente el médico debe dialogar con el paciente sobre los efectos secundarios de los fármacos, la falta de seguridad a largo plazo y la naturaleza temporal de la pérdida de peso alcanzada con la medicación.
- **Recomendación 3:** para los pacientes obesos que escogen utilizar medicación, las opciones farmacológicas incluyen orlistat, sibutramina, fluoxetina, bupropión, fentermina y dietilpropión. La elección del fármaco dependerá del perfil de efectos secundarios de cada medicación y de la posible tolerancia del paciente a los posibles efectos secundarios (*Nota: en nuestro país, la fluoxetina y bupropión no tienen la indicación para tratamiento de la obesidad; asimismo, la fentermina y el dietilpropión tienen restringido su uso clínico en la Comunidad Europea*).
- **Recomendación 4:** la cirugía debería ser considerada como una opción para pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² en los que se haya verificado que un adecuado programa de alimentación y actividad física no han sido efectivos (incluida o no medicación) y que además presenten comorbilidades relacionadas con la obesidad, como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, dia-

betes *mellitus*, hiperlipemia y síndrome de apnea obstructiva del sueño. También debe discutirse con el enfermo sobre las diferentes técnicas quirúrgicas así como sus posibles complicaciones y efectos secundarios a largo plazo, la posibilidad de necesitar una reintervención, las colecistopatías y la malabsorción.

- Recomendación 5: los pacientes deben ser enviados a centros de referencia con gran volumen de intervenciones realizadas por cirujanos expertos en cirugía bariátrica.

Respecto a la evidencia científica sobre el tratamiento farmacológico, se comentan sólo los fármacos autorizados en nuestro país específicamente para el tratamiento de la obesidad. Así, en relación con la sibutramina y con base en las revisiones comentadas anteriormente de Arterburn¹⁰⁷ y Li,¹⁰⁸ se considera que la sibutramina acompañada de intervención dietética, actividad física y modificación de conducta fue más efectiva que el placebo promoviendo una pérdida de peso de 4,5 kg al año de tratamiento. En relación a orlistat, la pérdida media de peso fue de 2,89 kg superior al placebo al año de tratamiento, combinando ejercicio y dieta,¹⁰⁸ mientras que en el análisis de Hutton y cols.¹⁰⁹ el tratamiento con orlistat consiguió pérdidas del 5% y 10% del peso inicial mayores que el placebo.

B-5. Consideraciones recientes al tratamiento quirúrgico

Con posterioridad a la publicación de las últimas guías clínicas españolas, las sociedades españolas para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la de Cirugía de la Obesidad (SECO) han elaborado conjuntamente un documento de consenso¹⁰⁰ sobre cirugía bariátrica, donde se propone una orientación práctica a la hora de desarrollar los protocolos de actuación. El documento está dividido en cinco áreas fundamentales, que abordan cuestiones como:

1. La justificación e indicaciones de la cirugía de la obesidad, necesidad de contar con un equipo multidisciplinar e idoneidad de los equipos quirúrgicos (tanto personal como material) para garantizar el mayor porcentaje de éxito de la cirugía.

2. Las exploraciones preoperatorias, estudio de comorbilidades, información precisa al paciente acerca de la morbilidad y mortalidad que este tipo

de cirugía puede llevar implícita, firma del consentimiento informado.

3. Las técnicas quirúrgicas más habituales, señalando las ventajas, complicaciones, limitaciones y resultados, con la finalidad de individualizar la elección de la técnica y el acceso más apropiado a cada paciente.

4. El seguimiento dietético y nutricional, con especial atención a las deficiencias nutricionales de proteínas, vitaminas y oligoelementos. La reeducación alimentaria y de los hábitos de vida, junto al apoyo psicológico adecuado, son aspectos esenciales en el seguimiento de estos pacientes.

5. La evaluación de los resultados, donde se registren datos acerca de las complicaciones médicas y quirúrgicas, la evolución de las comorbilidades y de la pérdida de peso, así como de la calidad de vida del paciente.

Muy recientemente, Maggard y cols.¹¹¹ han publicado un meta-análisis sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad, en el que concluyen que la cirugía bariátrica fue más efectiva que el tratamiento médico en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m²; la pérdida media de peso fue de 20 a 30 kg y se mantuvo a lo largo de 10 años, acompañándose de mejorías en alguna comorbilidades. Para IMC de 35 a 39 kg/m², los datos de las series aportan una superioridad de la cirugía, pero todavía no pueden ser considerados concluyentes. El *by-pass* gástrico produce mayor pérdida de peso que la gastroplastia. Las técnicas quirúrgicas que se realizan actualmente (*by-pass* gástrico, banda gástrica ajustable por laparoscopia, gastroplastia vertical bandeada, derivación biliopancreática y cruce duodenal) tienen una tasa de mortalidad total inferior al 1%. Los efectos adversos ocurrieron en alrededor del 20% de los casos. La técnica laparoscópica dio lugar a mayores complicaciones de las heridas que la cirugía abierta.

Comentarios finales

En abril de 2005, la *International Diabetes Federation*⁷³ ha publicado, en su página web, la nueva definición para uso en la práctica clínica del nuevo Consenso Mundial para el Síndrome Metabólico, que se basa en los siguientes criterios: la obesidad central como factor principal (en función de valores étnicos específicos para la circunferencia de la

cintura y donde se recomiendan para países europeos los siguientes puntos de corte (varones ≥ 94 cm y mujeres ≥ 80 cm mientras no se disponga de datos más específicos) más dos de los siguientes cuatro factores:

1. Triglicéridos > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
2. Colesterol HDL < 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (mmol/l) en mujeres o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
3. Tensión arterial $\geq 130/85$ mm de Hg o tratamiento de la hipertensión arterial previamente diagnosticado.
4. Glucemia plasmática basal ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) o diagnóstico previo de diabetes *mellitus* de tipo 2. Si la glucemia es superior a la indicada se recomienda la realización de una sobrecarga oral de glucosa, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome metabólico.

Bibliografía

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998. June 3-5, 1997.
2. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, *et al*. Prevalencia de la obesidad en España: resultado del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003; **120**: 608-12.
3. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla J, *et al*. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Editorial Panamericana; 2004.
4. Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes* 2000; **24**: 1677-82.
5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; **121**: 725-32.
6. Expert Panel on the identification evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Int Med* 1998; **158**: 1855-67.
7. Aronne Louis J. Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. *Obes Res* 2002; **10**: 105S-15S.
8. Durazo Arvizu RA, McGee DL, Cooper RS, Liao Y, Luke A. Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 739-49.
9. Brown WJ, Dobson AJ, Mishra G. What is a healthy weight for middle aged women? *Int Obes* 1998; **22**: 520-9.
10. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int Obes* 1998; **22**: 1164-72.
11. Poulriot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, *et al*. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 460-8.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
13. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Brit Med J* 1995; **311**: 158-61.
14. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Brit Med J* 1995; **311**: 1401-5.
15. 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; **287**: 356-9.
16. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, *et al*. Frequency of the WHO Metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes metab* 2002; **28**: 364-76.
17. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003; **120**: 172-4.
18. Abate N. Obesity and cardiovascular disease - Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complicat* 2000; **14**: 154-74.
19. Beltowski J. Adiponectin and resistin new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; **9**: RA55-61.
20. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; **14**: 137.
21. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; **14**: 561-6.
22. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol* 2001; **280**: E827-47.
23. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; **26**: 2442-50.
24. Fernández-Real JM. El adipocito como biocomunicador. *Endocrinol Nutr* 2003; **50**: 187-97.
25. García-Lorda P, Bellido D, Salas-Salvado J. Distribución regional de la grasa: caracterización diferencial de los depósitos adiposos. *Rev Esp Obes* 2004; **3**: 57-68.
26. Martínez Olmos MA, Bellido Guerrero D, Blay Cortés V. Métodos de valoración de la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso. *Rev Esp Obes* 2004; **2**: 42-9.
27. Gallagher D, Kuznia P, Heshka S, Albu J, Heymsfield SB, Goodpaster B, *et al*. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 903-10.
28. Zamboni M, Armellini F, Harris T, Turcato E, Micciolo R, Bergamo-Andreis IA, *et al*. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 111-5.
29. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes* 1994; **4**: 219-34.
30. Valenzuela Montero A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. *Rev Esp Obes* 2004; **2**: 327-50.
31. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JJ, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institu-

- te/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; **109**: 551-6.
32. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; **108**: 1541-5.
 33. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como riesgo cardiovascular. *Hypertension* 2005; **22**: 32-6.
 34. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millan J. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003; **15**: 196-233.
 35. Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular Risk Factors* (Ed. Española) 2003; **12**: 89-95.
 36. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 473-81.
 37. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Int Med* 2003; **253**: 120-8.
 38. Santi Cano MJ, Barba Chacón A, Mangas Rojas A. Bases moleculares de la obesidad: regulación del apetito. *Med Clin (Barc)* 2001; **117**: 463-76.
 39. Peter A. Obesity-a genetic disease of adipose tissue? *Brit J Nutr* 2000; **83** (Supl. 1): S9-16.
 40. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Int Med* 2001; **250**: 105-20.
 41. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; **9**: 237-52.
 42. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; **17**: 151-83.
 43. ATP III. VII. Management of specific dyslipidemias. *Circulation* 2002; **106**: 3329-45.
 44. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 364-76.
 45. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med* 2002; **19**: 724-9.
 46. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; **44**: 121-31.
 47. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-607.
 48. Carey D, Jenkins A, Campbell L, Freund J, Chisholm D. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; **45**: 633-8.
 49. Cnop M, Landchild M, Vidal J, Havel P, Knowles N, Carr D, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; **51**: 1005-15.
 50. Wagenknecht L, Langefeld C, Scherzinger A, Norris J, Haffner S, Saad M, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003; **52**: 2490-6.
 51. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral Adiposity and the Risk of Impaired Glucose Tolerance: A prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; **26**: 650-5.
 52. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza E, Murashima S, Maruyama N, et al. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2341-4.
 53. Rattarasarn C, Leelawattana R, Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Lim A, et al. Regional abdominal fat distribution in lean and obese Thai type 2 diabetic women: relationships with insulin sensitivity and cardiovascular risk factors. *Metabolism* 2003; **52**: 1444-7.
 54. Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996; **27**: 125-9.
 55. Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A, Prud'homme D, et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000; **43**: 1126-35.
 56. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Couillard C, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *Lipid Res* 2001; **42**: 2007-14.
 57. Nieves D, Cnop M, Retzlaff B, Walden C, Brunzell J, Knopp R, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; **52**: 172-9.
 58. Phillips G, Jing T, Heymsfield S. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003; **52**: 784-90.
 59. Valsamakis G, Chetty R, Anwar A, Banerjee AK, Barnett A, Kumar S. Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med* 2004; **21**: 1339-45.
 60. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in Waist Circumference among U.S. Adults. *Obes Res* 2003; **11**: 1223-31.
 61. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Peters AL, Harmel ALP, McLean BK, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2003; **14**: 335-48.
 62. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue deposits. *Nutrition* 2003; **19**: 457-66.
 63. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; **14**: 101-6.
 64. Riserus U, Arnlov J, Brismar K, Zethelius B, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2041-6.
 65. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; **110**: 3842-8.
 66. Wang Z, Heshka S, Heymsfield SB, Shen W, Gallagher D. A cellular-level approach to predicting resting energy expenditure across the adult years. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 799-806.
 67. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes* 1999; **23**: 801-9.
 68. González-Huix F, Fernández-Real JM. Obesidad abdominal: ¿Es útil la relación cintura/cadera? *Med Clin (Barc)* 2000; **114**: 417-8.
 69. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; **53**: 2087-94.
 70. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in

- the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 743-9.
71. Okosun IS, Liao YL, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans. *Ann Epidemiol* 2000; **10**: 263-70.
 72. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; **156**: 1070-7.
 73. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [online] 2005 Abril 2005 [cited 2005 2005]; Available from: http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Background_1.pdf
 74. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001; **50**: 425-35.
 75. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol* 2000; **278**: E941-8.
 76. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; **53**: 2087-94.
 77. Ribeiro FF, Faria AN, Kohlmann NEB, Zanella MT, Ferreira SRG. Two-hour insulin determination improves the ability of abdominal fat measurement to identify risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1725-30.
 78. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang JP, Spiro A, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003; **157**: 701-11.
 79. Nicklas BJ, Penninx BWJH, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1413-20.
 80. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; **102**: 179-84.
 81. 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 Int Med* 2003; **139**: 802-9.
 82. Shadid S, Jensen MD. Effects of Pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3148-52.
 83. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 611-9.
 84. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**: 1389-97.
 85. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2549-57.
 86. Lee WJ, Huang MT, Wang W, Lin CM, Chen TC, Lai IR. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004; **139**: 1088-92.
 87. Larrad Jiménez A, Sánchez Cabezano C, de Quadros Borrajo PP, Ramos García I, Moreno Esteban B, García Robles R. Course of metabolic syndrome following the biliopancreatic diversion of Larrad. *Obes Surg* 2004; **14**: 1176-81.
 88. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2683-93.
 89. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
 90. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1343-50.
 91. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; **20**: 537-44.
 92. Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, et al. Physical activity, body risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Int Med* 2004; **164**: 892-6.
 93. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3230-6.
 94. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2005; **54**: 1150-6.
 95. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004; **53** (Supl 3): S34.
 96. Azen SP, Peters KR, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA, et al. TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; **19**: 131-231.
 97. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; **51**: 2796-803.
 98. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabet Obes Metab* 2004; **6**: 280-5.
 99. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**: 155-61.
 100. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso de cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; **2**: 223-49.
 101. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227-39.
 102. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; **21**: 1011-53.
 103. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The seventh report of the Joint National Com-

- mittee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; **289**: 2560-71.
104. Chiasson L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 2005; **47**: 969-75.
105. SEEDO, Grupo Colaborativo para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; **115**: 587-97.
106. SEEN, Arrizabalaga JJ, Calañas-Contiente A, Vidal J, Masmiguel L, Díaz-Fernández MJ, *et al*. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003; **50** (Supl 4): 1-38.
107. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Int Med* 2004; **164**: 994-1003.
108. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Alterburn D, Shugarman LR, Hilton L, *et al*. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005; **142**: 532-46.
109. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 1461-8.
110. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, *et al*. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2005; **142**: 525-31.
111. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Livingston EH, *et al*. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005; **142**: 547-59.

Obesidad y diabetes *mellitus*

A. Hernández Mijares, C. Morillas Ariño, E. Solá Izquierdo

Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Correspondencia: Dr. Antonio Hernández Mijares. Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset.

Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017-Valencia.

E-mail: hernandez_antmij@gva.es

Resumen

La obesidad constituye una de las enfermedades más prevalentes en los países occidentales, constituyendo la segunda causa de mortalidad. El aumento de mortalidad se debe tanto a la propia obesidad, como a los factores de riesgo cardiovascular comúnmente asociados a la misma, entre los que destaca, por su frecuencia y potencial gravedad, la diabetes *mellitus*.

El nexo de unión entre diabetes *mellitus* y obesidad es la resistencia a la insulina. Evidencias recientes muestran que el tejido adiposo, órgano de síntesis hormonal activa, contribuiría mediante la producción de sustancias como el TNF- α y la interleuquina-6 a la resistencia a la insulina y, por tanto, a la patogenia de la diabetes *mellitus* tipo 2 en el paciente obeso. Inicialmente, el hiperinsulinismo compensador mantiene la normoglucemia, pero finalmente, en determinados pacientes, se produce un fracaso de la célula beta, apareciendo una insulinopenia relativa y el desarrollo de diabetes *mellitus*.

Los pacientes obesos genéticamente predispuestos a desarrollar diabetes *mellitus* presentan a lo largo de su evolución distintas etapas: inicialmente, una fase de normoglucemia con resistencia insulínica e hiperinsulinismo, posteriormente aparece la intolerancia hidrocarbonada, con incremento de la glucemia posprandial, y, finalmente, aumento de la glucemia basal y desarrollo de diabetes *mellitus*. La hiperglucemia mantenida, incluso en estadios de intolerancia hidrocarbonada, favorece el desarrollo de complicaciones macrovasculares en estos pacientes.

El tratamiento de los pacientes con obesidad y diabetes *mellitus* se fundamenta en la modificación de los hábitos de vida, con dieta y ejercicio, para lograr una reducción de peso mantenida en el tiempo, con la consecuente mejoría de la resistencia insulínica y de la hiperglucemia. Diversos trabajos han demostrado la eficacia de la intervención dietética sobre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con obesidad. Igualmente, el tratamiento farmacológico de la obesidad, con orlistat o sibutramina, y la cirugía bariátrica han mostrado su eficacia en el control metabólico de estos pacientes.

Summary

Obesity is one of the most prevalent diseases of occidental countries, and is the second cause of mortality. It is considered an independent cardiovascular risk factor, and other important risk factors are associated to it. One of the most important cardiovascular risk factors associated with obesity is diabetes mellitus.

The link between obesity and diabetes mellitus is insulin resistance. Adipose tissue contributes to insulin resistance via hormones like TNF- α and interleukin 6. Hyperinsulinism achieves initially normoglycemia, but subsequent defective insulin secretion leads to hyperglycemia and diabetes mellitus.

Initially, obese patients who are genetically predisposed to develop diabetes mellitus show insulin resistance and hyperinsulinism. Subsequently, impaired glucose tolerance and postprandial hyperglycemia appears. In the end, basal glycemia increases, and diabetes develops. Even impaired glucose tolerance can lead to macrovascular complications that are usually seen in patients with diabetes.

Treatment of patients with obesity and diabetes mellitus is based on change of lifestyle factors, including diet and exercise, to lose weight and improve insulin resistance and glycemic control. Several authors have reported the improvement of glycemic control achieved with dietary treatment and exercise in obese patients with diabetes. When lifestyle changes are unable to control hyperglycemia, pharmacotherapy of obesity with orlistat or sibutramine, or bariatric surgery, should be considered.

La obesidad constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia en los países occidentales, considerándose en la actualidad la enfermedad metabólica más frecuente.¹ Puede considerarse un problema de salud pública, pues ocasiona una disminución de la esperanza de vida² y constituye la segunda causa de mortalidad previsible, sobrepasa sólo por el consumo de tabaco.

Este aumento de mortalidad relacionado con la presencia de obesidad se debe tanto a ser un factor de riesgo cardiovascular independiente como al aumento concomitante de otros problemas de salud asociados a la obesidad en los países desarrollados³ (Tabla 1). Entre estas enfermedades cabe destacar la diabetes *mellitus* y la enfermedad cardiovascular, que son responsables de aproximadamente el 80% del coste de la obesidad. Los estudios epidemiológicos han aportado pruebas de que la historia natural de la diabetes incluye un período prolongado de hiperglucemia leve, generalmente asociado a la existencia de sobrepeso u obesidad.⁴ Entre los factores de riesgo cardiovascular se encuentran la hiperglucemia y la resistencia insulínica.⁵

El aumento de peso puede conducir al desarrollo de intolerancia hidrocarbonada y diabetes *mellitus* tipo 2,⁶ de manera que la prevalencia de diabetes es tres veces superior en adultos con obesidad que en los de

peso normal. La resistencia insulínica que aparece frecuentemente en la obesidad, especialmente en la obesidad centrípeta, y el hiperinsulinismo subsiguiente son considerados por muchos autores un factor de riesgo cardiovascular independiente.⁷

Por tanto, podemos considerar que el incremento de la morbi-mortalidad en la obesidad se debe tanto a ser un factor de riesgo cardiovascular independiente como al incremento asociado de otros factores de riesgo cardiovascular: diabetes, dislipemia, hipertensión arterial y alteraciones de la coagulación.³ Probablemente el eje fisiopatológico común de todos estos procesos esté ligado al proceso de la resistencia a la insulina.

Resistencia a la insulina como nexo de unión entre obesidad y diabetes

El concepto de resistencia a la insulina se basa en la disminución de la acción biológica de la hormona especialmente sobre sus tejidos diana: músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. La falta de acción biológica de la insulina se comprueba principalmente en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico; son menos conocidas la influencia sobre la síntesis de proteínas, proliferación celular y expresión de determinados genes reguladores de la acción hormonal.

La resistencia a la acción de la insulina es un fenómeno común, su prevalencia se estima en alrededor de la cuarta parte de la población general. Las

Tabla 1. Riesgo relativo (RR) de los problemas de salud asociados a la obesidad en países desarrollados³

RR > 3	RR 2-3	RR 1-2
Diabetes <i>mellitus</i>	Cardiopatía isquémica	Algunos tipos de cáncer (ovario, mama, endometrio, próstata, colorrectal)
Hipertensión arterial	Gonartrosis	Poliquistosis ovárica
Dislipemia	Hiperuricemia y gota	Fertilidad disminuida
Resistencia a la insulina		Lumbalgia
Hipoventilación		
Síndrome de apnea del sueño		
Litiasis biliar		

consecuencias clínicas de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensador que la acompaña son muy variadas y se asocian a una serie de alteraciones metabólicas que condicionan finalmente un incremento del riesgo cardiovascular.

En la actualidad se considera que el adipocito juega un papel central en el desarrollo de la resistencia a la insulina y existen razones suficientes para pensar en la posibilidad de que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, además de ser consecuencias de la obesidad, pueden contribuir al desarrollo de la misma. Al tejido adiposo, además de como tejido diseñado para almacenamiento de energía en forma de grasa, se le reconoce en la actualidad una importante actividad metabólica. La insulina es el principal regulador de la biología del adipocito: promueve la evolución del preadipocito al adipocito maduro, estimula el transporte de glucosa y la síntesis de triglicéridos intracelulares e inhibe la lipólisis. La insulina también incrementa la captación de ácidos grasos por las lipoproteínas circulantes, por medio de la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Todos los efectos metabólicos de la insulina están mediados por una amplia serie de acciones específicas que promueven cambios en la fosforilación de proteínas y en la expresión de genes.

El adipocito es capaz de sintetizar y segregar sustancias de acción hormonal tales como leptina, resistina y adiponectina. Los niveles de leptina serían un reflejo de la cantidad de grasa corporal, actuando como un "lipostato" que regularía la ingesta de alimentos;⁸ se ha comprobado una relación inversa entre los niveles de leptina y los de insulina basal así como de la utilización periférica de glucosa independientemente del grado de adiposidad o de la distribución de la grasa.⁹ La resistina recientemente descubierta¹⁰ se expresa en adipocitos y antagoniza la acción de la insulina tanto a nivel de la producción hepática de glucosa como de su utilización muscular.¹¹ La adiponectina, producida con exclusividad en tejido adiposo, favorece la acción de la insulina por medio de la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina, especialmente en músculo esquelético. Bajas concentraciones de adiponectina preceden a situaciones de resistencia a la insulina, como ocurre en sujetos con obesidad y diabetes tipo 2.¹² Además, el tejido adiposo produce las denominadas adipocinas, siendo las más conocidas el TNF- α y la interleuquina-6. El TNF- α se relaciona

directamente con las situaciones de resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Obesidad y diabetes *mellitus*

La diabetes *mellitus* de tipo 2 se caracteriza por dos alteraciones fundamentales: reducción de la sensibilidad a la insulina en sus tejidos diana y progresivo descenso de la secreción de insulina. La resistencia a la insulina se desarrolla en las primeras etapas de la enfermedad y es la consecuencia final de la claudicación de las células beta pancreáticas. En sujetos prediabéticos, la reducción de la acción insulínica a nivel de hígado, músculo y tejido adiposo conduce al incremento de la secreción de insulina para mantener la euglicemia. La combinación de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo contribuye a la aparición de una serie de anomalías metabólicas que, en su conjunto, constituyen el denominado síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

El desarrollo de resistencia a la insulina se relaciona estrechamente con el incremento de tejido adiposo, especialmente en el área esplácnica (intraabdominal). El riesgo de diabetes *mellitus* aumenta en relación con el grado y duración de la obesidad y con la distribución abdominal del tejido graso. Los datos del estudio NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)¹³ demostraron que dos tercios de los varones y mujeres con diabetes *mellitus* tipo 2 tenían un IMC superior a 27 kg/m². En este mismo estudio la prevalencia de diabetes se situó en el 2, 8 y 13%, respectivamente, en los pacientes con IMC de 24-29,9 kg/m², 30-34,9 kg/m² y \geq 35 kg/m². El aumento de la grasa abdominal, valorada por el diámetro de la cintura o por la relación entre los perímetros de cintura y cadera, también se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 a igual IMC.

La mayoría de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 presenta sobrepeso. La obesidad, encontrada en el 60-80% de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, es considerada el factor de riesgo fundamental para el desarrollo del trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Esta relación es tan estrecha que induce a pensar que la obesidad es un factor que participa causalmente en el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 en el grupo de individuos genéticamente predispuestos.¹⁴

Existen numerosos estudios experimentales y epidemiológicos que corroboran dicha asociación. Así, uno de los primeros publicados fue el de Joslin, en 1959, que encontró que el 80% de los pacientes que desarrollaban diabetes *mellitus* tipo 2 era o había sido obeso. Estudios prospectivos muestran numerosas evidencias de que la obesidad es un precursor de intolerancia hidrocarbonada y diabetes *mellitus* tipo 2 (estudios Framingham e *Israel Study*).

La evolución que se produce en los individuos obesos para desarrollar primero una intolerancia hidrocarbonada y luego una diabetes *mellitus* tipo 2 se debe a cambios metabólicos compensadores. Se acepta una cascada de acontecimientos que se inicia con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensador que ya hemos comentado. La falta de acción insulínica condiciona inicialmente el incremento de glucemia posprandial seguido en el tiempo de hiperglucemia basal. La secreción de insulina se va incrementando (hiperinsulinismo relativo), hasta que acaba claudicando la secreción de la célula beta de forma progresiva por la hiperglucemia crónica, dando lugar finalmente a diabetes *mellitus* e hipoinsulinemia.

El factor más importante en la evolución desde la obesidad a la diabetes parece ser el aumento sustancial de la oxidación lipídica y principalmente la duración de la obesidad.¹⁵ Como consecuencia de la oxidación permanente de lípidos se produce una resistencia crónica a la captación de glucosa, que inicialmente es compensada por los niveles circulantes de insulina.

La obesidad es un factor ambiental que puede inducir resistencia a la acción de la insulina, al igual que la disminución de la actividad física. En pacientes con susceptibilidad genética el IMC y el perímetro abdominal se relacionan con el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus*.¹⁶

La grasa visceral abdominal es más sensible a la lipólisis inducida por las catecolaminas y menos sensible al efecto antilipolítico de la insulina que el tejido graso a nivel glúteo o femoral. Como consecuencia de este aumento de la actividad lipolítica se produce un aporte excesivo de ácidos grasos libres al hígado, a través del sistema porta. Los ácidos grasos libres disminuyen la capacidad de la insulina para inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis, por lo que se produce un aumento de la liberación hepática de glucosa y un incremento de la glucemia. Estos ácidos grasos no esterificados también disminuyen la

utilización de glucosa en el músculo y dificultan la acción de la insulina a nivel hepático. Se produce una hiperinsulinemia periférica que provoca una disminución del número de receptores de insulina, agravando la resistencia a la insulina.

En las fases iniciales de este proceso, el páncreas puede responder manteniendo un estado de hiperinsulinemia compensadora. Con el tiempo, la elevación crónica de la glucemia y de los ácidos grasos libres puede alterar la función de la célula beta. Éste es el factor crítico que determina si un individuo puede mantener la normoglucemia, segregando suficiente insulina para contrarrestar la resistencia a la insulina, o presentar hiperglucemia.

En resumen, los pacientes obesos presentan aumento de la lipólisis de la grasa abdominal, con la consecuente liberación de ácidos grasos no esterificados que conducen a un incremento de la gluconeogénesis hepática y disminución de la utilización muscular de glucosa. El páncreas, inicialmente, mantiene un estado de hiperinsulinemia, que finalmente claudica en aquellos pacientes con susceptibilidad genética.

Tratamiento de la obesidad asociada a diabetes *mellitus*

El primer punto a considerar es la modificación del estilo de vida y la reducción de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Al igual que se han confirmado las conexiones entre la obesidad, la diabetes y el riesgo cardiovascular, se ha comprobado que una leve reducción del peso puede producir importantes ventajas para la salud. Tanto el *Diabetes Prevention Program* estadounidense como el *Diabetes Prevention Study* finlandés han demostrado una reducción significativa del riesgo de diabetes en personas con deterioro de la tolerancia a la glucosa que perdieron entre el 5% y el 7% del peso basal.¹⁷

Siguiendo esta idea, en nuestro grupo desarrollamos un programa para modificar el estilo de vida (intervención dietética y con modificación de conducta alimentaria) a pacientes con obesidad mórbida, con el objetivo de reducir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y comorbilidades asociadas. A estos pacientes se les realizó una valoración antropométrica y estudio del metabolismo hidrocarbonado mediante la administración de una sobre-

Tabla 2. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de resistencia a la insulina con la intervención dietética¹⁸

Varones	Inicio	Final	p	IC 95%
Glucemia basal (mg/dl)	103,8 (23)	81,8 (8,1)	0,04	0,44 a 46,5
Glucemia a los 120 min (mg/dl)	131,5 (56,8)	112,1 (32,2)	0,19	-12,4 a 57,2
Área bajo la curva de glucosa	19.032 (6.080)	13.085 (5.529)	0,009	1.948 a 9.317
Insulina basal (μU/ml)	11 (4,9)	8,2 (4,4)	0,02	1,6 a 14,2
Insulina a los 120 min (μU/ml)	54,2 (35,7)	52,5 (33,3)	0,51	-23,1 a 43,7
Área bajo la curva de insulina	8.870 (4.082)	5.837 (3.158)	0,02	1.808 a 5.667
Sensibilidad a la insulina (HOMA)	3,12 (2)	1,67 (1)	0,02	1,46 a 3,59
AGL basal (mmol/l)	0,78 (0,33)	0,63 (0,49)	0,55	-0,08 a 0,36
AGL a los 120 min (mmol/l)	0,25 (0,19)	0,17 (0,15)	0,21	-0,05 a 0,17
SHBG (nmol/l)	24,9 (12,4)	40 (17,6)	0,008	-30,1 a -13,3

Inicio y Final expresados como media (desviación estándar). p: nivel de significación. IC: intervalo de confianza al 95%.

AGL: ácidos grasos libres. SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

Tabla 3. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de resistencia a la insulina con la intervención dietética¹⁸

Mujeres	Inicio	Final	p	IC 95%
Glucemia basal (mg/dl)	104,7 (33,3)	84,8 (13)	0,001	9,5 a 32,8
Glucemia a los 120 min (mg/dl)	142,5 (51,4)	121,7 (42,2)	0,02	3,5 a 52,9
Área bajo la curva de glucosa	19.550 (6.128)	16.899 (3.705)	0,02	902 a 5.973
Insulina basal (μU/ml)	13,2 (6,8)	8,5 (6,3)	< 0,001	3,9 a 8,5
Insulina a los 120 min (μU/ml)	48,9 (42,8)	39,2 (23)	0,07	-2,4 a 42,6
Área bajo la curva de insulina	6.030 (5.194)	5.220 (2.275)	0,018	1.268 a 4.953
Sensibilidad a la insulina (HOMA)	3,35 (1,96)	1,88 (1,64)	0,001	0,67 a 2,24
AGL basal (mmol/l)	0,85 (0,45)	0,75 (0,2)	0,23	-0,02 a 0,5
AGL a los 120 min (mmol/l)	0,21 (0,15)	0,12 (0,1)	0,01	0,04 a 0,1
SHBG (nmol/l)	32,6 (23,9)	66,3 (49,1)	0,005	-54 a -19,4

Inicio y Final expresados como media (desviación estándar). p: nivel de significación. IC: intervalo de confianza al 95%.

AGL: ácidos grasos libres. SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

carga oral de glucosa y medición de la resistencia a la insulina, antes y después de una intervención dietética alternando dietas de muy bajo contenido calórico con dietas hipocalóricas convencionales.¹⁸

Al iniciar el estudio se han detectado alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (diabetes o intolerancia hidrocarbonada) en el 43% de los varones y en el 36% de las mujeres. Al finalizar la intervención, estas alteraciones sólo persistían en el 13% de los varones (ningún hombre diabético) y en el 25% de las mujeres (sólo una mujer diabética). Con la intervención dietética conseguimos una mejoría del control glucémico basal en ambos sexos (Tablas 2 y 3), así como de marcadores indirectos de resistencia a la insulina (insulinemia basal y globulina transportadora de hormonas

sexuales en ambos sexos y descenso de las cifras de ácidos grasos libres a los 120 minutos de la administración de glucosa en las mujeres). También encontramos en ambos sexos mejoría en las excursiones de glucemia posprandial (área bajo la curva de glucosa) y de insulinemia posprandial (área bajo la curva de insulina), y en la resistencia a la insulina medida por método HOMA. Esta mejoría ha sido encontrada tras intervención dietética por otros autores, que apuntan que son necesarios períodos de seguimiento superiores a seis semanas para que los efectos de la pérdida de peso sobre la sensibilidad a la insulina comiencen a manifestarse.¹⁹

En el tratamiento medicamentoso específico de la obesidad en pacientes diabéticos, existen datos de la utilización de orlistat (inhibidor específico de la lipasa

intestinal) y de sibutramina (inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina). Con orlistat en un estudio multicéntrico de un año de seguimiento²⁰ se consiguieron pérdidas de peso superiores a las conseguidas con la dieta y placebo (2-5 kg), además de descensos significativos de los valores de HbA1c (entre 0,29 y 0,46%); también se obtuvieron mejoras significativas en las cifras de LDL colesterol y de presión arterial. La sibutramina se ha utilizado en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 obesos con mal control metabólico; en estudios a 6 meses de seguimiento, se han conseguido importantes pérdidas de peso (9 kg) y un descenso del 2% en la HbA1c,²¹ con 12 meses de seguimiento la pérdida de peso obtenida fue de 7 kg frente a los 2 kg en el grupo placebo, obteniéndose mejoras del control metabólico sólo en el caso de que la cantidad de HbA1c inicial fuera superior al 8%.²² Su influencia sobre el aumento de presión arterial hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes con este tipo de tratamiento.

Finalmente, la utilización de la cirugía bariátrica en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad grave o mórbida tiene marcados y beneficiosos efectos sobre el control metabólico, factores de riesgo cardiovascular, progresión de la enfermedad y mortalidad, lo que hace al tratamiento quirúrgico de la obesidad en estos pacientes una herramienta especialmente útil cuando han fracasado los tratamientos médicos habituales.

En resumen, la modificación del estilo de vida en pacientes con obesidad es muy eficaz para reducir el desarrollo de la diabetes. En situaciones de obesidad grave o mórbida asociada a diabetes *mellitus* es necesario una utilización racional de todos los medios terapéuticos a nuestro alcance, para evitar la elevada morbilidad de estos pacientes. Debido al constante incremento de la población con obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2, es necesaria una intervención adecuada y permanente sobre el estilo de vida para la prevención de estas patologías, por lo que serán necesarios los esfuerzos de todo el sistema sanitario y de la propia sociedad para atacar este auténtico problema de salud pública.

Bibliografía

1. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) Obesity Task Force. AAACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998; 4: 297-330.
2. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (supl): 1044S-50S.
3. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998: 1-276.
4. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, *et al.* Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-10.
5. Stevens J, Cai J, Pamur ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
6. Herrera-Pombo JL. Obesidad y diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1998; 14: 135-45.
7. Depres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
8. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-8.
9. Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD, Zimmet P, Bean JA, De Courten M, *et al.* Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabet Care* 1999; 22: 1092-6.
10. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
11. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-30.
12. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, *et al.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
13. National Task Force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
14. Golay A, Felber JF. E from obesity to diabetes. *Diabetes and Metabolism* 1994; 20: 3-14.
15. Felber JP, Golay A, Temler J, Dzo RA, Ferranini E. The metabolic consequences of long-term obesity. *Int J Obes* 1989; 12: 377-89.
16. Jung RT. Obesity as a disease. *British Medical Bulletin* 1997; 53: 307-21.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
18. Solá E, Morillas C, Royo R, García S, Núñez A, Hernández A. Estudio del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con obesidad mórbida: influencia de la pérdida de peso. *Rev Clin Esp* 2005 (en prensa).
19. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Weight loss with very low-calorie diet and cardiovascular risk factors in moderately obese women: one-year follow-up study including ambulatory blood pressure monitoring. *Inter J Obesity* 1998; 22: 661-6.
20. Kelley DE, Jneidi M. Orlistat in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Opin Pharmacother* 2002; 3: 599-605.
21. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effect of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1957-60.
22. Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes* 2004; 28: 600-5.

Obesidad y lípidos

Francisco Javier Tébar Massó¹, María Dolores García Prieto²

¹Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

²Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia.

Correspondencia: Dr. F.J. Tébar Massó. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, 30120–Murcia.

E-mail: fjtebar@terra.es

Resumen

La obesidad abdominal constituye una de las principales causas de dislipemia secundaria, siendo la alteración fundamental una elevación de las cifras de triglicéridos, una disminución de las de HDL y la aparición de partículas aterogénicas de LDL pequeñas y densas. A su vez, la hipertrigliceridemia se asocia con una mayor concentración de VLDL que, a diferencia de las VLDL de la persona no dislipémica, son más grandes y con mayor carga de triglicéridos, lo que influye en que la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática no consigan una hidrólisis total de los triglicéridos, dando lugar a unas LDL que anormalmente tienen triglicéridos en su composición, tras cuya pérdida pasarán a ser pequeñas y densas y por tanto aterogénicas. También las HDL se cargan de triglicéridos de forma anormal y disminuye su papel antiaterogénico. En cualquier caso, la dislipemia de la obesidad abdominal debe considerarse como aterogénica y tenerse en cuenta en la valoración clínica del paciente obeso.

Summary

Abdominal obesity is one of the most important causes of secondary dyslipidaemia. An increase on plasma triglycerides, a decrease on HDL-cholesterol and an increase of the proportion of small and dense LDL are the most common manifestations. In turn, hypertriglyceridemia is associated with large particles of VLDL that contain a higher load of triglycerides. In this situation, both lipoprotein lipase and hepatic lipase are not able to hydrolyze the triglycerides completely; this produces particles of LDL with an abnormal presence of triglycerides. Small and dense LDL particles are produced after removing the triglycerides. Hypertriglyceridemia is also associated with particles of HDL that contain a higher load of triglycerides. In summary, obesity dyslipidemia is atherogenic and should be evaluated in all overweight and obese patients.

Introducción

La obesidad constituye una de las principales causas de dislipemia secundaria, cuyo cuadro ya se empezó a conocer en la segunda mitad del siglo XX. No obstante, hemos de tener en cuenta que el obeso también puede ser portador de una dislipemia primaria y en este sentido es importante el dife-

renciarlas de cara al tratamiento, evolución y pronóstico.

La alteración del metabolismo lipídico en la obesidad se describió, inicialmente, como una elevación de las cifras de triglicéridos en una gran parte de obesos. Una posible explicación relacionaba esta alteración con un aumento del consumo de grasas y/o hidratos de carbono. Sin embargo, en con-

diciones normales el aclaramiento de triglicéridos de origen alimentario se realiza en pocas horas gracias a los mecanismos deslipidantes, en especial a la lipoproteína lipasa (LPL). Similares razonamientos podemos hacer con los hidratos de carbono. Por otra parte, se ha podido demostrar que las dietas especialmente ricas en grasas saturadas incrementan la resistencia a la acción de la insulina,¹ al igual que dietas ricas en grasas monoinsaturadas y de bajo contenido hidrocarbonado mejoran la sensibilidad a la insulina. Como veremos posteriormente, la resistencia a la acción de la insulina juega un importante papel en la dislipemia del obeso.

También en las décadas de los 70 y 80 se vio cómo además de hipertrigliceridemia algunos obesos presentaban una disminución de las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y cómo simplemente con la pérdida de peso se obtenía una importante corrección de ambas alteraciones lipídicas.²

Por la misma época se empezaron a describir alteraciones similares del perfil lipoproteico en la diabetes tipo 2 y, viendo la frecuente asociación de obesidad y diabetes tipo 2, se pensó en un nexo de unión entre obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemia y de todas ellas con el riesgo cardiovascular. No obstante, y fundamentalmente desde las descripciones de Vague, se sabe que el depósito de grasa intraabdominal es el verdaderamente relacionado con el aumento de riesgo cardiovascular.

A partir del progresivo conocimiento de los estados de resistencia a la insulina y especialmente del síndrome metabólico y de sus implicaciones en el riesgo cardiovascular, se establecieron definitivamente las relaciones entre obesidad, dislipemia y riesgo cardiovascular. Más recientemente, se ha descrito que incluso en sujetos con normopeso, el exceso de adiposidad corporal, especialmente si la grasa se deposita en el abdomen, induce dislipemia; así lo muestran los trabajos de Ito y cols.³

Algunos autores han descrito asociaciones entre la cantidad de grasa subcutánea abdominal y la menor sensibilidad a la insulina. En este sentido es necesario saber que la grasa abdominal puede ser dividida en dos compartimentos anatómica e histológicamente diferentes. Recientes trabajos han demostrado, estudiando estas áreas con tomografía computerizada así como el perfil lipoproteico, que el área de tejido adiposo visceral es mejor predic-

tor del perfil lipídico y lipoproteico que cualquiera de las áreas de tejido subcutáneo.⁴

La resistencia a la acción de la insulina es un proceso todavía no totalmente esclarecido. Su asociación a alteraciones lipogénicas y lipolíticas en el tejido adiposo ha sido motivo de un gran número de publicaciones, a las que se unen ahora estas mismas alteraciones, pero centradas en el tejido muscular. Se conoce además que en función no sólo del fenotipo sino también del genotipo la expresión de las complicaciones ligadas al metabolismo lipídico puede variar. Todo esto implica un auge de los estudios genéticos en la población obesa.⁵

En este entorno de dislipemia y obesidad, es importante recordar la capacidad secretora del tejido adiposo blanco.⁶ Así, la leptina, principalmente relacionada con la regulación del apetito, con la reproducción y con la densidad ósea, también se relaciona con el metabolismo lipídico a través de su acción inhibitoria de la deposición de grasa tanto en el músculo como en el tejido adiposo, lo que da lugar a una disminución de la resistencia a la acción de la insulina y a una disminución de los fenómenos de lipotoxicidad en la célula beta pancreática.⁷ La resistina ha sido también implicada en los fenómenos de resistencia a la acción de la insulina, hipótesis que se encuentra ampliamente discutida en la actualidad y sobre todo en humanos, en los que se descarta su implicación en estos fenómenos.⁸ Mayor interés tiene la adiponectina, principal molécula secretada por el tejido adiposo, cuya principal característica es la de mejorar la sensibilidad a la insulina independientemente de la cantidad de grasa corporal y de la que se ha encontrado una correlación negativa con la enfermedad cardiovascular ateromatosa.⁹ Por el contrario, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), cuya principal fuente podría ser el tejido adiposo, se relaciona positivamente con la resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aumento de proteína C reactiva y de interleuquina-6 (IL-6), por lo que se considera un factor de riesgo cardiovascular importante. A su vez, la IL-6, que también se asocia a resistencia a la acción de la insulina, ha demostrado acción lipolítica al aumentar las concentraciones plasmáticas de glicerol y de ácidos grasos libres cuando se inyecta por vía intravenosa. Otra proteína producida por el adipocito es el PPAR- γ regulado por la proteína relacionada con angiopoyetina (PGAR), que pese a ser todavía mal

conocido, se sabe que interviene en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado y que su inyección intra-peritoneal induce hiperlipemia. Por último, la mayor actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1 en el tejido adiposo intraabdominal es también responsable del aumento de producción de cortisol por el adipocito, así como del aumento del depósito de grasa, de la existencia de resistencia a la acción de la insulina y de la aparición de dislipemia.

La dislipemia en la obesidad

La dislipemia en el obeso está representada principalmente por hipertrigliceridemia y por la disminución de la concentración de HDL. Sin embargo, un análisis lipoproteico más preciso en el obeso demostrará la existencia de una mayor concentración de VLDL y de un aumento de su tamaño respecto a las del individuo normopeso, así como la aparición de unas LDL pequeñas y densas que globalmente expresan un aumento de Apo B y que son más aterogénicas que en condiciones de normalidad. Es decir, el obeso tiene un perfil lipídico aterogénico, lo que unido a los otros factores también inductores de riesgo cardiovascular que aparecen en la obesidad, como la diabetes, la hipertensión arterial, etc., hace que el perfil de riesgo cardiovascular del obeso sea muy alto. Sin embargo, estas alteraciones no aparecen en cualquier morfotipo de obesidad, sino que están ligadas especialmente a la obesidad central, y muy especialmente a la intraabdominal, aquella que se corresponde con la existencia de síndrome metabólico, cuyas características se exponen en la Tabla 1.

Como hemos hecho ya referencia, estas alteraciones dependen fundamentalmente, aunque no

exclusivamente, del depósito de grasa intraabdominal, depósito que depende de múltiples factores de base genética y medioambiental, entre los que se encuentran el balance calórico positivo, la acción de enzimas como las lipasas, de hormonas como la insulina y las catecolaminas o incluso de la acción del sistema nervioso autónomo.

La lipoproteína lipasa es la enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en los quilomicra y VLDL. Los ácidos grasos liberados por la acción de la LPL pueden reesterificarse y almacenarse en el tejido adiposo como triglicéridos, oxidarse y ser utilizados como fuente de energía por el músculo, alcanzar el tejido adiposo marrón e intervenir en la regulación de la termogénesis o pueden ser reutilizados en la síntesis de triglicéridos y nuevas VLDL en el hígado. En determinadas circunstancias, cuando estos ácidos grasos libres llegan al hígado y al músculo, serán determinantes en la aparición de resistencia a la insulina. Tal es el protagonismo de la LPL en el metabolismo lipídico que en la actualidad se describe una acción proaterogénica de la LPL expresada por el macrófago y una acción antiaterogénica de la LPL expresada en el tejido adiposo y músculo.¹¹

Otra lipasa es la conocida como lipasa sensible a las hormonas; es la encargada de movilizar la grasa almacenada, acción que es estimulada fundamentalmente por las catecolaminas e inhibida por la insulina. La inhibición ejercida por la insulina no es igual para el tejido adiposo subcutáneo que para el visceral, siendo la respuesta antilipolítica mayor en aquel que en éste. Por otra parte, los adipocitos viscerales presentan una respuesta lipolítica aumentada a la acción de las catecolaminas que se ha relacionado con una mayor sensibilidad antilipolítica por los receptores $\beta 1$ y $\beta 3$ así como una menor sensibilidad antilipolítica por los receptores $\alpha 2$.¹²

Una tercera lipasa, la lipasa hepática (LH), también tiene interés en la obesidad. La LH realiza su acción hidrolizando los triglicéridos de las lipoproteínas residuales tanto de las VLDL (lipoproteínas de densidad intermedia o IDL) como de los quilomicrones. La LH se correlaciona positivamente con la obesidad visceral, situación en la que vamos a encontrar un aumento de LDL y HDL cargadas de triglicéridos. Además, la LH también hidroliza los triglicéridos de estas lipoproteínas, dando lugar a la aparición de LDL pequeñas y densas y a una

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico (ATP III)

Obesidad abdominal. Evaluable por:
Hombres ≥ 102 cm de perímetro de cintura
Mujeres ≥ 88 cm de perímetro de cintura
Glucemia en ayunas: ≥ 110 y $<$ de 126 mg/dl
Presión arterial: $\geq 130/80$ mmHg
Concentración plasmática de triglicéridos: ≥ 150 mg/dl
Concentración plasmática de HDL-colesterol:
Hombres: < 40 mg/dl
Mujeres: < 50 mg/dl

disminución de las HDL₂, lo que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.¹³

En esta evolución fisiopatológica del tejido adiposo y la resistencia a la acción de la insulina hacia la dislipemia también interviene el cortisol. En las células, una enzima clave para la utilización del cortisol es la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, de la que se conocen 2 subtipos: el 1 y el 2. El tipo 1 transforma la cortisona en cortisol y el tipo 2 el cortisol en cortisona. La actividad de la 11 β -HSD tipo 1 en el tejido adiposo visceral es mayor que en el subcutáneo; así, conforme aumenta la grasa visceral, la producción de cortisol es mayor y esto hace que, a su vez, aumente el depósito de grasa en el área visceral, que también se incrementa la resistencia a la acción de la insulina y al mismo tiempo que aumente la actividad lipolítica al potenciarse la acción de las catecolaminas vía receptor β ,¹⁴ lo que induce una mayor concentración de ácidos grasos libres circulantes.

Así pues, el punto de partida de la dislipemia estaría desencadenado por la aumentada lipólisis en el tejido adiposo visceral y, por tanto, por un incremento en la producción de ácidos grasos libres por este tejido. En los estados de resistencia a la acción de la insulina, los ácidos grasos libres del tejido adiposo visceral son conducidos a través de la porta hacia el hígado, lugar al que también llegan los ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo subcutáneo que, aunque producidos en menor cuantía, no debemos olvidar su existencia. Ya en el hígado los ácidos grasos libres son utilizados en su mayor parte en la resíntesis de triglicéridos, a la vez que actúan como estímulo para la formación de Apo B 100 y, por tanto, para la formación de VLDL bajo la acción de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos. Las VLDL así formadas, además de por presentar una concentración plasmática mayor de lo normal, se caracterizan por ser más grandes por su mayor contenido en triglicéridos. En condiciones normales las VLDL plasmáticas van desprendiéndose de los triglicéridos por la acción de la LPL y cargándose de colesterol procedente de las HDL y las LDL mediante la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC). En la obesidad visceral aumenta la actividad de la PTEC, lo que se traduce por un lado en una disminución de la concentración de HDL y, por otro, en que las VLDL con su gran carga de tri-

glicéridos transfieren una mayor cantidad de estos tanto a las LDL como a las HDL. Sobre estas lipoproteínas tendrán que actuar tanto la LPL como la LH para proceder a la hidrólisis de los triglicéridos y dejar lipoproteínas que contienen exclusivamente colesterol. Sin embargo, esto no siempre ocurre, produciéndose modificaciones estructurales y metabólicas tanto de las LDL como de las HDL. Dicho de otra forma, las VLDL ya con menos carga de triglicéridos y con la adquisición de ésteres de colesterol, es decir, en forma de VLDL residuales o IDL vuelven al hígado para, por un lado, ser captadas por el receptor hepático de LDL (Apo B100/E) y, por otro, y bajo la acción de la LH perder su carga de triglicéridos y transformarse en LDL, operación en la que se pierden todas las apoproteínas menos la Apo B 100, cuya carga permanece intacta. De esta forma y en condiciones normales tendremos unas LDL morfológica y funcionalmente normales. Sin embargo, cuando al hígado llegan las IDL excesivamente cargadas de triglicéridos, la deslipidación por la LH puede ser incompleta, dando lugar a unas LDL estructuralmente anormales por su contenido en triglicéridos. Estas LDL cuyos triglicéridos terminan siendo hidrolizados por la LPL y la LH, se transforman en unas lipoproteínas pequeñas y densas que hoy en día sabemos que son más aterógenas. Constituyen el también llamado fenotipo B, en personas con cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl y de Apo B 100 por encima de 120 mg/dl, que representa una situación de riesgo cardiovascular elevado. En la obesidad visceral se dan con frecuencia estas dos condiciones.¹⁵

También se ha visto que la composición en grasas de la dieta influye en la composición y probablemente en la aterogenicidad de las LDL, pero los resultados de diferentes estudios no son concluyentes. Existen controversias en relación con la ingesta de ácidos grasos poli y monoinsaturados, aunque se acepta en general que hay que limitar el consumo de saturados y de ácidos grasos *trans*.¹⁶ Recientes trabajos han demostrado que dietas ricas en ácidos grasos n-3 reducen el riesgo cardiovascular al estabilizar la placa de ateroma, reducir la inflamación y la adhesión endotelial de monocitos, además de reducir los valores circulantes de triglicéridos y VLDL.

Además de las alteraciones ya descritas, la otra condición que caracteriza a la obesidad abdominal es el descenso de las cifras de HDL. En esta altera-

ción de las HDL quizás lo más importante sea que como consecuencia del intercambio de triglicéridos y colesterol por acción de la PTEC aumentan las cifras de HDL₂ a expensas de una disminución de las de HDL₃ clásicamente asociadas a la protección cardiovascular. También disminuye, pues, el cociente HDL₂/HDL₃. Mientras hace años la disminución de las HDL se consideraba cuando su concentración plasmática era menor de 35 mg/dl, hoy en día los valores de HDL se consideran bajos cuando están por debajo de 40 en hombres y de 50 en mujeres.

Este especial perfil lipoproteico de la obesidad visceral, compartido con otras situaciones de resistencia a la insulina, se expresa también de forma precoz en niños con obesidad abdominal y así lo demuestran diferentes estudios,¹⁷ lo que nos indica la necesidad imperiosa de prevenir la obesidad desde la infancia, ya que la arteriosclerosis no espera a la edad adulta para iniciarse.¹⁸

Evaluación de la dislipemia en el obeso

La evaluación básica debe comprender la determinación de las cifras de colesterol, triglicéridos y HDL. De poder, sería útil conocer la concentración plasmática de Apo B. Otras determinaciones, como fenotipos de apoproteínas, actividad de la LPL, lipoproteína (a), etc., se apartan de la valoración clínica elemental para entrar en el terreno de la investigación de determinados aspectos. De forma orientativa y con concentraciones de triglicéridos mayores de 300 mg/dl, podemos utilizar la conocida fórmula de Friedewald para calcular las cifras de LDL.¹⁹

Se deben respetar las medidas generales de una valoración lipídica, es decir el conocimiento de enfermedades concomitantes, tratamientos asociados, estado o no de gestación y tiempo de ayuno previo a la extracción de sangre. También es de utilidad el conocimiento de la cantidad y tipo de los alimentos habitualmente ingeridos.

Actitud ante la dislipemia en el obeso

A. Pérdida de peso

Es la primera maniobra terapéutica para disminuir tanto el grado de obesidad como su dislipemia.

A la pérdida de peso llegamos por dos vías convergentes, la dieta y el ejercicio físico, ambas ampliamente estudiadas y referenciadas.

El tipo de dieta en cuanto a su contenido calórico y su composición en nutrientes han sido muy estudiados en los últimos años. Las dietas con bajo contenido en grasas pero alto en hidratos de carbono avaladas en muchos trabajos pueden ser cuestionadas cuando los individuos que han de perder peso son hipertrigliceridémicos; además, no se ha establecido que ayuden a perder más peso que las dietas hipocalóricas equilibradas. El exceso de hidratos de carbono podría inducir hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia en individuos susceptibles.²⁰

Algunos trabajos apoyan el uso de dietas con bajo o muy bajo contenido en hidratos de carbono, estas últimas con menos de 60 g de hidratos de carbono al día, por su mejoría en el perfil lipídico. Sin embargo, otros no obtienen estos datos y preconizan que la mejoría del perfil lipídico depende del grado de restricción calórica y de la pérdida de peso.²¹

Sin embargo, en el trabajo de Isaacson y cols. (2004), en sus datos preliminares donde se evaluaron dietas con bajo contenido en hidratos de carbono y dietas con bajo contenido en grasas, se vio que las concentraciones de lípidos y de glucosa estaban disminuidos con ambas dietas, mostrando una tendencia a una mayor disminución de triglicéridos y de insulina en las dietas con bajo contenido en hidratos de carbono.^{21,22}

También existen estudios que preconizan el uso de dietas hiperproteicas pobres en hidratos de carbono, pero, aunque la disminución de los valores de triglicéridos y de la resistencia a la insulina a corto plazo pueda ser favorable, no parece que existan muchas diferencias con dietas más ricas en hidratos de carbono.

En un reciente estudio²³ se realizó un análisis multifactorial de diferentes problemas relacionados con la obesidad que englobaban aspectos endocrinos, metabólicos nutricionales y antropométricos. Todos los factores fueron secundarios en importancia cuando se introdujeron las características de la dieta, puesto que más del 40% de la variabilidad se relacionó con los hábitos dietarios, especialmente con el alto consumo de grasa seguido del consumo de calorías y del consumo de grasa saturada, lo que se traduce en que dentro del origen multifactorial

de la obesidad el principal determinante es el ingreso de energía, especialmente el consumo de grasa, lo que iría en contra de los trabajos que defienden el alto consumo de grasa y bajo de hidratos de carbono.

El otro condicionante de la pérdida de peso, y posiblemente el más importante, es el ejercicio físico mantenido en el tiempo, ya que además de la pérdida de peso supone una mejora de las alteraciones lipídicas o de la hipertensión arterial asociadas a la obesidad.

B. Tratamiento farmacológico de la dislipemia en el obeso

Si con las medidas dietéticas no se consigue normalizar la dislipemia del obeso, hay que recurrir al uso de fármacos que mejorando o normalizando la alteración lipídica disminuyan el riesgo cardiovascular.

Un primer objetivo farmacológico sería disminuir la resistencia a la insulina y para ello las dos familias de fármacos utilizadas en la actualidad son las biguanidas, representadas por la metformina, y las tiazolidinedionas, representadas por la rosiglitazona y pioglitazona.

De los fármacos antiobesidad, el orlistat ha demostrado en ensayos de larga duración una mejoría en el perfil metabólico del obeso, al reducir la hipertensión arterial, la glucemia, la insulinemia y los valores de colesterol total y en LDL; por su parte, la sibutramina ha demostrado en diferentes estudios y en relación con una pérdida de peso mayor del 5% similar mejoría en el perfil metabólico del obeso.

Pero, sin duda, la elección principal en la terapia hipolipemiente del obeso se centra en la utilización de fibratos, estatinas o ambos. En comparación con la estatinas, los fibratos producen una menor disminución de las cifras de LDL, pero su acción sobre las HDL y los triglicéridos es mucho más acentuada. Respecto a las estatinas, no hay evidencias que demuestren un efecto preferencial en aquellos sujetos con obesidad visceral o resistencia a la insulina.²⁴

Bibliografía

- Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003; **14**: 15-9.
- Carmena R, Ascaso J, Tébar J, Soriano J. Changes in plasma high density lipoproteins after body weight reduction in obese woman. *Int J Obes* 1984; **8**: 135-40.
- Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Sakai Y, Maruyama T, Kaki Y, *et al.* Excess accumulation of body fat is related to dyslipidemia in normal-weight subjects. *Int J Obes* 2004; **28**: 242-7.
- Deschênes D, Couture P, Dupont P, Tchernof A. Subdivision of the subcutaneous adipose tissue compartment and lipid-lipoprotein levels in women. *Obes Res* 2003; **11**: 469-76.
- O'Rahilly S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. *Eur J Endocrinol* 2002; **147**: 435-41.
- Gimeno RE, Klaman L. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005; **5**: 1-7.
- Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; **14**: 137-45.
- Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; **255**: 439-47.
- Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Braccaccio G, *et al.* Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; **29**: 251-5.
- Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome- interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2005; **5**: 135-42.
- Mead JR, Irving SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002; **80**: 753-69.
- Holm C, Osterlund T, Laurell H, Contreras JA. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Annu Rev Nutr* 2000; **20**: 365-93.
- Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; **90** (supl): 19G-26G.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997; **349**: 1210.
- Tiengo A, Avogaro A. Cardiovascular disease. En: Björntorp P. *International textbook of obesity*. Wiley & Sons. Chichester (UK) 2001: 365-77.
- Gardner C, Kraener H. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1917-27.
- Bacha F, Saas R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth. Relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function. *Diabetes Care* 2004; **27**: 547-52.
- Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; **167**: 275-86.
- Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DJ. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-52.
- Noakes M, Clifton P. Weight loss, diet composition and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2004; **15**: 31-5.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz, Olkin I, Gardner CD, *et al.* Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003; **289**: 1837-50.
- Isaacson CJ, Johnson S, Tomuta V, Cowell B, Stein DT. A randomised trial comparing low-fat and low-carbohydrate diets matched for energy and protein. *Obes Res* 2004; **12** (Supl 2): 130S-40S.
- Garaulet M, Pérez-Llamas F, Canteras M, Tébar FJ, Zamora S. Endocrine, metabolic and nutritional factors in obesity and their relative significance as studied by factor analysis. *Int J Obes* 2000; **24**: 1-9.
- Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: Should statins or fibrates be first line lipid therapy? *Curr Opin Lipidol* 2003; **14**: 575-83.

Síndrome metabólico e hipertensión arterial

M. López de la Torre

Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Correspondencia: Dr. M. López de la Torre. Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas, s/n. 18014-Granada.

Resumen

Se considera la hipertensión arterial (HTA) el principal factor de riesgo cardiovascular y la obesidad el componente del síndrome metabólico que mantiene mayor relación con la HTA. En su etiopatogenia se implican factores genéticos, la hiperactividad del sistema nervioso central, la disfunción endotelial y problemas hormonales, así como influencias ambientales (la dieta, el sedentarismo). Una adecuada valoración de la tensión arterial necesita una correcta técnica de detección de tensión arterial, investigar las causas secundarias cuando existen, estratificar el riesgo cardiovascular y detectar la lesión orgánica derivada de la HTA. Para ello disponemos de la historia y exploración clínicas, la práctica de determinadas pruebas complementarias y en el momento adecuado una actuación de otros especialistas. Para tratar la HTA esencial se han de considerar las peculiaridades del paciente obeso con objetivos inferiores a 140/90 mm de Hg y, en caso de diabetes *mellitus* o insuficiencia renal, inferiores a 130/80 mm de Hg. Para ello se instauran modificaciones adecuadas del estilo de vida y cuando sea necesario medicaciones antihipertensivas adaptadas a cada caso. Como norma general interesa en monoterapia bloquear inicialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sobre todo en diabéticos. Cuando no es suficientemente eficaz podemos asociar un diurético y, como tercera alternativa, un antagonista de los canales del calcio. Los antagonistas adrenérgicos α_1 pueden ser usados en asociación en varones con hipertrofia prostática.

Summary

Arterial hypertension (HTA) is considered the main factor of cardiovascular risk, and obesity is considered the component of the metabolic syndrome with the best relation with HTA. Etiopathogeny includes genetic factors, hyperactivity of the central nervous system, endotelial dysfunction and hormonal problems, as well as environmental influences. The suitable valuation of HTA includes to use a good technique of detection of arterial pressure, to investigate of the secondary causes, to stratify the cardiovascular risk and to detect the organic injury derived from the HTA. Clinical history and exploration, some complementary tests and a performance of other specialists should be used when necessary. The treatment of the essential HTA must consider the peculiarities of the obese patient, with objectives of arterial pressure < 140/90, and < 130/80 mmHg in case of diabetes mellitus or renal insufficiency. In order to obtain it suitable modifications of the style of life and adapted antihypertensive medications to each case are necessary. As general norm in monotherapy we block initially the aldosteron-angiotensin-renin system, mainly in diabetics. If it is not sufficiently effective we associate a diuretic. The third alternative is an antagonist of the channels of calcium. The adrenergic antagonists α_1 can be associated in men with prostate hypertrophy.

La hipertensión arterial (HTA) se considera el principal factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular.¹ Al asociarse la obesidad en el síndrome metabólico, aumenta aún más el riesgo cardiovascular, la posibilidad de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, los problemas de cronicidad y dificultad de tratamiento, la pluripatología y plurifarmacia, la disminución de calidad de vida, etc. El paciente hipertenso con síndrome metabólico seguido durante 10 años padece casi el doble de eventos vasculares coronarios y cerebrovasculares que el hipertenso sin síndrome metabólico.²

Aproximadamente una tercera parte de los hipertensos cumple los criterios del síndrome metabólico² y más de la mitad tiene resistencia a la insulina.³ La HTA afecta a más de dos terceras partes de los diabéticos si no padecen microalbuminuria y puede llegar al 90% si hay microalbuminuria.⁴

Fisiopatología

Aunque se ha encontrado relación entre resistencia insulínica y HTA incluso en pacientes no obesos, la obesidad es el componente del síndrome metabólico que mantiene mayor relación con la HTA. El aumento de peso eleva el riesgo de HTA (incremento de 4,5 mm de Hg de presión arterial sistólica por cada 5 kg de peso⁵). Cuando los pacientes obesos pierden peso y mantienen el peso perdido, consiguen una disminución sostenida de la tensión arterial sistólica y diastólica. Si la pérdida de peso no se mantiene, tampoco lo hace la presión arterial.⁶ Como peculiaridades del obeso hipertenso hay que destacar:

1. Mayor expansión del volumen y gasto cardíaco, asociado a hipertrofia ventricular izquierda. La hipertrofia ventricular en el obeso es excéntrica. En el hipertenso no obeso la hipertrofia es concéntrica. En el obeso hipertenso es mixta.
2. Mayor resistencia vascular periférica.
3. Tanto la HTA como las alteraciones lipídicas y del

metabolismo hidrocarbonado son más frecuentes en la obesidad central. Como la obesidad tiene su origen en complejos mecanismos innatos y adquiridos que pueden colaborar también en el desarrollo de resistencia insulínica y de HTA, es muy difícil llegar a deslindar en cada caso la importancia de los factores que condujeron a la obesidad, a la resistencia insulínica y a la HTA. Se han postulado además mecanismos por los que la obesidad y la resistencia insulínica pueden acabar produciendo HTA, y también mecanismos por los que la HTA puede empeorar la resistencia insulínica (Fig. 1).

Por tanto, en el desarrollo de la HTA del síndrome metabólico se encuentran implicados, entre otros factores genéticos, una hiperactividad del sistema nervioso central, la disfunción endotelial y problemas hormonales (alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción hormonal adiposa, etc.), así como influencias ambientales (la dieta, el sedentarismo).

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de mejorar la presión arterial, puede reducir la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes especialmente expuestos a ella, como los que sufren síndrome metabólico. Este efecto puede explicarse por una mejor llegada de glucosa al músculo esquelético y por otros mecanismos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Recientemente también se considera al páncreas como órgano diana de los efectos negativos de la angiotensina II, y de esta forma bloquear su acción protegería a las células β -pancreáticas. Otros beneficios de este blo-

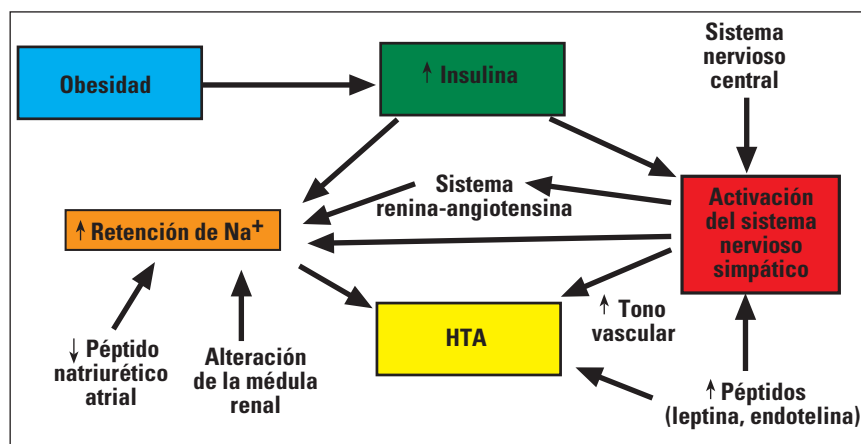


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la HTA en el síndrome metabólico.

queo en ciertas circunstancias actuarían mediados por la adipogénesis o los PPAR- γ .⁷

Diagnóstico y evaluación del paciente con HTA y síndrome metabólico

La guía de las sociedades europeas de HTA y de cardiología (ESH/ESC)⁸ se encuentra más cercana al planteamiento del síndrome metabólico que el *Joint National Committee* (JNC-7),⁹ porque considera la estratificación del riesgo cardiovascular y la lesión orgánica derivada de la HTA para elaborar un protocolo individualizado de actuación. La HTA es clasificada en función de la presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 1), y el riesgo del paciente en función de la asociación de factores de riesgo cardiovascular, presencia de lesión en órgano diana y patología asociada (Tabla 2). Una presión arterial considerada normal o normal-elevada puede ser tan problemática para un paciente con síndrome metabólico (cuando sufre al menos 3 factores de riesgo) como una HTA grado 2 sin factores de riesgo.

1. Diagnóstico de HTA

Es imprescindible colocar correctamente un manguito de tamaño adecuado (importante en los obesos) en el brazo a la altura del corazón, en un ambiente tranquilo, usando un esfigmomanómetro

Tabla 1. Definición y clasificación de la HTA (ESH/ESC)

Categoría	PA sistólica		PA diastólica
Óptima	< 120	ó	< 80
Normal	120-129	ó	80-84
Normal alta	130-139	ó	85-89
Hipertensión			
Grado 1 (ligera)	140-159	ó	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	ó	100-109
Grado 3 (severa)	> 180	ó	> 110
Sistólica aislada	> 140	y	< 90

Tabla 2. Riesgo asociado a HTA (ESH/ESC)

Factores de riesgo/enfermedades	PA normal	PA normal-elevada	PA grado 1	PA grado 2	PA grado 3
No FR	Riesgo normal	Riesgo normal	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy elevado
> 2 FR o LOD o DM	Riesgo moderado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo muy elevado
Patologías asociadas	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

PA: presión arterial. FR: factores de riesgo. LOD: lesión en órgano diana. DM: diabetes *mellitus*.

correctamente calibrado, repitiendo la medida, etc. La determinación de la presión arterial de la consulta puede ser completada en ocasiones por un estudio de presión arterial ambulatoria, por ejemplo, cuando se sospecha de HTA de bata blanca (por encontrar la presión arterial elevada en consulta sin alteración en órganos diana), o bien cuando se sospecha de presión arterial ambulatoria elevada no registrada (por encontrar lesiones en órgano diana a pesar de no tener una presión arterial elevada en la consulta). Pueden también merecer un estudio ambulatorio pacientes con gran variabilidad tensional o cuando se pretende valorar la eficacia de ciertos tratamientos.

2. Estudio de las causas secundarias de HTA

Entre el 6% y el 8% de las HTA son secundarias, precisando una orientación diferente de la esencial. Muchos hipertensos con síndrome metabólico simulan un hipercortisolismo por su obesidad central, diabetes *mellitus* tipo 2 y dislipemia, que puede descartarse mediante la determinación del cortisol libre urinario.

Otras causas de HTA endocrina son el feocromocitoma (HTA fluctuante, generalmente con crisis hipertensivas acompañadas de sudoración, palidez y taquicardia, niveles de metanefrinas urinarias elevada), el hiperaldosteronismo (HTA asociada a hipokalemia en muestra extraída bajo dieta libre en sodio), el hipotiroidismo (elevación de la TSH) y el hiperparatiroidismo (hipercalcemia).

Merece también estudio endocrinológico cualquier masa suprarrenal encontrada en un paciente hipertenso.

Las nefropatías parenquimatosas son también causa de HTA secundaria, y no podemos olvidar los fármacos (anticonceptivos orales, anorexígenos, algunos antidepresivos, etc.) y las drogas (cocaína, anfetaminas, etc.).

3. Valoración del riesgo del paciente

Para orientar correctamente el tratamiento del paciente hipertenso, es necesario:

- La detección de factores de riesgo cardiovascular. La ESH/ESC incluye: HTA, edad (varón con más de 55 años o mujer con más de 65 años), tabaquismo, dislipemia (colesterolemia mayor de 250 mg/dl, LDLc mayor de 155 mg/dl o HDLc menor de 40 mg/dl en varones y de 48 mg/dl en mujeres), historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65 años), obesidad abdominal (diámetro de cintura mayor de 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres) y niveles de proteína C reactiva superiores a 1 mg/dl. Para una adecuada determinación de los niveles moderadamente elevados de proteína C reactiva, indicadores de inflamación crónica, son necesarias técnicas de determinación de alta sensibilidad, que habrán de estar disponibles en breve para la mayoría de los clínicos.

A poco que analicemos la Tabla 2, descubriremos que la mayoría de los casos con HTA y síndrome metabólico alcanza un nivel de riesgo añadido elevado o muy elevado, a pesar de niveles de presión arterial normal o normal-elevada.

- La evaluación de lesiones de órganos diana de la HTA. Las lesiones a considerar son la hipertrofia ventricular izquierda, el engrosamiento de la pared arterial por ecografía o la presencia de una placa arteriosclerótica, un aumento de creatinemia (al menos entre 1,3 y 1,5 mg/dl en varones y entre 1,2 y 1,4 mg/dl en mujeres), y la microalbuminuria (de 30 a 300 mg/día; relación albúmina-creatinina de al menos 22 en varones y 31 en mujeres).
- La evaluación de la presencia de patologías asociadas a la HTA, tales como la enfermedad vascular (isquémica, hemorrágica, coronaria o periférica), enfermedad renal (diabética o no, con insuficiencia renal o sin ella, con o sin proteinuria), retinopatía, etc.

4. Herramientas para evaluar la HTA

- Una historia clínica completa que recoja antecedentes personales, familiares, medicamentos y productos de parafarmacia, alergias medicamentosas,

hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y drogas), hábitos de vida, alimentación y ejercicio físico. Interesa recoger los detalles de la aparición, duración y evolución de la HTA, y clínica asociada que pueda orientar a una causa secundaria.

- Una exhaustiva exploración clínica que recoja signos tan orientativos como la presencia de estrías abdominales, soplos carotídeos o abdominales, bocio, acantosis *nigricans*, etc. No se puede olvidar evaluar el fondo de ojo y en cada una de las visitas el peso, talla y diámetro de cintura, entre otros.
- Determinación de pruebas complementarias analíticas (hemograma completo y bioquímica sanguínea elemental con glucosa, perfil lipídico, creatinina, sodio, potasio, calcio, TSH, orina elemental y microalbuminuria) y electrocardiograma. Algunas pruebas aconsejables pueden no encontrarse disponibles (PCR de alta sensibilidad, ecografía carotídea, ecocardiografía) y otras serán indicadas sólo en casos concretos según la sospecha clínica (determinaciones hormonales, arteriografías, etc.).
- En caso necesario el paciente se derivará al especialista correspondiente.

Tratamiento de la HTA esencial del síndrome metabólico

Como premisas previas hemos de considerar que:

1. La respuesta al tratamiento antihipertensivo no se puede predecir fácilmente, y la pérdida de peso en los hipertensos obesos menos aún. Para una mejor respuesta hay que conseguir el cumplimiento adecuado del tratamiento tanto en lo referente a la modificación del estilo de vida como de adherencia farmacológica.
2. Ni la HTA ni la obesidad en el síndrome metabólico son problemas aislados y han de ser tratados en el contexto del resto de patologías.
3. Bajar la presión arterial a niveles óptimos es más importante que la forma de conseguirlo.
4. Siempre que el grado de HTA lo permita, la instauración del tratamiento y la consecución de los objetivos será progresiva, aumentando la dosis del fármaco elegido o asociando otro en caso de no alcanzar los objetivos a lo largo de las semanas siguientes. Aunque los pacientes con HTA de

grado 1 pueden ser controlados con cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico en monoterapia, grados más avanzados necesitan asociar varios medicamentos en más de la mitad de los casos.^{10,11} Por la estrecha relación entre los diferentes mecanismos responsables de la HTA en los pacientes con síndrome metabólico (Fig. 1), la asociación de fármacos permite potenciar su acción antihipertensiva, evitando la activación compensadora de unos sobre otros, y además mejora la tolerancia a las medicaciones porque se usan menores dosis.

Objetivos de tratamiento

El objetivo general es conseguir una presión arterial menor a 140/90 mm de Hg, aunque en caso de diabetes o insuficiencia renal debe ser inferior a 130/80.^{8,9}

Modificaciones del estilo de vida

La disminución de al menos un 5% a 10% del peso en todo paciente con sobrepeso u obesidad mediante una dieta hipocalórica pobre en grasas saturadas es el mejor consejo, porque consigue mejorar la resistencia insulínica, la hipertrofia ventricular izquierda, el riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 y el perfil lipídico. Mejora además la respuesta a los medicamentos. Pero la pérdida de peso es difícil de mantener a largo plazo y no es suficiente en el 80% de los pacientes. También se debe moderar la ingesta de sodio y alcohol, y aumentar el consumo de calcio y potasio, fomentando una dieta rica en verduras y frutas y leche desnatada. Es fundamental aumentar el ejercicio físico y evitar el tabaquismo.

Tratamiento farmacológico

El JNC-7 recomienda los diuréticos tiazídicos para la mayoría de los hipertensos, incluso con síndrome metabólico, a menos que tengan diabetes *mellitus*, en cuyo caso se podría iniciar tratamiento tanto con diuréticos como con β -bloqueantes adrenérgicos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o antagonistas del calcio. La guía ESH/ESC ofrece mayor flexibilidad en la elección farmacológica, adaptándola mejor a cada caso.

Los diuréticos a dosis bajas no presentan efectos tan deletéreos sobre el metabolismo hidrocarbonado como se le han venido atribuyendo.¹² Aun así, no parecen los mejores medicamentos para el tratamiento inicial en monoterapia para el paciente con síndrome metabólico, sobre todo si sufre de diabetes *mellitus*. El desarrollo del síndrome metabólico o la progresión a diabetes *mellitus* (o el control de ésta si ya existe) es peor con diuréticos tiazídicos (aislados o asociados con β -bloqueantes adrenérgicos) que bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (aisladamente o asociando un antagonista del calcio).¹³ Son necesarias además mayores dosis de diurético (hidroclorotiazida) para conseguir un mismo objetivo de control tensional que con otros antihipertensivos (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina), con lo que se alcanzarían dosis de diurético perjudiciales para el metabolismo hidrocarbonado. Los diuréticos, por tanto, se suelen reservar para la asociación con otros antihipertensivos.

Los β -bloqueantes adrenérgicos han sido utilizados en el control de la presión arterial en pacientes diabéticos con buenos resultados, pero tienen efectos metabólicos negativos tanto sobre el metabolismo hidrocarbonado (disminuyen la sensibilidad a la insulina y su secreción pancreática) como sobre los lípidos, y atenúan la respuesta de alarma a la hipoglucemia en pacientes diabéticos. En el estudio UKPDS los pacientes tratados con captopril (un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina) tenían mejor control glucémico que los tratados con atenolol (un β -bloqueante adrenérgico), necesitando menor dosis de fármacos antidiabéticos para alcanzar los objetivos metabólicos.¹⁴

A favor del uso de los medicamentos que frenan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II) se argumenta una mejoría de la sensibilidad a la insulina y la disminución del riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 (estudios CHARM, LIFE, ANBP2, HOPE, CAPPP, ALLHAT y VALUE).¹³

Teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes de cada medicación (Tabla 3), recomendaríamos:

1. En monoterapia interesa bloquear inicialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sobre todo en pacientes diabéticos, siendo esta actitud obligatoria si padecen nefropatía o alto riesgo cardiovascular. La guía ESH/ESC

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de los fármacos antihipertensivos en el síndrome metabólico

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
Diuréticos	Descenso de la volemia y resistencias vasculares. Buena tolerancia, no aumento de peso.	Activación simpática y del SRAA, posible aumento de la resistencia insulínica, efectos metabólicos. Poco eficaz a dosis bajas.	En asociación a dosis bajas. Más eficaz en mayores de 60 años y raza negra. Insuficiencia cardíaca.
Bloqueantes β-adrenérgicos sin actividad simpaticomimética intrínseca	Descenso de la actividad simpática y del SRAA, del riesgo de arritmia, mejora la HVI y prevención secundaria de infarto agudo de miocardio.	Bronco y vasoconstricción (no cardioselectivos), astenia, activación simpática y del SRAA posible aumento de la resistencia insulínica, aumento de peso, efectos metabólicos.	Enfermedad coronaria, taquiarritmia.
Antagonistas del calcio	Disminución de la resistencia vascular (menos en obesos). No DHP: descenso de la frecuencia cardíaca y microalbuminuria. DHP: aumento de la natriuresis y la frecuencia cardíaca. No efectos metabólicos (acción prolongada).	No DHP: Estreñimiento, hipotensión postural, cefalea, mareo. Pueden empeorar la insuficiencia cardíaca (si se asocia a β -bloqueantes adrenérgicos). DHP: edemas, rubefacción, taquicardia, cefalea, mareo.	No DHP como alternativa a otros antihipertensivos. Preferibles de acción prolongada
Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina	Disminuye la resistencia vascular, bloquea el SRAA y el sistema adrenérgico, mejora la HVI y la mortalidad en insuficiencia cardíaca, disminuye la resistencia insulínica sin alterar los lípidos, nefroprotección.	Menos eficaces en raza negra.	De elección con alto riesgo cardiovascular, los diabéticos y con nefropatías.
Antagonistas del receptor de angiotensina II	Similares a los IECA.	Menos evidencias de mejoría en la mortalidad y mayor precio que los IECA.	Similares a los IECA.
Bloqueantes α-adrenérgicos	Vasodilatación periférica, mejora la resistencia insulínica, mejora el perfil lipídico.	Puede aumentar los eventos cardiovasculares en monoterapia o si sustituyen a los diuréticos, hipotensión postural y aumento de la frecuencia cardíaca.	Más útil asociado a diurético y β -bloqueante, varones con hipertrofia prostática.

No DHP: no dihidropirimidínicos (verapamilo y diltiacem). DHP: dihidropirimidínicos (amlodipino, nifedipino). HVI: hipertrofia ventricular izquierda. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.

recomienda que dicho bloqueo se haga con antagonistas del receptor de angiotensina II si hay diabetes *mellitus* tipo 2 para conseguir mejor protección renal.

- Hay beneficios y riesgos concretos del uso inicial en monoterapia de otros antihipertensivos: los antagonistas del calcio y los β -bloqueantes adrenérgicos tienen una indicación en pacientes con enfermedad coronaria, en algunas taquiarritmias. Los β -bloqueantes adrenérgicos han de evitarse en pacientes con asma y bloqueo AV y los α -bloqueantes adrenérgicos en monoterapia en pacientes con patología cardiovascular. Los diuréticos son aconsejables en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Cuando la monoterapia no es suficientemente eficaz podemos asociar un diurético, que podrá ser una tiazida (por ejemplo, clortalidona o hi-

droclorotiazida) a dosis bajas o un diurético de asa (por ejemplo, la torasemida). Si ya venía usando el diurético en monoterapia podemos asociarle un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y como tercera alternativa un antagonista del calcio. Los antagonistas adrenérgicos α_1 pueden ser usados en asociación en varones con hipertrofia prostática.

Bibliografía

- Banegas RJ, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, De Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin (Barc)* 1999; **112**: 489-94.
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gernelli F, Marchesi S, Porcellati C, *et al.* Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1817-22.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, *et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck study. *Diabetes* 1998; **47**: 1643-9.

4. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; **17**: 1247-51.
5. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons. *Am Heart J* 1993; **125**: 1154-8.
6. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, *et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 1-11.
7. Luque Otero M, Martell Claros N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2004; **123**: 707-11.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-53.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al.* The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560-72.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; **351**: 1755-62.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; **288**: 2981-97.
12. Moser M. Diuretics and new onset diabetes: is it a problem? *J Hypertens* 2005; **23**: 666-9.
13. Jandeleit-Dahm KAM, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; **23**: 463-73.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; **317**: 713-20.

Prevención del síndrome metabólico

D.A. de Luis^{1,2}, R. Aller^{2,3}

¹Sección de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital del Río Hortega. Valladolid.

²Instituto de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina de Valladolid.

³Servicio Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Correspondencia: Dr. Daniel de Luis Román. C/Los Perales, 16. 47130-Valladolid.

E-mail: Dadluis@yahoo.es

Resumen

El síndrome metabólico ha alcanzado unas dimensiones de pandemia en el siglo XXI, motivando un aumento en la morbimortalidad, sobre todo de las poblaciones occidentales. Las opciones terapéuticas una vez que se ha iniciado el proceso son múltiples. No obstante, uno de nuestros objetivos debe ser la prevención primaria, incidiendo sobre dos herramientas de trabajo como son el ejercicio y la dieta. La importancia del ejercicio en este tipo de pacientes puede radicar no sólo en la prevención del desarrollo de diabetes *mellitus* sino también en su efecto positivo sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como son la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, el descenso de HDL colesterol y la hipertensión arterial. La prevención que puede realizar la dieta en pacientes con síndrome metabólico es difícil de evaluar, por la complejidad del modelo dieta-enfermedad. Las guías actuales recomiendan una dieta que incluya 5 raciones de frutas y vegetales por día. En resumen, las herramientas de prevención en el síndrome metabólico pasan por emitir recomendaciones a la población general y a la población de alto riesgo, para aumentar la actividad física aeróbica y el aumento del consumo de frutas y vegetales.

Summary

Metabolic syndrome has reached a dimension of pandemic in our century, increasing morbimortality in western populations. A lot of therapeutic options are available. However, a good strategy is primary prevention, with two tools as diet and exercise. Exercise could decrease progression to diabetes and improve cardiovascular risk factors, such as insulin resistance, endothelial dysfunction, decrease of HDL-cholesterol and hypertension. Prevention of diet is difficult to evaluate, due to the complexity of the model diet-disease. Guidelines recommend a diet with 5 portions of fruits and vegetables each day. In summary, recommendations to general population and high risk population are tools for the prevention of metabolic syndrome, that consist in the increase of aerobic exercise and the consumption of fruits and vegetables.

El síndrome metabólico ha alcanzado dimensiones de pandemia en el siglo XXI, motivando un aumento en la morbimortalidad, sobre todo, de las poblaciones occidentales. Las opciones terapéuticas una vez que se ha iniciado el proceso son múltiples, existiendo nuevos fármacos en el área de la

diabetes *mellitus*, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial, así como en la prevención secundaria.

No obstante, uno de nuestros objetivos debe ser la prevención primaria, incidiendo sobre dos herramientas de trabajo como son el ejercicio y la dieta.

A continuación, pasaremos a exponer los diferentes trabajos que han mostrado la utilidad de estas dos estrategias de prevención. Los estudios DPP y FDPS han demostrado la utilidad de las medidas higiénico-dietéticas en la progresión hacia la diabetes.

Ejercicio físico y prevención del síndrome metabólico

La importancia del ejercicio en este tipo de pacientes puede radicar no sólo en la prevención del desarrollo de la diabetes *mellitus* sino también en su efecto positivo sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como son la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, el descenso de las cifras de HDL colesterol y la hipertensión arterial.

A pesar de las campañas de salud pública y de la influencia de las diferentes sociedades científicas, entre un 80% y un 90% de la población no cumple las recomendaciones de ejercicio para la población general.¹ La población de nuestro país presenta también un alto grado de sedentarismo; tan sólo un 50% de los encuestados realiza algo de ejercicio regularmente en su tiempo libre.² La presencia de determinados hábitos modernos ha aumentado el paso de síndrome me-

tabólico a diabetes *mellitus*, existiendo trabajos que han relacionado directamente las horas de televisión con el desarrollo de diabetes *mellitus*.³

Es necesario tener en cuenta que la actividad física es algo tan sencillo en su definición como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que produce como resultado un gasto energético añadido al producido por el metabolismo basal. Esta actividad se puede medir en consumo de oxígeno o MET (múltiplo del metabolismo basal) o kilocalorías; cada MET representa el gasto de 1,25 kcal/min.

La recomendación internacional para todos los individuos es la práctica de ejercicio físico aeróbico de 3 a 5 días a la semana, durante 20-60 minutos, con una intensidad cuya frecuencia cardíaca esté al 60-90% de la máxima recomendable. La frecuencia máxima recomendable la podemos calcular restando la edad del paciente a 220. La intensidad el ejercicio debe ser progresiva, debiéndose individualizar en función de cada paciente (*American College of Sports Medicine*) (ejemplos en Tabla 1).

Existen estudios específicos que han relacionado la realización de ejercicio regular con la prevención del desarrollo de intolerancia a los hidra-

Tabla 1. Consumos en función de la actividad

Tipo de actividad	Gasto energético: kcal/kg de peso y minuto ²
Dormir	0,018
Fregar el suelo	0,065
Limpiar cristales	0,061
Hacer la cama	0,057
Cocinar	0,045
Planchar	0,064
Estar sentado (leyendo, escribiendo, conversando, jugando a cartas, etc.)	0,028
Estar de pie (esperando, charlando, etc.)	0,029
Comer	0,030
Estar tumbado despierto	0,023
Subir escaleras	0,254
Montar en bicicleta	0,120
Cuidar el jardín	0,086
Bailar	0,070
Jugar al fútbol	0,137
Hacer montañismo	0,147
Remar	0,090
Nadar de espalda	0,078
Correr (8-10 km/h)	0,151
Caminar (5 km/h)	0,063
Pasear	0,038
Ligero: (empleados de oficina, profesionales, comercio, etc.)	0,031
Activo: (industria ligera, construcción (excepto trabajos muy duros), trabajos agrícolas, pescadores, etc.)	0,049
Muy activo: (segar, cavar, peones, leñadores, soldados en maniobras, mineros, metalúrgicos, atletas, bailarines, etc.)	0,096

tos de carbono y/o diabetes en pacientes con síndrome metabólico.^{4,5}

En 1991, sobre una base de 87.000 mujeres seguidas durante 8 años, se observó que la realización de ejercicio una vez a la semana disminuía el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 en un 33% frente a los que no realizaban ejercicio.⁶ Los resultados fueron todavía más espectaculares, al analizar una población de 21.000 médicos americanos, encontrando una disminución del riesgo de desarrollar diabetes de un 64% al realizar una hora de ejercicio semanal frente a los pacientes sedentarios.⁷ Estos hallazgos han sido corroborados por otros autores en otras poblaciones;⁸ así, en una población de 70.000 enfermeras entre 40 y 65 años, la disminución del riesgo de presentar diabetes mellitus fue de un 46%.

Existen otros grupos de trabajo donde se ha evaluado la intensidad y el tipo de ejercicio, además de su cuantía y frecuencia, como en los estudios anteriormente mencionados. De este modo, en una población finlandesa de 890 varones,¹⁰ la práctica de actividad física intensa de más de 5,5 MET durante al menos 40 minutos, un mínimo de una vez a la semana, disminuye el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en un 44%. En los pacientes de alto riesgo (obesos y con antecedentes familiares de primer grado), la práctica de ejercicio redujo el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en un 64%.

En un estudio realizado con universitarios americanos,¹¹ se demostró con 6.000 pacientes que el incremento de la actividad física equivalente a un consumo de 500 kcal disminuía el riesgo de progresar a diabetes *mellitus* en un 6%.

En la actualidad existen varios estudios con un diseño prospectivo que han mostrado que las medidas higiénico-dietéticas son capaces de retrasar la aparición de diabetes en pacientes con síndrome metabólico con alto riesgo.

En el estudio DPP,¹² con un diseño de ensayo clínico aleatorizado, realizado en Estados Unidos, se evaluaron 3.234 pacientes no diabéticos, con sobrepeso y/o alteración de la glucemia en ayunas. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos diferentes:

- I. Placebo.
- II. Metformina 850 mg cada 12 horas.
- III. Programa intensivo de modificación de estilos de vida (objetivo: pérdida del 7% del peso y 150 minutos de ejercicio semanales).

En los pacientes del grupo III se realizaron sesiones educativas para alcanzar los objetivos de pérdida de peso y de actividad física. Los pacientes fueron seguidos durante 2,8 años, con una incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 de 11, 7,4 y 4,8 casos por 100/personas año, para los diferentes grupos: placebo, metformina y modificaciones del estilo de vida. Como podemos observar, la disminución del riesgo de desarrollar diabetes fue de un 31% en el grupo con metformina y de un 58% en el grupo de ejercicio. Si calculamos el número necesario de pacientes a tratar para obtener un evento favorable, necesitaríamos que 7 personas participaran durante 3 años en el programa de ejercicio intensivo y 14 en el tratamiento con metformina para evitar 1 caso de diabetes *mellitus*; como podemos comprobar, es mucho más rentable indicar un programa de ejercicio regular que la prescripción farmacológica.

En el estudio FDPS¹³ se estudió un total de 523 pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono y sobrepeso. Fueron aleatorizados en dos grupos:

- I. Grupo de información general.
- II. Grupo de intervención.

En el grupo II, un dietista intervino con sesiones educativas, 7 sesiones el primer año y 4 cada año siguiente. Se establecieron como objetivos una reducción del peso del 5% o más, una reducción de la grasa ingerida con un máximo del 30% de las calorías totales, reducción de las grasas saturadas hasta un máximo del 10% del aporte calórico total y un consumo de 15 g cada 1.000 kcal de fibra, con una actividad física de 30 minutos cada día.

En el grupo de intervención el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* disminuyó en un 56%, con una disminución de $4,2 \pm 5,1$ kg. Estos resultados nos muestran que necesitamos tratar de manera intensiva en sus hábitos higiénico-dietéticos 8 pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono para evitar la aparición de un episodio de diabetes *mellitus* (Tabla 2).

Es necesario tener en cuenta que los pacientes con diabetes *mellitus* y/o resistencia a la insulina presentan mayor mortalidad cardiovascular por el riesgo que implican sus patologías de base. Diversos trabajos han demostrado que el ejercicio físico es capaz de disminuir la mortalidad cardiovascular tanto en la población general como especialmente en diabéticos.¹⁴

Tabla 2. Resumen de los estudios *Diabetes Prevention Program (DPP)* y *Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS)*

	Incidencia de diabetes por año	Reducción comparada con placebo	NNT
DPP	11%	58%	7
FDPS	23%	56%	8

NNT: número de pacientes a tratar para obtener un evento favorable.

Un primer grupo de trabajos presenta cohortes de pacientes seguidas en el tiempo. De este modo, en un grupo de 20.000 alumnos¹⁵ durante 16 años, demostraron que la mortalidad era mayor en el grupo de alumnos con menor actividad física. Estos resultados han sido repetidos en otras poblaciones.¹⁶ De este modo, en el estudio *Honolulu Heart Program*, en el que se siguieron 8.000 varones durante 23 años, la actividad física se relacionó de manera inversa con la mortalidad cardiovascular, al mejorar claramente los factores de riesgo cardiovascular en los varones más activos físicamente.

En algunos trabajos se ha categorizado la actividad física. De este modo, en el trabajo de Bijnen,¹⁷ se agrupó un total de 800 varones alemanes en 3 grupos, demostrando una disminución lineal de la mortalidad en función de la actividad física. Otro grupo¹⁸ ha demostrado que los pacientes con una actividad física menor de 30 minutos a la semana tenían un riesgo relativo de mortalidad 2,8 veces superior respecto a los que realizaban una actividad física mayor de 30 minutos semanales. El gasto semanal de 1.000 a 4.000 calorías en diferentes ejercicios físicos (deportes, subir escaleras, actividades lúdicas, etc.) disminuía el riesgo de ictus, mientras que actividades con una intensidad inferior a 4,5 MET no mostraban beneficios.

Resumiendo, los beneficios del ejercicio físico en este grupo de pacientes son debidos a su actuación en los siguientes parámetros:

1. Peso.
2. Grasa corporal, por aumento del gasto energético.
3. Tensión arterial sistólica y diastólica en 5-10 mm de Hg, por la menor retención de sodio producida por la disminución del hiperinsulinismo.
4. Perfil lipídico, al estimular la lipoproteína lipasa, que hidroliza en los lechos capilares del tejido adiposo y los músculos las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Qm y VLDL), favoreciendo la transferencia de lípidos desde ellas a las HDL. Esto produce un balance neto que consiste en la disminución de las cifras de tri-

glicéridos y LDL y aumento de las de HDL subtipo 2.

5. Función cardiovascular, con menor frecuencia cardíaca y aumento del volumen de latido.
6. Resistencia a la insulina.
7. Control glucémico, mejorando la glucemia y las cifras de hemoglobina glicosilada y disminuyendo la resistencia a la insulina.

Desde el punto de vista fisiológico, el ejercicio en estos pacientes produce:

1. Aumento de la actividad de enzimas intracelulares, como la glucógeno sintetasa y la piruvato deshidrogenasa.
2. Mayor capacidad de consumo de oxígeno durante el ejercicio.
3. Aumento del número y función de los transportadores de glucosa GLUT-4 y de los receptores de insulina.

Particularmente, los individuos obesos que practican ejercicio regularmente presentan menor tasa de insulina circulante, incluso sin cambios en la composición corporal. La sensibilidad a la insulina se relaciona con la composición corporal, mientras que la inactividad y la pérdida de forma física se relacionan con la resistencia a la insulina. Los efectos beneficiosos son a corto plazo, habiéndose detectado que tras una sesión de ejercicio físico la captación de glucosa por la fibra muscular aumenta durante 4-5 horas, probablemente relacionado con la mayor necesidad del músculo y el hígado de reponer los niveles de glucógeno, con un incremento paralelo de la actividad glucógeno sintetasa. En el tejido adiposo aumenta la sensibilidad a la insulina durante el ejercicio, pero no en el músculo. Sí que se detecta un aumento en la actividad y número del transportador de glucosa GLUT-4 en la membrana celular.

Dieta y prevención del síndrome metabólico

La prevención que puede realizar la dieta en pacientes con síndrome metabólico es difícil de evaluar, por la complejidad del modelo dieta-enfer-

ANEXO

1. Indique qué tándem de herramientas en prevención se ha mostrado útil en el síndrome metabólico:
 1. Ejercicio y dieta*
 2. Medicación y dieta
 3. Ejercicio y medicación
 4. Ejercicio aislado
 5. Dieta aislada
2. Indique qué porcentaje de la población general no cumple las recomendaciones de ejercicio físico:
 1. 10%
 2. 20%
 3. 30%
 4. 40%
 5. 80%*
3. Indique cuántas calorías/minutos representa cada MET (múltiplo del metabolismo basal):
 1. 0,75 kcal/min
 2. 1 kcal/min
 3. 1,25 kcal/min*
 4. 1,5 kcal/min
 5. 2 kcal/min
4. La realización de una sesión de ejercicio a la semana puede reducir el desarrollo de diabetes en un mínimo del:
 1. 10%
 2. 20%
 3. 33%*
 4. 80%
 5. 99%
5. En el programa de ejercicio físico y dieta puesto en marcha en el estudio americano DPP, señale el número necesario de pacientes que fue necesario incluir en el programa de ejercicio para conseguir frenar la aparición de un episodio de diabetes:
 1. 7*
 2. 100
 3. 300
 4. 450
 5. 500
6. Uno de los siguientes puntos no se beneficia de la realización de ejercicio en el paciente con síndrome metabólico:
 1. Control de peso
 2. Control de la grasa corporal
 3. Control de la tensión arterial
 4. Mayor frecuencia cardíaca*
 5. Control glucémico
7. Desde un punto de vista fisiológico, el ejercicio en estos pacientes produce todo lo siguiente, excepto:
 1. Aumento de la actividad de la glucógeno sintetasa
 2. Disminución de la actividad piruvato deshidrogenasa*
 3. Mayor capacidad de consumo de oxígeno durante el ejercicio
 4. Aumento de la función de los transportadores GLUT-4
 5. Aumento del número de los transportadores GLUT-4
8. Las guías americanas recomiendan un número determinado de raciones de fruta y vegetales al día, que se cifran en:
 1. 1
 2. 2
 3. 5*
 4. 10
 5. 11
9. El beneficio obtenido por la fruta y las verduras en relación con el síndrome metabólico y riesgo cardiovascular no se relaciona con:
 1. Potasio
 2. Fibra dietética
 3. Vitaminas antioxidantes
 4. Folato
 5. Sodio*
10. Respecto a la prevención de la hipertensión en el paciente con síndrome metabólico, ¿qué modelo dietético ha demostrado beneficios?:
 1. DASH*
 2. TRASH
 3. Inmunonutrientes
 4. Antioxidante
 5. Equilibrado

medad. Las guías actuales recomiendan una dieta que incluya 5 raciones de frutas y vegetales por día.¹⁹ Estas recomendaciones se basan en la evidencia que indica que dietas bajas en grasa y ricas en frutas y vegetales producen un efecto beneficioso en el desarrollo de riesgo cardiovascular, a expensas de los nutrientes que aparecen en estos alimentos (folato, vitaminas antioxidantes, fibra dietética y potasio).

Uno de los problemas que existen para avanzar en el conocimiento de la prevención de la enfermedad con la dieta es que este modelo impide estudiar nutrientes aislados; por ello se intentan realizar estudios donde se analiza el beneficio del alimento como fuente de varios nutrientes en la prevención del riesgo de síndrome metabólico.

Los grupos alimentarios cuyo papel más se ha evaluado en la prevención son los vegetales y las frutas. Los estudios que se han realizado al respecto son muy heterogéneos, por la diversidad de frutas y verduras que nos podemos encontrar en el mercado así como por su diferente procesamiento, que puede a su vez modificar su composición nutricional antes de llegar a nuestro plato. Otro de los problemas que existen en estos diseños es la herramienta de trabajo utilizada para evaluar la cantidad de alimentos que consumen los pacientes. En estos momentos la herramienta más validada son los cuestionarios de frecuencia de alimentos en detrimento de los recordatorios de 24 horas; no obstante, la variabilidad de estas técnicas es importante. También es necesario recordar que el hábito alimentario está incluido dentro del estilo de vida de ese sujeto; por ello, los pacientes que consumen vegetales y frutas tienen estilos de vida más favorables, realizan ejercicio, no fuman, no consumen alcohol, etc.

Revisando la literatura, existen diversos trabajos epidemiológicos que han mostrado que la ingesta de vegetales y frutas disminuye el desarrollo de diabetes *mellitus*,²⁰ hipertensión²¹ y obesidad,²² todos miembros del síndrome metabólico establecido.

Es necesario tener en cuenta estos resultados en el contexto actual de las dietas occidentales, donde se ha mostrado la ingesta calórica elevada con ejercicio físico limitado como el mayor determinante del desarrollo de obesidad.

De este modo, el estudio *Nurses' Health Study*²³ ha demostrado que las pacientes que consumían más

frutas y verduras presentaban una disminución del 26% del riesgo de desarrollar obesidad. Los mecanismos que pueden explicar estos resultados son la alta presencia de agua y fibra en estos alimentos, con una baja densidad energética y un mayor aumento de la saciedad. Además estos alimentos presentan inhibidores enzimáticos que pueden modular el metabolismo y la secreción y/o acción de la insulina.

Con respecto a la prevención del desarrollo de hipertensión en este tipo de pacientes, se ha mostrado útil el modelo dietético DASH (*Dietary approaches to Stop Hypertension Study*).²⁴ En este grupo de pacientes, mediante el aumento de frutas y vegetales en la dieta con una ingesta de sodio similar a la del inicio del trabajo y sin modificar el peso, se obtuvieron unas disminuciones de presión sistólica de 2,8 mm de Hg y presión diastólica de 1,1 mm de Hg.

El otro apartado de prevención está relacionado con el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2. Existen estudios que han demostrado que la prescripción de una dieta con alto contenido en frutas y vegetales disminuía en un 24% la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2.²⁴ No obstante, no todos los estudios han conseguido demostrar estos beneficios e incluso en algunos trabajos sólo se ha demostrado el beneficio de los vegetales y no de la fruta.

Conclusiones

En resumen, las herramientas de prevención en el síndrome metabólico pasan por emitir recomendaciones a la población general y a la población de alto riesgo, para aumentar la actividad física aeróbica y el aumento del consumo de frutas y vegetales.

Los principales aspectos a considerar se incluyen en el Anexo, en forma de preguntas con opción múltiple.

Bibliografía

1. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucosa, and impaired glucosa tolerante in US Adults. The Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Diabetes Care* 1998; **21**: 518-24.
2. Troiano RP. Physical inactivity among young people. *N Engl J Med* 2002; **347**: 706-7.
3. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 1542-8.

4. Kriska AM, Blair SN, Pereira MA. The potential role of physical activity in the prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus: the epidemiological evidence. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; **22**: 121-43.
5. Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995; **44**: 483-8.
6. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ. Physical activity and incidence of non insulin dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; **338**: 774-8.
7. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992; **268**: 63-7.
8. Hu FB. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; **345**: 790-7.
9. Burchfield CM, Sharp DS, Curb JD, Rodríguez BL. Physical activity and incidence of diabetes: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1995; **141**: 360-8.
10. Lynch J, Helmrigh SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in middle aged men. *Arch intern Med* 1996; **156**: 1307-14.
11. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW. Physical activity and reduced occurrence of non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl Med* 1991; **325**: 147-52.
12. Knowler WC, Barret Connor E, Fowler SE. Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
13. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1343-50.
14. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; **328**: 538-45.
15. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL. Physical activity, all cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; **314**: 605-13.
16. Rodríguez BL, Curb JD, Burchfield CM. Physical activity and 23 year incidence of coronary heart disease morbidity and mortality among middle-aged men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1994; **89**: 2540-4.
17. Bijnen FC, Caspersen CJ, Feskens EJ. Physical activity and 10 year mortality from cardiovascular disease and all causes: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1499-1505.
18. Lee M, Paffenbarger RS. Physical activity and stroke incidence. *Stroke* 1998; **29**: 2049-54.
19. US Department of Agriculture: Nutrition and Your Health: Dietary guidelines for Americans. Washington, DC: US Government Printing Office; 2000.
20. Colditz G, Manson J, Stampfer M. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992; **55**: 1018-23.
21. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; **289**: 2083-93.
22. Serdula MK, Byers T, Mokdad AH. The association between fruits and vegetable intake and chronic disease risk factors. *Epidemiology* 1996; **7**: 161-5.
23. He K, Hu FB, Colditz GA, Manson J, Willett WC, Liu S. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *Int J Obes* 2004; **28**: 1569-74.
24. Pan X, Cao H, Li G. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; **20**: 537-44.

Actitud clínica ante el síndrome metabólico

M. López de la Torre

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia: Dr. López de la Torre. Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas, s/n. 18014-Granada.

Resumen

La evaluación inicial del síndrome metabólico ha de incluir una historia completa y exploración clínicas y la aplicación de ciertas pruebas complementarias, sea a nivel de atención primaria o especializada, según el caso. Tras la sospecha clínica y confirmado el diagnóstico del síndrome metabólico, han de evaluarse cada uno de sus componentes, el riesgo cardiovascular global del paciente, diagnosticar el grado de arteriosclerosis, si ya la padece, y detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en concreto diabetes *mellitus*. Interesa por último plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico, y también de la arteriosclerosis y diabetes *mellitus* si ya han aparecido. Ninguna actuación puede evaluarse sin un seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas. Desde la atención primaria se derivará a la atención especializada cuando sea necesario.

Summary

The initial evaluation of the metabolic syndrome includes one complete clinical history and exploration and the application of some complementary tests, at level of primary or specialized attention according to the case. The doctor will confirm the diagnose of the metabolic syndrome after making the clinical suspicion. All the components and the global cardiovascular risk of the patient will be evaluated. The arteriosclerosis degree will be diagnosed and alterations of the hydrocarbon metabolism, in concrete diabetes mellitus, will be detected. In the end a joint treatment of all the components of the metabolic syndrome will be considered, and of arteriosclerosis and diabetes mellitus if they have appeared. All the performances need a pursuit of the fulfillment and results obtained. The doctor of primary attention will derive the patient to the specialized attention when necessary.

Saber orientar al paciente con síndrome metabólico es un auténtico ejercicio de destreza clínica por cuanto supone detectar, evaluar y tratar cada uno de los componentes del mismo teniendo en cuenta que el conjunto representa en este caso más que la suma de sus partes y que el grado de relación entre ellos es muy estrecho. La Tabla 1 muestra el esquema que orienta al clínico para abordar ordenadamente en la clínica el síndrome metabólico.

Herramientas para la evaluación del síndrome metabólico

Las herramientas que nos permitirán esta evaluación completa son las propias de la medicina clínica. La evaluación inicial debe incluir:

- Una historia clínica completa: se ha de recoger información acerca de los antecedentes personales y familiares, el entorno socio-personal, el consumo de medicamentos y productos de pa-

Tabla 1. Esquema de evaluación clínica del síndrome metabólico

1. Sospechar y diagnosticar el síndrome metabólico cuando aparezca alguno de sus componentes.
2. Evaluar los componentes del síndrome metabólico:
 - Descartar causas secundarias de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.
 - Catalogar el tipo y grado de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad.
 - Buscar lesiones producidas sobre los órganos diana de la hipertensión arterial, la dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*.
 - Diagnosticar y tratar otras patologías asociadas al síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*.
3. Evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente y diagnosticar el grado de arteriosclerosis si ya la padece.
4. Detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y en concreto de diabetes *mellitus*.
5. Plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico.
6. Seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas.

rafarmacia, alergias medicamentosas, hábitos tóxicos con especial interés sobre el consumo de tabaco, alcohol y drogas, hábitos de vida, alimento y ejercicio físico, aparición, desarrollo y antigüedad de los diferentes componentes del síndrome metabólico, etc. Interesa especialmente recoger datos sobre la evolución del peso y los hábitos alimentarios y de ejercicio físico. Habrá de concluirse con una rápida anamnesis por órganos y aparatos.

- Una exploración clínica exhaustiva, sin olvidar en ningún caso las medidas antropométricas (peso, talla, diámetro de cintura), auscultación cardipulmonar y de carótidas, exploración de miembros (signos de insuficiencia venosa), palpación de pulsos periféricos (enfermedad arterial periférica), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética), etc.
- Determinación de pruebas analíticas, entre las que no pueden faltar una muestra sanguínea basal para hemograma, glucemia, perfil lipídico, creatinina, urea, iones, ácido úrico, transaminasas, orina elemental y microalbuminuria. Hay que recordar al paciente que la extracción sanguínea en ayunas supone no tomar alimento, excepto agua, durante las 10 a 12 horas previas. Puede ser necesario completar este estudio con otras pruebas, como el test de sobrecarga oral de glucosa, que puede descubrir una intolerancia a la glucosa o una diabetes *mellitus* no detectada por la glucemia basal. Cuando se dis-

pone de insulinemia basal puede calcularse el índice HOMA, de utilidad para diagnosticar el síndrome metabólico por los criterios de la OMS. La determinación de las cifras de TSH es útil cuando se sospecha una disfunción tiroidea o para descartarla en caso de hipercolesterolemia. El estudio hormonal gonadal se ordena si hay clínica de ovarios poliquísticos.

- Se solicitará también un electrocardiograma, interesante para diagnosticar una hipertrofia ventricular izquierda en caso de hipertensión arterial, una coronariopatía silente en diabéticos o cuando hay clínica sugerente, etc.
- Podrán indicarse otras pruebas en caso de sospecha: una ecografía abdominal o pélvica para indagar la existencia de esteatosis hepática, colelitiasis o síndrome de ovarios poliquísticos, la espirometría si se sospecha insuficiencia respiratoria restrictiva en obesidades importantes, la polisomnografía ante un cuadro sospechoso de síndrome de apnea obstructiva del sueño, etc.
- Algunas pruebas pueden no encontrarse fácilmente disponibles en la práctica habitual (proteína C reactiva de alta sensibilidad, ecografía carotídea, ecocardiografía) y otras serán indicadas sólo en casos concretos por la sospecha clínica (determinaciones hormonales, arteriografías, etc.). Cuando se considere necesario, en ambas circunstancias, el paciente habrá de ser derivado al especialista correspondiente.
- Algunos pacientes concretos pueden necesitar estudios dirigidos a problemas más concretos. En una diabetes *mellitus* deben evaluarse las complicaciones crónicas, con un interrogatorio, una exploración y la solicitud de pruebas complementarias dirigidas (por ejemplo, indagar sobre la presencia de disfunción eréctil, hacer una exploración detenida de los pies y de reflejos y sensibilidad, o solicitar en la analítica las cifras de HbA_{1c}).

1. Sospechar y diagnosticar el síndrome metabólico

En la Tabla 2 se relacionan situaciones clínicas de sospecha de síndrome metabólico.

El diagnóstico puede llevarlo a cabo cualquier médico siguiendo los criterios de la NCEP (ATP III) mediante la medida de peso, talla, presión arterial, diámetro de cintura y determinación basal

Tabla 2. Sospecha clínica de síndrome metabólico

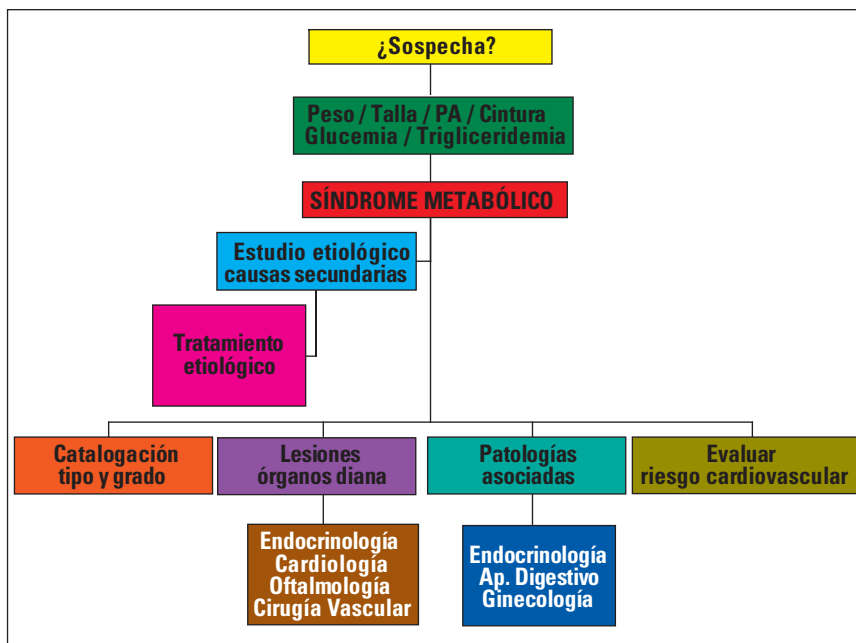
Obesidad
Dislipemia (hipertrigliceridemia o descenso de HDLc)
Hipertensión arterial esencial
Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes <i>mellitus</i>
Enfermedad arteriosclerótica coronaria, vascular cerebral o periférica
Hiperuricemia
Síndrome de ovarios poliquísticos
Esteatosis hepática
Acantosis <i>nigricans</i>
Antecedentes familiares de síndrome metabólico
Antecedentes personales de diabetes gestacional

en sangre venosa de glucemia y triglicéridos, todos ellos fácilmente disponibles¹ (Fig. 1). Algunos autores encuentran peor correlación en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos y obesos con síndrome metabólico cuando se calcula con estos criterios que cuando se hace con la clasificación de la OMS, pero la sencillez de la primera facilita su aplicación² hasta que se unifiquen los criterios.

2. Evaluar los componentes del síndrome metabólico

Diagnosticado el paciente, se iniciará una evaluación de los componentes del síndrome metabólico que padece (Fig. 1):

- Descartar causas secundarias de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia y obe-

**Figura 1.** Algoritmo de estudio del síndrome metabólico.

sidad: probablemente el ejercicio práctico más complicado, pero ciertamente rentable, es investigar aquellas causas solucionables de resistencia insulínica, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad.

- Catalogar el tipo y grado de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad, tal como se ha explicado en capítulos correspondientes.
- Buscar lesiones producidas sobre los órganos diana de la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad y la diabetes *mellitus*, mediante la determinación de creatinina y microalbuminuria (lesión renal), electrocardiograma (hipertrofia ventricular izquierda), ecografía carotídea (placas de ateroma), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética), etc.
- Diagnosticar y tratar otras patologías asociadas al síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y diabetes *mellitus*. Para ello la orientación clínica es de gran ayuda. La presencia de roncopatía asociada a somnolencia diurna obliga a descartar el síndrome de apnea nocturna del sueño; las alteraciones menstruales asociadas a clínica de hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos, etc. En otras ocasiones las determinaciones analíticas básicas serán las que den la pista, como la

sospecha de esteatosis hepática ante una determinación patológica de transaminasas o la sospecha de un hipotiroidismo por una hipercolesterolemia de aparición reciente.

3. Evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente y diagnosticar el grado de arteriosclerosis si ya la padece

La mayoría de los sistemas de valoración del riesgo cardiovascular estiman la probabilidad de padecer un evento en un plazo de tiempo determinado, generalmente 10 años. En relación con dicho riesgo se plantean unos objetivos tera-

péuticos concretos, perfectamente definidos para el caso de la dislipemia (ATP III) y la hipertensión arterial (ESH/ESC), y estudiados en los capítulos correspondientes.^{1,3}

Para el cálculo del riesgo la mayoría de las guías sigue el método de Framingham,⁴ que mide riesgo coronario restringido o “eventos duros”, es decir, infarto agudo de miocardio y muerte coronaria, en un período de 10 años, mediante la edad, sexo, presión arterial, niveles séricos de colesterol total y HDLc, y presencia de tabaquismo. La cuantificación puede hacerse mediante un cálculo matemático facilitado por programas informáticos (por ejemplo, el programa CRC o bien *on line* www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol) o mediante tablas. No son válidos para edades extremas (antes de los 30 años o después de los 70).

El ATP III simplifica este cálculo limitándolo a la presencia de un número concreto de factores de riesgo (los referidos anteriormente y los antecedentes familiares de primer grado de coronariopatía precoz). La ESH/ESC, por otro lado, añade para el cálculo otros factores de riesgo (obesidad abdominal y proteína C reactiva) y, además, la presencia de condiciones clínicas asociadas y las lesiones en órganos diana.

Según el riesgo calculado, las guías lo clasifican en:

- Riesgo “bajo”: para el ATP III, cuando el riesgo absoluto es inferior al 10% sin factores de riesgo o con un solo factor de riesgo; y para la ESH/ESC, cuando el riesgo es inferior al 15%.
- Riesgo “moderado”: para el ATP III, si el riesgo absoluto es inferior al 10% junto a la presencia de dos o más factores de riesgo, o bien si el riesgo absoluto se encuentra entre el 10% y el 20%; y para la ESH/ESC, cuando el riesgo se encuentra entre el 15% y 20%.
- Riesgo “alto”: si es superior al 20% (ATP III) o entre 20% y 30% (ESH/ESC). A cualquier paciente con cardiopatía isquémica o equivalente (formas no coronarias de enfermedad arteriosclerótica o diabetes *mellitus*) se le debe considerar incluido en este grupo.
- Riesgo “muy alto”: superior al 30% (ESH/ESC) o cuando la diabetes *mellitus* asocia enfermedad cardiovascular.

Por cuanto el riesgo de la población de Framingham es superior al de la cuenca mediterránea, sería más correcto referir el riesgo a tablas como las del

proyecto SCORE, que reflejan el riesgo (en este caso, de enfermedad cardiovascular “fatal”) diferenciando países con alto riesgo, como los del norte de Europa, y otros de menor riesgo, como los del sur de Europa. Para esta escala sería “riesgo bajo” si el riesgo cardiovascular fatal es inferior al 4%, “moderado” si está entre el 4% y el 5%, “alto” si está entre el 5% y el 8% y “muy elevado” si supera el 8%.⁴

4. Detectar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y en concreto de diabetes *mellitus*

Según el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes *Mellitus* se considera diabetes:

1. Síntomas de diabetes *mellitus* (poliuria, poliipsia y pérdida de peso no explicada por otras causas) junto al hallazgo de una glucemia venosa ≥ 200 mg/dl de forma casual (en cualquier momento del día).

2. Glucemia plasmática venosa basal ≥ 126 mg/dl. Entre 110 y 125 mg/dl se habla de “glucemia basal alterada”, aunque recientemente se incluye en este concepto a quienes se encuentran entre 100 y 125 mg/dl.

3. Glucemia plasmática venosa superior a 200 mg/dl después de dos horas de recibir 75 g de glucosa vía oral (“test de tolerancia a la glucosa” o “sobrecarga oral de glucosa”). Si oscila entre 140 y 200 mg/dl después de la sobrecarga oral de glucosa, se habla de tolerancia anormal a la glucosa.

5. Plantear un tratamiento conjunto de los diversos componentes del síndrome metabólico

Tratar los componentes del síndrome metabólico es una tarea fundamentalmente preventiva de enfermedad cardiovascular y diabetes *mellitus*, y como tal es una inversión costosa a corto plazo, pero rentable a más largo plazo cuando se organiza adecuadamente.

Es imprescindible centrar la atención del tratamiento del síndrome metabólico en la obesidad, porque es la obesidad abdominal el centro etiopatogénico de muchas de sus consecuencias. Su tratamiento ha demostrado ayudar a controlar otros componentes del mismo y su control mejora la respuesta al tratamiento farmacológico. La

pérdida de peso del paciente con sobrepeso u obesidad produce disminución de la masa de tejido graso visceral, lo que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina y la presión arterial desde los primeros momentos del descenso de peso, así como a reducir los niveles de triglicéridos y de LDLc, junto a la elevación de los niveles de HDLc. En pacientes con resistencia insulínica y diabetes *mellitus* tipo 2 disminuyen además las cifras de TNF- α y proteína C reactiva, marcadores inflamatorios del síndrome metabólico.⁵ En pacientes sin diabetes *mellitus* la pérdida de peso y el aumento de actividad física reduce el riesgo de desarrollar diabetes en más de un 50%.⁶ Puede plantearse el uso de medicamentos que ayuden a la pérdida de peso, considerando que la respuesta en cuanto a descenso de peso con sibutramina en pacientes obesos con presión arterial controlada o con diabetes *mellitus* tipo 2 es menor que en los estudios de sujetos sin comorbilidades y que la sibutramina no se debe administrar si la presión arterial está mal controlada o hay antecedentes de coronariopatía, fallo cardíaco congestivo, arritmias cardíacas o de accidentes cerebrovasculares. La pérdida de peso conseguida con la ayuda del orlistat también es menor en los diabéticos que en los no diabéticos, aunque puede utilizarse con menor riesgo que la sibutramina en estos pacientes. El orlistat tiene la ventaja de disminuir la incidencia de aparición de diabetes *mellitus* y de mejorar los factores de riesgo; en concreto, consigue un descenso del nivel de colesterol mayor de lo esperado por la pérdida de peso.⁷ La inhibición de los receptores CB1 del sistema cannabinoide de próxima introducción son herramientas prometedoras en este sentido, ya que consiguen asociar a la pérdida de peso una reducción del diámetro de la circunferencia de la cintura y mejorías del perfil lipídico mayores a las observadas por la propia pérdida de peso, cambios que parecen relacionados con una mejoría de la resistencia insulínica y un descenso del número de pacientes con síndrome metabólico.⁸

Los cambios en los hábitos de vida en el síndrome metabólico adquieren un protagonismo especial, no sólo en cuanto a recomendaciones dietéticas para controlar la obesidad, sino también al ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico, evitar el abuso de la ingesta de alcohol y, en el caso de

hipertensión arterial, la limitación de la ingesta de sodio. El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina incluso sin pérdida de peso,⁹ siempre que se pueda mantener en el tiempo.

El tratamiento de la hipertensión arterial, la dislipemia y la obesidad sigue criterios más estrictos en los pacientes diabéticos en relación a quienes no lo son, de forma que tienen una consideración especial en las guías terapéuticas sobre dislipemia e hipertensión arterial, en función de su especial riesgo cardiovascular.^{10,11} Esta misma razón nos permite ser también estrictos en pacientes con síndrome metabólico que no padezcan diabetes *mellitus* pero se encuentren sometidos a un alto riesgo. No sólo se necesita mayor rigor en el tratamiento, sino también hacer algunas matizaciones en cuanto al tipo de medicación. Por ejemplo, la mejoría de la resistencia a la insulina obtenida frenando el sistema renina-angiotensina-aldosterona como tratamiento de la hipertensión del paciente con síndrome metabólico ayuda a retrasar el desarrollo de diabetes *mellitus* y consigue beneficios añadidos en pacientes que ya la padecen.

Por las alteraciones de la coagulación del síndrome metabólico es recomendable la antiagregación plaquetaria, plenamente aceptada para los pacientes con cardiopatía isquémica y en prevención primaria también en los diabéticos a partir de los 30 años, especialmente si padecen alguno de los componentes del síndrome metabólico. Se utiliza generalmente ácido acetil-salicílico a dosis entre 81-325 mg/día,¹² siempre que no haya alergia a la medicación, los pacientes no presenten alguna contraindicación y tengan buena tolerancia. Por el alto riesgo coronario la antiagregación ha de considerarse asimismo adecuada en el síndrome metabólico, aun en ausencia de diabetes *mellitus*.

Como perspectivas farmacológicas específicas para el síndrome metabólico sabemos que tanto la metformina (mediante la disminución de la producción hepática de glucosa¹³) como las glitazonas (disminuyendo la resistencia insulínica a nivel del músculo esquelético y adiposo) mejoran la resistencia a la insulina. Los inhibidores de las α -glicosidasas intestinales mejoran también la resistencia insulínica en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2,¹⁴ mediante la mejoría de la glucemia posprandial. Estos medicamentos quedan todavía limitados a pacientes diabéticos, aunque

han demostrado retrasar la aparición de diabetes y mejorar otros aspectos del síndrome metabólico en pacientes no diabéticos.¹⁵

6. Seguimiento del cumplimiento y resultado de las actuaciones instauradas

Alcanzar los objetivos terapéuticos propuestos para el síndrome metabólico es sólo un primer paso, ya que el problema más difícil es conseguir mantenerlos el tiempo suficiente como para prevenir sus consecuencias.

Después de una evaluación inicial y planteado el tratamiento adecuado a cada caso, el seguimiento es individualizado para cada paciente según el número y la gravedad de los factores de riesgo presentes y los objetivos de control buscados inicialmente y conseguidos en cada revisión. Como norma general, el control de objetivos y revisión evolutiva y terapéutica se puede llevar a cabo entre 1 y 3 meses cuando se hagan cambios del estilo de vida o se introduzca algún fármaco, y a los 6 meses cuando el tratamiento se considera establecido. En la revisión anual se solicitará la microalbuminuria, que confiere un alto riesgo de muerte cardiovascular.¹⁶ Una determinación lipídica también anual es suficiente en pacientes que han conseguido sus objetivos terapéuticos.

Derivación a la atención especializada

Aunque el cribado de los factores de riesgo cardiovascular, el diagnóstico de síndrome metabólico y el manejo inicial de estos factores corresponde en la mayor parte de los casos a la atención primaria, cualquier médico ha de conocerlos y hacer la derivación a otro especialista:

1. Si se quiere confirmar el diagnóstico de síndrome metabólico mediante criterios de la OMS, que necesita determinación de índices de resistencia a la insulina.
2. Si es necesario evaluar causas secundarias del síndrome metabólico. Pueden colaborar endocrinólogos (sospecha de feocromocitoma, hipercortisolismo o hiperaldosteronismo), nefrólogos (nefropatía, insuficiencia renal), etc.
3. Si para evaluar las consecuencias del síndrome metabólico se considera necesaria la colaboración especializada. Pueden ayudar car-

diólogos (cardiopatía isquémica, anomalías del electrocardiograma, clínica atípica en diabéticos), cirujanos vasculares (arteriopatía periférica), oftalmólogos (retinopatía diabética, hipertensiva, cataratas), etc.

4. Si se necesita un control metabólico multifactorial. El endocrinólogo ayudará en las diabetes *mellitus* y dislipemias de difícil control, y en general en todo paciente diabético complicado.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227-39.
2. Vidal J. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2004; **51**: 531-3.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-53.
4. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; **83**: 356-62.
5. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; **115**: 37S-41S.
6. Toumlehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, HamaLainen H, Ilanne-Parikka P, *et al*. Prevention of type 2 diabetes *mellitus* by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001; **344**: 1343-50.
7. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, *et al*. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. *Circulation* 2004; **110**: 2952-67.
8. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**: 1389-97.
9. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Harmenl ALP, McLean BK, Peragallo-Dittko V, *et al*. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003; **14**: 335-48.
10. Einhorn D. American College of Endocrinology position Statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; **9** (supl 2): 5-21.
11. Olefsky J. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Clin Invest* 2000; **106**: 467-72.
12. American Diabetes Association. Tratamiento con aspirina en la diabetes. *Diabetes Care* (edición en español) 2003; **4/6**: 329-30.
13. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabet Rev* 1998; **6**: 89-131.
14. Chiasson JL, Josse RG, Leitter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, *et al*. The effect of acarbose on insulin sensibility in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1190-3.
15. Consenso del grupo de trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes *mellitus* tipo 2. Documentos Medicina Clínica.
16. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; **24**: 683-9.

La dieta en el síndrome metabólico

D. Bellido¹, M. Rubio², M^a. Ballesteros³

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol.

²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de León, León.

Correspondencia: Dr. Diego Bellido Guerrero. C/ Hospital nº 29-31, 4º A. 15401-Ferrol (La Coruña).

E-mail: diego_bellido@arrakis.es

Resumen

El tratamiento dietético del síndrome metabólico (SM) tiene como objetivos mejorar la sensibilidad a la insulina y corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. Los mayores beneficios se obtienen tras la pérdida de peso. Las recomendaciones nutricionales para el SM, incluyen conseguir una pérdida mínima del 5-10% del peso corporal, el cual es suficiente para inducir efectos clínicamente relevantes, además de asociar también una disminución en la ingestión de la grasa saturada (< 7% de la energía) y de los ácidos grasos *trans* (< 20% de la energía), así como un incremento en el aporte de MUFA hasta el 20-25% de la ingesta energética, siguiendo un patrón de alimentación de estilo mediterráneo, de tal manera que la ingestión de grasa total no necesite ser drásticamente reducida por debajo del 35-40% de la energía. Respecto a los hidratos de carbono, los azúcares simples deben comportar menos del 20% de la ingesta energética, desaconsejándose la ingestión de bebidas azucaradas (refrescos y zumos azucarados). El predominio de alimentos con bajo índice glucémico ayudará a controlar la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de lípidos, así como asegurar un aporte extra de fibra que confiera una mayor sensación de saciedad y una menor ingesta energética. La cantidad de MUFA junto a los hidratos de carbono debe aproximarse al 60-70% de las calorías totales de la dieta. La ingestión de proteínas debe aportar la cantidad suficiente para mantener la masa magra cuando se sigue a una dieta hipocalórica. No hay datos disponibles a largo plazo sobre seguridad para recomendar dietas altas en proteínas y bajas en hidratos de carbono (cetogénicas) para el tratamiento de la obesidad o el SM. Reducir de la ingestión de sal (< 6 g de cloruro sódico/día), limitar la cantidad de alcohol ingerida y otras medidas contempladas en las recomendaciones aportadas por el grupo de expertos del (NCEP-ATPIII) contribuirán al manejo dietético del SM.

Summary

The dietary treatment of the metabolic syndrome (MS) should target improving insulin sensitivity and preventing or correcting the associated metabolic and cardiovascular abnormalities. The main benefits are achievable with weight loss. The nutritional recommendations for the MS, besides a minimum weight loss of 5-10% which is enough to induce a clinically relevant effect, includes decreasing saturated fat (< 7%) and trans fatty acids (< 2% of energy intake) and increasing MUFA intake as far as 20-25% of the energy intake, following a Mediterranean-style diet, so that the total amount of fat does not need to be drastically reduced and 35-40% of energy intake could be permitted. Regarding carbohydrates, less than < 20% of the energy intake should be simple and sweetened soft drinks intake should be avoided. Predominance of low glycemic in-

dex or glycemic load foods helps controlling insulin sensitivity and lipid levels and ensures a high fiber intake (20-25 gr/day), together with higher satiation and lower energy intake. MUFA plus carbohydrate intake should be fit within 60-70% of total energy. Protein intake should be enough to retain lean body mass when following a hypocaloric diet. There are no available data regarding long term safety to recommend high-protein low-carb diets (ketogenics) in the treatment of obesity either associated or not to MS. Reducing salt intake (< 6 g of sodium chloride/day), limiting alcohol intake and following other dietary measures reflected in the recommendations by the NCEP-ATP-III expert panel will help in the management of MS.

Introducción

Los pacientes con SM presentan exceso de peso y la obesidad es la causa principal de resistencia a la insulina y un factor de riesgo para la aparición de diabetes tipo 2, el objetivo inicial del tratamiento debe orientarse inicialmente en la reducción del peso.

Los beneficios de los componentes de la dieta son menores que los que se consiguen con la reducción de peso.¹ Pérdidas de peso entre el 5-10% son suficientes para producir efectos clínicos relevantes. Vamos a estudiar el papel de los distintos nutrientes sobre la insulinresistencia (IR) (Tabla 1).

Tabla 1. Influencia de los componentes de la dieta sobre la sensibilidad a la insulina

Componente de la dieta	Sensibilidad a la insulina
Grasa total (> 40%)	(-)
Grasa saturada	(-)
Ácidos grasos <i>trans</i>	(-)
Ácidos grasos monoinsaturados	(+)
Fibra cereal	(+)
Alimentos de bajo IG o CG	(+)
Alcohol	(+)
Sal	(-)
Azúcares simples (> 20% de la energía)	(-)
CLA (isómeros <i>trans</i> ¹⁰ , <i>cis</i> ¹²)	(-)

IG: índice glucémico. CG: carga glucémica. CLA: ácido linoleico conjugado (*conjugated linoleic acid*).

Hidratos de carbono (CHO)

Los CHO son los principales responsables de las concentraciones de glucosa e insulina, tanto en ayunas como tras la ingesta. Sin embargo, depende del tipo y cantidad de hidrato de carbono ingerido, el tipo y porcentaje de hidratos de carbono de la dieta, el índice glucémico y el contenido en fibra.

Índice glucémico

El índice glucémico (IG) se define como el área bajo la curva de la glucemia plasmática, producida tras la ingestión de una cantidad estándar de CHO de un alimento (habitualmente, 50 g) en relación al área producida por la misma cantidad de CHO proporcionada por un alimento de referencia (pan blanco o glucosa).² Los alimentos con bajo IG produce menores elevaciones de la glucemia. Se han publicado el IG de más de 750 alimentos,³ pero existen claras variaciones entre las mismas por diversos factores propios del alimento, forma de cocinado, etc.

Hay evidencias de que una alta ingestión de CHO con alto IG pueden producir una resistencia a la insulina directamente o bien la célula beta del páncreas puede agotarse por una producción excesiva y mantenida de insulina o bien debido a un efecto de glucotoxicidad.

Aunque no disponemos de estudios de intervención a largo plazo que evalúen el impacto de una dieta con alto IG o CG y el riesgo de diabetes tipo 2, en estudios prospectivos de cohortes, se ha podido verificar que mayores IG o GL incrementan el riesgo relativo de padecer diabetes tipo 2 en más del 50%, tal y como se demuestra en los amplios estudios de las enfermeras americanas^{4,5} y de los profesionales de la salud americanos.⁶

Fibra

Los beneficios del consumo de fibra cereal sobre la sensibilidad a la insulina y la prevención de diabetes tipo 2 se han puesto de manifiesto en diferentes estudios.⁷⁻⁹ Sin embargo, no conocemos por qué la fibra cereal produce incluso más beneficio que la fibra soluble para prevenir la diabetes tipo 2.¹⁰

Hidratos de carbono simples

Cada vez se le da más importancia al consumo de azúcares simples (refrescos y zumos azucarados) aumentando la densidad energética de la dieta en el desarrollo de la obesidad e IR,¹¹ debido al escaso efecto saciante de los refrescos en relación a bebidas con proteínas y grasa, (como la leche).¹² El consumo de bebidas refrescantes se está incrementando en todas las edades, pero particularmente en niños, y quizás sea una de las causas más estudiadas en el incremento de la obesidad infantil.¹³⁻¹⁴ Es más, los refrescos a base de cola, que contienen caramelo como colorante, son productos de glucosilación avanzada que podrían aumentar el riesgo de resistencia a la insulina y la inflamación.

El consumo de bebidas con alta concentración en fructosa favorece un incremento de los ácidos grasos no esterificados, de hipertrigliceridemia y de una disminución de la sensibilidad a la insulina, balance energético positivo y ganancia de peso, y a largo plazo provoca deterioro en la sensibilidad a la insulina y favorecer el desarrollo de la diabetes tipo 2.¹⁵

Esta asociación entre consumo de azúcares y obesidad también se ha puesto de manifiesto en estudios controlados.¹⁶ De estos estudios se desprende que las bebidas azucaradas proporcionan un aporte extra de energía, sin manifestación de saciedad, por lo que inexorablemente se asociarán a una ganancia no deseable de peso, mientras que la administración en forma sólida tendría un efecto menor.

El ensayo clínico más importante en este ámbito es el estudio CARMEN (*Carbohydrate Ratio Management in European National diets*),¹⁷ desarrollado en Europa, con carácter multicéntrico, en 316 obesos seguidos durante 6 meses, en los que se compara una alimentación baja en grasa y alta en hidratos de carbono (con diferente proporción de hidratos de carbono simples) frente a la dieta convencional, alta en grasa y baja en hidratos de carbono. Sus resultados exponen claramente que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dietas altas en hidratos de carbono simples (29,5% de la energía) frente a las que tenían menores porcentajes de azúcares (18,8% de la energía), de tal manera que después de 6 meses llegaron a perder 0,9 kg y 1,8 kg, respectivamente, mientras que el grupo control ganó 0,8 kg. Es decir, en

el contexto de una alimentación alta en hidratos de carbono y fibra y baja en grasa, la variación en la ratio de hidratos de carbono simples:complejos no parece que tenga mucha utilidad en estos casos de obesidad como los que participaron en este estudio. Pero cuando una alimentación, como la propuesta en el estudio CARMEN, se aplica a sujetos obesos con síndrome metabólico, la pérdida de peso tras 6 meses de dieta es menor (-0,3 kg) con dietas ricas en hidratos de carbono simples que cuando se sustituyen por hidratos de carbono complejos (-4,3 kg). Se han confirmado resultados similares en otro estudio donde la dieta alta en hidratos de carbono simples produjo un incremento significativo en las concentraciones de triglicéridos y un incremento del 31% en el valor HOMA.¹⁸

Hidratos de carbono y lipoproteínas

El consumo de dietas altas en CHO, aunque el aporte de grasa sea bajo, eleva los niveles de triglicéridos, aunque existe controversia acerca de si las dietas altas en grasas frente a bajas en grasas incrementan las concentraciones posprandiales de triglicéridos. La ingestión aguda de una dieta alta en grasa aumenta los niveles posprandiales de lípidos, pero la sustitución crónica de las grasas por CHO no parece disminuir las concentraciones posprandiales de triglicéridos.¹⁹

Los efectos sobre las concentraciones en ayunas de TG, con el mismo tipo de dieta pueden variar enormemente entre individuos y poblaciones, atendiendo a su grado de adiposidad y nivel de actividad física. Además el índice glucémico muestra correlación inversa con las concentraciones de c-HDL y directamente relacionado con las concentraciones en ayunas de TG20.²⁰

Para reducir el efecto de elevación de TG secundario al consumo de CHO, se pueden realizar modificaciones simples en la dieta; incrementar el consumo de fibra, reducir el consumo de hidratos de carbono simples,²¹ que además de aumentar los niveles de TG, promueven el desarrollo de resistencia a la insulina y la inflamación,²² incrementar la actividad física que facilita la aclaración de los TG al aumentar la actividad de la lipoproteína-lipasa a nivel muscular y adipocitario.²³

Grasas

En los estudios realizados hasta la fecha, no se podido demostrar la relación entre el contenido de grasa en la dieta y la sensibilidad a la insulina, con independencia de su efecto sobre el peso y ello a pesar de la gran variabilidad de consumo de grasa en la dieta habitual.²⁴ Pero parece existir relación con el tipo de grasa. La ingestión elevada de grasa saturada y ácidos grasos *trans* provoca alteración de la acción de la insulina, mientras que la ingestión de grasa monoinsaturadas (MUFA), mejora la acción.²⁴ La grasa poliinsaturada o alimentos que la contienen, como los frutos secos, se asocian con un riesgo relativo de desarrollar diabetes y SM.²⁵

La sustitución del contenido de grasa saturada o hidratos de carbono por MUFA mejora el perfil lipídico, sino que también aumenta la sensibilidad a la insulina. Es decir, el modelo de dieta mediterránea y la evidencia no es nueva, aunque cada día se le asignan nuevas ventajas al consumo de MUFA sobre disminución de factores protrombóticos, como el PAI-1 o de la función endotelial.²⁶⁻³⁰

Cuando los MUFA sustituyen parcialmente a los CHO de la dieta, las concentraciones de TG y las partículas pequeñas de LDL disminuyen, tanto en sujetos sin diabetes como con diabetes.³¹ Estos resultados, a favor de las dietas altas en MUFA frente a CHO han hecho modificar las orientaciones dietéticas de la ADA sobre las recomendaciones dietéticas en los sujetos con diabetes, de manera que actualmente se recomienda que la suma de CHO y MUFA represente el 60-70% de la energía, inclinándose la balanza en un sentido u otro, en función de la presencia de obesidad.³²⁻³³

Modificaciones en la dieta del síndrome metabólico

La controversia entre el aporte de grasa en la dieta y la obesidad, lejos de estar olvidada, se ha reabierto en los dos últimos años, después del incremento de obesidad en EE.UU. después de conseguirse la reducción del consumo de grasa a nivel poblacional. Estos datos, junto a la evidencia de que las dietas altas en CHO y bajas en grasas promueven algunas de las alteraciones del SM, han empezado a cuestionar si las dietas bajas en grasas son las idóneas para ser indicadas en el tratamiento de la obesidad.³⁴⁻³⁷

Analizaremos algunas de las modificaciones nutricionales propuestas para el tratamiento dietético del SM.

Dietas bajas en hidratos de carbono

La dieta de Atkins ha experimentado un mayor nivel de atención a partir de los resultados que se han publicado en 4 artículos de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan dietas bajas en hidratos de carbono (cetogénicas) frente a dietas hipocalóricas convencionales ricas en hidratos de carbono, en el tratamiento de la obesidad.³⁸⁻⁴¹ Estos estudios muestran que las dietas bajas en hidratos de carbono favorecen una pérdida de peso más acusada que las dietas hipograsas, durante los 6 primeros meses de tratamiento, seguramente porque las proteínas tienen un poder de saciedad mayor que los hidratos de carbono; sin embargo, cuando se analiza el efecto sobre el peso a largo plazo (12 meses) no se encuentran diferencias significativas. No obstante, hay que llamar la atención sobre que en las dietas bajas en CHO, a pesar de tratarse de dietas altas en grasas, las concentraciones de triglicéridos disminuyeron, las de c-HDL se incrementaron notablemente e incluso parece mejorar la sensibilidad a la insulina. Se ha reabierto, pues, un viejo debate en la utilización de dietas bajas en CHO en el tratamiento de la obesidad, aunque no existen hasta ahora evidencias de su eficacia a largo plazo y se despiertan dudas razonables de que el consumo de dietas ricas en grasas promuevan cambios saludables a nivel cardiovascular, por la disminución del contenido tanto en fibra como en vitaminas y antioxidantes.⁴²⁻⁴⁴

Dietas bajas en grasas

A largo plazo parece que las dietas bajas en grasas y altas en CHO, producen reducción de peso, aunque en un reciente metaanálisis se ha demostrado que el efecto a 18 meses de pérdida de peso no es superior a cualquier tipo de dieta.⁴⁵

Dietas altas en proteínas

La sustitución de CHO o de grasa por proteínas en condiciones isocalóricas, también se ha propuesto como medida para el control del peso, porque las pro-

teínas tiene mayor poder saciante y preservan la masa magra. Hay varios estudios que demuestran el efecto beneficioso del aumento del aporte proteico del 15 al 35% del valor calórico de la dieta tanto en la reducción de peso total como en la reducción de la grasa visceral y cambios beneficiosos en la composición corporal consistentes en la preservación de la masa magra y a nivel metabólico con disminución de los TG y de la sensibilidad insulínica.⁴⁶⁻⁴⁷ Aunque estas dietas se encuentran en el límite para considerarse cetogénicas, uno de los potenciales peligros es la posibilidad de que las dietas altas en proteínas incrementen la excreción urinaria de calcio y el remodelado óseo, por lo que deben considerarse en nuestro planteamiento del SM con cautela y disponer de estudios más consistentes a largo plazo. Sin embargo la relación entre el consumo excesivo de proteínas, y el riesgo de osteoporosis, cálculos renales, cáncer o enfermedad cardiovascular, resulta controvertida y en todo caso, parece que no sólo la cantidad de proteínas sino el tipo de las mismas tiene tanta o más importancia que el contenido total. En todo caso, es preciso que se realicen estudios a largo plazo de intervención como el propiciado por la Unión Europea, Diógenes, para valorar la eficacia de dietas ricas en proteínas sobre las de bajo índice glucémico en familias con obesidad.⁴⁸⁻⁴⁹

Dietas elaboradas con alimentos con bajo índice glucémico

Aunque el resultado de seguir una dieta con bajo índice glucémico no modifique sustancialmente el peso corporal, sin embargo el perfil cardiovascular mejora significativamente ya que contribuye a disminuir las concentraciones de triglicéridos, de colesterol-LDL y a mejorar la sensibilidad a la insulina.⁵⁰⁻⁵¹ En los pacientes con diabetes o hiperglucemia, las dietas con bajo índice glucémico, es decir controladas en pan, pasta y patatas, se asocian a una discreta mejoría del control glucémico y de la hemoglobina glicosilada y parece razonable recomendar dietas de bajo índice glucémico a pacientes con resistencia a la insulina.⁵²⁻⁵³

Ácido linoleico conjugado (CLA)

El CLA incluye un grupo de isómeros del ácido linoleico (C18:2) que se producen en el estómago

de los rumiantes, por la acción de la bacteria *Butyrivibrio fibrisolvens*, sobre el ácido linoleico procedente de las plantas y pastos que consumen estos animales. Por ello, el consumo de carne de rumiantes y de leche es la principal fuente de CLA en el hombre, en especial el isómero *cis-9, trans-11*.⁵⁴ Los estudios con CLA en animales de alimentación han conseguido la misma eficacia en humanos.

En la práctica habitual, la administración de CLA suele presentarse en una proporción al 50% de los dos tipos de isómeros (*cis-9, trans-11* y *trans-10, cis-12*) obtenidos a partir de la extracción del aceite de cártamo. Las dosis administradas en humanos han oscilado entre 1,4-6,8 g/día, pero la dosis máxima en la que se encuentra el mayor efecto es de 3,4 g/día. En general, la mayor parte de los estudios encuentran escasas modificaciones del peso corporal tras la administración de CLA, pero sí resultan significativas, en cambio, la pérdida de masa grasa y el incremento de masa magra¹⁰⁹⁻¹¹² o la disminución del diámetro sagital. Es decir, parece que el CLA influye más en la composición corporal que en la disminución del peso total.⁵⁵⁻⁵⁷

En suma, la administración de CLA, no debe constituir, por el momento, una alternativa de tratamiento dietético para sujetos con SM.

Normas de alimentación en síndrome metabólico (SM)

En síntesis y a la luz de los conocimientos actuales, podemos establecer unas normas alimentarias concretas para el tratamiento nutricional del síndrome metabólico (Tabla 2, Fig. 1):

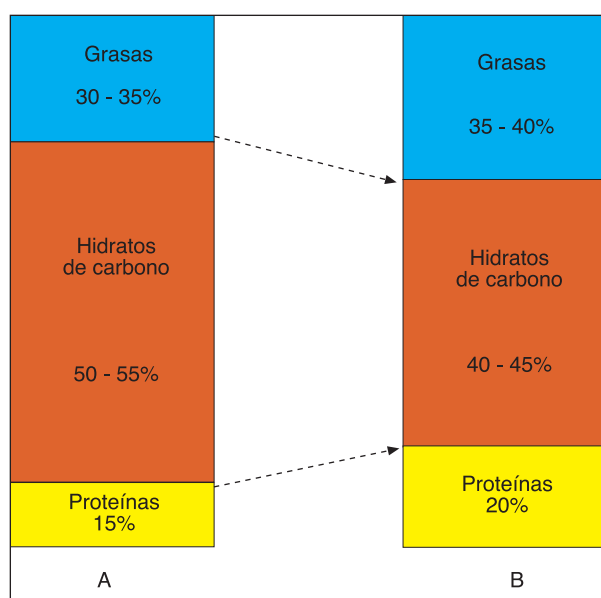
1. El valor calórico de la dieta debe adaptarse al peso corporal y, generalmente, la dieta debe ser hipocalórica, porque el exceso de peso es casi la regla. La restricción debe ser moderada (500-1.000 Kcal/día sobre el gasto energético basal), para conseguir reducciones moderadas de peso (5-10%).

2. Grasas

- Reducción de la grasa saturada (< 7%) y de los ácidos grasos *trans* (< 2% de la energía), sin que ello represente una reducción de la ingesta calórica a expensas de las grasas.
- Incremento del porcentaje de MUFA hasta el 20-25% de la energía, siguiendo un patrón si-

Tabla 2. Recomendaciones dietéticas para el síndrome metabólico

Nutrientes	Recomendaciones
Valor calórico total (VCT)	Restricción calórica moderada para perder exceso de peso.
Hidratos de carbono	5 raciones de verduras-fruta al día (400 g) (bajo índice glucémico). Fibra (20 gramos/día). Reducir azúcares simples a < 10-20% del valor calórico.
Proteínas	Reducir patatas, pan blanco, pasta, arroz, cereales azucarados, refrescos y zumos azucarados.
Grasas	Más cantidad de pescado y carnes magras. Reducir grasa saturada (< 7% de VCT) y de los ácidos grasos trans (< 2% de VCT). Aumentar la de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva, frutos secos, aguacates, etc.). Emplear aceite de oliva (mejor virgen) como grasa culinaria básica.
Otros	La sal debe reducirse a < 6 g/día. Ingestión de alcohol < 2-3 bebidas/día.

**Figura 1.** Dieta propuesta para el síndrome metabólico. A: dieta recomendada para la población general. B: dieta recomendada para el síndrome metabólico (véase el texto para los detalles).

milar al de la dieta mediterránea. Una combinación del 60-70% de la energía entre CHO de bajo IG y MUFA debe considerarse de elección en sujetos con SM.

- Aumentar el consumo de ácidos grasos ω -3 que no modifica la sensibilidad a la insulina, pero ejerce acciones beneficiosas sobre el riesgo cardiovascular, en especial como potencial agente antitrombótico y antiarrítmico.⁵⁸⁻⁵⁹

3. Hidratos de carbono

- Reducir el consumo de CHO simples a menos del 10-20% del valor calórico, evitando bebidas azucaradas, y sustituir su consumo por las

fuentes naturales de los mismos (frutas y verduras).

- Para mejorar la sensibilidad de la insulina y las concentraciones de lípidos, consumir preferentemente alimentos de bajo IG: frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos y aceite de oliva (preferentemente, virgen), en detrimento del pan, patatas, pasta o arroz no integral. El aporte de este tipo de alimentos garantiza un consumo elevado de fibra, asociado a una mayor saciedad y menor ingesta energética. El consumo de fibra no debe ser inferior a 20 gr/día.

4. Proteínas. El contenido de proteínas debe ser suficiente para preservar la masa magra. Si se siguen las recomendaciones previas, es posible que se incremente el valor calórico aportado por las proteínas a un 25%. Aun no disponemos de datos de eficacia a largo plazo de dietas hiperproteicas en el tratamiento de obesidad y síndrome metabólico.

5. Sal. El consumo de sal debe reducirse para conseguir objetivos de presión arterial normales y para favorecer la sensibilidad a la insulina.⁶⁰

6. Alcohol. Limitación de la ingesta de alcohol a 2-3 bebidas/día (< 30 g/día) en hombres y 1-2 bebidas en la mujer (< 20 g).⁶¹

7. Cambios en el estilo de vida asociados a la dieta. Recientes estudios han demostrado el papel fundamental de cambios de estilo de vida, con incremento de actividad física asociado a dieta hipocalórica en la prevención de diabetes y síndrome metabólico en pacientes obesos.⁶²⁻⁶³ La asociación a la dieta y a los cambios de estilo de vida de algunos tratamientos farmacológicos pueden contribuir al tratamiento del síndrome metabólico.⁶⁴⁻⁶⁷

Bibliografía

- Nestel P. Nutritional aspects in the causation and management of the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; **33**: 483-92.
- Jenkins DJ, Jenkins AL, Wolever TM. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr* 1994; **59**: 706S-9S.
- Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 290S-8S.
- Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 348-56.
- Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; **277**: 472-7.
- Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; **20**: 545-50.
- Montonen J, Knekt P, Järvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 622-9.
- Pereira MA, Jacobs Jr DR, Kaatz SK, et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 848-55.
- McKeown NM, Meigs JB, Liu S, et al. Whole grain is favourably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 390-8.
- Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, et al. Konjac-mannan (glucosannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 1999; **22**: 913-9.
- Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; **357**: 505-8.
- Almiron-Roig E, Chen Y, Drewnowski A. Liquid calories and the failure of satiety: how good is the evidence? *Obes Rev* 2003; **4**: 201-12.
- Berkey CS, Rockett HRH, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res* 2004; **12**: 778-88.
- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; **292**: 927-34.
- Wu T, Giovannucci E, Pischon T, et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 1043-9.
- West JA, de Looy AE. Weight loss in overweight subjects following low-sucrose or sucrose-containing diets. *Int J Obes* 2001; **8**: 1122-28.
- Saris WHM, Astrup A, Prentice AM, et al. Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN Study. *Int J Obes* 2000; **24**: 1310-8.
- Brynes AE, Edwards CM, Ghatei MA, et al. A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *BJ Nutr* 2003; **89**: 207-18.
- Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marín M, Tinahones FJ. The Apolipoprotein E Genotype Predicts Postprandial Hypertriglyceridemia in Patients with the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2972-5.
- Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; **78** (suppl): 873S-80S.
- Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2002; **288**: 2554-60.
- Pérez-Jimenez F, López-Miranda J, Pinillos MD, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001; **44**: 2038-43.
- Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1283-8.
- López-Miranda J, Gómez P, Castro P, et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)* 2000; **115**: 361-5.
- Feldman E. Assorted monounsaturated fatty acids promote healthy hearts. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**: 953-4.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; **78** (suppl): 617S-25S.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intakes does affects obesity! *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: 1157-73.
- Willet WC. Dietary fat and obesity: an unconvincing relation. *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: 1149-50.
- Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 1997; **102**: 259-64.
- Reaven GM. Diet and syndrome X. *Curr Atheroscler Rep* 2000; **6**: 503-7.
- Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev* 2003; **4**: 83-90.
- Hensrud DD. Diet and obesity. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; **20**: 119-124.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intakes does affects obesity! *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: 1157-73.
- Willet WC. Dietary fat and obesity: an unconvincing relation. *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: 1149-50.
- Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 1997; **102**: 259-64.
- Reaven GM. Diet and syndrome X. *Curr Atheroscler Rep* 2000; **6**: 503-7.
- Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? *New Engl J Med* 1997; **337**: 562-7.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2074-81.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2082-90.
- Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 769-77.
- Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 778-85.
- Nadeau KJ, Wyatt HR, Hill JO. Should low-carbohydrate diets be recommended for weight loss? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004; **11**: 65-9.
- Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001; **9**: 1S-40S.
- Acheson KJ. Carbohydrate and weight control: where do we stand? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; **7**: 485-92.
- Boden G, Sargrad K, Homko K, Mozzoli M, Stein P. Effect of Low-Carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin

- resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 403-11.
46. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal fat-diet, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects. A randomised 1 year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; **28**: 1283-90.
 47. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC *et al.* A High protein diet induce sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 41-8.
 48. Astrup A. The satiating power of protein – a key to obesity prevention? *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 1-2.
 49. Saris WHM, Harper A. Diogenes: a multidisciplinary offensive focused on the obesity epidemic. *Obes Rev* 2005; **6**: 175-6.
 50. Dumesnil JG, Turgeon J, Tremblay A, *et al.* Effect of a low-glycaemic index-low-fat-high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *Br J Nutr* 2001; **86**: 557-68.
 51. Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, *et al.* No difference in body weight decrease between a low glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 337-47.
 52. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, *et al.* and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 574-81.
 53. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2261-67.
 54. Terpstra AHM. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 352-61.
 55. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes* 2003; **27**: 840-7.
 56. Gaullier JM, Halse J, Høye K, *et al.* Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 1118-25.
 57. Risérus U, Berglund L, Vessby BI. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25**: 1129-35.
 58. Brown JM, McIntosh MK. Conjugated Linoleic Acid in Humans: Regulation of adiposity and insulin sensitivity. *J Nutr* 2003; **133**: 3041-46.
 59. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB. Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 2004; **15**: 25-30.
 60. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; **344**: 3-10.
 61. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, *et al.* Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; **348**: 109-18.
 62. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, *et al.* and the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1343-50.
 63. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
 64. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003; **27**: 1437-46.
 65. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjögstrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**: 155-61.
 66. Kelly DE, Huller LH, McKolanis TM, *et al.* Effects of moderate weight loss and orlistat in insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; **27**: 33-40.
 67. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, Pagotto U. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes* 2003; **27**: 289-301.

Tratamiento farmacológico del síndrome metabólico

P.L. de Pablos, I. Peiro, F.J. Martínez Martín

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia: Dr. P.L. de Pablos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Pl. Barranco de la Ballena, s/n. 35012-Las Palmas de Gran Canaria.

E-mail: ppabvel@gobiernodecanarias.org

Resumen

El tratamiento médico del síndrome metabólico comprende tres aspectos: el tratamiento de la obesidad, especialmente la obesidad abdominal, el tratamiento de la resistencia insulínica y el tratamiento específico de cada uno de los factores de riesgo. A todos los pacientes con síndrome metabólico se les debe valorar el grado de riesgo de presentar un evento cardiovascular. Los pacientes con riesgo moderado o alto a corto plazo (< 10 años) precisarán, junto con la modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico. En la actualidad, sólo disponemos de dos fármacos para el tratamiento de la obesidad: el orlistat y la sibutramina, y otros dos tipos de fármacos para el tratamiento de la resistencia insulínica: las biguanidas y las glitazonas.

El rimonabant es un nuevo fármaco que bloquea los receptores CB1 de los cannabinoides, presentes tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo, hígado, tracto gastrointestinal). El efecto clínico de este bloqueo es una disminución de la ingesta de alimentos, una reducción de peso y del perímetro de cintura, una disminución de los triglicéridos y un aumento en los niveles de HDL-colesterol y de la sensibilidad insulínica. Además, disminuye la hemoglobina glicosilada en diabéticos tipo 2. Parte de los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos son independientes de la pérdida de peso.

Summary

The medical treatment of metabolic syndrome has three aspects: the treatment of obesity, specially the abdominal obesity, the treatment of insulin resistance and the specific treatment of each component of the metabolic syndrome. All patients affected by metabolic syndrome should be evaluated in order to determine cardiovascular risk. Patients with moderate to high short-term risk (less than 10 years) need to modify their lifestyle as well as undergo medical treatment. Currently, there are two drugs to treat obesity: orlistat and sibutramine and two types of drug for treating insulin resistance: biguanides and glitazones.

Rimonabant is a new drug that blocks cannabinoid receptors (CB1) in the central nervous system and peripheral tissues (adipose, muscle, liver and gastrointestinal tract). The clinical effect of this blockade is a reduction in food intake, loss of weight and waist perimeter, reduction in triglycerides as well as an increase in HDL cholesterol levels and an increase in insulin sensitivity. It also lowers glycated hemoglobin in type 2 diabetes. Some of the effects on glucose and lipid metabolism are independent of weight loss.

El síndrome metabólico se define como la agrupación de un conjunto de factores de riesgo cardiovascular cuya principal consecuencia es la enfer-

medad vascular; como muchos pacientes con síndrome metabólico presentan, al mismo tiempo, resistencia a la insulina, otra consecuencia del sín-

drome es la diabetes *mellitus* tipo 2. La coexistencia de estos dos síndromes (diabetes *mellitus* tipo 2 y síndrome metabólico) incrementa extraordinariamente el riesgo de presentar un evento vascular.¹

En la actualidad coexisten varias definiciones de síndrome metabólico, siendo las dos más populares la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)² y la del panel de expertos para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia del ATP III.³ Este año, y en un intento de unificar la definición, un amplio grupo de expertos de ambas instituciones, bajo los auspicios de la Federación Internacional de Diabetes, ha consensuado una nueva definición (Tabla 1) que parece haber sido aceptada uniformemente.⁴

El papel de la obesidad, especialmente el de la obesidad abdominal, en estas definiciones ha evolucionado hacia un mayor protagonismo, pasando de ser un elemento más en la definición de la OMS (1998) a ser un condición imprescindible para el diagnóstico en la última definición de la Federación Internacional de Diabetes (2005).

Por otra parte, la forma en la que se evalúa la obesidad también ha cambiado; en un principio fue definida por el índice de masa corporal (IMC), mientras que en los últimos consensos ha pasado a ser definida por el perímetro de cintura, remarcando de esta manera la especial importancia de la obesidad visceral en la génesis del síndrome metabólico.

El tratamiento médico del síndrome metabólico comprende tres aspectos: el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la resistencia insulínica y el tratamiento específico de cada uno de los factores de riesgo. Este último aspecto ha sido comentado en los capítulos previos, pero es conveniente señalar que a todos los pacientes con síndrome metabólico se les debe valorar el grado de riesgo de presentar un evento cardiovascular. Los pacientes con síndrome metabólico y alto o moderado riesgo para presentar un evento cardiovascular mayor a corto plazo (< 10 años) pre-

cisarán, junto con la modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico, mientras que para los pacientes con bajo riesgo a corto plazo pero que presentan un riesgo elevado a largo plazo bastará inicialmente con la modificación del estilo de vida.

Tratamiento farmacológico de la obesidad

La ATP III ha recomendado que la obesidad sea el primer objetivo terapéutico en el síndrome metabólico. La pérdida de peso debe ir acompañada por un aumento en la actividad física.

Muchos estudios han demostrado que el descenso de peso se acompaña de descensos de las cifras de colesterol total, triglicéridos, presión arterial, aumento del HDL-colesterol y disminución en la resistencia insulínica. Estudios recientes muestran que la pérdida de peso puede disminuir los niveles de la proteína C reactiva y PAI-1.

En la actualidad sólo disponemos de dos fármacos que actúan sobre la obesidad: la sibutramina y el orlistat.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Tiene capacidad para reducir peso por un doble mecanismo: disminuyendo la ingesta y evitando el descenso de gasto energético que se produce durante la pérdida de peso.

En el estudio STORM⁵ la pérdida media de peso fue de 8 kg a los 12 meses en el grupo de pacientes que siguieron en tratamiento con sibutramina. El 63% y el 31% de pacientes perdieron igual o más del 5% y del 10% de peso, respectivamente.⁶ La sibutramina contribuye a la pérdida de peso de forma dependiente de la dosis y progresiva a lo largo de los primeros seis meses de tratamiento y su uso ininterrumpido durante dos años permite mantener en gran medida el peso perdido durante los seis primeros meses.

Al cabo de dos años de tratamiento aumenta los niveles de HDL colesterol en un 20% y la presión sistólica y diastólica en 0,1 y 2,3 mm de Hg, res-

Tabla 1. Definición del síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes 2005

Una persona tiene síndrome metabólico si presenta:

- Obesidad central: circunferencia cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (medidas sólo validas para población europea).

Más dos de las siguientes cuatro condiciones:

- Cifras de triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento hipolipemiente específico para esta alteración.
- Cifras de HDL-colesterol < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento hipolipemiente específico para esta alteración.
- Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mm de Hg o en tratamiento antihipertensivo.
- Glucemia ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes.

pectivamente.⁵ El análisis global de los resultados, utilizando las ecuaciones derivadas del estudio de Framingham, sugiere una reducción en el número de eventos cardiovasculares. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico para valorar el impacto del tratamiento sobre la enfermedad cardiovascular.

El orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática, disminuye la absorción de grasa a nivel intestinal, bloqueando la absorción del 30% de los triglicéridos ingeridos en la dieta. En la mayor parte de los estudios ha demostrado que consigue una pérdida media de peso del 10%, frente al 5% que se obtiene con el placebo.^{7,8} También ha demostrado que su uso reduce el riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 en los pacientes obesos con y sin intolerancia a los hidratos de carbono en un 37%, cuando se compara con placebo.⁹

Su utilización en diabéticos tipo 2 tratados con metformina ha demostrado que facilita la pérdida de peso, mejora el control glucémico y mejora el control de los otros factores de riesgo.¹⁰

Resistencia a la insulina como objetivo de tratamiento

La pérdida de peso y el aumento en la actividad física contribuyen a reducir la resistencia insulínica.

En la actualidad, dos tipos de fármacos actúan sobre la resistencia insulínica: la metformina y las glitazonas.

La metformina lleva siendo utilizada muchos años para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2. En el estudio UKPDS mostró su eficacia como fármaco hipoglucemiante y en la prevención de eventos cardiovasculares, ya que su uso¹¹ se asoció a una menor incidencia de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes obesos.

En el estudio DPP¹² la utilización de la metformina en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono o con glucemia basal alterada previno o retrasó la aparición de la diabetes *mellitus* tipo 2 en un 31% y en un análisis posterior se comprobó cómo también disminuía el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico.¹³

Las glitazonas tienen actualmente aprobado su uso para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2 y además en España sólo se pueden uti-

lizar en combinación con otro antidiabético oral o en monoterapia cuando exista intolerancia a la metformina. Sin embargo, dos importantes ensayos clínicos realizados con troglitazona han demostrado su utilidad en la prevención de la diabetes *mellitus* tipo 2.

En el estudio TRIPOD, efectuado en pacientes con antecedentes de diabetes gestacional, el tratamiento con troglitazona durante 2,5 años disminuyó la incidencia de diabetes en un 55%.¹⁴ El segundo estudio efectuado en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono fue la tercera rama del estudio DPP, que recibió tratamiento con troglitazona durante 9 meses, consiguiendo una disminución significativa en la incidencia de diabetes.¹⁵

El tratamiento con glitazonas en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 ha demostrado que disminuye la resistencia insulínica,¹⁶ mejora favorablemente otros factores de riesgo cardiovascular que forman parte del síndrome metabólico, como la dislipemia¹⁶ y la hipertensión arterial;¹⁶ también disminuye los niveles de algunos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva,¹⁶ y los niveles de algunos marcadores de daño orgánico, como la albuminuria y el grosor de la capa íntima de la carótida.¹⁷ Pero hasta ahora no hay resultados de ningún ensayo clínico en el que demuestre la disminución del número de eventos cardiovasculares.

Rimonabant: bloqueador de los receptores CB1

El sistema endocannabinoide es un sistema neuromodulador que participa en muchos procesos, incluyendo la regulación del balance energético, de la ingesta alimentaria y la fisiología del adipocito a través de mecanismos centrales y periféricos. El sistema consta de dos tipos de receptores (CB1 y CB2), con sus respectivos ligandos. Los receptores CB1 se localizan en determinadas áreas del cerebro, el tejido adiposo, el músculo, el hígado, el tracto digestivo, la hipófisis, la glándula adrenal, ganglios simpáticos, corazón, pulmón y vejiga urinaria. Los receptores CB2 se encuentran en el sistema inmune y no parece que tengan ningún papel en el balance energético.

El sistema endocannabinoide está sobreexpresado en los modelos genéticos de obesidad y en respuesta a estímulos exógenos, como el ejercicio físico y la ingesta alimentaria. Por el contrario, los modelos animales *knock-out* con ausencia de los receptores CB1

son delgados, resistentes a la obesidad y a la resistencia insulínica inducida por una dieta rica en grasas.

El rimonabant es un bloqueante de los receptores CB1 y bloquea el tono del sistema endocannabinóide tanto central como periférico. El efecto clínico de este bloqueo es una disminución de la ingesta de alimentos y un cambio (no sólo, ya que actúa directamente en el adipocito).

El mecanismo por el que rimonabant regula la ingesta alimentaria posiblemente sea su efecto en el sistema nervioso central, pero recientes estudios han demostrado un papel del sistema periférico; de hecho, los endocannabinoides procedentes del tracto gastrointestinal parecen modular la conducta ali-

mentaria por medio de receptores localizados en terminales sensoriales.

En ratas con obesidad inducida por la dieta el tratamiento con rimonabant conduce a una reducción marcada y sostenida del sobrepeso que no podría ser explicada sólo por la disminución transitoria de la ingesta. De hecho, cuando en ratas obesas se comparó el tratamiento con rimonabant con un protocolo en el que sólo había restricción de la ingesta, el grupo tratado con rimonabant consiguió una mayor pérdida de peso; parece probable que los receptores CB1 presentes en el tejido adiposo sean uno de los mediadores del efecto metabólico periférico del rimonabant.

Varios ensayos clínicos en fase III realizados en más de 6.600 pacientes con sobrepeso u obesidad han mostrado su utilidad en la reducción de peso y en el tratamiento de los distintos factores de riesgo que componen el síndrome metabólico.

El primer ensayo publicado es el estudio *RIO-Europe*.¹⁸ Se trató de un ensayo de un año de duración, doble ciego, en el que 1.507 pacientes adultos con obesidad (IMC > 30) o sobrepeso (IMC > 27) con o sin comorbilidades fueron aleatorizados en 3 grupos paralelos: placebo o dos dosis fijas de rimonabant 5 y 20 mg (Fig. 1).

Al inicio del estudio el 40% de los pacientes era hipertenso, el 60% tenía dislipidemia y el 41% tenía el síndrome metabólico (ATP III).

Tras un año de tratamiento, los pacientes tratados con 5 y 20 mg de rimonabant experimentaron una pérdida de peso (3,4 kg y 6,6 kg, respectivamente) significativamente mayor que los que recibieron placebo. Además, los pacientes tratados con 20 mg de rimonabant tuvieron una reducción significativamente mayor del perímetro de cintura ($p <$

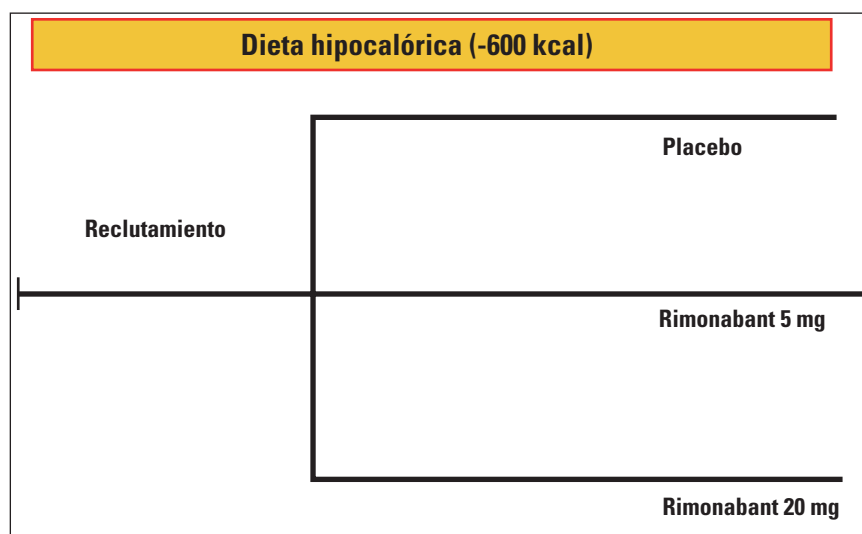


Figura 1. Esquema del protocolo *RIO-Europe*.

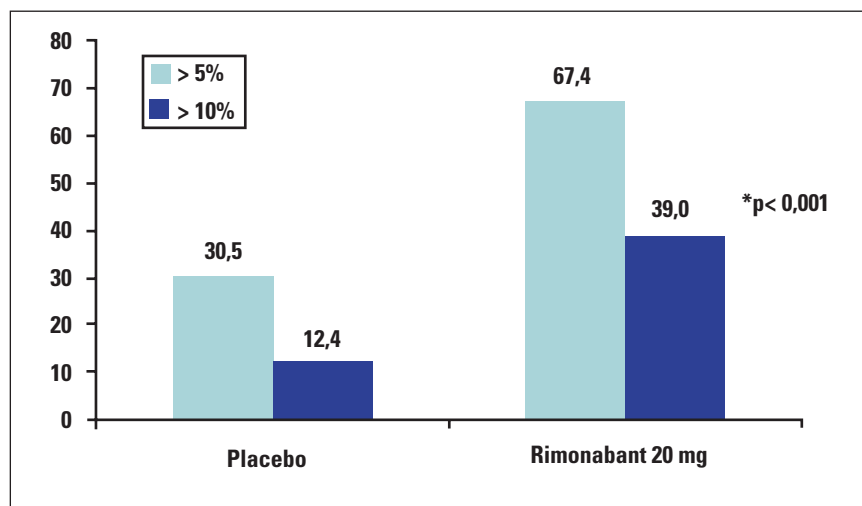


Figura 2. Proporción de pacientes que perdieron más del 5% y 10% del peso. Estudio *RIO-Europe*.

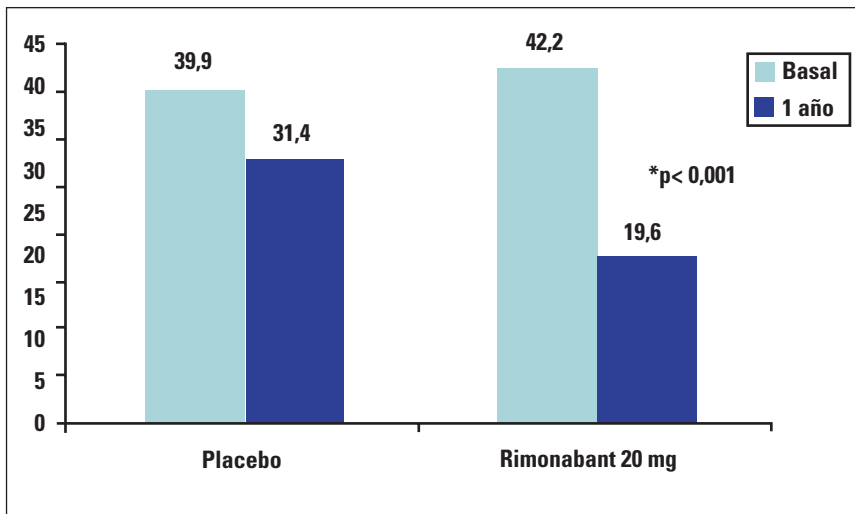


Figura 3. Cambios en la prevalencia del síndrome metabólico. Estudio *RIO-Europe*.

0,001). Al final del estudio las proporciones de pacientes que perdieron más del 5% y del 10% de peso fueron del 67% y del 49%, respectivamente (Fig. 2). La pérdida de peso fue similar en el subgrupo de obesos mórbidos y para ambos sexos.

Otros componentes del síndrome metabólico mejoraron de manera significativa. Así, se produjo un descenso estadísticamente significativo de la glucemia basal ($p=0,026$), de la trigliceridemia ($p<0,001$) y de la insulinemia basal ($p<0,001$), así como un aumento en los niveles de HDL-colesterol ($p<0,001$), en comparación con el grupo tratado con placebo.

Un aspecto importante a destacar es que una parte significativa del aumento de los niveles de HDL-colesterol y del descenso de los triglicéridos fue independiente de la pérdida de peso.

Al final del ensayo el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico fue significativamente inferior en el grupo tratado con 20 mg de rimonabant respecto de los que siguieron tratamiento con placebo (Fig. 3).

El fármaco fue bien tolerado y los principales efectos adversos fueron las náuseas (3,5%) y las alteraciones del estado de ánimo (7%), si bien el 85% de los participantes no tuvo ningún efecto adverso.

El *RIO-Lipids* fue un ensayo de un año de duración, doble ciego, en el que 1.036 pacientes adultos con obesidad o sobrepeso y dislipemia fueron aleatorizados en 3 grupos paralelos: placebo o dos dosis fijas de rimonabant 5 y 20 mg.

De manera similar a los resultados del *RIO-Europe*, al final del ensayo los pacientes tratados con 5 y

20 mg de rimonabant experimentaron una pérdida de peso (3,1 kg y 6,9 kg, respectivamente) mayor que los que recibieron placebo. Además, los pacientes tratados con 20 mg de rimonabant tuvieron una reducción de 7,1 centímetros del perímetro de cintura ($p<0,001$).

Tras un año de tratamiento, los pacientes tratados con 5 y 20 mg de rimonabant experimentaron un incremento en los niveles de HDL-colesterol del 14,2% ($p=0,025$) y del 19,1% (7,72 mg/dl) ($p<0,001$) significativamente mayor que los que recibieron placebo (11%).

La trigliceridemia descendió un 1,2% (ns) y 12,6% (35,4 mg/dl) ($p<0,001$), respectivamente.

Asimismo, se observó un aumento de 1,6 $\mu\text{g/ml}$ de la concentración de adiponectina (41%) ($p=0,001$), un descenso de la de leptina (-22%) ($p<0,001$), de la glucemia y de la insulinemia posprandial ($p<0,001$) al año de tratamiento.

Al final del ensayo el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico en el grupo tratado con placebo disminuyó del 51,9% al 41% y en el grupo tratado con 20 mg de rimonabant disminuyó del 52,9% al 25,8%. El fármaco fue bien tolerado.

El *RIO-Diabetes* fue un ensayo con un esquema igual que los anteriores, pero en este caso los pacientes además de tener obesidad o sobrepeso presentaban diabetes *mellitus* tipo 2 tratada con monoterapia. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) osciló entre el 6,5% y el 10%.

Al final del ensayo los pacientes tratados con 5 y 20 mg de rimonabant experimentaron una pérdida de peso de 2,3, y 5,3 kg, respectivamente, con unas reducciones de 2,9 y 5,2 centímetros del perímetro de cintura. Ambas reducciones fueron estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes que perdió más del 5% y del 10% de peso inicial fue del 55,9% y del 21,4%, respectivamente.

La HbA_{1c} descendió de 7,3% a 6,7% en el grupo tratado con 20 mg de rimonabant, mientras que en el grupo placebo aumentó un 0,1%. Esta diferencia del 0,7% fue estadísticamente significativa ($p<0,001$). Al final del estudio el porcentaje de pacientes con $\text{HbA}_{1c}<6,5\%$

en el grupo tratado con placebo fue del 20,8%, mientras que en el grupo tratado con 20 mg de rimonabant fue del 42,9% ($p < 0,001$). Un aspecto importante a destacar es que sólo una parte del descenso de la HbA_{1c} (0,3%) puede atribuirse a la pérdida de peso; el resto es independiente de la pérdida de peso.

Al igual que ocurrió en el resto de los ensayos, la tolerancia del fármaco fue muy buena.

En conclusión, el rimonabant es un fármaco que actúa sobre varios componentes del síndrome metabólico: la obesidad central, la resistencia insulínica, la dislipemia y la hiperglucemia; todo ello le confiere un potencial muy grande.

Bibliografía

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; **52**: 1210-4.
- 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**: 539-53.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-97.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org/home/>
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; **356**: 2119-25.
- Hansen D, Astrup A, Toubro S, Finer N, Kopelman P, Hilsted J, *et al.* Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Int J Obes* 2001; **25**: 496-501.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, *et al.* Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; **352**: 167-72.
- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, *et al.* Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; **281**: 235-42.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**: 155-61.
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1288-94.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-53.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, *et al.* The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 611-9.
- TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; **19**: 217-31.
- Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; **54**: 1150-6.
- Granberry MC, Fonseca V. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; **5**: 201-9.
- Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T, *et al.* Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; **111**: 2525-31.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**: 1389-97.

Paciente con síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2 con fracaso secundario a los antidiabéticos orales

H. Rodríguez Rosas, I. Peiró, P. Soriano

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia: Dr. H. Rodríguez Rosas. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n. 35020-Las Palmas de Gran Canaria.

Motivo de consulta

Mal control glucémico y obesidad.

Antecedentes personales

NAMC, diabetes *mellitus* tipo 2 de 20 años de evolución con complicaciones metadiabéticas (microalbuminuria y clínica sugestiva de polineuropatía mixta sensitivo-motora), en tratamiento con secretagogos (glibenclamida 5 mg/12 h) y metformina 850 mg/8 horas, dislipemia mixta en tratamiento con gemfibrozilo 600 mg/12 h, hipertensión arterial en tratamiento con β -bloqueantes (atenolol 50 mg/24h) y antagonistas del calcio (amlodipino 10 mg/24 h), gonartrosis bilateral, colecistectomía en febrero de 2003, fumador de 1 paquete al día, bebedor ocasional.

Antecedentes familiares

El padre falleció por infarto agudo de miocardio; la madre, obesa y diabética de tipo 2, falleció por ictus cerebral. Tiene dos hermanas con diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento con insulina subcutánea.

Enfermedad actual

Varón de 63 años remitido desde la consulta de Atención Primaria al servicio de endocrinología por presentar mal control glucémico (HbA_{1c}: 9,3%) y obesidad grado II (IMC: 39,7 kg/m²). Infancia, adolescencia y edad adulta con peso dentro de límites normales (IMC medio: 24,8 kg/m²). Incremento ponderal progresivo

desde hace 10 años, que relaciona con cambio de trabajo (en la actualidad, administrativo) y disminución de su ejercicio físico habitual. No sigue las recomendaciones dietéticas de su médico de cabecera. Respecto a su control glucémico, ha empeorado de forma paralela al incremento ponderal, a pesar del tratamiento con antidiabéticos orales (HbA_{1c}: 6,2%→9,3%).

Exploración física

- Tensión arterial: 150/90 mm de Hg, frecuencia cardíaca: 60 latidos por minuto, peso: 112 kg, talla: 1,68 cm, IMC: 39,7 kg/m², perímetro de cintura: 120 cm. Obesidad de predominio troncular, acantosis *nigricans* en cuello y axilas, acrocordomas en cuello y espalda.

- ACP normal.

- Abdomen globuloso, no doloroso, no estrías rojo vinosas.

- Extremidades inferiores: hiperpigmentación sugestiva de insuficiencia venosa crónica, pulsos presentes y simétricos.

- Exploración neurológica: pupilas IC y NR, fondo de ojo: retinopatía diabética, pares craneales normales, fuerza conservada, hipoestesia en guante y calcetín.

Pruebas complementarias

Glucosa: 152 mg/dl, HbA_{1c}: 9,3%, insulinemia: 30 uU/ml, urea: 38 mg/dl (normal), creatinina: 0,84 mg/dl (normal), sodio: 140 mEq/l (normal), potasio: 4,22 mEq/l (normal), AST: 16 U/l (normal), ALT: 14 U/l (normal), γ -glutamilttransferasa (GGT): 9 U/l (normal), fosfatasa alcalina: 52 U/l (normal), colesterol

total: 235 mg/dl (elevado), HDL-col: 30 mg/dl (35-80), LDL-col: 205 mg/dl (50-160), triglicéridos: 250 mg/dl (35-200). Orina 24 horas: microalbuminuria: 250 mg/dl (0-30), aclaramiento de creatinina: 93 ml/min. Hemograma: leucocitos: 7.780 (fórmula leucocitaria normal), hematíes: 5.700 (3.500-5.000), hemoglobina: 16 g/dl (normal), plaquetas: 231.000 (normal).

Impresión diagnóstica

Tabla 1. Definición de la Federación Internacional de Diabetes del síndrome metabólico

Criterios diagnósticos:

- Obligatorio: obesidad central (> 94 cm en varones y > 80 cm en mujeres europeas. Otras etnias tienen otros valores de referencia).
- Más dos de los siguientes cuatro factores:
 - Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl o con tratamiento.
 - Disminución del HDL-col < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento.
 - Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica \geq 130 mm de Hg o diastólica \geq 85 mm de Hg o con tratamiento.
 - Glucemia basal alterada \geq 100 mg/dl o diabetes *mellitus* tipo 2 diagnosticada.

- Síndrome metabólico (Tabla 1).
- Diabetes *mellitus* tipo 2 con complicaciones metadiabéticas (nefropatía diabética incipiente, retinopatía diabética, probable polineuropatía diabética).
- Dislipemia.
- Hipertensión arterial.
- Obesidad tipo II (Tabla 2).
- Poliglobulia probablemente secundaria a tabaquismo activo.

Medidas generales

Según el consenso de la IDF (*International Diabetes Federation 2005*), la ATP III y la OMS, nos encontramos con un paciente con síndrome metabólico,

Tabla 2. IMC o índice de Quetelet

18,5 a 24,9 kg/m ²	Normalidad
25-26,9 kg/m ²	Sobrepeso de grado 1
27-29,9 kg/m ²	Sobrepeso de grado 2
30-34,9 kg/m ²	Obesidad de tipo 1
35-39,9 kg/m ²	Obesidad de tipo 2
40-49,9 kg/m ²	Obesidad de tipo 3 ó mórbida
> 50 kg/m ²	Obesidad de tipo 4 ó extrema

puesto que cumple los siguientes criterios diagnósticos: perímetro de cintura abdominal: > 94 cm, triglicéridos: > 150 mg/dl, HDL-col: < 40 mg/dl, hipertensión arterial en tratamiento y diabetes *mellitus* tipo 2 (Tabla 1).

Una vez establecido el diagnóstico de síndrome metabólico, el tratamiento debería ir dirigido a reducir el riesgo cardiovascular. Estudios recientes insisten en la modificación de los hábitos de vida como medida terapéutica fundamental del síndrome metabólico.¹ Esto incluiría una moderada restricción calórica para alcanzar entre el 5-10% de pérdida de peso corporal en el primer año, cambios en la composición de la dieta habitual (disminuir el consumo de grasas saturadas, aumentar el consumo de ácidos grasos ω 3 y ω 6, ingesta de colesterol total al día < 300 mg, ingesta de 20 a 35 g de fibra/día, ingesta de hidratos de carbono de absorción lenta, abandono del hábito tabáquico, abstenerse de beber alcohol y realizar ejercicio físico regular aeróbico, comenzando con el 50% de la capacidad aeróbica máxima, 4 veces a la semana).

En pacientes en los que el cambio del estilo de vida no sea suficiente, como nuestro caso, porque presenten alguna complicación o tengan un riesgo cardiovascular elevado habrá que comenzar con tratamiento farmacológico.

Recomendaciones de tratamiento

La modificación del estilo de vida es la primera actuación que nos planteamos en un paciente de estas características.¹ Dado que las dietas hipocalóricas, junto con el ejercicio físico, tienen poca adherencia,¹ es frecuente la asociación de fármacos.

Para evaluar el riesgo cardiovascular de nuestro paciente, disponemos hoy día de una serie de tablas: Framingham (que sobreestima el riesgo en la población española), SCORE (recomendada por las diferentes guías europeas), y DORICA (realizada en nuestro país).

En nuestro paciente creemos indicado el uso de metformina como fármaco de primera elección para su control glucémico, puesto que predomina el componente de resistencia insulínica (índice HOMA= 202,6; Tabla 3). Dado que nuestro paciente está en tratamiento para su diabetes con dosis altas de dos antidiabéticos orales, consideramos con-

Tabla 3. Resistencia a la insulina: cálculo del índice HOMA

$$\text{(HOMA IR)} = \frac{\text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/l)}}{22,5}$$

veniente iniciar la insulinización del paciente con insulina asociada a metformina, ya que hay evidencias² de que esta asociación disminuye los requerimientos de insulina (en torno al 30%), mejora el control glucémico y el perfil lipídico (disminuye las cifras de LDL y colesterol total) y disminuye la ganancia ponderal atribuida a la terapia insulínica.^{2,4}

Respecto al perfil lipídico, nuestro paciente presenta valores de colesterol LDL > 100 mg/dl, colesterol HDL < 40 g/dl y triglicéridos > 150 mg/dl, por lo que se recomienda el uso de tratamiento hipolipemiante con estatinas, ya que recientes ensayos clínicos demuestran que la reducción de las cifras de LDL colesterol se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular.⁵

Para el tratamiento de la hipertensión arterial, recomendamos el uso de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, puesto que hay evidencias que en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y nefropatía diabética mejoran el síndrome metabólico.⁶

El ácido acetil salicílico se recomienda en la actualidad para la profilaxis de eventos isquémicos en el paciente diabético y con síndrome metabólico.

Recientemente han sido presentados en el Congreso de la *American Diabetes Association* 2005 los resultados del estudio *RIO-Diabetes*, un ensayo clínico en el que la asociación de rimonabanta a metformina o sulfonilurea ha mostrado ser efectiva en el control de varios componentes del síndrome metabólico (obesidad, hiperglucemia y dislipemia) en diabéticos tipo 2.

Bibliografía

1. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 611-9.
2. Douek IF, Allen SP, Ewingst P, Gale EAM. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005; **22**: 634-40.
3. Fritsche A, Schmulling RM, Haring HU, Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2000; **37**: 13-8.
4. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 182-8.
5. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; **28**: 385-90.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green La, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; **42**: 1206-52.

Caso clínico de síndrome metabólico y síndrome de ovarios poliquísticos

L. Enríquez Acosta

Unidad de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Cáceres.

Correspondencia: Dr. L. Enríquez Acosta. Unidad de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Cáceres. Avda. Pablo Naranjo, s/n. 10003-Cáceres.

Motivo de consulta

Mujer de 38 años, remitida por cardiología para estudio y tratamiento de la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular.

Antecedentes familiares

Diabetes *mellitus* tipo 2 por parte del padre e hirsutismo e hipercolesterolemia por parte de la madre; obesidad por ambos.

Antecedentes personales

• Síndrome de ovarios poliquísticos: diagnosticado a los 21 años, ante la presencia de:

- Alteraciones menstruales.
- Hirsutismo.
- Alteraciones hormonales:
 - Aumento de las cifras de testosterona libre con 7,3 pg/ml (valor de referencia: 1-3,6).
 - Aumento de las cifras de LH de 15,05 mUI/ml (1,5-12), respecto a las de FSH de 3,5 mUI/ml (1,5-25).
 - Prolactina normal 12,9 ng/ml (< 20).
 - 17-hidroxiprogesterona normal, tanto basal como tras estímulo con Synacthen (2,18, 3 y 2,30 ng/ml, para basal, 1^a y 2^a h).
- Ovarios agrandados ecográficamente, con tamaño de alrededor de 3 cm de diámetro, y con polimicroquistes.

A lo largo de los años, se ha tratado varias veces con Diane y Androcur, con mejorías parciales y transitorias, pero continúa con alteraciones menstruales.

• Hipercolesterolemia: diagnosticada hace 6 años por cifras de colesterol total de 304 mg/dl, con HDL de 35 mg/dl y con hipertrigliceridemia (317 mg/dl); sigue tratamiento con sinvastatina.

• Tabaquismo: fumadora de 40 cigarrillos/día.

• Isquemia aguda de miocardio: hace 2 meses ingresó de urgencia con diagnóstico cardiológico de “síndrome coronario agudo sin elevación del ST del tipo de infarto agudo de miocardio sin onda Q” e hipertensión; la coronariografía realizada demostró “enfermedad coronaria severa de un vaso secundario con ateromatosis difusa”. Sigue tratamiento cardiológico con Coropres[®] 25, Acovil[®] 5 mg, Cardyl[®] 80 mg y Plavix[®] 75 mg, más Vernies[®] sublingual en caso de dolor y abstención absoluta de tabaco.

Estudio de la obesidad y otros factores de riesgo

Siempre tuvo constitución “fuerte”; para una talla de 1,56 m, el peso mínimo adulto fue de 57 kg, a la edad de 21-22 años, y el máximo de 88 kg a finales del pasado año. El peso ha ido aumentando a lo largo de los años a pesar de épocas esporádicas de cuidados dietéticos.

• Datos de exploración

Talla: 1,56 m. Peso: 82,5 kg. IMC: 36.

Perímetro de cintura: 102 cm.

Perímetro de cadera: 114 cm.

Índice cintura/cadera: 0,89.

Hirsutismo: autovaloración de 19 puntos en la escala de Ferriman-Gallway.

Tensión arterial: 130/85 (con tratamiento antihipertensivo).

• **Analítica**

Hemáties: 5.070.000/ml; hemoglobina: 14,3 g/dl; hematocrito: 44,8.

Leucocitos: 9.900/ml, con 54,8% de neutrófilos y 35,2% de linfocitos.

Glucosa basal: 100 mg/dl; tras un test de tolerancia oral a la glucosa, con 75 g de glucosa, 212 mg/dl a la hora y 147 mg/dl a las 2 horas.

Insulina basal: 28,75 μ U/ml; 262 μ U/ml a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa.

Colesterol total: 119 mg/dl; HDL: 31 mg/dl; LDL: 64 mg/dl; triglicéridos: 122 mg/dl.

Urea: 26 mg/dl; creatinina: 0,80 mg/dl; ácido úrico: 5,9 mg/dl.

GOT: 25 UI/l; GPT: 39 UI/l; GGT: 24 UI/l.

• **Diagnóstico:** obesidad de grado II, de tipo superior (> 85 de ICC), con perímetro de cintura de riesgo cardiovascular (> 88 cm); hiperglucemia posprandial y alteración de la tolerancia a la glucosa, con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Dislipemia prácticamente corregida por el tratamiento, pero con cifras de HDL aún bajas. Tensión arterial controlada por tratamiento. Síndrome de ovario poliquístico todavía manifiesto clínicamente por hirsutismo y alteraciones menstruales.

• **Tratamiento:** además de continuar con la medicación del cardiólogo, se prescribe: dieta hipocalórica equilibrada, incremento de la actividad física con precaución y, según tolerancia, metformina 850 mg 3 veces al día.

Comentarios

Nos encontramos ante un caso de claro síndrome metabólico, tanto por criterios OMS, como por los establecidos por el EGIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) o los definidos por el

grupo ATP-III del *National Cholesterol Education Program*.

En esta paciente son muy acusadas tanto la hiperinsulinemia como la resistencia a la insulina, evidenciadas por los valores de insulina basal (> 16 μ U/ml) y tras el test de tolerancia oral a la glucosa (> 60 μ U/ml) en relación con los valores de glucemia. La asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, así como con la obesidad superior y el síndrome metabólico, es un hecho bien conocido. Cada vez va siendo más admitido que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, con base genética, constituyen una parte fundamental en la patogenia del hiperandrogenismo y del síndrome de ovario poliquístico. Ello constituye la base del tratamiento actual con fármacos sensibilizadores de la insulina como la metformina o las tiazolidinedionas, junto a la dieta hipocalórica y el ejercicio físico correctores de la obesidad.

La evolución de este caso clínico, con la afectación cardiovascular, pone de manifiesto la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz del síndrome metabólico asociado al síndrome de ovario poliquístico, como prevención primaria de la diabetes *mellitus* tipo 2 y de las posibles repercusiones cardiovasculares.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; **119**: 458-63.
2. García Romero de Tejada G, Escobar-Morreale HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr* 2003; **50**: 363-8.
3. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3320-5.
4. Pazos F, Rodríguez-Caballero A. Síndrome del ovario poliquístico: nuevas perspectivas. *Endocrinol Nutr* 2004; **51**: 506-11.
5. Salchi M, Bravo-Vera R, Sheik A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism* 2004; **53**: 358-76.

Varón de 55 años, con obesidad de grado II y glucemia basal alterada

A. Soto González, D. Bellido, M. Buño Soto

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Correspondencia: Dr. A. Soto González. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Juan Canalejo. Xuibas de Abaixo, 84. 15006-La Coruña.

E-mail: Asoto@canalejo.org

Presentación del caso

Varón de 55 años que acude a la consulta de Atención Primaria para el control de su peso. El paciente ha tenido tendencia a la ganancia de peso desde la infancia; a la edad de 12 años ya pesaba 50 kilos, a la edad de 18 años su peso era de 78 kilos y durante su etapa de adulto el incremento de peso ha sido progresivo. Refiere en los últimos meses un incremento más acentuado de su peso al disminuir su actividad física. Ha intentado en varias ocasiones disminuir de peso con dieta y ejercicio. Estos intentos no han durado más de 2 ó 3 meses, ya que el paciente no fue capaz de mantener estas recomendaciones.

Entre sus antecedentes personales cabe destacar que es fumador activo de 20 cigarrillos al día des-

de hace 15 años. Sus antecedentes familiares se reflejan en la Fig. 1.

En el examen físico, el paciente presenta talla de 161 cm y peso de 109 kilos. El índice de masa corporal (IMC) es de 42 (Tabla 1). El perímetro de la cintura es de 109 cm. La presión arterial es de 120/75 mm de Hg. Presenta obesidad troncular. En la exploración del cuello no se observa ni giba ni grasa supraclavicular ni bocio. En los pliegues axilares se observa acantosis *nigricans*. La auscultación cardiopulmonar no presenta ninguna alteración. El abdomen es globuloso, sin evidencia de masas ni megalias ni estrías rojas vinosas. Los pulsos distales son palpables y no hay edemas en extremidades inferiores. No hay déficit focal neurológico. Los resultados de laboratorio se reflejan en la Tabla 2.

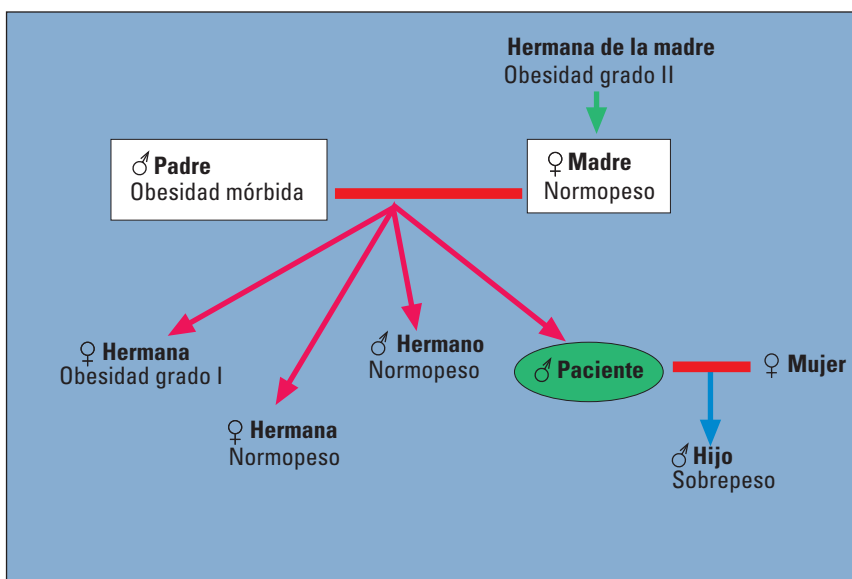


Figura 1. Historia familiar del paciente.

Juicio clínico

Desde el punto de vista práctico, si aplicásemos los criterios del Tercer Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado en Adultos (ATP III) (Tabla 3),¹ podríamos entonces diagnosticar a nuestro paciente de síndrome metabólico, ya que cumple tres de los cinco criterios descritos anteriormente (se precisan tres o más para el diagnóstico), como son: perímetro de la cintura de 109 cm, triglicéridos de 168 mg/dl y HDL 34 mg/dl.

Tabla 1. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal

Grado de obesidad	Valor del IMC (kg/m ²)
Normalidad	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado IV (mórbida)	≥ 40

Tabla 2. Laboratorio: resultados

Variables	Valor	Referencia
Hemoglobina (μg/dl)	13,5	13-18
Hematocrito (%)	43,9	41-50
Hierro (μg/dl)	198	37-180
Glucosa (mg/dl)	106	70-110
HbA _{1c}	6,1	4-7,3
T4 (ng/dl)	0,89	0,85-1,86
TSH (μUI/ml)	3,3	0,35-5,5
Colesterol total (mg/dl)	230	50-220
LDL (mg/dl)	162	50-150
HDL (mg/dl)	34	45-70
Triglicéridos (mg/dl)	168	30-200

Tabla 3. Criterios del Tercer Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado en Adultos (ATP III)**Tercer informe del grupo de expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (ATP III) año 2001**

Tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad central: perímetro de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.
2. Hipertriglicidemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l).
3. HDL < 40 mg/dl (< 1,1 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) en mujeres.
4. Hipertensión: TA sistólica ≥ 135 mm de Hg o TA diastólica ≥ 85 mm de Hg o tratamiento antihipertensivo.
5. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l).

Al mismo tiempo, podemos diagnosticarle un trastorno del metabolismo de la glucosa, como es la glucemia basal alterada con un valor de glucemia de 106 mg/dl.

Evaluación médica

La evaluación médica de este paciente con obesidad tiene como objeto identificar las causas y las complicaciones de su exceso de peso y el tratamiento para prevenir sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares. En la mayoría de las personas con obesidad no puede identificarse una causa específica.² Ra-

ra vez las alteraciones endocrinológicas, como hipotiroidismo o enfermedad de Cushing, son la causa de la obesidad. Las alteraciones metabólicas más características asociadas a la obesidad son: hipertensión, dislipemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa (intolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada y diabetes).^{3,4} Si aplicásemos los últimos criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA),⁵ nuestro paciente se encontraría en los estadios de prediabetes, con un diagnóstico de glucemia basal alterada.

Plan terapéutico

El síndrome metabólico es un conjunto de trastornos metabólicos con un mecanismo central, que es la resistencia a la insulina. Cada una de las cinco variables que constituyen el síndrome metabólico, de acuerdo a los criterios de la ATP III, está relacionada con un incremento del riesgo cardiovascular. La agresividad en el manejo de los factores de riesgo en el paciente con síndrome metabólico depende en parte de la estimación del riesgo para un evento cardiovascular, que calcularemos aplicando las distintas tablas que hay actualmente. Por lo tanto, los pacientes con un mayor riesgo precisarán un tratamiento más intensivo de sus factores de riesgo. El principal determinante del riesgo vascular es la edad del paciente; así pues, se sugiere que el cálculo del riesgo se realice a partir de los 50 años en el varón y a partir de los 60 años en la mujer, ya que el riesgo intermedio para un evento vascular es relativamente poco común antes de estas edades.⁶ Las variables edad, presión sistólica, fumador, colesterol total, colesterol de baja densidad (HDL), relación colesterol total/HDL y diabetes se emplean con frecuencia para estimar el riesgo cardiovascular, usando distintas tablas para el hombre y la mujer. Se han elaborado distintas tablas basándose en un análisis de riesgo multifactorial en poblaciones seguidas durante años. Destacaremos las tablas de Framingham, que han sido validadas en Estados Unidos en distintos estudios observacionales, para una población de clase media y blanca.^{7,8} En España, país con bajo riesgo cardiovascular, estas tablas sobreestiman el riesgo cardiovascular; por lo tanto, es necesario adaptar el modelo a las características de la población en la cual se utilizarán, con el fin de poder realizar estimaciones más precisas. Así pues, podremos utilizar otras tablas de estimación del riesgo co-

ronario global a 10 años a partir de las estimaciones del estudio DORICA, primera fase⁹ (Tabla 4). Pero si además quisiéramos predecir el riesgo de un evento aterosclerótico mortal, las nuevas guías europeas de prevención cardiovascular recomiendan utilizar el sistema SCORE¹⁰ (Tabla 5). Este sistema deriva de una gran base de datos de estudios prospectivos europeos y predice cualquier evento aterosclerótico mortal a lo largo de 10 años. El primer punto de partida del tratamiento será una modificación del estilo de vida, intentando mejorar la sensibilidad a la insulina, disminuyendo el hiperinsulinismo y el exceso de ácidos grasos libres. La modificación del estilo de vida en un paciente con síndrome metabólico incluye: un aumento de su actividad física, el cese del hábito tabáquico y una dieta sana y equilibrada con una ingesta pobre en ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans* y grasa total, rica en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) y poliinsaturados (pescado) y rica en fibra e hidratos de carbono de bajo índice glucémico (ver-

duras, legumbres y fruta). Hay que tener en cuenta que los méritos de las dietas ricas en hidratos de carbono de bajo índice glucémico respecto a las dietas ricas en grasa insaturada y pobres en hidratos de carbono todavía no han sido esclarecidos. En relación con este punto, en un reciente editorial del *New England Journal of Medicine* hay una revisión crítica de estas dietas ricas en hidratos de carbono de bajo índice glucémico y resalta que el mantenimiento de la pérdida inicial de peso no puede ser probado con este tipo de dietas y que además hay potenciales consecuencias a largo plazo.¹¹ Se ha comprobado que las modificaciones del estilo de vida mejorarían todas las complicaciones asociadas al síndrome metabólico. En nuestro paciente nuestro objetivo sería enlentecer su evolución desde su estadio de glucemia basal alterada a un estadio de diabetes. Se observó en dos estudios, el *Finnish Diabetes Prevention Study*¹² y el *Diabetes Prevention Study*,¹³ que la conversión a diabetes tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa en un

período de 3 ó 4 años fue significativamente menor en el grupo de pacientes en los que se llevó a cabo un tratamiento intensivo del estilo de vida frente al convencional. Además, estos cambios intensivos fueron modestos y generalmente alcanzables. Estos cambios incluyeron lo siguiente: reducción del peso en aproximadamente el 7% a lo largo de varios años, actividad física regular y moderada (2,5-3 horas a la semana) y una dieta óptima, que consistía en una ingesta con poca grasa saturada y grasa total, moderada ingesta de fibra y una variedad de hidratos de carbono de bajo índice glucémico.

Igualmente, podríamos plantearnos enlentecer la evolución hacia la diabetes con fármacos como la metformina, las glitazonas o la acarbosa, si las modificaciones del estilo de vida no fue-

Tabla 4. Tablas de riesgo de tener un evento coronario a 10 años, en varones no diabéticos (DORICA)

VARONES NO DIABÉTICOS													
No fumadores						Fumadores							
CT (mg/dl)		No fumadores					CT (mg/dl)		Fumadores				
PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280	PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280		
≥160/100	6	11	14	19	22	≥160/100	10	19	22	22	34		
140-159/90-99	6	11	13	17	20	140-159/90-99	9	17	20	20	31		
130-139/85-89	5	8	10	14	16	130-139/85-89	7	14	16	16	25		
120-129/80-84	3	7	8	11	12	120-129/80-84	6	11	13	13	20		
<120/80	3	7	8	11	12	<120/80	6	11	13	13	20		
55-64 años													
CT (mg/dl)		No fumadores					CT (mg/dl)		Fumadores				
PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280	PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280		
≥160/100	4	8	9	13	14	≥160/100	7	13	15	20	23		
140-159/90-99	4	7	8	11	13	140-159/90-99	6	12	14	19	21		
130-139/85-89	3	6	7	9	11	130-139/85-89	5	9	11	15	17		
120-129/80-84	2	4	5	7	8	120-129/80-84	4	7	8	11	13		
<120/80	2	4	5	7	8	<120/80	4	7	8	11	13		
45-54 años													
CT (mg/dl)		No fumadores					CT (mg/dl)		Fumadores				
PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280	PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280		
≥160/100	3	5	6	8	9	≥160/100	4	8	10	13	15		
140-159/90-99	2	4	5	7	8	140-159/90-99	4	7	9	12	14		
130-139/85-89	2	3	4	6	7	130-139/85-89	3	6	7	9	11		
120-129/80-84	1	3	3	4	5	120-129/80-84	2	4	5	7	8		
<120/80	1	3	3	4	5	<120/80	2	4	5	7	8		
35-44 años													
CT (mg/dl)		No fumadores					CT (mg/dl)		Fumadores				
PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280	PAS/PAD	<160	180	220	260	≥280		
≥160/100	1	3	3	5	6	≥160/100	2	5	6	8	10		
140-159/90-99	1	2	3	4	5	140-159/90-99	2	4	5	7	9		
130-139/85-89	1	2	2	3	4	130-139/85-89	2	3	4	6	7		
120-129/80-84	<1	1	2	2	3	120-129/80-84	1	3	3	4	5		
<120/80	<1	1	2	2	3	<120/80	1	3	3	4	5		
25-34 años													

Riesgo a 10 años

Muy alto ≥40%

Alto 20-39%

Moderado 10-19%

Ligero 5-9%

Bajo <5%

Si el cHDL <35 mg/dl, el riesgo real = riesgo x 1,5

Si el cHDL ≥60 mg/dl, el riesgo real = riesgo x 0,5

CT: colesterol total. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 5. Tabla de riesgo de enfermedad cardiovascular mortal en las regiones de Europa de bajo riesgo por sexo, edad, tensión arterial, colesterol total y tabaco (SCORE)

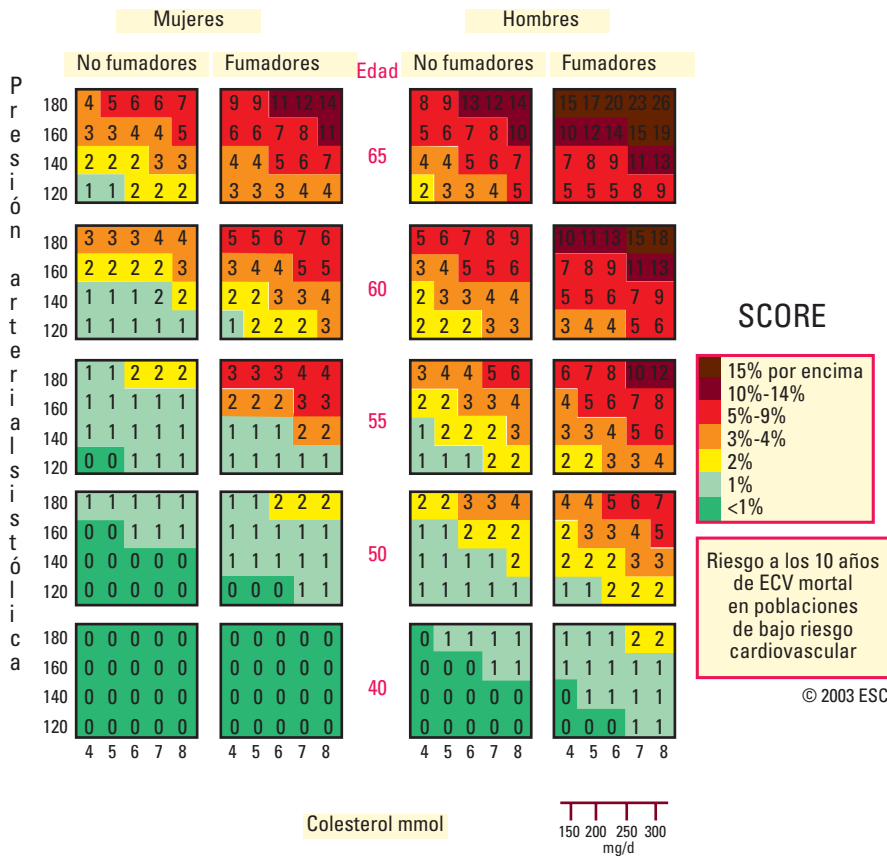


Tabla 6. Resultados de los nuevos valores de laboratorio tras el tratamiento

Variables	Valor	Referencia
Hemoglobina (µg/dl)	13,5	13-18
Hematocrito (%)	43,9	41-50
Hierro (µg/dl)	160	37-180
Glucosa (mg/dl)	98	70-110
HbA _{1c}	6,1	4-7,3
T4 (ng/dl)	0,89	0,85-1,86
TSH (µU/ml)	3,3	0,35-5,5
Colesterol total (mg/dl)	170	50-220
LDL (mg/dl)	97	50-150
HDL (mg/dl)	46	45-70
Triglicéridos (mg/dl)	134	30-200

sen eficaces, ya que estos han demostrado su eficacia.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, actualmente no están aprobados para esta indicación.

Posteriormente podríamos plantearnos el tratamiento farmacológico de cada uno de los componentes del síndrome metabólico que cumple nuestro paciente:

1. Estado protombótico: en una prevención primaria, el *US Preventive Services Task Force* (USPSTF)¹⁶ recomienda la aspirina para todos los varones y mujeres con riesgo de un primer evento coronario en 10 años mayor o igual al 6% y la *American Heart Association* (AHA)¹⁷ recomienda la aspirina para todos los varones y mujeres con riesgo de un primer evento coronario en 10 años mayor o igual al 10%. La aspirina debe ser considerada como una terapia adyuvante, no como una alternativa a otros tratamientos o cambios del estilo de vida.¹⁸

2. Resistencia a la insulina: hoy en día todavía no hay datos suficientes para recomendar de forma rutinaria las glitazonas como tratamiento del síndrome metabólico *per se*. Sin embargo,

la evidencia actual sugiere que las glitazonas tienen un efecto positivo en disminuir las manifestaciones negativas y factores de riesgo asociados a la resistencia a la insulina. Así pues, habrá que esperar a los resultados de los estudios que se están llevando a cabo para aclarar esta indicación.

3. Dislipemia: se observa una relación lineal entre los bajos niveles de HDL y los altos niveles de triglicéridos, que observamos en nuestro paciente, y la elevación en la frecuencia de eventos cardiovasculares.¹⁹ El mayor debate en el campo de los lípidos reside en si la terapéutica aprobada debe enfocarse exclusivamente en la reducción de las cifras de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (LDL) o, alternativamente, debe dirigirse a disminuir las de colesterol en LDL y las de triglicéridos y aumentar las de colesterol en HDL. Esto sería importante en pacientes con síndrome metabólico, porque en ellos es característico el patrón de dislipemia mixta. Las últimas guías del Tercer Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado en

Adultos (ATP III)²⁰ han recomendado controlar tanto el colesterol LDL como el colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol en HDL) como objetivos para los pacientes con hipertrigliceridemia.

3.1. El objetivo LDL: si el riesgo de tener un primer evento coronario a 10 años, aplicando las tablas de Framingham, es mayor del 20%, el objetivo es alcanzar cifras de colesterol-LDL de 100 mg/dl. Si por el contrario el riesgo de tener un primer evento coronario a 10 años, aplicando las tablas de Framingham, es menor o igual al 20%, el objetivo sería alcanzar un nivel de LDL menor de 130 mg/dl. Como plan terapéutico se plantea el cambio del estilo de vida y el tratamiento con estatinas.

3.2. Colesterol no-HDL: si los niveles de triglicéridos son mayores o iguales a 200 mg/dl e inferiores a 499 mg/dl, si el riesgo de tener un primer evento coronario en 10 años, aplicando las tablas de Framingham, es superior al 20%, el objetivo sería alcanzar un nivel de colesterol no-HDL menor de 100 mg/dl. Si por el contrario el riesgo de tener un primer evento coronario a 10 años, aplicando las tablas de Framingham, es inferior o igual al 20%, el objetivo sería alcanzar un nivel de colesterol no-HDL inferior a 130 mg/dl. Como plan terapéutico se plantea un cambio del estilo de vida y, si el objetivo no puede ser alcanzado con estatinas en monoterapia, añadir ácido nicotínico a bajas dosis (menos de 2 gramos al día) o fibratos (preferentemente fenofibrato).

Evolución

Si llevásemos a cabo todas estas medidas terapéuticas en nuestro paciente reduciríamos el riesgo de padecer un evento cardiovascular o mortalidad cardiovascular. Así pues, al cabo de 3 meses el paciente había dejado de fumar, había bajado 8 kilos de peso y los nuevos resultados de laboratorio se reflejan en la Tabla 6. Para valorar en qué grado todo ello ha tenido un beneficio en el paciente, podemos volver a emplear nuevamente las tablas previas y observamos que el riesgo de tener un primer evento coronario a 10 años aplicando las tablas de Framingham sería actualmente del 7%, siendo previamente del 20%. Si aplicamos las tablas de DORICA, el riesgo de tener un primer evento coronario a 10 años sería 7% (ligero), siendo previamente

del 19,5%. Y si calculásemos el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a 10 años aplicando las tablas de SCORE, el riesgo sería del 1%, siendo previamente del 3%.

Comentario

Nuestro enfoque terapéutico basado en los artículos que últimamente se están publicando aboga por un tratamiento más precoz y agresivo de nuestros pacientes con síndrome metabólico al considerarlos pacientes con un importante riesgo vascular y de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, englobando cambios en el estilo de vida, fármacos antiagregantes, antihipertensivos, hipolipemiantes y tratamiento contra la resistencia a la insulina.

Debemos acentuar que nuestro enfoque en los cambios en el estilo de vida es el punto de partida de nuestro tratamiento y deben ser globales. Así pues, aconsejaremos a nuestros pacientes con síndrome metabólico una restricción dietética, un incremento de la actividad física, una menor ingesta de alcohol y dejar de fumar.

Bibliografía

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults: (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-97.
2. Kaplan LM. Body weight regulation and obesity. *J Gastrointest Surg* 2003; **7**: 443-51.
3. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; **6** (Supl 2): 51S-209S.
4. Anderson Jr DC. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2004; **23**: 108-12.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3160-7.
6. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34 th Bethesda Conference: Task Force #1-identification of coronary heart disease risk. Is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1863-74.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837-47.
8. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan L, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; **286**: 180-7.
9. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, *et al.* Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004; **123**: 686-91.

10. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Allongeville J, *et al*. Guía europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Tercer grupo de trabajo de las sociedades europeas y otras sociedades sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica constituido por representantes de ocho sociedades y expertos invitados. *Hipertensión* 2004; **21**: 403-17.
11. Bonow RO, Eckel RH. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2057-8.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, *et al*. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1343-50.
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
14. Chiasson J, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose can prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Stop-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; **290**: 486-94.
15. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, *et al*. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; **51**: 2796-803.
16. US Preventive Services Task Force. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 157-60.
17. Pearson T, Blair S, Daniela S, Eckel R, Fair J, Fortmann S, *et al*. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular diseases and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patient without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; **106**: 388-91.
18. Eidelman R, Hebert P, Weisman S, Hennekens C. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 2006-10.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al*; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227-39.