



PUBLICACIÓN OFICIAL

# El síndrome metabólico

COORDINADOR

Alberto Grima Serrano



# **El síndrome metabólico**

**Coordinador**

**Alberto Grima Serrano**



© 2010 Sociedad Española de Cardiología

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN: 978-84-88336-96-5

Depósito legal:

# Presentación

---

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad el principal problema de salud, tanto en los países desarrollados como en aquellos que se hallan en vías de desarrollo. En Europa constituyen la primera causa de muerte, además de provocar un elevado número de ingresos hospitalarios y elevados costes tanto médicos como socioeconómicos.

A pesar del enorme avance científico, los factores de riesgo relacionados con su desarrollo y aparición clínica no están siendo satisfactoriamente controlados; y algunos de ellos, como la obesidad o el síndrome metabólico, están aumentando de forma alarmante incluso en la población infantil.

Ante estos datos, la necesidad de mejorar el conocimiento de estos factores de riesgo cardiovascular desde todos sus aspectos (epidemiológicos, preventivos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos) constituye una prioridad médica. Por estos motivos, es para mí una enorme satisfacción presentar esta monografía de la Sociedad Española de Cardiología sobre un tema de la relevancia clínica del síndrome metabólico.

El síndrome metabólico se ha definido por la presencia, en un mismo individuo, de un conjunto de factores de riesgo relacionados con la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que esta asociación conlleva un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, a pesar de la dificultad que entraña separar el riesgo individual de sus componentes. Entre estos componentes debemos destacar la obesidad, verdadera epidemia actual en nuestra población y determinante fundamental del síndrome metabólico.

La modificación de los hábitos de vida mediante una dieta equilibrada y saludable, junto con el aumento de la actividad física diaria, constituye quizá el aspecto preventivo y terapéutico más importante del problema, aunque evidentemente no son desdeñables los avances farmacológicos en el control de los distintos componentes del síndrome y de los factores de riesgo en general. Todo ello debe contribuir a su control.

Por último, cabe resaltar la importancia del registro *MESYAS*. Los frutos de esta investigación, auspiciada desde hace ya unos años por la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la SEC, no sólo representan a día de hoy una de las principales aportaciones al conocimiento de esta alteración entre la población española, sino que traspasan ya nuestras fronteras.

Por todo ello, creo que la presente monografía va a ser de gran ayuda en el conocimiento y comprensión del síndrome metabólico, además de aportar los datos de la población española, fundamentales para poder desarrollar políticas y estrategias de prevención adaptadas a nuestro medio.

**Carmen de Pablo Zarzosa**

Unidad de Rehabilitación Cardíaca. Servicio de Cardiología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid



# Prólogo

---

**E**l síndrome metabólico se encuentra en la encrucijada entre la genética y el medio ambiente. Herencia cultural, inactividad física y una mala y excesiva alimentación han llevado a nuestra sociedad a engordar. Esa obesidad es el punto de partida de un síndrome que creará un estado de resistencia insulínica. Antiguamente pensábamos que el tejido graso carecía de cualquier función, pero hoy sabemos que es un órgano activo capaz de segregar múltiples sustancias (adipocinas), involucradas en el mantenimiento del peso y en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular; precisamente en el riesgo cardiovascular que supone, radica la importancia de este síndrome, capaz de producir lesiones endoteliales y una inflamación de la sangre, que la convierte en vulnerable, predisponiendo al individuo a la enfermedad

Sólo dos datos bastan para resaltar la importancia de este síndrome: 1) el 14% de los niños españoles sufren obesidad; y 2) la diabetes se ha incrementado un 40% en la última década y se estima que en el año 2050 lo habrá hecho en un 165%. Por tanto, el futuro es preocupante y merece que le dediquemos el mayor esfuerzo.

Cuando la Agencia Editorial de la Sociedad Española de Cardiología me ofreció la posibilidad de coordinar esta monografía, pensé que debería ser una obra actual, rigurosa, con datos propios, que no dejara aspectos relevantes por tratar y que pudiera constituirse en un manuscrito de referencia para los interesados por el tema.

Unimos juventud y veteranía en unos autores de reconocido prestigio que han formado un auténtico equipo; a ellos debo agradecer su esfuerzo y las facilidades que me han dado para la elaboración de este monográfico.

Desde la sencillez hasta la complejidad, los autores nos invitan a adentrarnos en el excitante conocimiento de este síndrome, que sin duda dará mucho que hablar en los próximos años.

**Alberto Grima Serrano**

Cardiología Laboral y Rehabilitación Cardíaca

Clínica Asepeyo

*Valencia, septiembre de 2010*





# Índice de autores

---

## COORDINADOR

---

### **Alberto Grima Serrano**

Cardiología Laboral  
y Rehabilitación Cardíaca  
Clínica Asepeyo.  
Valencia

## AUTORES

---

### **Ana Alegría Barrero**

Departamento de Cardiología  
Clínica Universidad de Navarra  
(Pamplona)

### **Clara Bergua**

Instituto Aragonés  
de Ciencias de la Salud.  
Zaragoza

### **María Bes Félix**

Grupo de Prevención Cardiovascular.  
Instituto Aragonés de Ciencias  
de la Salud.  
Zaragoza

### **David Brun Guinda**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Virgen de la Cinta.  
Tortosa (Tarragona)

### **José Antonio Casanovas Lenguas**

Unidad de Investigación Cardiovascular.  
Instituto Aragonés de Ciencias  
de la Salud. Zaragoza

### **Fernando Civeira**

Grupo de Investigación Cardiovascular  
de Aragón. Instituto Aragonés  
de Ciencias de la Salud. Zaragoza

### **Alberto Cordero Fort**

Departamento de Cardiología.  
Hospital Universitario  
de San Juan (Alicante)

### **Ignacio Ferreira Montero**

Departamento de Medicina.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Zaragoza

### **Enrique González Sarmiento**

Centro de Investigación de  
Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Valladolid

### **Enrique Guallar Blasco**

John's Hopkins University.  
Bloomberg School of Public Health.  
Baltimore (Estados Unidos)

**Martín Laclaustra Gimeno**

Departamento de Epidemiología  
Cardiovascular y Genética  
de Poblaciones. CNIC.  
Madrid

**Montserrat León Latre**

Grupo Aragonés de Investigación  
en Atención Primaria.  
I+CS. Zaragoza

**Emilio Luengo Fernández**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Militar  
de Zaragoza

**José Moreno Arribas**

Departamento de Cardiología.  
Hospital Universitario  
de San Juan (Alicante)

**Mónica Nájjar**

Unidad Móvil de Emergencia.  
Monzón (Huesca)

**Beatriz Ordóñez Rubio**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Royo Villanova.  
I+CS. Zaragoza

**José M. Ordovás**

Nutrition and Genomics Laboratory.  
Tufts University.  
Boston (Estados Unidos)

**Isaac Pascual Calleja**

Servicio de Cardiología.  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid

**Miguel Pocoví Mieras**

Departamento de Bioquímica  
y Biología Molecular y Celular.  
Universidad de Zaragoza

**Alfonso del Río Ligorit**

Servicio de Cardiología. Hospital  
Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Zaragoza

# Índice de capítulos

---

## Capítulo 1

- Fenotipo, fisiopatología y genotipo del síndrome metabólico desde la prehistoria hasta nuestros días** ..... 1  
*M. Pocoví Mieras, I. Ferreira Montero*

## Capítulo 2

- El diagnóstico del síndrome metabólico** ..... 11  
*M. Nájjar, C. Bergua, E. Luengo Fernández*

## Capítulo 3

- Fisiopatología del síndrome metabólico: de la resistencia a la insulina y las adipocinas a la disfunción endotelial** ..... 23  
*M. Laclaustra Gimeno, J.M. Ordovás, F. Civeira*

## Capítulo 4

- Relación del síndrome metabólico con la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca** ..... 41  
*A. Cordero Fort, A. Alegría Barrero, J. Moreno Arribas*

## Capítulo 5

- El síndrome metabólico en España: principales aportaciones del registro MESYAS y otros estudios** ..... 55  
*M. León Latre, B. Ordóñez Rubio, E. Guallar Blasco, J.A. Casasnovas Lenguas*

## Capítulo 6

- Importancia del estilo de vida en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico** ..... 69  
*M. Bes Félix, A. del Río Ligorit*

## Capítulo 7

- Tratamiento vasculoprotector y etiopatógeno del síndrome metabólico** ..... 83  
*I. Pascual Calleja, E. González Sarmiento, D. Brun Guinda, J.A. Casasnovas Lenguas*



## Fenotipo, fisiopatología y genotipo del síndrome metabólico desde la prehistoria hasta nuestros días

M. Pocoví Mieras<sup>(a)</sup>, I. Ferreira Montero<sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

<sup>(b)</sup> Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

El síndrome metabólico (SM) se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia y que se caracteriza por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en la misma persona, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente. Arnesen<sup>(1)</sup> lo define teniendo en cuenta los siguientes componentes: resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2 (DM-2), dislipemia, trombogénia, estado proinflamatorio, hipertensión arterial y obesidad central.

El SM ha sido objeto de interés creciente en los últimos años. Sólo en el segundo semestre de 2006 se han publicado más de 130 revisiones sobre SM en revistas en inglés referidas en Medline. Esto se debe fundamentalmente a que, según algunas estimaciones, en determinados países y poblaciones el SM ha adquirido el carácter de epidemia. En Estados Unidos hasta un 24% de la población adulta presenta criterios diagnósticos de SM<sup>(2)</sup>. En nuestro país, los datos del Registro *MESYAS*<sup>(3)</sup> sobre población laboral, indican una prevalencia del 12%.

No es, sin embargo, el SM una enfermedad actual en un sentido estricto, ya que, históricamente, los antecedentes del SM se remontan hasta el primer cuarto del siglo pasado. Ya en 1923 Kylin<sup>(4)</sup> denominó *síndrome X* a un síndrome caracterizado por la asociación de hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y gota. En 1966, Welborn<sup>(5)</sup> encontró una asociación entre hipertensión arterial e hiperinsulinemia. Modan<sup>(6)</sup> en 1985 describe, entre los hipertensos, una prevalencia de hiperinsulinemia y tolerancia alterada a los glúcidos mayor que en la población general. Por otra parte, también había evidencias epidemiológicas de que los factores de riesgo cardiovascular suelen presentarse asociados. Estudios como el de Framingham o el *MRFIT*

ya demostraban que la prevalencia de la hiperlipidemia y de la hiperglucemia era mayor entre la población hipertensa. No obstante, no fue hasta 1988 en que Reaven<sup>(7)</sup> acuñó la expresión *síndrome X metabólico* para referirse a un conjunto de alteraciones que tienden a darse en el mismo sujeto, entre las que se encuentran la RI, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aumento de los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión arterial. Ésta sería la primera referencia en la bibliografía en la que se sugiere que la RI podría ser el vínculo común de las demás alteraciones que participan en la definición del síndrome. Otras denominaciones de este síndrome han sido: *cuarteto mortal*, *síndrome aterotrombógeno*, *síndrome de resistencia a la insulina*, *síndrome plurimetabólico* y, finalmente, como *síndrome metabólico*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(8)</sup>, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la insulina (Grupo EGIR)<sup>(9)</sup>, el Programa Norteamericano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult Treatment Panel: *ATP-III*)<sup>(10)</sup> y, más recientemente, la Sociedad Estadounidense de Endocrinología Clínica<sup>(11)</sup> y la Federación Internacional de Diabetes<sup>(12)</sup> han propuesto distintos criterios para el diagnóstico del SM.

Como los factores que integran el SM se presentan con poca frecuencia separados entre sí, ha resultado difícil aislar el riesgo cardiovascular atribuible al SM como tal. Sin embargo, quedan pocas dudas sobre el hecho de que la presencia de este síndrome, en su conjunto, es perjudicial a cualquier nivel de colesterol LDL. Sin embargo, no está claramente definido en la actualidad el riesgo adicional atribuible al SM, sobre el predecible por la presencia de los factores de riesgo que lo constituyen<sup>(13,14)</sup>.

No parece fácil dilucidar las razones que han motivado la eclosión epidemiológica del SM en las últimas décadas. Cabe proponer razones de biología antropológica. Nuestra especie de *Homo sapiens* sufrió una selección genética a lo largo de más de 150.000 años en los que nuestros antepasados, como cazadores-recolectores, hubieron de adaptarse a un ambiente caracterizado por una alimentación irregular, esporádica, generalmente escasa, basada fundamentalmente en hidratos de carbono complejos y, junto a ello, una considerable actividad física. El ambiente cambió drásticamente hace “sólo” unos 10.000 años con la llegada de la agricultura y el pastoreo, que hicieron más accesible y regularizada la obtención de alimentos. Eso sí, continuaron unos elevados requerimientos por la notable actividad física necesaria para la realización “manual” de todas las actividades humanas. El desarrollo tecnológico y la revolución industrial en los últimos dos siglos, fueron facilitando y reduciendo el trabajo corporal, hasta llegar a la culminación del sedentarismo, tras la aparición de los vehículos de motor, verdaderamente popularizados en el último medio siglo. Por otro lado, salvo en algunos desdichados países subdesarrollados, la mayor parte de la población dispone y consume alimentos en cantidad excesiva y con una mayor proporción de grasa. De esta forma, el hombre actual se encuentra con una genética que favorece el ahorro energético y el acúmulo de reservas grasas, en un medio ambiente que lo impulsa a una alimentación excesiva y a un acusado y creciente sedentarismo; es decir, un medio ambiente “tóxico” para el que no hay adaptación genética, y que tiene como lamentable consecuencia el promover afecciones causantes principalmente de morbilidad y mortalidad cardiovascular: obesidad, hipertensión, disli-

pemia y diabetes. El SM sería el epígono más conspicuo de todo este medio ambiente “tóxico”<sup>(15)</sup>.

## AVANCES EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SM

El factor más crítico en el desarrollo del SM probablemente es la obesidad. En los últimos años hemos avanzado en el conocimiento de los mecanismos que demuestran que la obesidad está asociada con un aumento del riesgo de desarrollar RI y DM-2, pero todavía estamos lejos de encontrar una explicación de la amplia variabilidad de expresión del SM<sup>(16)</sup>. Cabe señalar en este sentido que tanto la obesidad como la DM-2 están asociadas con la RI, pero no todos los obesos resistentes a la insulina desarrollan hiperglucemia<sup>(7)</sup>. En condiciones normales las células beta aumentan secreción de insulina para compensar la eficacia reducida de la acción de la insulina. Para que la obesidad y la RI estén asociadas con DM-2 las células beta tienen que ser incapaces de compensar el descenso de la sensibilidad a la insulina<sup>(17)</sup>. Los ácidos grasos libres (AGL) inducen RI y descompensan la función de las células beta.

El tejido adiposo modula el metabolismo mediante la actuación de los AGL, glicerol y de hormonas, tales como la leptina y adiponectina, así como citocinas proinflamatorias. En el SM la producción de muchos de estos productos está aumentada.

La liberación de AGL es un factor crítico que modula la sensibilidad a la insulina. Un aumento de niveles de AGL se observa en la obesidad y DM-2 y está asociado con la RI en ambos casos<sup>18</sup>. En este sentido, cabe señalar que la RI se desencadena rápidamente tras un aumento agudo de AGL; por otra parte, la captación de glucosa y la tolerancia a la glucosa mejora con rápido descenso de la concentración de AGL producida por el tratamiento con acipimox<sup>(19)</sup>.

La distribución de grasa corporal que se observa en el SM es un determinante crítico de la sensibilidad de la insulina<sup>(16)</sup>. En los últimos años hemos aprendido que existen grandes diferencias entre los efectos metabólicos de la grasa abdominal y subcutánea. Entre éstas, las más destacables son:

- a) La grasa intraabdominal expresa más genes que codifican proteínas secretoras y proteínas responsables de producción de energía<sup>(20)</sup>.
- b) La secreción de adiponectina es más alta en adipocitos epiploicos que por los derivados de tejido subcutáneo.
- c) Los adipocitos epiploicos son típicamente más pequeños que los subcutáneos.
- d) La grasa intraabdominal es más lipolítica que la subcutánea y, también, menos sensible al efecto antilipolítico de la insulina.
- e) Los adipocitos pequeños producen más adiponectina que los grandes. Cabe señalar que, aunque cada adipocito situado en el abdomen secreta más adiponectina que uno subcutáneo, el depósito de grasa subcutánea es mayor y, por tanto, la contribución de la subcutánea será también significativa.

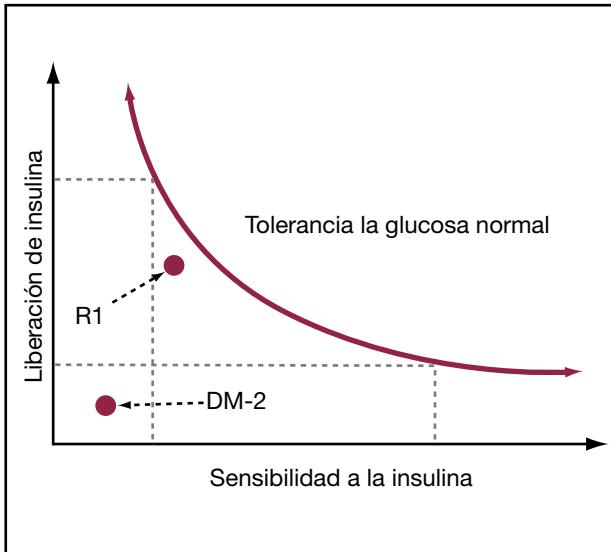
Estas diferencias en las características de los adipocitos, combinada con la proximidad del depósito de grasa intraabdominal al hígado, es lo que probablemente dé lugar a una mayor exposición a AGL de este órgano en relación con los tejidos periféricos. Esta exposición diferencial y la presencia de un gradiente portal-periférico de AGL podría explicar por qué el hígado es resistente a la insulina mientras que al mismo tiempo el tejido periférico no lo es<sup>(21)</sup>.

La cantidad de insulina producida por las células beta varía de acorde con la naturaleza, cantidad y ruta de administración del estímulo y concentración de glucosa reinante. En un estado saludable, la concentración de glucosa plasmática debe permanecer en un estrecho rango fisiológico. La capacidad de las células beta para adaptarse de los cambios en la sensibilidad a la insulina depende de la respuesta funcional de la célula y la masa de la célula beta pancreática.

En individuos sanos hay un intercambio de señales entre los tejidos insulinosensibles y las células beta, de tal forma que las células beta aumentan la secreción de insulina en respuesta a las demandas de hígado, músculo y tejido adiposo. La relación entre la sensibilidad a la insulina y la liberación de la insulina por el páncreas es inversa e hiperbólica (**Figura 1**). En cambio, los individuos con SM e resistentes a la insulina tienen mayor secreción, así como un menor aclaramiento hepático de insulina, que los individuos sensibles a la insulina.

La habilidad de las células beta para adaptarse a los cambios en la sensibilidad a la insulina es el resultado de la respuesta funcional de la célula beta y de su masa. La respuesta de las células beta que los induce a la liberación de insulina son consecuencia de: a) Un aumento del metabolismo de glucosa; b) señalización de AGL; c) sensibilidad a las incretinas d) efectos simpáticos o parasimpáticos; y d) aumento de la señalización por insulina y/o IGF-1.

En las células beta pancreáticas, la glucosa estimula la secreción de insulina a través de su metabolismo oxidativo, que conduce a un aumento del la relación ATP/ADP. Esto produce el cierre de los canales  $K^+$ /ATP con la consiguiente despolarización de la membrana plasmática y el aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  a través de la activación de los canales de calcio, induciendo la exocitosis de gránulos que contienen insulina (**Figura 2**). En condiciones en las que la demanda de insulina está aumentada, el metabolismo de la glucosa por las células beta puede ser incrementado a través de diversos mecanismos:



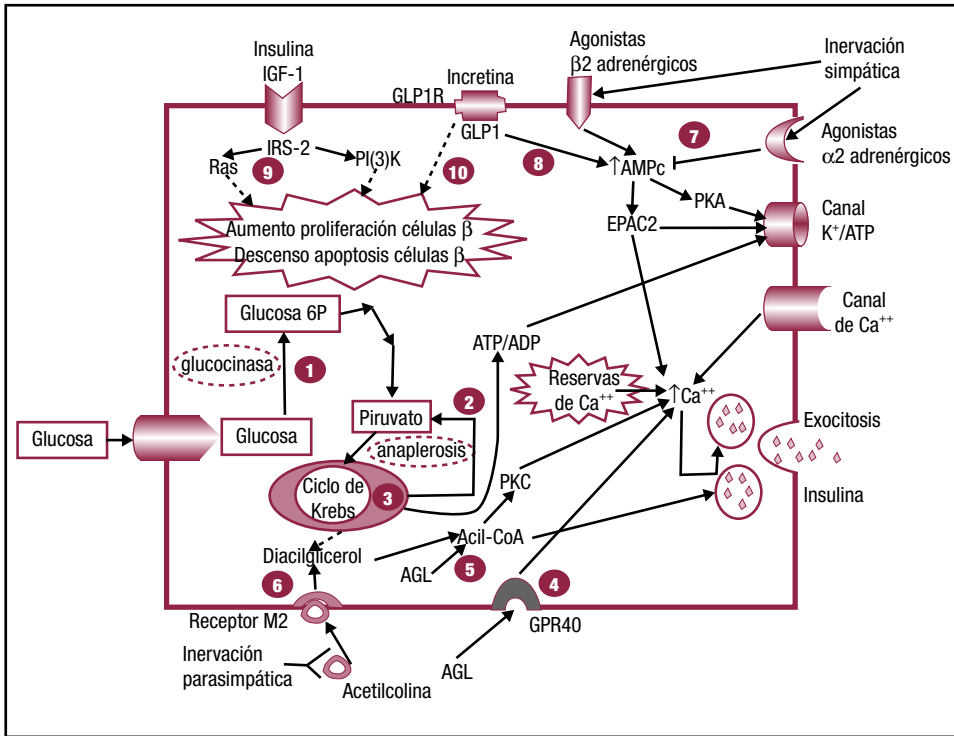
**Figura 1.** FUENTE: adaptado de S.E. Kahn et al.<sup>(16)</sup>.

1) mediante de la activación de la enzima glucocinasa (**Figura 2, paso 1**)<sup>(22)</sup>;

2) reponiendo los intermediarios del ciclo de Krebs mediante anaplerosis (**paso 2**)<sup>(23)</sup>.

Por otra parte, al oxidarse la glucosa en el ciclo de Krebs (también llamado *del ácido cítrico*), aumenta el nivel de citrato, lo cual lleva consigo un aumento de malonil-CoA (**paso 3**); éste inhibe de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 (CPT-1).





**Figura 2.** FUENTE: adaptado de S.E. Kahn et al.<sup>(16)</sup>.

La carnitina-palmitoil-transferasa es la proteína responsable de la internalización de los ácidos grasos en el interior de la mitocondria donde tiene lugar su oxidación. Esta inhibición de la CPT-1 produce un aumento de la concentración de ácidos grasos activados, acil-CoA, y de diacil-glicerol (DAG), lo que conduce a una señalización a través de la proteína-cinasa C (PKC) que induce a la liberación de gránulos de insulina por exocitosis mediada por Ca<sup>++</sup> (paso 5). Los AGL también constituyen una señal que induce a la liberación de insulina a través de señalización del receptor acoplado a proteínas G (GPR-40) (paso 4) o mediante su activación a acil-CoA (paso 5); en ambos casos se produce un estímulo de la secreción de gránulos de insulina por exocitosis mediada por Ca<sup>++</sup><sup>(24)</sup>.

Otro mecanismo implicado en la secreción de insulina tiene lugar a través de las hormonas conocidas como *incretinas*, producidas por las células de la mucosa intestinal y responsables del aumento de insulina en respuesta a la ingesta oral de glucosa. Un punto importante a destacar es el hecho de que la administración parenteral de glucosa, a diferencia de la oral, no produce un aumento de incretinas<sup>(25)</sup>.

La hormona incretina GPL-1 (*glucagon-like peptide*) potencia la liberación de insulina estimulada por glucosa a través de su receptor acoplado a proteínas G (paso 8). Este mecanismo implica la estimulación de la proteína-cinasa A y el factor de intercambio de nucleótidos de guanina EPAC-2. Este tipo de hormonas, producidas por las células de la mucosa intestinal, son las responsables del aumento de la respuesta a la insulina observada tras la administración oral de glucosa<sup>(25)</sup>.

La gran inervación que presentan los islotes, tanto por neuronas simpáticas como parasimpáticas, y la implicación del SNC en la regulación del metabolismo indica que el SNC desempeña un papel importante en la adaptación funcional a cambios en la sensibilidad a la insulina. La liberación de acetil-colina por parte de las terminaciones nerviosas parasimpáticas activa el receptor muscarínico (paso 6) estimulando la liberación de DAG y activando PKC. Se ha descrito una secreción dual de insulina mediante los nervios simpáticos (paso 7) mediante una inhibición de un agonista alfa-2 adrenérgico y un estímulo de un agonista betaadrenérgico<sup>(26)</sup>. Ambos actúan a través de la adenil-ciclasa, produciendo un aumento o descenso de niveles c-AMP.

La masa de las células beta puede ser regulada de forma positiva por la señal insulina/receptor IGF-1 (paso 9) mediante la fosforilación de IRS-2; esta fosforilación activa una cascada de moléculas corriente abajo que incluyen PI(3)P, PKP/Akt y Ras que inducen a una supervivencia de las células beta y neogénesis<sup>(27)</sup>. Hemos comentado anteriormente que incretina GLP-1 actúa como insulín-secretólogo pero también su señalización a través del receptor GLP-1 (GLP-1R) induce a la supervivencia de las células beta e inhibe su apoptosis mediante varias rutas que incluyen la transactivación del EGFR y el estímulo de la ruta IRS-2 (paso 10).

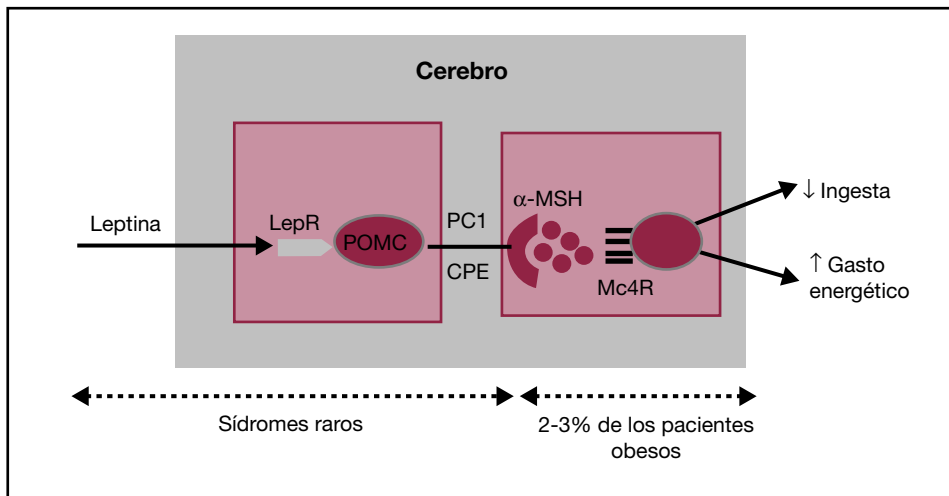
## LO QUE HEMOS APRENDIDO DE LA INTERACCIÓN GENES-AMBIENTE EN EL SM

Se conoce un número importante de genes que interaccionan con el ambiente y son capaces de producir SM, en especial en los fenotipos asociados con obesidad y diabetes. Sabemos desde hace tiempo que los genes responsables de obesidad y RI interaccionan con factores ambientales (aumento de ingesta de grasa o aumento de calorías de la dieta, descenso en actividad física) dando lugar al desarrollo de obesidad y RI (Tabla 1). Este hecho produce un aumento de las demandas secretoras de insulina.

Entre los genes que se conoce relacionados con obesidad cabe destacar el del receptor 4 de la melancortina (MC4-R) cuya proteína es un elemento clave en el control hipotalámico de la ingesta de nutrientes. Mutaciones en este gen que codifica este receptor acoplado a proteínas G produce obesidad precoz en humanos, C. Vaisse et al encontraron una frecuencia del 4% de mutaciones en el gen MC4R en heterocigosidad en una amplia población de personas obesas<sup>(27)</sup>. Un estudio reciente demues-

**Tabla 1. Genes conocidos que se encuentran asociados a insulina, obesidad y disfunción de las células beta**

Obesidad y RI	Disfunción y crecimiento de células beta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor MC4</li> <li>• PC-1 POMC</li> <li>• PPAR-<math>\gamma</math></li> <li>• Receptor de insulina</li> <li>• Leptina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen de la glucocinasa</li> <li>• HNF-1<math>\alpha</math></li> <li>• HNF-4<math>\alpha</math></li> <li>• HNF-1<math>\beta</math></li> <li>• Kir6.2</li> <li>• Neuro D</li> </ul>



**Figura 3.** FUENTE: adaptado de K.Clément. *C R Biol*<sup>(29)</sup>.

tra que mutaciones en el gen del receptor de leptina (LEPR) que afectan a la funcionalidad de este receptor son causales del 3% de los casos de obesidad grave de aparición precoz<sup>(28)</sup>. Otros genes tales como el de la leptina, proconvertasa 1 (PC-1) o proopiomelanocortina (POMC) son responsables de porcentajes inferiores a los anteriormente descritos de obesidad precoz.

Los defectos en genes de las rutas de la leptina y melancortina son responsables de casos raros y extremos de obesidad (**Figura 3**). Sin embargo, las formas más comunes de obesidad y sobrepeso no tienen nada que ver con estos genes. Estudios llevados a cabo en los últimos años en familias con fenotipo de obesidad durante la infancia o edad adulta han demostrado que hay una gran cantidad de polimorfismos localizados en genes y regiones candidatas implicadas en una susceptibilidad individual a ganancia de peso. Estos efectos siempre tienen lugar en presencia de condiciones ambientales permisivas, es decir son de origen poligénico y ambiental<sup>(29)</sup>. Los efectos de estos cambios son en muchos casos inciertos y los resultados no se confirman siempre, por lo que resulta necesario integrar resultados de distinto origen para poder explicar esta interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre estos genes, destacan aquellos que en diversos estudios han encontrado asociados con las características del SM:

- Los relacionados con metabolismo energético tales como UCP-1: proteína desacoplante 1; UCP-2: proteína desacoplante 2; UCP-3: proteína desacoplante 3; B3-AR: receptor beta-3 adrenérgico; GNB-3: gen de proteína G beta subunidad 3.

- Del metabolismo de tejido adiposo, entre los que se encuentran ACDC: adiponectina, PPAR- $\gamma$ : receptor activado por proliferador de peroxisomas; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral;  $\beta$ 2-AR: receptor betaadrenérgico; NCR3C1: receptor de glucocorticoides; y también de ingesta de nutrientes, tales como DRD2: receptor dopaminérgico D2, o AGRP (*agouti related peptide*)<sup>(29)</sup>.

Si la célula pancreática es normal, su función y masa aumentan de acuerdo a las demandas produciendo una hiperinsulinemia compensadora y el mantenimiento de

la tolerancia normal a la glucosa. En el caso de células beta que presentan un riesgo genéticamente determinado, el aumento de las demandas secretoras producida por el ambiente produce una disfunción de la célula beta y un descenso de la masa celular (aumento de la apoptosis) que conlleva una intolerancia a la glucosa y/o DM-2. Entre los genes que está bien establecido que intervienen en la función de las células beta y cuyos defectos producen una diabetes mellitus de presentación monogénica (MODY), se encuentran los factores nucleares del hepatocito HNF-1 $\alpha$  (MODY 1), HNF-4 $\alpha$  (MODY 3); HNF-1 $\beta$  (MODY 4); glucocinasa (MODY 2), IPF-1 (MODY 5) y el Neuro D (MODY 6). Hay otros casos denominados (MODY X) debido a que los genes responsables no han sido identificados todavía. Recientemente también se han descrito mutaciones en el gen de la subunidad Kir6.2 del canal de potasio de las células beta. Sin embargo, estas causas genéticas no representan más allá del 5% de los casos de DM-2. Es posible que en el próximo futuro se encuentren otros genes que contribuyan a un mejor entendimiento de la disfunción de las células beta y de la predisposición al SM. Los genes candidatos que cumplen con estos requisitos son el de calpaína 10, adiponectina, coactivador de PPAR- $\gamma$  y el del transportador de glucosa GLUT2<sup>(30)</sup>.

## DIRECCIONES FUTURAS

En la última década se han conseguido grandes avances en el entendimiento de la relación entre la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2. Sin embargo, a pesar de este gran esfuerzo en la identificación de naturaleza de la disfunción de las células beta, es necesario profundizar en los mecanismos implicados en la interacción entre la obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Por otra parte, es necesario identificar las bases genéticas del proceso y descifrar los eventos celulares implicados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arnesen H. The metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovas Pharmacol* 1992; 20 (Suppl.): S1-S4.
2. 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.
3. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, Luengo E, Del Río A, Ferreira I. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MES-YAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 797-806.
4. Kylin E. Studien uber das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere Med*. 1923; 44: 105-27.
5. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336-7.
6. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985; 75: 809-17.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.

8. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999, Report of a WHO Consultation.
9. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabet Metabol Eur Soc.* 2002; 28: 364-76.
10. National Heart Lung and Blood Institute. Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda Md. National Cholesterol Education Program (NCEP). National Institutes of Health, 2001.
11. American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9 (Suppl. 2): 9-21.
12. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org](http://www.idf.org).
13. Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: concepts and controversy. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (12): 1615-20.
14. Khan R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome; time for a critical appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48: 1684-99.
15. Ferreira Montero IJ. Síndrome metabólico: retos y esperanzas (Introducción). *Rev Esp Cardiol.* 2005; 5 (Supl. D): 1-2.
16. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006; 444: 840-6.
17. Kahn SE. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4047-58.
18. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
19. Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes.* 1999; 48: 1836-41.
20. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene.* 1997; 190: 227-35.
21. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-8.
22. Chen C, Hosokawa H, Bumbalo LM, Leahy JL. Mechanism of compensatory hyperinsulinemia in normoglycemic insulin-resistant spontaneously hypertensive rats. Augmented enzymatic activity of glucokinase in  $\beta$ -cells. *J Clin Invest.* 1994; 94: 399-404.
23. Liu YQ, Jetton TL, Leahy JL.  $\beta$ -cell adaptation to insulin resistance. Increased pyruvate carboxylase and malate-pyruvate shuttle activity in islets of nondiabetic Zucker fatty rats. *J Biol Chem.* 2002; 277: 39163-8.
24. Dobbins RL, Chester MW, Stevenson BE, Daniels MB, Stein DT, McGarry JD. A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose -and non-glucose- stimulated insulin secretion. *J Clin Invest.* 1998; 101: 2370-6.
25. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3: 153-65.
26. Ahren B, Taborsky GJ, Porte D. Neuropeptidergic versus cholinergic and adrenergic regulation of islet hormone secretion. *Diabetologia.* 1986; 29: 827-36.
27. Vaisse C, Clément K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000; 106: 253-62.

28. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor *N Engl J Med.* 2007; 356: 237-47.
29. Clément K. Genetics of human obesity. *C R Biol.* 2006; 329: 600-22.
30. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 517-35.

## El diagnóstico del síndrome metabólico

M. Nájjar<sup>(a)</sup>, C. Bergua<sup>(b)</sup>, E. Luengo Fernández<sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup> Unidad Móvil de Emergencia. Monzón (Huesca)

<sup>(b)</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza

<sup>(c)</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Militar de Zaragoza

El síndrome metabólico (SM) representa la gran epidemia que va a ocupar no sólo las mesas redondas sobre prevención y morbilidad cardiovascular de los próximos años, sino también los titulares de los periódicos. Su trascendencia para el mundo civilizado es la cara y la cruz de esa moneda con que nos paga el progreso: por un lado, nos permite vivir más años y consumiendo menos energía, que además nos sobra; por el otro, ese exceso de energía sobrante nos está haciendo enfermar.

El SM es el último gran síndrome en el sentido propedéuticamente estricto de la palabra. La actual medicina cardiovascular, quizá excesivamente protocolizada, ha perdido buena parte del pensamiento intuitivo, inductivo, reticular, que caracterizaba la medicina de antes de la era del dogma de la evidencia. Su estructura fuerza nuestro pensamiento a trabajar de una forma que se nos ha hecho casi extraña: con la lógica borrosa (*fuzzy logic*), en la que no hay separaciones categóricas entre lo normal y patológico, sino una suave gama de grises que separa ambos conceptos; y con el pensamiento intuitivo, que genera nuevos contenidos a partir de datos incompletos y lógica no lineal. Aunque nos parezca ajeno, la informática y la matemática deriva hoy por esos mismos páramos, por los que la ciencia médica ya estuvo y que estaba abandonando. Y el SM es el mejor ejemplo de ello.

El SM es un síndrome: un conjunto de signos y síntomas capaces de definir un estado morboso diferenciado. La enfermedad que subyace aún no la conocemos: es probable que sea una disfunción del tejido graso, es posible que sea una enfermedad celular adipocitaria, pero en todo caso es un riesgo poblacional; por eso, debemos estudiarlo y tratarlo. Esa propia naturaleza escurridiza para nuestra forma de pensar actual hace

que haya intentos de identificación con enfermedades ya conocidas, todos ellos bien-intencionados, como el de sugerir que el SM es una forma de diabetes mellitus (que, por otra parte, ni siquiera es una enfermedad, sino un conjunto de enfermedades unidas por un signo común: la hiperglucemia).

La historia de la medicina no es ajena al SM; de hecho, es necesario recurrir a ella para comprender nuestra actual situación. En 1923, Kylin describe un síndrome que asociaba consistentemente hipertensión, hiperglucemia y gota (“Studien über das Hypertonie-Hyperglyka “mit-Hyperurika” Syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923; 44: 105-27”); y, cuatro años después, alguien que nos es tan próximo y a la vez tan olvidado, Gregorio Marañón, comenta en “*Prädiabetische Zustände. Abhandlungen aus der Grenzgebiete der Inneren Sekretion. Wissenschaftliche Verlagsbuchhandlung Rudolf Novak*. Budapest: Leipzig; 1927: 12-42” algo parecido a Kylin, concretamente que “la hipertensión arterial es un estado prediabético [...] este concepto también se aplica a la obesidad y debe de haber alguna forma de predisposición general para la asociación de diabetes con HTA, obesidad y quizá también con la gota”. Esos conceptos clínicos, probablemente relacionados entre sí, duermen el sueño de la naciente medicina categórica hasta 1967, en que el italiano Avogaro (“Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat*. 1967; 4: 36-41”) enuncia la “aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión” como concepto sindrómico.

Debe ser Reaven quien veinte años después oriente el entonces desnortado síndrome (*metabólico, plurimetabólico, dismetabólico, X-metabólico*, etc., que de todas esas formas se lo ha llamado) hacia una causa común, la resistencia a la insulina (RI) como probable causa común (“Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607”); y será él mismo quien en 2005, a través de un artículo (“*Clin Chem* 2005; 51 (66): 931-40” y de un editorial “Insulin resistance, diabetes mellitus and cardiovascular disease: the end of the beginning. *Circulation*. 2005; 112; 3030-2”), intenta “matar” el concepto de *síndrome* para transformarlo en *enfermedad* a la vista de los conocimientos sobre su aparente etiología.

Pero el final no sólo no ha llegado sino que ni siquiera apenas estamos viendo la luz al final del túnel. Y, precisamente por ello, el diagnóstico en el SM y el método para llegar a él son algo aún discutido y discutible. Es la razón por la que en este capítulo, dedicado al diagnóstico de algo aún poco ansible, dedicamos apartados a dos diversas formas de ver una misma realidad.

1) El diagnóstico de un síndrome como tal y, por ello, el conjunto de signos y síntomas que lo conforman se desarrollarán en el apartado sobre el diagnóstico **enunciativo** o algorítmico, el más comúnmente utilizado y publicado en sucesivos consensos en forma de tablas; éstas contienen datos clínicos cuyos márgenes de normalidad evolucionan, son variables y discutibles, e incluso su forma de medirlos cambia.

2) De otra parte, la necesidad de disponer de datos objetivos, o lo menos subjetivos posible, hace que se busquen parámetros bien mensurables, y que discutimos en el apartado sobre el diagnóstico **valorativo** u objetivo. Según sea el método usado en el diagnóstico, hay más o menos población que se pueda calificar de “enferma”: es un problema de sensibilidad y especificidad para el que aún no disponemos de todos los métodos de referencia (*gold standard*) para comparar.



## 1. EL DIAGNÓSTICO ENUNCIATIVO O ALGORÍTMICO

Desde su primera definición, el SM y la asociación de los criterios clínicos para llegar a su diagnóstico han sido analizados y revisados en múltiples estudios y publicaciones a nivel mundial, sin conseguir un consenso. Reaven, y posteriormente otros autores, postularon que la resistencia a la insulina era la base del síndrome X o SM, demostrándose después la relación entre el SM y el riesgo aumentado de padecer enfermedades cardiovasculares. Dado que la mayoría de las personas con este síndrome presentan resistencia a la insulina, tienen un riesgo aumentado de padecer diabetes de tipo 2 (DM-2) y, cuando la diabetes se hace clínicamente evidente, aumenta bruscamente el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(1)</sup>. Sin embargo, diferentes estudios han puesto de manifiesto que el SM por sí sólo supone un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular independientemente de la glucosa.

Dada la prevalencia e importancia de la patología cardiovascular, el SM debe ser considerado un problema de salud de primer nivel, lo que requiere poner en práctica medidas preventivas. Toda esta situación ha llevado a grupos de expertos a intentar buscar una definición basada en la alteración fisiopatológica descrita por Reaven, que sea fácilmente aplicable en la práctica clínica. Al menos cinco organizaciones han propuesto tablas que incluyen criterios para el diagnóstico de SM similares en muchos aspectos, aunque también revelan diferencias en cuanto a la consideración de las causas principales de las alteraciones metabólicas. Toda esta variedad genera confusión y ausencia de comparabilidad entre estudios además de que todas ellas presentan limitaciones<sup>(2)</sup>.

En este apartado abordaremos la revisión de las guías existentes hoy día y que han sido propuestas por la OMS (WHO), el National Cholesterol Education Program (NCEP) en el *Adult Treatment Panel III (ATP-III)*, el American College of Endocrinology y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y la más reciente de la International Diabetes Federation (IDF).

### 1.1. Tabla WHO

En 1998, la WHO/OMS perfiló el primer documento que intentaba la clasificación de los criterios para el diagnóstico de SM en pacientes que presentaban resistencia a la insulina (definida por DM-2, intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas). Consideraban que una persona con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa padecía SM si presentaba dos o más de los criterios propuestos. El problema de esta definición es que servía únicamente para pacientes con diabetes o resistencia a la insulina demostrada y no incluía a aquellos que presentaban asociados distintos factores de riesgo cardiovascular independientemente de sus cifras de glucemia. Por otro lado, para descartar el SM en los casos de glucemia normal en ayunas se requieren pruebas específicas fuera de la rutina clínica normal<sup>(1)</sup> (**Tabla 1**).

### 1.2. Tabla ATP-III

En el año 2001, el NCEP propuso a través del *ATP-III* un nuevo grupo de 5 criterios diagnósticos basados en características clínicas fácilmente mensurables y que se

**Tabla 1. Definición de síndrome metabólico. Criterios WHO (1998)**

Parámetros principales (criterios mayores)	Definición
Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus de tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia de ayuno &gt; 110 mg/dL y/o</li> <li>• 2 h poscarga <math>\geq</math> 140 mg/dL</li> </ul>
Resistencia a la insulina con tolerancia a la glucosa normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en <i>clamp</i> euglicémico-hiperinsulinémico</li> </ul>
<b>Otros parámetros (+ 2 de los siguientes):</b>	
Hipertensión arterial	$\geq$ 140/90 mmHg
Triglicéridos	$\geq$ 150 mg/dL
Colesterol de HDL	$\sigma$ : < 35 mg/dL $\varphi$ : < 39 mg/dL
Obesidad abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferencia abdominal (cresta ilíaca):  <math>\sigma</math>: &gt; 102 cm; <math>\varphi</math>: &gt; 88 cm; o bien:</li> <li>• Índice de masa corporal &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina $\geq$ 20 $\mu$ g/min

basaban en la existencia de factores de riesgo cardiovascular, independientemente de la existencia de DM-2. No requiere la demostración de resistencia a la insulina y todos los factores tienen el mismo peso en la definición<sup>(1)</sup>. La presencia de 3 o más de esos criterios justificaba un diagnóstico de SM.

Esta nueva clasificación tiene como ventajas su fácil utilización en la práctica y su aplicación universal (no limitada a pacientes diabéticos), lo que le permite detectar mayor número de casos. Estas características la han convertido en una de las más utilizadas en distintos estudios clínicos y epidemiológicos (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Definición de síndrome metabólico. Criterios ATP-III**

NCEP, 2001	Criterios diagnósticos (3 de 5)	AHA-NHLBI, 2005
* $\sigma$ : > 102 cm; $\varphi$ : > 88 cm	Obesidad abdominal	* $\sigma$ : $\geq$ 102 cm; $\varphi$ : $\geq$ 88 cm
> 150 mg/dL	Triglicéridos	> 150 mg/dL o tratamiento farmacológico
< 40 mg/dL ( $\sigma$ ) < 50 mg/dL ( $\varphi$ )	c-HDL	< 40 mg/dL ( $\sigma$ ); < 50 mg/dL ( $\varphi$ ), o tratamiento farmacológico
> 130/ 85 mmHg	Presión arterial	> 130/85 mmHg, o tratamiento farmacológico
> 110 mg/dL	Glucosa en ayunas	> 100 mg/dL o tratamiento farmacológico

\*circunferencia abdominal.

**Tabla 3. Definición de síndrome metabólico. Criterios AACE**

Criterio	Definición
Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus de tipo 2	Glucemia ayunas entre 110 mg/dL y 126 mg/dL, y/o 2 h poscarga > 140 mg/dL
Obesidad	IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>
Hipertensión arterial	$\geq$ 130/85 mmHg
Triglicéridos	$\geq$ 150 mg/dL
Colesterol de HDL	$\sigma$ : < 40 mg/dL; $\rho$ : < 50 mg/dL
Otros factores de riesgo	Historia familiar de diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico. Sedentarismo, raza con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes, edad avanzada

La definición fue posteriormente actualizada en el año 2005 por la American Heart Association (AHA), que acordó incluir en los criterios la toma de medicación para la hipertensión o la dislipemia así como pequeñas modificaciones en las cifras del perímetro abdominal y en las cifras de glucemia.

### 1.3. Tabla AACE

La AACE propuso una clasificación de criterios diagnósticos que supone una variante entre WHO y *ATP-III*. La característica principal es su arbitrariedad ya que no define un número determinado de criterios para hablar de diagnóstico de SM, sino que hace depender éste del juicio clínico basado en los distintos factores de riesgo cardiovascular<sup>(1)</sup>; únicamente cuando una persona presenta cifras de glucosa en ayunas normales pero se sospecha clínicamente que puedan existir alteraciones recomiendan el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) (**Tabla 3**).

### 1.4. Tabla EGIR

En la propuesta de este grupo aparece de nuevo la resistencia a la insulina como factor principal para el diagnóstico de SM<sup>(3,4)</sup>. La existencia de hiperinsulinemia en ayunas es condición indispensable sumada a dos o más de los criterios restantes (HTA, dislipemia, HDL bajo, obesidad central) (**Tabla 4**).

### 1.5. Tabla IDF

La aportación más reciente al diagnóstico de SM es la propuesta por consenso de la IDF (2005). Los criterios son los mismos que en las anteriores, aunque en ésta se da mayor importancia a la obesidad abdominal. Este grupo defiende que la obesidad abdominal es el factor relacionado con la resistencia a la insulina más fácil de medir

**Tabla 4. Definición de síndrome metabólico. Criterios EGIR (2002)**

Parámetro principal o criterio mayor	Definición
Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas	Percentil > 75
<b>Otros parámetros (+ 2 de los siguientes):</b>	
Hipertensión arterial	≥ 140/90 mmHg o tratamiento
Triglicéridos	≥ 180 mg/dL
Colesterol de HDL	< 40mg/dL
Obesidad abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cociente cintura-cadera:  <math>\sigma</math>: &gt; 0,94; <math>\varphi</math>: &gt; 0,80, o bien</li> <li>• Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Hiper glucemia en ayunas	≥ 110 sin alcanzar rango diabético

y, además, el que más predispone a padecer SM. Sugieren diferencias raciales en los parámetros para valorar la obesidad, ya que hay estudios que demuestran una relación variable entre perímetro de cintura y factores de riesgo metabólico según las razas<sup>(2)</sup>. En la clasificación propuesta, para hablar de diagnóstico de SM la obesidad abdominal debe estar presente junto con dos de los restantes criterios (**Tabla 5**).

## 1.6. Discusión

Actualmente se reconoce que el SM es un trastorno metabólico complejo en el que no puede identificarse con un único factor causal. Sí se ha demostrado: 1) que su pre-

**Tabla 5. Definición de síndrome metabólico. Criterios IDF (2005)**

Parámetro principal o criterio mayor	Definición												
Obesidad central. Perímetro abdominal	<table border="0"> <tr> <td>Europeos:</td> <td>varón ≥ 94 cm</td> <td>mujer ≥ 80 cm</td> </tr> <tr> <td>Asiáticos del sur:</td> <td>varón ≥ 90 cm</td> <td>mujer ≥ 80 cm</td> </tr> <tr> <td>Chinos:</td> <td>varón ≥ 90 cm</td> <td>mujer ≥ 80 cm</td> </tr> <tr> <td>Japoneses:</td> <td>varón ≥ 85 cm</td> <td>mujer ≥ 90 cm</td> </tr> </table>	Europeos:	varón ≥ 94 cm	mujer ≥ 80 cm	Asiáticos del sur:	varón ≥ 90 cm	mujer ≥ 80 cm	Chinos:	varón ≥ 90 cm	mujer ≥ 80 cm	Japoneses:	varón ≥ 85 cm	mujer ≥ 90 cm
Europeos:	varón ≥ 94 cm	mujer ≥ 80 cm											
Asiáticos del sur:	varón ≥ 90 cm	mujer ≥ 80 cm											
Chinos:	varón ≥ 90 cm	mujer ≥ 80 cm											
Japoneses:	varón ≥ 85 cm	mujer ≥ 90 cm											
<b>Otros parámetros (+ 2 de los siguientes)</b>													
Hipertensión arterial	≥ 130/85 mmHg o tratamiento												
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL o tratamiento												
Colesterol de HDL	Hombres < 40 mg/dL Mujeres < 50 mg/dL o tratamiento												
Glucemia ayunas	≥ 100mg/dL o DM-2 previa o tratamiento farmacológico												

valencia aumenta con la obesidad, en particular la abdominal, y con la DM-2; y 2) a su vez, presentar SM aumenta el riesgo de padecer diabetes<sup>(2)</sup>. Lejos de aportar claridad, los diferentes puntos de vista propuestos por los grupos expertos mencionados han creado un clima de confusión y dudas, dado que resulta difícil adecuar criterios epidemiológicos a la compleja fisiopatología del síndrome. Existen pocos estudios comparativos entre los criterios diagnósticos propuestos y algunos de ellos dan resultados inconsistentes. Ante esta situación, analizando las distintas clasificaciones podemos extraer algunas conclusiones generales de los criterios más utilizados ya que de las tablas EGIR y AACE no existen datos suficientes.

Haciendo referencia a la detección de SM, el *ATP-III* modificado y la IDF identifican a mayor número de individuos que las tablas WHO ya que no tienen la restricción de la insulinorresistencia de este último. Sin embargo, el IDF detecta a más sujetos con SM que el *ATP-III* porque la mayoría de personas con sólo uno o dos rasgos diagnósticos *ATP-III* satisfacían los criterios de obesidad o glucosa alterada del IDF por ser menos exigentes y ser estos factores más prevalentes<sup>(3)</sup>.

Para la capacidad de predicción de padecer DM-2, tanto WHO como *ATP-III* e IDF obtienen prácticamente los mismos resultados a pesar de que estos dos últimos no requieren TTOG, medidas de resistencia a la insulina o microalbuminuria. Tampoco modifica considerablemente la predicción de DM-2 incluir la obesidad como requisito principal para el diagnóstico del síndrome (IDF). Por otra parte, el WHO tiene el inconveniente de excluir del diagnóstico a aquellos pacientes sin alteraciones de la glucosa. Esas alteraciones se desarrollan a menudo tardíamente en el SM<sup>(3)</sup>, con lo que esta clasificación no discrimina a individuos con otros factores de riesgo metabólico, quizá susceptibles de desarrollar diabetes a largo plazo que podrían beneficiarse de tratamientos o medidas clínicas preventivas de forma precoz.

Si se analiza la capacidad de predecir el riesgo cardiovascular, existen análisis que demuestran que el *ATP-III* del NCEP es útil en la identificación de sujetos con SM y alto predominio de riesgo de enfermedad cardiovascular. La definición IDF aumenta considerablemente el número de sujetos etiquetados como SM, pero tiene menor capacidad de identificar a los que presentan alto riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que el empleo de obesidad central como un criterio obligatorio podría excluir a sujetos no obesos con 3 de los 4 criterios *ATP-III* restantes de riesgo cardiovascular.

Se han realizado otros muchos análisis para valorar la aplicabilidad y cobertura de las tablas según las razas, el sexo y otras variables, aunque los resultados no siempre son extrapolables a la población general o se presentan contradicciones entre los resultados obtenidos por unos y otros. En la actualidad todas las propuestas presentan limitaciones y requieren el juicio clínico o el ajuste a las necesidades de cada caso particular para la elección de la opción más correcta. Se han abierto caminos para la investigación de estos factores de riesgo y de otros emergentes que pueden aportar en un futuro más claridad a la situación y aplicabilidad en la prevención y el tratamiento.

## 2. EL DIAGNÓSTICO VALORATIVO U OBJETIVO

Bajo el término *síndrome metabólico* se incluye el grupo de criterios establecido para seleccionar individuos con mayor riesgo vascular derivado de la disfunción metabólica que subyace: la RI. Las actuales definiciones de consenso publicadas por varias

asociaciones científicas recogen, con distintos matices, conjuntos de variables bioquímicas y antropométricas resultantes de ese proceso dismetabólico común. En busca del consenso en la definición a escala epidemiológica (criterios), la investigación actual tiene dos vertientes. Por un lado se desarrollan métodos de medida de parámetros objetivos implicados en los mecanismos causales del SM. Por otro lado, se trabaja para trasladar los nuevos conocimientos fisiopatológicos a la clínica mediante herramientas de diagnóstico sencillas.

## 2.1. El estudio de la RI en el laboratorio

La RI fue descrita por Reaven en los años ochenta como principio vertebrador de las alteraciones denominadas como *síndrome metabólico* o *síndrome X*. Desde entonces, la comunidad científica ha tratado de establecer métodos fiables para su valoración a través de mediciones puntuales o seriadas de glucosa y/o insulina. Los más sencillos, aunque menos sensibles y específicos, son los niveles de glucemia e insulinemia basales. El cociente entre ambas variables (glucemia/insulina basal) también ha sido empleado para estudiar la sensibilidad a la insulina con resultados desiguales.

Entre los primeros análisis dinámicos utilizados se encuentran el **test de tolerancia a la insulina** y el denominado **modelo mínimo de Bergman**. En el primero se realizan determinaciones de glucosa e insulina hasta 30 minutos tras la infusión de una dosis de insulina. En el segundo, tras una dosis de glucosa, se analizan niveles de glucosa e insulina durante 240 minutos para determinar el índice de sensibilidad a la insulina y de efectividad de la glucosa. El método **CIGMA** (*continuous infusion of glucose with model assessment*) es un procedimiento similar en el que durante la infusión continua de glucosa se determinan concentraciones sucesivas de glucosa e insulina y posteriormente glucosuria.

El denominado **clamp euglucémico hiperinsulinémico** se considera actualmente en muchos estudios como el método de referencia con el cual se comparan otros más simples. Dicho técnica consiste en la administración en ayunas de una dosis determinada de insulina seguida de la infusión de la cantidad glucosa adecuada para mantener niveles de normoglucemia durante la prueba. Posteriormente se miden repetidamente niveles de glucosa e insulina y, de esta manera, se obtiene información acerca de la cantidad de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina.

Otra prueba de amplia difusión en el ámbito de la investigación es el **test de supresión de insulina** que consiste en la medición continua de glucosa plasmática tras administración de insulina, glucosa y somatostatina (principio inhibidor de la secreción de insulina, glucógeno y neoglucogénesis).

La mayoría de las pruebas descritas conllevan procedimientos técnicamente complejos y difícilmente aplicables en la clínica, por lo que durante los últimos años se ha tratado de simplificar la valoración de la RI. Con esta intención se han desarrollado el **índice HOMA** (*homeostasis model assessment*), su transformación logarítmica (**log HOMA**) y el **índice QUICKI** (*quantitative insulin-sensitivity check index*) como medidas sencillas y fiables para valorar RI. Según el estudio de Mather, tanto el log HOMA como el QUICKI demuestran altos niveles de correlación con la RI medi-

da a través del *clamp* hiperinsulinémico euglucémico, siendo dicha correlación superior a la de los niveles de insulina basal<sup>(5)</sup>.

Índice <b>HOMA</b>	=	glucosa en ayunas × insulina en ayunas
Índice <b>QUICKI</b>	=	1 / (log [insulina] + log [glucosa])

## 2.2. Valoración de la RI a través del lipidograma

Partiendo de la repercusión de la RI en el metabolismo lipídico, recientemente se ha tratado de simplificar la valoración de la misma a través de determinaciones lipídicas. Se ha demostrado que el nivel de triglicéridos, insulina basal y el cociente TG/HDL poseen alta correlación con los índices de RI. En concreto, el **cociente TG/HDL** presenta niveles de sensibilidad y especificidad para identificar RI similar a los de los criterios diagnósticos de SM *ATP-III*: a nivel bioquímico, discrimina las partículas LDL pequeñas y densas (LDL tipo B) y, en estudios poblacionales, se ha mostrado capaz de detectar individuos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular. El umbral de dicho cociente para identificar sujetos diagnosticados de SM por criterios clínicos, así como para la detección de partículas LDL patológicas, se encuentra entre el 2,9 y el 3,5<sup>(6,7)</sup>.

## 2.3. Medidas objetivas de la obesidad y masa grasa

La creciente prevalencia de obesidad y la evidencia de la implicación del tejido adiposo en el desarrollo de SM han puesto de manifiesto la necesidad de establecer medidas objetivas de sobrepeso y grasa corporal. Diversos estudios han demostrado la existencia de riesgo cardiovascular asociado a la distribución troncular de la grasa frente a la periférica. Estos hallazgos han favorecido la difusión del perímetro de cintura y el índice cintura/cadera como medidas necesarias para la cuantificación y caracterización de la obesidad. El **perímetro de cintura**, incluido en la definición del NCEP ha demostrado su influencia en el riesgo vascular especialmente asociado al nivel de triglicéridos. El parámetro tradicional para la cuantificación de la obesidad, el **índice de masa corporal (IMC)**, es menos específico en este sentido.

Sin embargo, algunos aspectos de la implicación de la obesidad en el SM están todavía por aclarar. Los resultados del *Aerobics Center Longitudinal Study*<sup>(8)</sup> ponen de relevancia que, pese a la probada importancia de la cintura en la determinación del riesgo vascular, existen individuos de alto riesgo “metabólico” que no cumplen el citado criterio. Dicho hallazgo choca con la reciente definición de la IDF en la que el perímetro de cintura es condición *sine qua non* para el diagnóstico de SM.

Además de los parámetros antropométricos para medir la obesidad, se han desarrollado diferentes estrategias para estudiar la composición corporal con el fin de determinar la masa grasa.

Para cuantificar el porcentaje de grasa corporal se han utilizado diversos métodos. A nivel clínico destacan la **impedanciometría bioeléctrica**, basada en la resistencia al flujo eléctrico determinadas por la composición de los tejidos, la **absorciometría de**

**doble energía**, que emplea rayos X de doble energía y baja radiación, y la **pletismografía aérea**. En investigación, se han empleado el **pesaje hidrostático**, el **análisis de la activación de neutrones**, el **potasio corporal total**, el **agua marcada con deuterio o tritio**, la **conductividad eléctrica total** y las técnicas de imagen como la **resonancia magnética** y la **tomografía axial computarizada**.

Estas dos últimas han sido especialmente impulsadas gracias al interés suscitado por la diferenciación entre grasa visceral y grasa subcutánea y sus implicaciones fisiopatológicas. Estudios de correlación entre parámetros antropométricos sencillos y la cantidad de tejido adiposo subcutáneo o visceral muestran que el IMC se correlaciona mejor con la grasa subcutánea, mientras que el perímetro de cintura lo hace con la visceral. Los índices elaborados a partir de parámetros antropométricos son fiables para valorar grasa subcutánea pero no así grasa abdominal, que requiere técnicas de imagen<sup>(9)</sup>. La resonancia magnética tiene como ventajas la ausencia de radiación y la mayor precisión para valorar grasa en el interior de tejidos magros. La absorciometría de doble energía de rayos X, algo más sencilla, exhibe buena correlación con los resultados de valoración de grasa visceral por resonancia magnética<sup>(10)</sup>.

## 2.4. Nuevos conceptos en la valoración del SM: citocinas y disfunción del adipocito

En los últimos años, la teoría de la RI como responsable del SM ha sido complementada con la de disfunción del tejido adiposo. Éste, considerado tradicionalmente como almacén de energía del organismo, posee además gran actividad metabólica y endocrina, secretando citocinas implicadas en la regulación glucolipídica. En particular, se ha comprobado en estudios *in vitro* que la **adiponectina** mejora los sistemas de señales de insulina, entre otros efectos.

En individuos con obesidad de predominio visceral, se han observado niveles reducidos de esta adiponectina y elevación de otras citocinas como la **interleucina 6 (IL-6)**, el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )** y la **proteína C-reactiva**<sup>(11)</sup>. Otras proteínas, como la **SHBG (sex hormone binding proteina)** y la **proteína insulinoide ligadora de factor de crecimiento**, se correlacionan negativamente con la severidad del SM. Asimismo, en estudios genéticos se han determinado mutaciones asociadas a la patogenia de obesidad y SM, como las producidas en la **leptina**, su receptor o el receptor de la **4-melanocortina**<sup>(12)</sup>. A la luz de estos hallazgos, cabe esperar que la investigación actual determine parámetros bioquímicos capaces de detectar con precisión en el futuro la disfunción del adipocito.

## 2.5. El diagnóstico objetivo: conclusiones

Las definiciones actuales de SM por distintas sociedades científicas se basan en criterios clínicos fácilmente mensurables, expresión de alteraciones en el metabolismo glucolipídico. Existe discusión sobre los parámetros más adecuados para valorar esas alteraciones, así como sobre la necesidad de incluir en las definiciones datos objetivos capaces de medir RI o disfunción adiposa.

A partir del concepto de RI acuñado por Reaven, se han diseñado diferentes métodos de medida de la sensibilidad a la insulina con mayor o menor aplicabilidad clíni-



ca. Por otro lado, en la actualidad las técnicas de imagen han suscitado gran interés por su capacidad para precisar la distribución de la grasa.

La investigación en SM en la actualidad se dirige tanto a aspectos fisiopatológicos como clínicos (optimización del diagnóstico). Ambos deben integrarse de forma que los avances en fisiopatología se traduzcan en mejoría de los métodos de detección sistemática aplicables en la práctica clínica.

## CONCLUSIONES: EL DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Queda para el final de este capítulo la parte probablemente más difícil de concretar: cómo llevar a nuestra consulta diaria los conceptos diagnósticos anteriores, de manera que seamos capaces de poner en marcha tanto el tratamiento como su profilaxis en la población. Es difícil porque sobrediagnosticar implica a una elevada proporción de la población, y **su tratamiento no es nunca a coste cero**, además de las implicaciones sociales que conlleva. De otra parte, **infradiagnosticar conlleva un riesgo** para los pacientes que padeciéndolo no reciban consejo o terapia apropiados, y ese riesgo no es desdeñable.

- Estamos frente a un síndrome que incluye síntomas y signos clínicos muy comunes; por tanto, entraña un gran componente de intuición sospecharlo, y aunque no parecería difícil, en una medicina tan parametrizada como la que ejercemos actualmente es posible que perdamos pacientes para el diagnóstico “porque no cumple criterios”. En nuestro caso, **es más protector para el paciente sobrediagnosticarlo** que lo contrario. Porque algunos de los criterios diagnósticos son en sí mismos una enfermedad: la obesidad, la hipertensión, el sobrepeso...

- Por todo ello, y ante la avalancha que epidemiológicamente se nos echa encima, creemos que es necesario sospechar el SM ante las obesidades o sobrepesos que, en cualquier edad, vamos a ver en nuestra consulta, ante las intolerancias al metabolismo hidrocarbonado o las diabetes, ante las hipertensiones límite (las “prehipertensiones”) o establecidas. Esa sospecha no implica tener que llegar al diagnóstico de SM, sino que solamente supone advertir al paciente de mejorar sus hábitos alimentarios y de vida, como mejor medio para evitar la previsible evolución. Pero es necesario hacerlo porque una máxima propeútica dice que **una enfermedad que no se sospecha no se diagnostica**.

- De otro lado, ante los SM floridos no debemos permitir que los árboles nos impidan ver el bosque, que tratemos sólo una hipertensión, o una obesidad, sin contar que realmente **es parte de un síndrome mayor**. Y eso es siempre preciso porque el SM tiene más riesgo cardiovascular que cualquiera de sus componentes aisladamente. Este capítulo nos ha dado las herramientas actuales, y aun de futuro, para sospechar y diagnosticar un SM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Bryan Brewer H, Cleeman-James I, Smith-Sidney C, 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.

2. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2006; 4: 185-97.
3. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A; for the GREECE-METS Collaborative Group. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. *Int J Cardiol*. 2007; 117 (2): 204-10.
4. 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 (12): 458-63.
5. Mather KJ, A. Hunt E, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (11): 5457-64.
6. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96: 399-404.
7. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I, Alegría E. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 189-96.
8. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006; 29: 404-9.
9. Bonora E, Micciolo R, Gaitas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism*. 1995; 44 (12): 1617-25.
10. Park YW, Heymsfield SB, Gallagher D. Are dual-energy X-ray absorptiometry regional estimates associated with visceral adipose tissue mass. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 978-83.
11. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444 (7121): 881-7.
12. Panagiota P, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. Assessment of metabolic profile in a clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9: 589-95.

# Fisiopatología del síndrome metabólico: de la resistencia a la insulina y las adipocinas a la disfunción endotelial

M. Laclaustra Gimeno<sup>(a)</sup>, J.M. Ordovás<sup>(b)</sup>, F. Civeira<sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup> Departamento de Epidemiología Cardiovascular y Genética de Poblaciones. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid

<sup>(b)</sup> Nutrition and Genomics Laboratory. Tufts University. Boston, MA (Estados Unidos)

<sup>(c)</sup> Grupo de Investigación Cardiovascular de Aragón. IACS. Zaragoza

El concepto de *síndrome metabólico* (SM) existe ya desde hace algunos años, pero con el reconocimiento de la obesidad como un problema mayor de salud en todo el mundo el interés por este síndrome ha crecido y los conceptos subyacentes al mismo han ido sufriendo una metamorfosis. El SM fue propuesto inicialmente como un conjunto de factores de riesgo cardiovascular potencialmente explicables por un único eslabón fisiopatológico común, la resistencia a la insulina (RI)<sup>(1)</sup>. En 2002, el National Cholesterol Education Program (NCEP) respaldó su interés clínico y definió los criterios más difundidos para el diagnóstico de estos individuos de alto riesgo<sup>(2)</sup>. No obstante, pese a la amplia implantación de estos criterios entre clínicos e investigadores como herramienta de clasificación, es posible que su aportación a la actitud terapéutica sea pequeña dada la actual ausencia de opciones integrales de tratamiento del síndrome, más allá de los tratamientos tradicionales de los factores individuales de riesgo. Debido a esto, la utilidad clínica del síndrome ha sido duramente criticada<sup>(3)</sup>. Es más, incluso se ha sugerido que el riesgo asociado al síndrome no es superior al explicado por la presencia de sus componentes<sup>(4)</sup>.

Simultáneamente al reconocimiento de que es necesario comprender el síndrome metabólico y sus bases moleculares, la forma en la que el tejido adiposo se percibe ha sufrido una revolución: ha evolucionado de ser considerado un simple depósito de grasa a reconocerse como un órgano metabólico muy activo y gobernador de gran parte de la fisiopatología del SM. El tejido adiposo es un órgano endocrino capaz de secretar varios compuestos con actividad biológica, que han sido agrupados bajo el nombre de *adipocinas*<sup>(5)</sup>. Considerando esta nueva perspectiva, y con el ánimo de mejorar la definición clínica del SM, la International Diabetes Federation ha difundido

do una nueva definición, que requiere la obesidad central como un requisito diagnóstico<sup>(6)</sup>. Sin embargo, no ha alcanzado aceptación global hasta el momento<sup>(7)</sup>. El hecho es que hay varias situaciones en las cuales la obesidad y el síndrome metabólico no comparten las mismas cadenas fisiopatológicas. Es evidente la existencia de pacientes delgados con muchos de los rasgos del SM<sup>(8)</sup> y, a la inversa, sujetos obesos pero metabólicamente normales, lo que da lugar a una duda razonable respecto al uso de la obesidad como el criterio de diagnóstico central<sup>(7-9)</sup>.

También supone una dificultad el hecho de que las diferentes definiciones apunten hacia objetivos diferentes<sup>(10)</sup>: las definiciones clínicas actuales han sido útiles para la cuantificación epidemiológica del problema<sup>(11)</sup>, pero crean grupos excesivamente heterogéneos para conseguir buenos resultados de investigación fisiopatológica sobre ellos y, como se ha dicho arriba, su aplicación clínica está aún en discusión. El uso del perímetro de la cintura podría también incrementar el ruido en los grupos diagnosticados debido a la dificultad de estandarización de su medida<sup>(9)</sup> y la necesidad de diferentes umbrales según poblaciones<sup>(12)</sup> por lo que la recomendación para su uso clínico sistemático ha despertado críticas<sup>(13)</sup>. Otras definiciones se centran en la fisiopatología y usan la RI para diagnosticar a los individuos. Por lo contrario, para la investigación sobre los mecanismos que vertebran el SM están constreñidas al marco prefijado de la RI.

## FISIOPATOLOGÍA Y SUS PARADOJAS

Teniendo en cuenta la voluble definición del SM y su éxito variable en los distintos campos, los esfuerzos deben concentrarse en esclarecer la fisiopatología del síndrome de modo que sean posibles tratamientos más efectivos<sup>(14)</sup> y definiciones más precisas, preferiblemente basadas en la medida de parámetros individuales en lugar de en la concurrencia de criterios. En relación con esto, la hipótesis sobre la RI y la hiperinsulinemia como causas centrales de los síntomas ha sido y continúa siendo cuestionada. Hay estudios que incluyen individuos delgados pero metabólicamente obesos<sup>(15)</sup> o individuos libres de otros factores de riesgo (*EGIR-RISC*<sup>(16)</sup>) para investigar y tratar de comprender si la RI constituye un factor de riesgo cardiovascular en sí misma y cómo puede llegar a serlo.

Asimismo, se han propuesto otros modelos fisiopatológicos. Éstos se basan en la saturación del tejido adiposo que conduce a un depósito ectópico de grasa causante de lipotoxicidad<sup>(17)</sup> y en el desequilibrio de la secreción de adipocinas y otras sustancias activas por parte del tejido adiposo<sup>(5,18,19)</sup>.

La necesidad de perseverar en la búsqueda de una explicación mejor proviene de las múltiples paradojas que implican los conceptos en uso sobre SM y obesidad. Si el tejido adiposo fuese el responsable de los síntomas, sería esperable una asociación más estrecha de la obesidad con los otros componentes del síndrome. Por el contrario, la mayor parte de los análisis factoriales muestran dos ramas de asociación diferentes: una que vincula obesidad e hipertensión y otra que engloba obesidad, dislipemia y alteraciones del control glucémico<sup>(20,21)</sup>. Además, parece ser que en los pacientes diabéticos, que supuestamente padecen RI e hiperinsulinemia, la presencia de SM es responsable de su incremento de riesgo cardiovascular<sup>(22)</sup> y que el control riguroso de la glucosa no es capaz de disminuirlo manifiestamente<sup>(23,24)</sup>. Es más, el riesgo cardio-

vascular depende más de la acumulación de los factores de riesgo que de la obesidad en sí misma<sup>(7)</sup>.

Otra reflexión interesante atañe a las diferencias entre el hombre y la mujer y su diferente patrón de acumular grasa<sup>(25)</sup>. En algunos casos, la grasa en ciertas localizaciones llega a ser protectora respecto al SM<sup>(26,27)</sup>. El tratamiento con glitazonas da lugar a un efecto paradójico, mejorando la sensibilidad a la insulina al tiempo que provoca ganancia de peso<sup>(28)</sup>. Ciertamente, las paradojas continúan apareciendo en los datos de experimentación animal. Los ratones manipulados genéticamente carentes del gen perilipina (PLIN), una proteína que estabiliza los lípidos en los adipocitos, muestran una reducción de la grasa corporal y paradójicamente un aumento del riesgo para la aparición de intolerancia a la glucosa y RI<sup>(29)</sup>. Curiosamente, en humanos, ciertos polimorfismos frecuentes en el gen de la PLIN modulan el efecto sobre la sensibilidad a la insulina de los cambios en la proporción de grasa saturada y glúcidos de la dieta<sup>(30)</sup>. Aún más, los ratones y pollos que han sido inoculados con el adenovirus humano Ad-36 desarrollan un síndrome con incremento del tejido adiposo y, paradójicamente, niveles bajos de colesterol y triglicéridos plasmáticos<sup>(31)</sup>. Congruentemente con esto, las personas con positividad serológica al virus también tienen concentraciones de colesterol y triglicéridos menores.

## MODELO HIPOTÉTICO

Nuestro objetivo es integrar una colección de hechos bien demostrados sobre el SM y la obesidad en una nueva perspectiva. Por ello, el modelo propuesto podría ajustarse mejor a la evidencia sobre el SM y facilitar la clasificación de grupos de individuos para la investigación fisiopatológica.

Las enfermedades complejas que se instauran en la madurez suelen tener sus orígenes en un inadecuado mantenimiento de la homeostasis. Las causas del fracaso homeostático son la variable capacidad funcional según la dotación genética, las exposiciones ambientales o, con mayor probabilidad, una combinación de ambas. Esto es particularmente tangible en trastornos muy prevalentes cuya expresión depende de procesos de contrarregulación y de las consecuencias de un equilibrio desplazado.

En las siguientes secciones se revisarán las manifestaciones del SM con la perspectiva de que éstas puedan estar causadas por la pérdida de ciertas actividades fisiológicas del tejido adiposo, quedando el síndrome definido como una insuficiencia funcional. Dependiendo de la causa última subyacente, el conjunto de manifestaciones concretas puede variar. La explicación se focaliza en la causa más común, el desequilibrio crónico en la ingesta y consumo energético, para después comparar la alteración con la de otras situaciones que conducen a manifestaciones propias del SM.

## Funciones del tejido adiposo

La fisiología clásica dicta que las funciones del tejido adiposo blanco son el aislamiento térmico, el amortiguamiento mecánico y el almacenamiento energético de grasa en forma de triglicéridos. Sin embargo, un cambio radical de esta visión ha sobrevenido al reconocerse la importante actividad endocrina del tejido adiposo<sup>(5,18,19)</sup>. Éste secreta sustancias endocrinas, paracrinas y autocrinas en respuesta a diferentes estí-

mulos. Algunas de ellas tienen como principal fuente al tejido adiposo (leptina), mientras que otras también son sintetizadas y liberadas en el contexto de otros sistemas (TNF- $\alpha$ ) de modo que su función entreteje acciones de regulación a nivel del organismo en su conjunto. No disponemos de información exhaustiva sobre los estímulos, las sustancias ni sus acciones; y, lo que es aún peor, falta un marco integrador para interpretar su regulación conjunta.

Más allá de estas funciones, ya bien establecidas, el tejido adiposo posee otra que ha recibido poca atención hasta ahora pero que podría ser clave en su imbricación en la fisiopatología: la amortiguación de los cambios lipídicos en los períodos posprandiales<sup>(32)</sup>.

### Amortiguación de los cambios lipídicos en los períodos posprandiales y equilibrio energético

Nuestra hipótesis parte de que el tejido adiposo alterna entre dos estados: la captación intensa de ácidos grasos libres procedentes en su mayoría de lipoproteínas ricas en triglicéridos durante el período posprandial, o la liberación paulatina de los mismos durante el ayuno. El cambio de un estado al otro es regulado muy posiblemente por un sistema multifactorial, que incluye no sólo niveles de sustratos y de hormonas, sino también el propio estado funcional del tejido adiposo. Cualquier factor que dificulte la transición hacia el estado de aceptación de lípidos conducirá a una insuficiencia funcional en este plano.

En este equilibrio que determina cuál de los dos estados está en marcha, la insulina es un factor importante (como ilustra lo que experimenta el tejido adiposo de un diabético de tipo 1 no tratado). Pese a ello, si no se presta atención a los múltiples otros factores que pueden afectar el cambio de estado es probable que se proceda a describir la totalidad del equilibrio como la intensidad de la respuesta a la insulina. Varios factores pueden causar un desplazamiento de la curva de esas respuesta, lo que da lugar a que externamente se observe una “resistencia a la insulina”. Describir de ese modo tal alteración clínica tiene la limitación de ser tan sólo una descripción parcial de la situación y, en consecuencia, la RI no debería tildarse *a priori* como el acontecimiento angular y causal (como tampoco debería descartarse como tal). De acuerdo con esta reflexión, se evitará la expresión “resistencia a la insulina” en este discurso, ya que ha adquirido connotaciones de acontecimiento causal en las teorías barajadas anteriormente.

La glucosa también se canaliza hacia el hígado y el músculo esquelético en un equilibrio similar que también está regulado, principalmente –aunque no en su totalidad–, por la insulina. El tipo de sustrato energético consumido en las fibras musculares esqueléticas se regula competitivamente por la presencia de uno u otro, más a través de la regulación de las rutas metabólicas que por la competición por encimas concretas y saturación de las reacciones por encima de ellas: el exceso de glucosa frena el transporte de acil-CoA hacia la mitocondria mediante el incremento de malonil-CoA y, a la inversa, la presencia de acil-CoA de cadena larga inhibe la captación celular de glucosa mediada por insulina a nivel del receptor (fosforilación por la proteína-cinasa C), a nivel posreceptor o incluso en la actividad de la glucosa hexocinasa al inicio de la vía glucolítica<sup>(33)</sup>. Parece ser que el ácido palmítico también es capaz de reducir directamente la captación de glucosa estimulada por insulina en células en cul-

tivo, reduciendo la fosforilación de Akt-cinasa y reduciendo las fosforilaciones posteriores de la cascada<sup>(34)</sup>.

## Regulación del tejido adiposo

El tejido adiposo cuenta con un ciclo homeostático propio, que se solapa con el que regula el equilibrio del almacenamiento energético. Los mecanismos de regulación de estos procesos también están compartidos con la regulación de los niveles circulantes de metabolitos energéticos (glucosa y ácidos grasos libres). Junto a la insulina y a las catecolaminas como actores principales, el estado lipolítico del tejido adiposo también varía en función de elementos autocrinos y paracrinos, y posiblemente también según señales intracelulares que dependen del estado de repleción adipocitaria (posiblemente reflejado por el volumen medio celular). Desde esta perspectiva, la resistencia a las acciones adipógenas de la insulina puede interpretarse como una adaptación homeostática<sup>(35)</sup>. Esta complejidad y entretrejo entre los ciclos de regulación hacen difícil aislar, estudiar y describir la función de cada uno de los sistemas por separado. Sin embargo, hay indicios que sugieren que la autorregulación del tejido adiposo podría recaer en vías moleculares parcialmente dedicadas<sup>(36)</sup> que conllevarían efectos deletéreos a nivel sistémico al ser activadas.

Se puede desarrollar una explicación de la acción de las adipocinas con este enfoque, que enfatiza el hecho de que poseen funciones homeostáticas a distintos niveles. Con respecto a las mejor caracterizadas<sup>(19)</sup>, la leptina y la adiponectina, se pueden interpretar sus acciones en términos de homeostasis.

La leptina puede considerarse una señal que el tejido adiposo emite para informar de que en el organismo se tiene “suficiente energía como para vivir”. Es anorexígena, reduce los lípidos intracelulares, mejora la sensibilidad a la insulina (a través de la limitación de la ingesta) e inhibe los glucocorticoides, además de favorecer el eje tiroideo y las hormonas sexuales y del crecimiento. Por el contrario, cuando no existe leptina funcional o su señal debido a un receptor defectuoso, los pacientes presentan obesidad mórbida, falta de maduración sexual y retraso en el crecimiento<sup>(19)</sup>.

La adiponectina modifica el metabolismo de modo que los ácidos grasos libres son retirados de la circulación, principalmente hacia los depósitos de grasa<sup>(37)</sup>. También incrementa la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, pero promueve el uso preferente de glucosa. También reduce la producción de glucosa hepática<sup>(19)</sup>, con lo que globalmente se incrementa la sensibilidad a la insulina. La expresión del ARN mensajero de la adiponectina aumenta cuando los preadipocitos se diferencian y las concentraciones circulantes de adiponectina están reducidas en la obesidad, en la diabetes mellitus y en la RI<sup>(38)</sup>, lo que aparenta simultáneamente su descenso al momento en el que el tejido adiposo queda replecionado. No cambia por la ingesta o el ayuno. La adiponectina puede interpretarse como un adipostato que detecta la masa del tejido adiposo<sup>(37)</sup>. O, más probablemente, podría representar una señal de autorregulación de la capacidad del tejido adiposo, lo que indicaría que “el tejido adiposo tiene espacio para almacenar energía; no es preciso que las grasas sean dirigidas a otros destinos”.

Trascendiendo al mero mantenimiento del equilibrio del tejido adiposo, las adipocinas también tienen efectos sistémicos, por lo que son asimismo responsables de cambios metabólicos en el hígado y los músculos. Hasta ahora, cada vez que se ha

identificado una nueva adipocina, se ha sugerido que podría ser la causa del SM, bien por incremento de sus niveles, bien por resistencia a sus efectos (p. ej., adiponectina<sup>(38)</sup>, resistina<sup>(39)</sup>, visfatina<sup>(40)</sup>...). En lugar de dicha actitud, una visión integradora y fisiológica de las sustancias producidas por el tejido adiposo puede proveer resultados más útiles para tratar y monitorizar el SM.

Recientemente, han sido descritos factores adiposos que regulan el tono vascular<sup>(41)</sup>. Es posible que el tejido adiposo tenga también una autorregulación vascular. El flujo sanguíneo del tejido adiposo se incrementa de forma consistente cuando éste presenta actividad metabólica, tanto cuando acepta ácidos grasos durante el período posprandial como cuando los libera durante el ejercicio de larga duración o tras el ayuno prolongado<sup>(37)</sup>. Parece ser que el flujo sanguíneo adiposo está mantenido por una producción basal de óxido nítrico, mientras que la vasodilatación en estos lechos depende de señales betaadrenérgicas<sup>(42)</sup>. El incremento de flujo que sigue a la ingesta ocurre antes del pico plasmático de triglicéridos y paralelo al de la insulina, pero esta última no es la señal responsable a nivel local<sup>(43)</sup>. Lo cierto es que esta vasodilatación sigue siendo, al menos parcialmente, dependiente del sistema betaadrenérgico<sup>(42)</sup>. Alguna señal local procedente del tejido adiposo podría ser responsable de la regulación de los pequeños vasos, dirigiendo el flujo sanguíneo posprandial a aquellos depósitos capaces de aceptar lípidos.

### Insuficiencia funcional del tejido adiposo

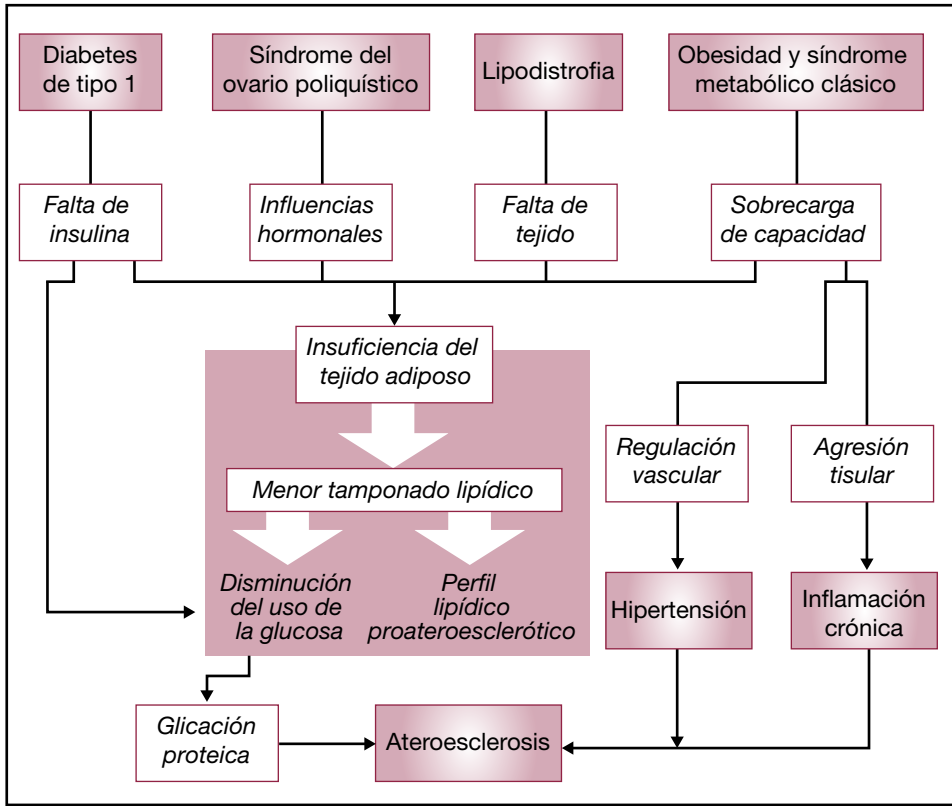
Un fallo en la función del tejido adiposo en la captación de la grasa procedente de la dieta (con un estado permanente de liberación de ácidos grasos libres) podría conducir a un exceso de flujo lipídico hacia otros tejidos durante el período posprandial e, incluso, durante el período de ayuno junto a una disminución en el aclaramiento de las partículas ricas en triglicéridos<sup>(44)</sup>. Al mismo tiempo, una mayor disponibilidad de ácidos grasos libres estimula el hígado, que los empaqueta en triglicéridos y los libera en lipoproteínas con ApoB en su superficie. La interacción de estas partículas con HDL y LDL conduce al perfil dislipémico característico del SM<sup>(45)</sup>. Por otro lado, la abundancia de ácidos grasos circulantes, junto a los ácidos grasos que libera la lipoproteína-lipasa, modifica las vías de obtención energética en tejidos periféricos, dificultando el uso de la glucosa como se describió anteriormente<sup>(33,34)</sup>.

El exceso de triglicéridos empieza a reconocerse como un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>(46)</sup> y podría contribuir a la manifestación final del SM que supone un incremento de incidencia de estos eventos. De este modo, podríamos considerar que la dislipemia diabética clásica, recientemente rebautizada como *dislipemia del SM*, es la principal manifestación clínica de la insuficiencia funcional del tejido adiposo.

### Causas de insuficiencia funcional del tejido adiposo

La insuficiencia funcional del tejido adiposo puede ser secundaria o primaria. En la diabetes de tipo 1 no tratada<sup>(47,48)</sup>, la ausencia de insulina es responsable de la disfunción del tejido adiposo y, en el síndrome del ovario poliquístico, son influencias hormonales las que bloquean las señales antilipolíticas<sup>(49)</sup>. En la lipodistrofia, la can-



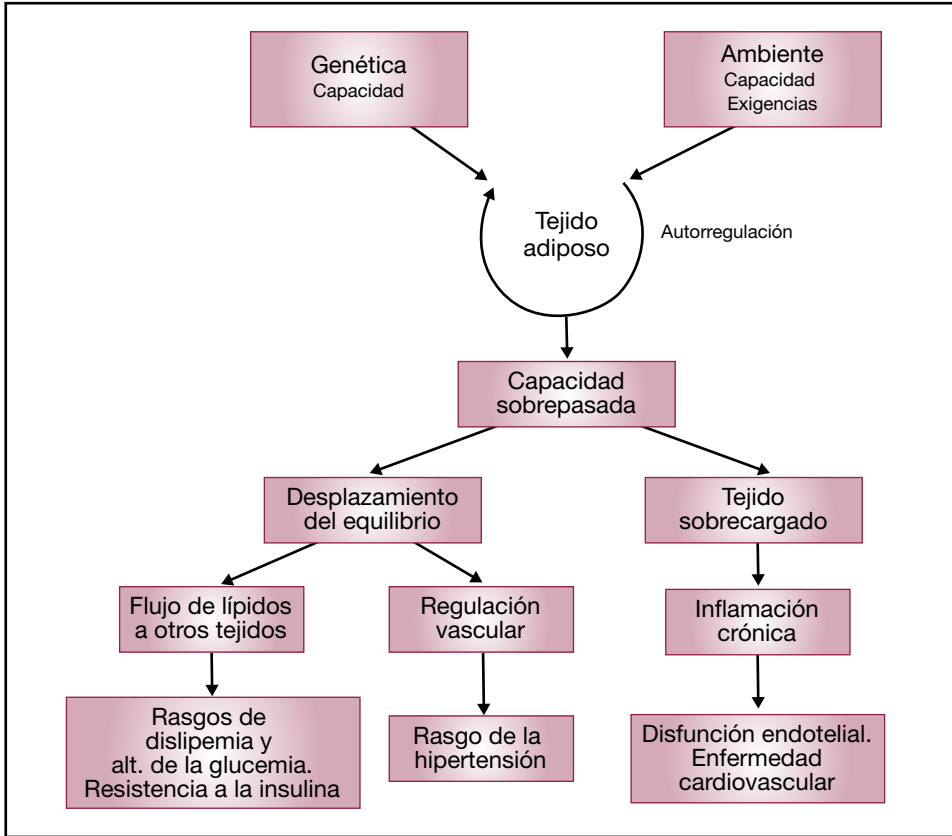


**Figura 1.** Causas de insuficiencia funcional del tejido adiposo. Varias causas pueden hacer que las manifestaciones clínicas finales sean diferentes.

tividad de tejido está en sí misma reducida<sup>(50)</sup>, mientras que en el caso más corriente de insuficiencia funcional, ésta se debe a un exceso en las exigencias, que no pueden ser satisfechas por el tejido. En este último caso, los límites entre insuficiencia primaria y secundaria se desdibujan puesto que el problema atañe a la relación exigencias/capacidad. Mientras que en el paciente obeso claramente es el exceso de exigencias metabólicas lo que causa el síndrome, se han descrito ciertos contextos genéticos en los cuales la capacidad del tejido adiposo está limitada y favorece la aparición de este desorden ya en presencia de transgresiones dietéticas de orden menor<sup>(30)</sup>.

Dependiendo de cuál sea el mecanismo responsable de que el tejido adiposo disminuya su capacidad de aclaramiento de lípidos del plasma, las manifestaciones clínicas acompañantes pueden ser diferentes, dado que dependen de vías metabólicas distintas y la contrarregulación ocurre a diferentes niveles (**Figura 1**).

La mayor parte de la dificultad en descifrar la fisiopatología del SM surge de que en la mayor parte de los pacientes los síntomas aparecen conjuntamente, lo que obstaculiza el establecimiento de un orden causal. Incluso es peor si se toman juntos pacientes con diferentes causas. Revisamos la causa más corriente y la comparamos con varias situaciones clínicas afines pero con diferente origen tratando de explicar estas diferencias mediante nuestro modelo fisiopatológico.



**Figura 2.** Insuficiencia del tejido adiposo en el desequilibrio crónico energético. Este modelo se ajusta a las manifestaciones del tipo más común de síndrome metabólico.

### Equilibrio energético inadecuado crónico

La situación más corriente de insuficiencia del tejido adiposo en su función de tamponado de lípidos ocurre en el contexto del SM prototipo, según su definición clínica actual. El exceso de comida disponible en las sociedades desarrolladas crea una inadecuación crónica en el balance energético (**Figura 2**).

### Etiología

La definición clásica de insuficiencia funcional de un órgano implica la incapacidad del mismo de satisfacer los requerimientos a los que está sometido. Esto puede deberse a un exceso de exigencias pero también a una capacidad limitada de tamponado y almacenamiento. Uno de los principales períodos de desarrollo del tejido adiposo ocurre durante los meses finales de la gestación<sup>(51)</sup>. La hiperplasia del tejido puede haber sido deficitaria en los pacientes con bajo peso al nacer. Esto podría explicar por qué, más tarde en la vida, el crecimiento compensador recae sobre el acúmulo de grasa en la región abdominal<sup>(52)</sup> como un depósito que está conservado y que esta carac-

terística precoz, en el nacimiento, se asocia con el SM y la enfermedad cardiovascular en la edad adulta<sup>(53)</sup>, en relación con lo explicado más adelante. Otras características genéricas también limitan la capacidad del tejido adiposo, como límites en su proliferación<sup>(54)</sup> o variantes de sus proteínas funcionales o estructurales<sup>(30)</sup>.

Con todo, es razonable creer que la capacidad funcional (considerando una capacidad de almacenamiento estándar) es más probable que se supere entre aquellos que tienen ya más grasa almacenada (pacientes con sobrepeso y obesos), lo que explica la asociación epidemiológica entre el síndrome y la obesidad. Sin embargo, esta aproximación explica las discrepancias entre SM y obesidad, porque asume que la capacidad funcional es distinta para cada individuo.

### Patogenia

Inicialmente el exceso energético se tampona suficientemente y es almacenado en el tejido adiposo pero cierta evidencia inicial de la sobrecarga puede ser ya detectada. Una producción superior de lipoproteínas con ApoB, que transportan triglicéridos al tejido adiposo, puede ocasionar un incremento de las partículas LDL si el tejido adiposo consigue mantener una conversión rápida del compartimento VLDL hacia densidades mayores al extraer sus triglicéridos. De este modo, la ApoB de nueva secreción puede pasar a estar rápidamente en la fracción LDL<sup>(55)</sup>. En jóvenes varones de 20 años, físicamente en forma e inicialmente con colesterol LDL (c-LDL) óptimo (índice de masa corporal medio 22,3 kg/m<sup>2</sup> y c-LDL: 74,5 mg/dL) observamos una transición considerable con un incremento del c-LDL de 60 mg/dL después de ganar 12 kg de peso de media en 15 años<sup>(56)</sup>. Este incremento se vería diluido en los valores normales de la población corriente, puesto que el elevado flujo de energía hacia el tejido adiposo es frecuente y queda confirmado por el aumento de peso progresivo con la edad<sup>(57)</sup>.

Las distintas regiones de tejido adiposo parecen tener diversas funciones principales. Todas ellas compartirían propiedades y capacidades similares pero aparentemente la grasa visceral es más activa respecto a su capacidad para aceptar y liberar ácidos grasos libres<sup>(58,59)</sup>. Esta grasa visceral está en una localización privilegiada para recibir grasa y liberar ácidos grasos libres en un territorio vascular metabólicamente protegido. El hígado procesa la sangre de esta área<sup>(60)</sup> y, así, el resto del organismo no está expuesto a una carga excesiva de ácidos grasos libres.

Mientras que el almacén principal de energía se ubica en el tejido adiposo subcutáneo, la capacidad de tamponado del tejido adiposo visceral está conservada, pero cuando se supera la capacidad de almacenamiento del primero, el área visceral debe tomar el relevo, perdiendo su capacidad de tamponado. Las diferencias individuales y entre sexos en la capacidad de la grasa subcutánea determina el momento en el cual la energía comienza a almacenarse en la grasa visceral<sup>(61)</sup>. Los hombres, con una capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea menor, determinada por los requisitos evolutivos de la biología de la reproducción<sup>(51)</sup>, comienzan a acumular grasa en el depósito visceral mucho antes que las mujeres<sup>(62)</sup>. En consecuencia, asumimos una repleción secuencial de los depósitos grasos que podría explicar tanto la coincidencia del síndrome con una adiposidad visceral incrementada como la aparente protección derivada de poseer mayores depósitos subcutáneos (y, principalmente, de la mitad

inferior del cuerpo)<sup>(26,27)</sup>. De hecho, en la obesidad, la masa grasa corporal total contribuye a una mayor captación tisular de glucosa compensando en cierto modo el efecto de “RI”<sup>(63)</sup>. Por tanto, la obesidad visceral estaría vinculada al síndrome fenomenológicamente, pero la relación sería sólo parcialmente causal.

Cuando las demandas de tamponado superan la capacidad del tejido adiposo, la conversión de partículas VLDL y similares se enlentece y el paciente muestra el conocido incremento de partículas ricas en triglicéridos.

Finalmente, se usan nuevos depósitos suplentes que acumulan el exceso de grasa, como el hígado y, en menor medida, el músculo esquelético. La enfermedad grasa del hígado desemboca en esteatohepatitis como una respuesta genérica de un sistema sobresaturado.

Esta aproximación puede explicar la discrepancia entre la obesidad y el SM porque asume que la capacidad funcional es diferente para cada individuo y facilita una explicación razonable de las diferencias entre sexos durante la vida reproductiva de la mujer. También explica cómo es posible que en ciertas situaciones de aumento del tejido adiposo disminuya la intensidad de los síntomas (p. ej., obesidad vírica).

### *Contrarregulación*

La naturaleza multinivel de la regulación del tejido adiposo implica que ciertos mecanismos se pongan en marcha para mantener la homeostasis del tejido adiposo. Al mismo tiempo, éstos pueden ser responsables de una parte importante de los síntomas y potencialmente derivar en algunas de las consecuencias más dañinas de la situación.

La leptina, que se supone que limita el depósito de grasa al disminuir la ingesta, está consecuentemente elevada en los sujetos obesos. De modo parejo al concepto de RI, se ha sugerido un fenómeno de resistencia a esta hormona como posible causa genérica de obesidad; pero, con mayor probabilidad, la señal es sobrepasada por la presión externa ambiental y de hábitos, en lugar de tratarse del problema primario. Efectivamente, en obesos la suplementación con leptina exógena no logró mejoras sustanciales en el control de su peso o de su situación clínica.

Después de superarse los primeros mecanismos de regulación, un tejido sobrecargado expresa una respuesta inflamatoria estándar<sup>(64)</sup>. El TNF- $\alpha$  y la IL-6 están aumentados en los pacientes obesos. El TNF- $\alpha$  se observa habitualmente en los estados caquetizantes, lo que hasta cierto punto puede verse como la tendencia a recuperar un equilibrio perdido. La respuesta puede ser similar en otros tejidos que acumulan grasa (como una lesión metabólica), como el hígado, pero en ese caso los factores quimio-tácticos son más potentes y pueden conducir a la esteatohepatitis<sup>(65)</sup>. La inflamación crónica colabora al desequilibrio vascular y endotelial, y probablemente contribuye al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, junto a los trastornos lipídicos.

En los pacientes obesos, la vasodilatación posprandial está disminuida<sup>(43,66)</sup>. Esto podría deberse a la alteración de la vasodilatación dependiente de insulina, que está mediada por óxido nítrico. Sin embargo, como se mencionó antes, la vasodilatación depende de una señal adrenérgica. En los obesos, el tono adrenérgico se eleva tras la ingesta, e incluso más en los sujetos hiperinsulinémicos, pero la señal que produce la vasodilatación probablemente precisa de un paso intermedio más. Factores depen-

**Tabla 1. Comparación con otra insuficiencia orgánica\***

Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia del tejido adiposo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga               <ul style="list-style-type: none"> <li>– (p. ej.) Hipertensión</li> </ul> </li> <li>• Fallo de la función               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fallo de bombeo</li> </ul> </li> <li>• Consecuencia directas (adaptación)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cansancio y disminución de la actividad</li> </ul> </li> <li>• Contrarregulación               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Angiotensina, catecolaminas</li> <li>– Causa taquicardia</li> </ul> </li> <li>• Sufrimiento tisular               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dilatación y fibrosis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga               <ul style="list-style-type: none"> <li>– (p. ej.) Obesidad dietética</li> </ul> </li> <li>• Fallo de la función               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fallo del tamponado</li> </ul> </li> <li>• Consecuencia directas (adaptación)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Desviación de los sustratos (resistencia a la insulina)</li> </ul> </li> <li>• Contrarregulación               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulina, adipocinas</li> <li>– Causa más obesidad, dislipemia</li> </ul> </li> <li>• Sufrimiento tisular               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inflamación crónica, aterosclerosis</li> </ul> </li> </ul>

\*El razonamiento aplicable es similar al de otros síndromes fisiopatológicos.

dientes del tejido adiposo que regulan el tono vascular<sup>(41)</sup> dejan de ofrecer el depósito lipídico durante el período posprandial. La adiponectina disminuye conforme la presión sanguínea asciende<sup>(38)</sup>, lo que es coherente con la presente explicación y con la interpretación que a esta adipocina se le ha dado más arriba. Los mecanismos detallados no se han dilucidado claramente aún, pero es un posible vínculo con la hipertensión y otras alteraciones vasculares del síndrome.

Se puede realizar un símil entre el SM y otras enfermedades que derivan de la sobrecarga de un órgano que se vuelve insuficiente (**Tabla 1**).

## OTRAS ENFERMEDADES QUE CONDUCEN A LA INSUFICIENCIA DEL TEJIDO ADIPOSO

Varios aspectos del SM prototipo no están presentes cuando el síndrome deriva de algunas de las causas. Ciertas características clínicas descritas para el caso particular del desequilibrio crónico energético dependen del volumen de tejido adiposo (producción de adipocinas) y de las respuestas reguladoras de un tejido sobrecargado (efectos vasculares). Estos rasgos que dependen de mecanismos paralelos no aparecen en patologías similares. Por lo contrario, los síntomas que dependen del fallo en el almacenamiento de grasa, como la dislipemia, la aparente RI, la aterosclerosis y el potencial desarrollo de esteatosis hepática están presentes en todas ellas.

- En la **diabetes de tipo 1**, la falta de insulina deriva en la típica dislipemia, debida a los mismos mecanismos, pero por el contrario sólo el 30% de los enfermos desarrollan finalmente hipertensión<sup>(67)</sup>. Ésta tiende a desarrollarse tras muchos años de enfermedad y normalmente refleja el desarrollo de nefropatía diabética. La falta de insulina en sí misma causa la mala utilización de energía en el músculo, donde tanto la captación de glúcidos como la de lípidos están disminuidas. El tratamiento con insulina, sin el adecuado control dietético, a veces conlleva un exceso de depósitos de grasa. La

consiguiente elevación de c-LDL debida a una notable conversión de partículas ricas en triglicéridos está igualmente presente con frecuencia<sup>(48)</sup>.

- En el mismo sentido, las **lipodistrofias** incluyen la dislipemia y la RI en su presentación, pero no incluyen la hipertensión. La intensidad de las alteraciones metabólicas depende de la extensión de los territorios afectados<sup>(50)</sup>. Los niveles de adipocinas dependen de la cantidad de tejido restante. La leptina está baja en la lipodistrofia, puesto que el defecto depende de la ausencia de adipocitos. Su sustitución terapéutica ayuda a la regulación de la ingesta energética y, con ello, al control metabólico<sup>(50,68)</sup>. Otros efectos relacionados con citocinas pueden no estar presentes, pero –como en las enfermedades autoinmunitarias– los marcadores inflamatorios pueden estar elevados por otras razones. La cantidad de tejido tiene cierta importancia. De hecho, en la obesidad común, se ha descrito cierta mejoría del síndrome tras la extirpación de grasa visceral, probablemente debido a una disminución de las adipocinas y de los factores inflamatorios<sup>(69,70)</sup>. La mejoría fue parcial y todavía se desconoce el efecto a largo plazo. La adiponectina también está reducida en la lipodistrofia y su administración redujo la glucemia, pero independientemente de los niveles de insulina<sup>(71)</sup>. El efecto sensibilizante a la insulina depende de la capacidad de la adiponectina de reducir la concentración de los ácidos grasos libres<sup>(71)</sup>.

- En el **síndrome del ovario poliquístico**<sup>(72)</sup>, las influencias hormonales podrían modificar el equilibrio de factores sobre el estado funcional del tejido adiposo. En esta línea se ha sugerido un mecanismo diferente al de los otros trastornos por el que se debilitan las señales antilipóticas<sup>(49)</sup>.

## Mecanismos moleculares relacionados

El estado del tejido adiposo que determina la dirección del flujo de lípidos depende de los niveles intracelulares de AMP-c. Este mensajero activa la proteína-cinasa A y la proteína-cinasa activada por AMP-c. Principalmente es la proteína-cinasa A la que fosforila la lipasa hormonosensible, quedando ésta activada, y la perilipina, que es una proteína que rodea las gotículas de grasa dentro de los adipocitos y, al activarse, permite la translocación de la anterior en la gotícula<sup>(73)</sup>.

Una señal adrenérgica, entre otras, por la vía de los receptores betaadrenérgicos, aumenta los niveles de AMP-c. Esto está mediado por el acoplamiento del receptor con la adenilato-ciclasa por la vía de la proteína G<sup>(73)</sup>.

El receptor de la insulina, por el contrario, activa la fosfatidil-inositol-cinasa, y el aumento de niveles de este segundo mensajero fuerza la acción de la proteína-cinasa B-Akt; ésta fosforila la fosfodiesterasa 3B, la cual cataboliza el AMP-c, lo que a su vez se traduce en una acción antilipótica<sup>(42)</sup>.

Muy recientemente, algunas proteínas conocidas como ligantes de ácidos grasos (FABP: *fatty acid-binding proteins*) han sido descritas como el vínculo molecular que limita al tejido adiposo cuando se encuentra en sobrecarga metabólica. La FABP4 (aP2) y la FABP5 (mal1) tienen que estar presentes en el ratón deficitario en leptina para que se desarrolle en ellos la RI, la diabetes de tipo 2 y la esteatosis hepática<sup>(36)</sup>. Igualmente, los ratones deficitarios en FABP aumentaron su peso más que los controles. Lo curioso es que las FABP también son importantes en las vías de la inflamación<sup>(74)</sup>, activando en última instancia las cinasas JNK e IKK. Éstas fosforilan el

sustrato del receptor de la insulina, disminuyendo la transducción de la señal de la insulina<sup>(75)</sup>. La activación del PPAR- $\gamma$  inhibe la expresión del factor nuclear  $\kappa$ B y promueve la expresión de genes que conservan los lípidos dentro del adipocito<sup>(76)</sup>. Se ha sugerido que las FABP secuestran algunos de los ácidos grasos que son ligandos responsables de la activación del PPAR- $\gamma$ <sup>(75)</sup>.

## Factores genéticos

La variación en los genes que codifican las proteínas de las vías mencionadas puede explicar parte de la falta de coincidencia clínica entre la obesidad y el SM. Recientemente, se han estudiado varios polimorfismos en el gen de la adiponectina en relación con el SM<sup>(77)</sup>. También el gen de la perilipina puede ser un candidato a tener gran influencia en la obesidad y en otros rasgos metabólicos. Este último modula la variación de los rasgos del SM con las modificaciones dietéticas<sup>(30)</sup>. Muchos otros *loci* podrían incluirse en este apartado, y su número crece cada día. Un ejemplo reciente es la asociación entre FABP4 y el SM observada tan sólo en sujetos obesos<sup>(78)</sup>.

## CONCLUSIONES

El modelo propuesto se amolda a algunas de las inconsistencias de explicaciones globales previas sobre el SM. Tiene la ventaja de aportar un marco en el que incorporar futuros hallazgos sobre la misión fisiológica de las proteínas del sistema antes de plantearse su papel en la enfermedad.

Tiene la limitación de que hasta ahora no se han descrito biomarcadores que puedan notificar la capacidad funcional o el estado de repleción del tejido adiposo. La adiponectina podría ser uno de estos biomarcadores. El desarrollo de nuevas pruebas funcionales para medir la capacidad total y la capacidad funcional residual puede que se obtenga tras los actuales estudios en curvas de lípidos posprandiales y pruebas de supresión de glicerol con insulina.

El énfasis sobre la capacidad funcional por encima de la cantidad de tejido adiposo puede resolver algunas de las controversias en la definición del SM como el uso del perímetro de la cintura y la obesidad como criterio necesario para establecer el diagnóstico.

En relación con el tratamiento del SM, esta perspectiva sugiere que, pese a que la dieta baja en grasa puede ser efectiva para mejorar los síntomas de algunos de los sujetos, una restricción energética en la dieta sería el único tratamiento etiológico. El tratamiento se focalizaría entonces en la percepción subjetiva del hambre, como realiza el rimonabant, un bloqueador de los receptores cannabinoides de tipo 1 usado para la terapéutica de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos<sup>(79)</sup>. Aventurando futuras posibilidades de tratamiento, podemos imaginar fármacos capaces de inducir lipólisis en un entorno de vigilancia intensiva y protección metabólica (quizás en aféresis) que pudieran rehabilitar los depósitos grasos, requiriendo un cuidado dietético posterior para prevenir la reaparición de la enfermedad. Es necesario meditar sobre el hecho de que algunos de los fármacos actuales, como las glitazonas, apuntan al objetivo opuesto, forzando a que el tejido adiposo continúe aceptando más lípidos y sobrepasando sus propios límites de autorregulación. Dicha aproximación consigue un alivio sintomático.

mático de los problemas, pero confiamos en que en un futuro se disponga de un tratamiento etiológico del síndrome.

## AGRADECIMIENTOS

*M. L. G. está contratado con una ayuda “Miguel Servet” del Instituto de Salud Carlos III.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37 (12): 1595-607.
2. 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) final report. *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143-421.
3. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 (9): 2289-304.
4. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005; 112 (5): 666-73.
5. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330 (6): 280-9.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-62.
7. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (8): 2906-12.
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998; 47 (5): 699-713.
9. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005; 51 (6): 931-8.
10. Eschwege E. [Metabolic syndrome: which definition (s) for which objective (s)?]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005; 66 (2 Pt 2): 1S32-1S44.
11. 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 (3): 356-9.
12. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005; 21 (9): 969-76.
13. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (6): 1237-47.
14. Junquero D, Rival Y. [Metabolic syndrome: which definition for what treatment (s)?]. *Med Sci (Paris)*. 2005; 21 (12): 1045-53.
15. Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, Dall'Aglio E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinaemia, obesity, and syndrome X. *J Intern Med*. 1994; 235 (1): 51-6.
16. Hills SA, Balkau B, Coppack SW, et al. The EGIR-RISC study (the European Group for the study of Insulin Resistance: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia*. 2004; 47 (3): 566-70.



17. Yki-Jarvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *J R Soc Med.* 2002; 95 Suppl. 42: 39-45.
18. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand.* 2005; 184 (4): 285-93.
19. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64 (4): 355-65.
20. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 1997; 46 (10): 1594-600.
21. Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Davey Smith G. (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol.* 2004; 159 (11): 1013-8.
22. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52 (5): 1210-4.
23. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352 (9131): 837-53.
24. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352 (9131): 854-65.
25. Ali AT, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. *S Afr Med J.* 2005; 95 (11): 878-80.
26. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74 (3): 315-21.
27. McCarty MF. A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Med Hypotheses.* 2003; 61 (2): 173-6.
28. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003; 115 (Suppl. 8A): 42S-48S.
29. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, et al. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98 (11): 6494-9.
30. Corella D, Qi L, Tai ES, et al. Perilipin gene variation determines higher susceptibility to insulin resistance in Asian women when consuming a high-saturated fat, low-carbohydrate diet. *Diabetes Care.* 2006; 29 (6): 1313-9.
31. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 (8): 989-96.
32. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia.* 2002; 45 (9): 1201-10.
33. Cahova M, Vavrinkova H, Kazdova L. Glucose-fatty acid interaction in skeletal muscle and adipose tissue in insulin. *Physiol Res.* 2007; 56 (1): 1-15.
34. Storz P, Doppler H, Wernig A, Pfizenmaier K, Muller G. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. *Eur J Biochem.* 1999; 266 (1): 17-25.
35. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet.* 1992; 340 (8833): 1452-3.

36. Cao H, Maeda K, Gorgun CZ, Kim HJ, Park SY, Shulman GI, et al. Regulation of metabolic responses by adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins in leptin-deficient mice. *Diabetes*. 2006; 55 (7): 1915-22.
37. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27 (8): 875-88.
38. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110 (3): 267-78.
39. Wolf G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. *Nutr Rev*. 2004; 62 (10): 389-94.
40. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005; 11 (8): 344-7.
41. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005; 365 (9473): 1817-20.
42. Karpe F, Tan GD. Adipose tissue function in the insulin-resistance syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33 (Pt 5): 1045-8.
43. Karpe F, Fielding BA, Ardilouze JL, Ilic V, Macdonald IA, Frayn KN. Effects of insulin on adipose tissue blood flow in man. *J Physiol*. 2002; 540 (Pt 3): 1087-93.
44. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianiou SA, Tsarpalis K, et al. Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis*. 2005; 4: 21.
45. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta*. 2006; 368 (1-2): 1-19.
46. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, Cheng JC, Tai TY. Independent association between triglycerides and coronary artery disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2006; 111 (1): 80-5.
47. Goldberg RB, Capuzzi D. Lipid disorders in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Lab Med*. 2001; 21 (1): 147-72, vii.
48. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006; 29 (2): 218-25.
49. Ek I, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. 2002; 51 (2): 484-92.
50. Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17 (2): 162-9.
51. Wells JC. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2006; 81 (2): 183-205.
52. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res*. 2006; 65 (Suppl. 3): 90-7.
53. Holt RI, Byrne CD. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome. *Semin Vasc Med*. 2002; 2 (1): 33-43.
54. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 4: S12-S21.

55. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res.* 2006; 47 (8): 1620-30.
56. Laclaustra-Gimeno M, González-García MP, Casasnovas-Lenguas JA, et al. [Cardiovascular risk factor progression in young males at 15-year follow-up in the General Military Academy of Zaragoza (AGEMZA) Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (7): 671-8.
57. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82 (5): 923-34.
58. Hansen E, Hajri T, Abumrad NN. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery.* 2006; 139 (6): 711-6.
59. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95 (3): 136-47.
60. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288 (2): E454-E461.
61. Romanski SA, Nelson RM, Jensen MD. Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279 (2): E455-E462.
62. Jensen MD. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. *J R Soc Med.* 2002; 95 (Suppl. 42): 3-7.
63. Virtanen KA, Iozzo P, Hallsten K, et al. Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes.* 2005; 54 (9): 2720-6.
64. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112 (12): 1785-8.
65. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005; 54 (2): 303-6.
66. Jansson PA, Larsson A, Lonnroth PN. Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28 (10): 813-8.
67. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25 (1): 134-47.
68. Capeau J, Magre J, Lascols O, et al. Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochem Soc Trans.* 2005; 33 (Pt 5): 1073-7.
69. Gabriely I, Ma XH, Yang XM, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes.* 2002; 51 (10): 2951-8.
70. Barzilai N, She L, Liu BQ, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes.* 1999; 48 (1): 94-8.
71. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005; 6 (1): 13-21.
72. Sartor BM, Dickey RP. Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005; 330 (6): 336-42.
73. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31 (Pt 6): 1120-4.
74. Shum BO, Mackay CR, Gorgun CZ, et al. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2006.

75. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115 (5): 1111-9.
76. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006; 116 (3): 581-9.
77. Laclaustra M, Corella D, Ordovás JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17 (2): 125-39.
78. Tuncman G, Erbay E, Hom X, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (18): 6970-5.
79. Halford JC. Obesity drugs in clinical development. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7 (4): 312-8.

## Relación del síndrome metabólico con la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca

A. Cordero Fort<sup>(a)</sup>, A. Alegría Barrero<sup>(b)</sup>, J. Moreno Arribas<sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan (Alicante)

<sup>(b)</sup> Departamento de Cardiología. Clínica Universidad de Navarra (Pamplona)

**E**l síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular relacionados por un nexo fisiopatológico común, muy posiblemente la resistencia a la insulina (RI), que guarda una estrecha relación con la obesidad<sup>(1)</sup>. El diagnóstico de SM es sencillo y se basa en datos clínicos y bioquímicos rutinarios<sup>(2)</sup>. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que el SM es altamente prevalente<sup>(3-7)</sup> y que se asocia inequívocamente con las principales afecciones cardiovasculares, como son la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o los accidentes cerebrovasculares<sup>(8-10)</sup>.

El exponencial aumento de las cifras de obesidad en los países occidentales está conduciendo a un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA)<sup>(11)</sup>. Una de las consecuencias más directas de la obesidad y uno de los principales factores que la asocian con las enfermedades cardiovasculares es el desarrollo de SM<sup>(12)</sup>. En el presente artículo se pretende desarrollar la implicación del SM en el desarrollo de la HTA, como uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, y su implicación en las principales cardiopatías: la cardiopatía isquémica (CI) y la insuficiencia cardíaca (IC).

### RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en los países occidentales y España<sup>(13)</sup> por lo que todas las medidas emprendidas para el control de su prevalencia e incidencia son relevantes en la prevención cardiovascu-

lar. Puesto que los casos de HTA primaria son poco habituales en la práctica clínica diaria, la HTA esencial constituye la mayor parte de los casos<sup>(14)</sup>; este hecho no excluye que existan mecanismos fisiopatológicos y causales implicados en la elevación de la presión arterial, entre los cuales los más conocidos y defendidos son la disfunción endotelial<sup>(15)</sup>, la RI<sup>(16)</sup>, la obesidad<sup>(17)</sup> y alteraciones de la función renal<sup>(18)</sup>, así como determinantes genéticos y factores ambientales<sup>(14)</sup>. Es importante resaltar que la HTA constituye un proceso multifactorial y que, por tanto, cualquier intento por encontrar y defender una única explicación fisiopatológica es *a priori* desafortunado.

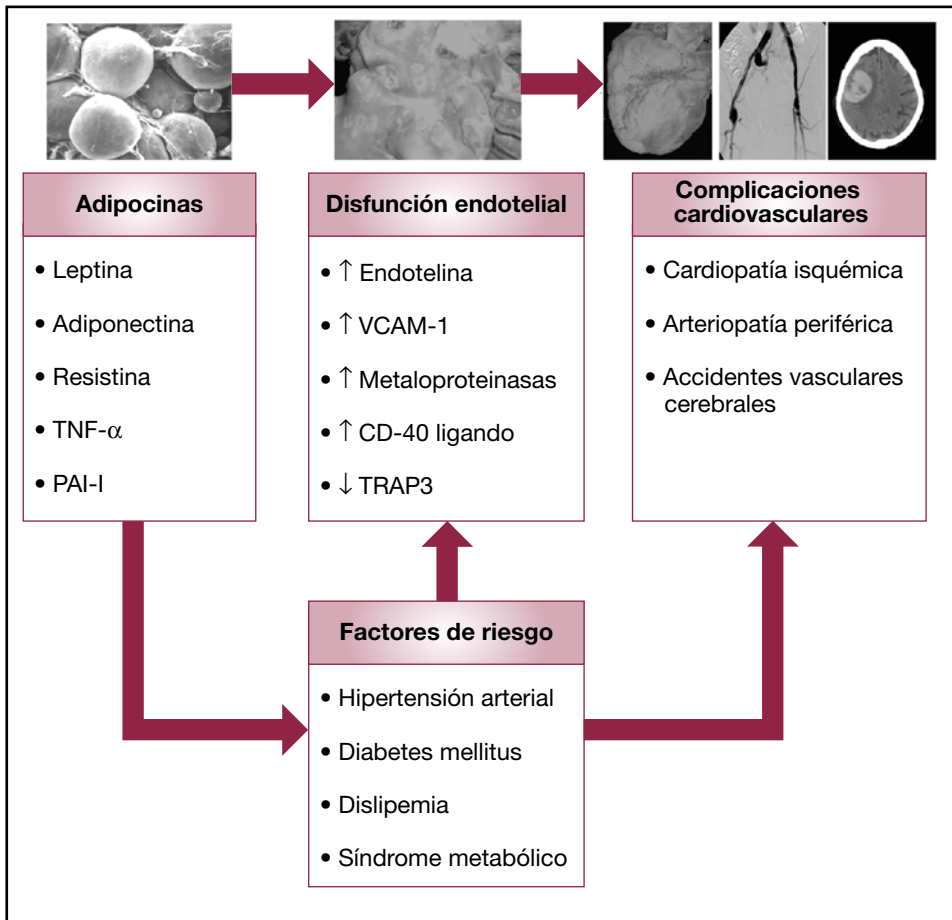
La conjunción de múltiples y muy heterogéneos factores pueden alterar la función de la pared arterial; y su consecuencia, la disfunción endotelial, conduce al aumento de la presión arterial por la disminución de la producción de óxido nítrico y endotelina 1<sup>(15)</sup>. Los trastornos metabólicos asociados a la HTA desempeñan un papel clave en su aparición y mantenimiento, pero además modifican el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HTA y pueden alterar la estrategia terapéutica. La frecuente asociación entre HTA y diabetes mellitus ha sido ampliamente descrita<sup>(16,19)</sup>, pero la interrelación con la obesidad o las dislipemias hace pensar que la base de esta asociación epidemiológica podría responder a vínculos fisiopatológicos comunes. Estudios clásicos pusieron de manifiesto que los pacientes hipertensos mostraban curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia<sup>(20)</sup>. Basándose en estos hallazgos y en los resultados de su grupo de investigación, el propio Reaven<sup>(16)</sup>, que propuso la primera definición de SM, defiende que la HTA es una manifestación más de la RI de acuerdo con tres observaciones:

1) las alteraciones metabólicas descritas en pacientes con HTA no aparecen en las formas de HTA secundarias, como por ejemplo la HTA del hiperaldosteronismo, la estenosis de arterias renales o la coartación de aorta;

2) tales alteraciones no mejoran cuando se controlan las cifras de presión arterial;

3) las alteraciones metabólicas pueden empeorar con algunos tratamientos antihipertensivos. Además, el aumento de la sensibilidad a la insulina mediante fármacos específicos, como las tiazolidionas, mejora la función endotelial en sujetos hipertensos no diabéticos<sup>(21)</sup>.

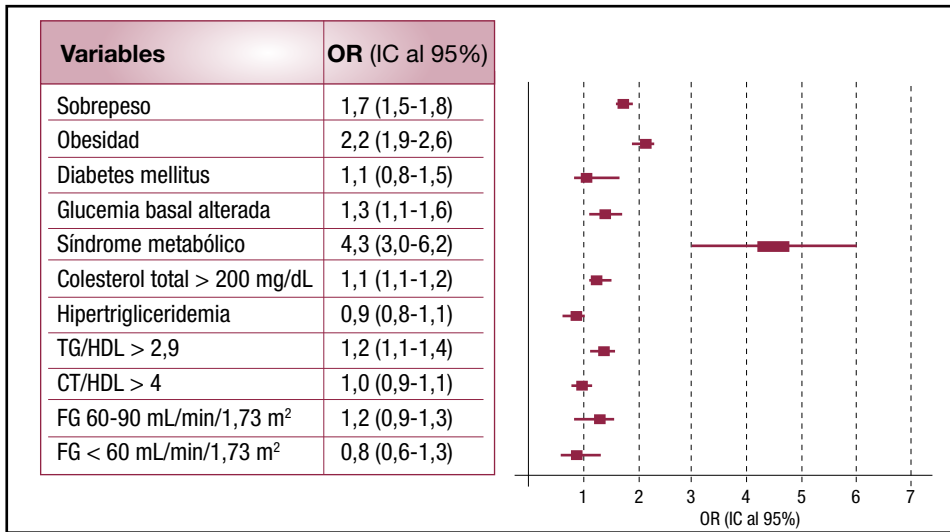
Este concepto de la hipertensión como una manifestación más de las alteraciones metabólicas debidas a la RI ha sido refrendado por los hallazgos de estudios prospectivos. El seguimiento de diferentes cohortes ha demostrado consistentemente que la aparición de HTA se asocia a la presencia de determinadas dislipemias (el HDL bajo, al cociente CT/HDL elevado o niveles no HDL elevados)<sup>(22)</sup>, la obesidad abdominal<sup>(17)</sup>, el aumento sostenido del índice de masa corporal ( $> 2 \text{ kg/m}^2$ )<sup>(23)</sup> o los marcadores séricos de inflamación<sup>(24)</sup>. Estos hallazgos desvelan el papel central de las alteraciones metabólicas en la génesis de la HTA entre las que la obesidad parece desempeñar un papel clave. Numerosas sustancias metabólicamente activas liberadas por el tejido adiposo, denominadas genéricamente *adipocinas*, se han relacionado con las afecciones cardiovasculares debidas a la obesidad. Probablemente la adiponectina es la citocina con mayor interés desde el punto de vista cardiovascular puesto que sus niveles bajos se relacionan con la aparición de HTA<sup>(25)</sup> y los síndromes coronarios agudos<sup>(26)</sup>; otras citocinas, como la resistina<sup>(27)</sup> y la leptina<sup>(28)</sup> también se han implicado en estos procesos.



**Figura 1.** Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial y las complicaciones cardiovasculares ligadas a la obesidad y el síndrome metabólico<sup>(35)</sup>.

Hay que destacar que la obesidad abdominal también se asocia con gran cantidad de marcadores séricos de inflamación; estos marcadores, especialmente la proteína C-reactiva (PCR), predicen la aparición de HTA<sup>(24,29)</sup>. Estos datos observacionales parecen desvelar un mecanismo muy plausible de aparición de la HTA por los conocidos efectos dañinos de la inflamación y la propia PCR sobre la pared arterial y la aterosclerosis<sup>(30)</sup>. Todos los estudios coinciden plenamente en que los sujetos con SM presentan niveles elevados de PCR y que los niveles séricos muestran relación lineal con la presencia de componentes del SM<sup>(3,4,31)</sup>.

Por otra parte, las alteraciones de la función renal, como son el descenso del filtrado glomerular (FG) o la microalbuminuria<sup>(24)</sup>, también se han relacionado con el desarrollo de HTA, y el SM se ha identificado como factor de riesgo independiente para estas alteraciones de la función renal<sup>(32,33)</sup>. En España, el registro *MESYAS* ha demostrado asociación independiente del SM con descensos leves del FG (60-90 mg/dL/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>(34)</sup>.

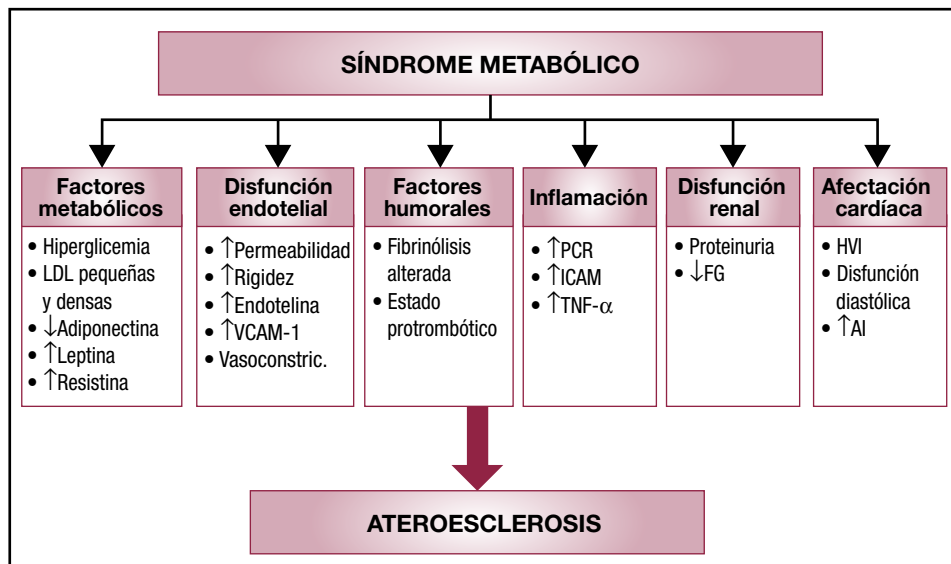


**Figura 2.** Factores de riesgo cardiovascular asociados con la presencia de prehipertensión<sup>(39)</sup>. CT: colesterol total; FG: filtrado glomerular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR: 'odds ratio'; TG: triglicéridos.

Sea cual sea el mecanismo, la HTA parece un fenómeno evolutivo con una base metabólica importante, lo que nos ha llevado a defender la HTA esencial como “esencialmente metabólica”<sup>(35)</sup> (**Figura 1**). A este respecto, el *Séptimo informe* del Joint National Committee (*JNC 7*)<sup>(14)</sup> definió la prehipertensión como una categoría independiente de hipertensión que debe aplicarse a los sujetos que muestren valores de presión arterial sistólica entre 120 y 139 mmHg o diastólica entre 80 y 89 mmHg. Estudios posteriores han demostrado que la prehipertensión es altamente prevalente<sup>(36)</sup> y que se asocia a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares<sup>(37)</sup>. Uno de los hallazgos más relevantes referentes a la prehipertensión ha sido la constatación de que cerca de la mitad de los sujetos con este diagnóstico acaban presentando cifras de presión arterial diagnósticas de HTA al cabo de solamente dos años y, a los cuatro años, más del 75%<sup>(38)</sup>.

El registro *MESYAS* en una muestra de más de 19.000 trabajadores laboralmente activos ha demostrado que la prehipertensión afecta al 47% de ellos<sup>(39)</sup>. Globalmente, los sujetos con prehipertensión mostraron mayor prevalencia de factores de riesgo respecto a los normotensos; sin embargo, mostraron niveles de índice de masa corporal y HDL similares a los de los hipertensos. La prevalencia de SM entre los sujetos diagnosticados de prehipertensión (9,6%) fue muy superior a los normotensos (0,9%), si bien la mayor prevalencia se dio en los sujetos diagnosticados de HTA (23,1%). Aunque en un subestudio del mismo registro habíamos demostrado que la HTA se asocia a una elevada prevalencia de disfunción renal leve<sup>(34)</sup>, no se encontró tal asociación con la prehipertensión; de hecho, en el análisis multivariante desmostramos que los factores independientemente asociados con la prehipertensión son el SM (OR: 4,3), la obesidad (OR: 2,2), el sobrepeso (OR: 1,7), la glucemia basal alterada (OR: 1,3) y el cociente TG/HDL > 2,9 (OR: 1,2) (**Figura 2**).





**Figura 3.** Mecanismos fisiopatológicos de aterosclerosis relacionados con el síndrome metabólico. AI: aurícula izquierda; FG: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C-reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

## RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### Prevención primaria

El SM ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para las principales complicaciones cardiovasculares, como son la CI<sup>(31)</sup>, los accidentes cerebrovasculares<sup>(9)</sup>, la arteriopatía periférica<sup>(40)</sup> o la insuficiencia renal<sup>(32,34)</sup>; más concretamente, en lo referente a la CI la mayoría de estudios han encontrado un riesgo relativo asociado al SM en torno a 2<sup>(3-5,8-10)</sup>. Dos recientes metaanálisis, que incluyeron la mayoría de estudios prospectivos recientes y más de 172.000 sujetos, concluyen que el riesgo relativo de CI y mortalidad asociado al SM se encuentra en torno al doble. El metaanálisis de Galassi *et al.*<sup>(41)</sup> analizó por separado el riesgo que confiere el SM para presentar complicaciones cardiovasculares (RR: 1,52; IC 95%: 1,26-1,87), CI (RR: 1,52; IC 95%: 1,37-1,69) y mortalidad por causas cardiovasculares (RR: 1,74; IC 95%: 1,29-2,35); por su parte, Gami *et al.*<sup>(8)</sup> analizaron la asociación del SM con las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad conjuntamente (RR: 1,78; IC 95%: 1,58-2,00).

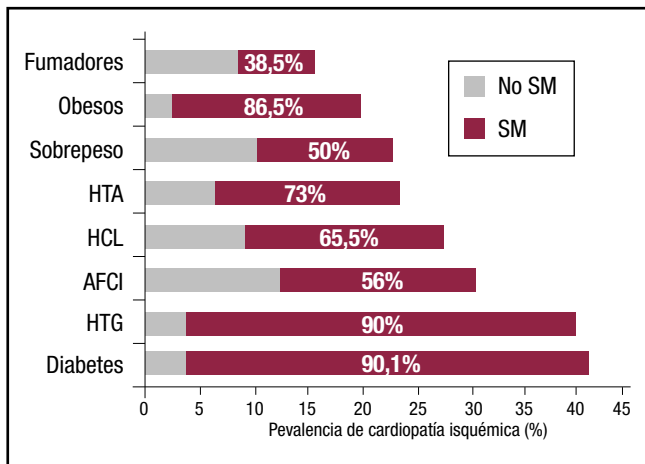
Los mecanismos por los cuales el SM se asocia con la aterosclerosis son múltiples y se presentan esquemáticamente en la **Figura 3**. Muchos de los factores de riesgo emergentes y relevantes como la hipertrofia ventricular izquierda<sup>(42)</sup>, la PCR<sup>(4)</sup>, la hipertrigliceridemia<sup>(43)</sup>, las partículas LDL pequeñas y densas<sup>(44)</sup> o la adiponectina<sup>(26)</sup> han demostrado estrecha relación fisiopatológica con el SM y la CI. De entre todos estos factores de riesgo la relación más estudiada ha sido, posiblemente, la existente entre la PCR y el SM. Tanto el *Women's Health Study*<sup>(4)</sup> como el *WOSCOPS*<sup>(3)</sup> han

demostrado que los sujetos que presentan SM y niveles elevados de PCR ( $>3$  mg/L) tienen las tasas más elevadas de CI. Además, hay que tener en cuenta que uno de los principales mecanismos identificados para la protección de los efectos nocivos de la PCR sobre la pared arterial es el propio HDL<sup>(45)</sup>, que muy frecuentemente se encuentra disminuido en los sujetos con SM.

Un resultado significativo del *NHANES III* fue el hallazgo de que los sujetos que tenían SM presentaban mayor prevalencia de CI que los que tenían DM sin SM y que la mayor prevalencia de CI se encontraba si ambas entidades se daban conjuntamente<sup>(5)</sup>. Este resultado lo hemos corroborado en un registro de 1.000 pacientes consecutivos atendidos en una consulta ambulatoria de cardiología<sup>(7)</sup>, pero en este caso la prevalencia de CI en los pacientes diabéticos fue superior a la de los pacientes que no presentaban ninguna de las dos entidades, lo cual parece un resultado más lógico que el encontrado en el *NHANES III*<sup>(5)</sup>. Estos resultados parecen demostrar que las características clínicas del SM integran gran parte de las condiciones que modifican significativamente el riesgo de CI de los pacientes diabéticos. En un estudio prospectivo de 318 pacientes diabéticos seguidos durante más de cuatro años se encontró que el SM aumentaba a más del doble el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular, especialmente las relacionadas con la enfermedad coronaria (RR: 3,4)<sup>(46)</sup>; el riesgo conferido por el SM para presentar complicaciones cerebrovasculares rozó la significación estadística. La prevalencia de SM en esta cohorte fue del 77% y era significativamente más prevalente en los pacientes diabéticos que presentaban alguna afección cardiovascular (88,1% frente a 75,5%).

Estos resultados eran bastante esperables, puesto que es bien conocido que la agregación de factores de riesgo cardiovascular potencia el riesgo cardiovascular; pero la aportación del concepto de SM es que valores ligeramente alterados de unos parámetros fácilmente detectables identificaría a los pacientes diabéticos con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. De hecho, en pacientes con DM los valores ligeramente elevados de presión arterial que engloban el diagnóstico de prehipertensión, y SM pero no de HTA, han demostrado aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad por CI<sup>(37)</sup>. Igualmente, el tratamiento con estatinas de los pacientes diabéticos que no presentan criterios diagnósticos de hipercolesterolemia<sup>(47)</sup> ha demostrado una reducción del 37% de la incidencia de infarto agudo de miocardio y 27% en la mortalidad.

Cuando se analizan series de prevención secundaria se constata que el SM es altamente prevalente en los pacientes que tienen CI, y llega a alcanzar cifras entre el 35 y el 50%<sup>(5,7,48)</sup>; además, es más prevalente a los pacientes más jóvenes<sup>(49)</sup> y con mayor afectación aterosclerótica<sup>(40,50)</sup>. De hecho, algunos autores han defendido que el SM constituye la mejor integración de las variables clínicas de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio<sup>(51)</sup>. En el citado registro de prevalencia de SM de los pacientes atendidos en una consulta de cardiología encontramos una prevalencia global de SM de 30% en los 1.000 primeros pacientes consecutivos, y del 55% entre los pacientes con CI<sup>(7)</sup>. Además, el SM estaba presente en la mayoría de los pacientes que tenían HTA, hipertrigliceridemia o DM y presentaban CI (**Figura 4**). El análisis de regresión multifactorial, ajustado por edad, sexo, presión arterial y tabaquismo, demostró que el SM confiere un riesgo de CI (OR: 5,5; IC 95%: 3,2-9,2) superior al de la DM (OR: 3,8; IC 95%: 2,0-7,2). Además, el riesgo asociado de CI asociado a la presen-



**Figura 4.** Prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en las consultas del Departamento de Cardiología de la Clínica Universidad de Navarra, agrupados por factores de riesgo cardiovascular clásicos<sup>(7)</sup>. AFCI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; HCL: hipercolesterolemia; HTA: hipertensión arterial; HTG: hipertrigliceridemia. SM: síndrome metabólico.

habían padecido un infarto agudo de miocardio. El SM era ligeramente más prevalente que la DM (29,3% y 20,6%, respectivamente), pero el riesgo de mortalidad conferido por la DM fue ligeramente superior y, además, se asociaba a mayor riesgo de ingreso por IC. El análisis de los factores predictores de mortalidad demostró que el SM se asociaba independientemente a mayores tasas de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad.

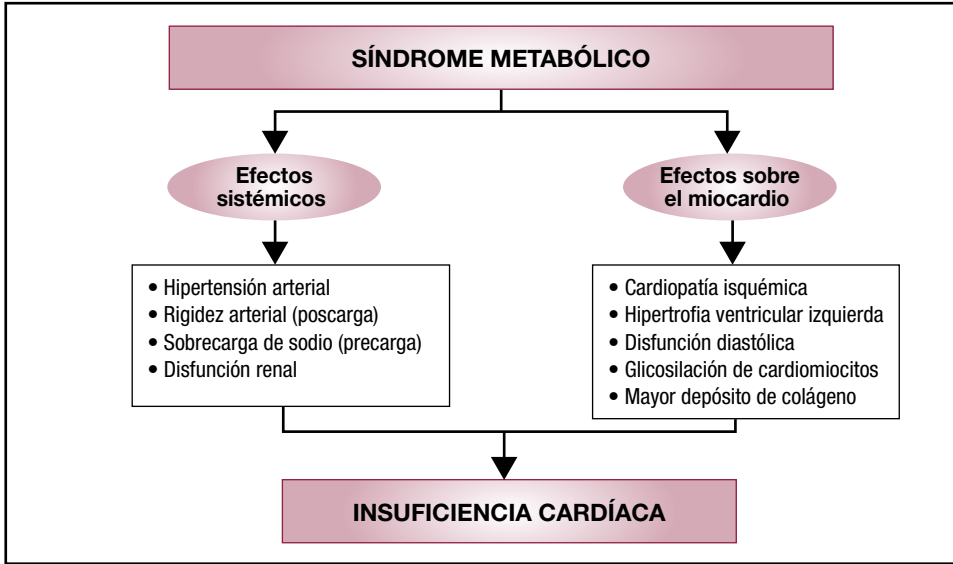
En España contamos con un único estudio de seguimiento del impacto del SM sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares, concretamente en una cohorte de pacientes diabéticos, que ya ha sido mencionado anteriormente<sup>(46)</sup>. Más recientemente, el análisis de más de 1.000 pacientes no diabéticos que ingresaron por un síndrome coronario agudo demuestra que el SM es un importante predictor de la mortalidad en el primer mes (5,0% frente al 1,7%) y que en el primer año de seguimiento los pacientes que padecen SM tienen el doble de mortalidad respecto a los que no lo presentan<sup>(53)</sup>.

Por otra parte, un subanálisis del estudio *TNT* (*Treating to New Targets*), relacionado sobre pacientes con CI, encontró que la prevalencia de SM era del 56%<sup>(54)</sup>. Además de demostrar que este subgrupo de pacientes obtenía mayor beneficio en términos de complicaciones cardiovasculares con la dosis más alta de estatinas (80 mg de atorvastatina), el análisis de la cohorte conjunta demuestra que el SM aumenta en un 44% el riesgo de una complicación cardiovascular. Es importante resaltar que el SM aumentó el riesgo de complicaciones en los pacientes no diabéticos (HR: 1,35; 1,16-1,56), mientras que el pronóstico de los pacientes diabéticos es similar en función de la ausencia o presencia de DM. Estos datos parecen reflejar que, en el caso de

cia de SM fue superior en las mujeres (OR: 6,4; IC 95%: 1,3-20,4) que en los varones (4,3; IC 95%: 1,8-10,1), lo que coincide con el citado metaanálisis de Gami *et al.*<sup>(8)</sup>.

## Prevención secundaria

Entre los resultados más relevantes en relación con el impacto del SM en prevención secundaria se encuentran los aportados por el estudio *GIS-SI-Prevenzione*<sup>(52)</sup>, con un seguimiento de casi cuatro años de más de 11.000 pacientes que



**Figura 5.** Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca asociada al síndrome metabólico<sup>(67)</sup>.

la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares de los pacientes diabéticos, el papel del SM es menos relevante.

Otra vía fisiopatológica digna de destacar en la relación entre el SM y la IC es la que se centra en las alteraciones de la función renal; fundamentalmente, la microalbuminuria y el descenso del FG se han erigido como factores independientes para la CI<sup>(55,56)</sup> y modifican el pronóstico tanto en el contexto del síndrome coronario agudo<sup>(57,58)</sup> como en su evolución a largo plazo<sup>(59,60)</sup>. En los sujetos con SM se ha demostrado una prevalencia significativamente superior de microalbuminuria<sup>(32,58)</sup> y descensos significativos del FG<sup>(32,34)</sup>, lo que contribuiría al peor pronóstico de estos pacientes después de un infarto de miocardio<sup>(52,54)</sup>.

Con todos estos datos parece lógico afirmar que en el SM confluyen la mayoría de factores de riesgo cardiovascular implicados en la prevención primaria y secundaria de la CI conocidos actualmente.

## RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO CON LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La HTA y la CI son las principales causas de insuficiencia cardíaca (IC) y en los apartados anteriores ya se ha desgranado la relación del SM con estas dos entidades. Sin embargo, en los últimos años se ha ampliado mucho el campo de la prevención de la IC al identificarse otras causas tan relacionadas con el SM como son la RI<sup>(61,62)</sup> y el cociente ApoB/A<sup>(62)</sup>.

Estudios previos habían relacionado la RI con las alteraciones de la morfología y la función ventricular izquierda que más se asocian con evolución al síndrome clínico de la IC, como son la masa y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, y habían

demostrado la implicación de la obesidad en esta relación<sup>(63)</sup>. De hecho, la propia obesidad se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de IC, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo incluida la CI<sup>(64)</sup>. El seguimiento de una cohorte de más de 15.000 europeos durante más de veinte años demuestra que la obesidad se asocia a mayor riesgo de IC y fallecimiento por cualquier causa en ambos sexos<sup>(65)</sup>. Incluso en los pacientes que ya tienen CI establecida, la obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes de presentar IC<sup>(66)</sup>; según los autores, la isquemia y la necrosis miocárdicas no serían suficientes para explicar la incidencia tres veces superior de IC de estos pacientes y defienden el papel de la RI y las alteraciones hormonales ligadas a la obesidad como posibles causas.

El estudio prospectivo más importante que ha relacionado la incidencia de IC con el SM probablemente sea el seguimiento de más de dos mil varones suecos durante 20 años<sup>(67)</sup>. La incidencia de IC en la muestra fue de 2,3/1.000 personas y el SM aumentó el riesgo de IC más de tres veces, independientemente de la presencia de infarto de miocardio. Este estudio es un subanálisis de una cohorte excelentemente estudiada y los autores proponen una serie de explicaciones fisiopatológicas para la asociación del SM con la IC que se presentan en la **Figura 5**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. 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.
3. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108: 414-9.
4. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-7.
5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-4.
6. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 797-806.
7. Cordero A, Moreno J, Martín A, Nasarre E, Alegría-Barrero E, Alegría-Ezquerro E. Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con la cardiopatía isquémica en pacientes cardiológicos ambulatorios. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 259-65.
8. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-14.
9. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109 42-6.

10. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112: 3066-72.
11. Hossain P, Kawan B, El NM. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007; 356: 213-15.
12. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1093-100.
13. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124: 606-12.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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.
15. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*. 2002; 105: 393-6.
16. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-81.
17. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006; 47: 162-7.
18. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003; 41: 625-33.
19. González-Juanatey J, Alegría E, García Acuña JM, González-Maqueda I, Listero JV. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS. 1999. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 686-91.
20. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med*. 1992; 231: 235-40.
21. Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, et al. Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1626-30.
22. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006; 47: 45-50.
23. Lloyd-Jones DD, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Circulation*. 2007; 115: 1004-11.
24. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Tofler GH, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 432-8.
25. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004; 43: 1318-23.
26. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28: 292-8.
27. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2005; 182: 241-8.
28. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003; 41: 1072-9.

29. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004; 44: 859-65.
30. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-65.
31. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110: 380-5.
32. Chen J, Muntner P, Hamm L, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 167-74.
33. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 952-8.
34. Cordero A, Laclaustra M, Leon M, Casasnovas JA, Grima A, Najar M, et al. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados con la disfunción renal subclínica. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 653-8.
35. Cordero A, Moreno AJ, Alegría EE. La hipertensión esencial, ¿es esencialmente metabólica? *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 705-8.
36. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee Guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2126-34.
37. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the strong heart study. *Hypertension*. 2006; 47: 410-4.
38. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1685-97.
39. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry Substudy. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 189-96.
40. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25: 342-8.
41. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119: 812-19.
42. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension*. 2006; 47: 881-6.
43. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115: 450-8.
44. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2140-7.
45. Wadham C, Albanese N, Roberts J, Wang L, Bagley CJ, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation*. 2004; 109: 2116-22.

46. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Boned B, Portilla DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 507-13.
47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 685-96.
48. Hernández A, Riera C, Sola E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 204-8.
49. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 50-4.
50. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 159-64.
51. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Ridker PM, Marder VJ, Rainwater DL, et al. Metabolic syndrome best defines the multivariate distribution of blood variables in postinfarction patients. *Atherosclerosis.* 2003; 171: 351-8.
52. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 277-83.
53. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, Fisman EZ, Hod H, Zahger D, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 667-72.
54. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet.* 2006; 368: 919-28.
55. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 1402-7.
56. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal dysfunction, hypertension and diabetes. *Circulation.* 2004; 110: 32-5.
57. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2345-53.
58. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
59. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1285-95.
60. Sorensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Kober L, Kjoller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002; 23: 948-52.
61. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 295: 334-41.



62. Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2054-60.
63. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function. Sex-related differences in the Framingham heart study. *Circulation*. 2003; 107: 448-54.
64. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305-13.
65. Murphy NF, Macintyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*. 2006; 27: 96-106.
66. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*. 2004; 110: 1424-30.
67. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. The metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*. 2006; 92: 1409-13.



## El síndrome metabólico en España: principales aportaciones del registro *MESYAS* y otros estudios

M. León Latre<sup>(a)</sup>, B. Ordóñez Rubio<sup>(b)</sup>, E. Guallar Blasco<sup>(c)</sup>,  
J.A. Casasnovas Lenguas<sup>(d)</sup>

<sup>(a)</sup> Grupo Aragonés de Investigación en Atención Primaria. I+CS. Zaragoza

<sup>(b)</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Royo Villanova. I+CS. Zaragoza

<sup>(c)</sup> John's Hopkins University. Bloomberg School of Public Health. Baltimore (Estados Unidos)

<sup>(d)</sup> Unidad de Investigación Cardiovascular. IACS. Zaragoza

### ANTECEDENTES

Reaven fue el primero en designar con el término de *síndrome X metabólico* (SM) a la presencia, en una misma persona, de hiperglucemia, obesidad central, hipertensión arterial, perfil lipídico aterógeno e hiperinsulinemia<sup>(1)</sup>. Aunque desde entonces se ha avanzado en el conocimiento fisiopatológico y epidemiológico de este síndrome, todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Su importancia estriba en la asociación estrecha que mantiene con las principales afecciones vasculares: cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares o arteriopatía periférica. Además, su presencia empeora el pronóstico de la enfermedad vascular ya establecida<sup>(2-4)</sup>.

En los últimos años, varias sociedades científicas han propuesto o modificado nuevos criterios diagnósticos que dificultan la comparación de los resultados entre los diferentes estudios realizados<sup>(5)</sup>.

Los criterios diagnósticos de SM propuestos por el estadounidense National Cholesterol Education Program (NCEP) fueron publicados en el año 2001 mediante el *Adult Treatment Panel III (ATP-III)*. Posteriormente, se han realizado modificaciones propuestas por la American Heart Association (AHA) en el 2005<sup>(6)</sup> así como cambios en el criterio y clasificación del perímetro de cintura abdominal utilizados en los grandes estudios epidemiológicos. Recientemente, la International Diabetes Federation (IDF) ha recomendado la aplicación de una serie de criterios similares a los anteriores pero con la exigencia de la obesidad central, y para esa medida esta sociedad utiliza umbrales más bajos que los recomendados por la *ATP-III* para el perímetro de cintura y diferentes según etnias<sup>(7)</sup>.

En este contexto de falta de concreción diagnóstica y de conocimiento del auténtico valor pronóstico del SM de enfermedad cardiovascular, crece en nuestro grupo la preocupación por saber cuál es la situación de riesgo cardiovascular en general y la prevalencia del SM en particular en los trabajadores españoles; para ello, diseñamos primero y desarrollamos después un proyecto de estudio del síndrome metabólico en población laboral española: *MESYAS (MEtabolic SYndrome in Active Subjects)*.

Este artículo revisa la prevalencia de SM en otros estudios nacionales e internacionales, además de ofrecer un panorama sobre los resultados obtenidos hasta el momento en el estudio *MESYAS*.

## PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN DISTINTAS POBLACIONES

Uno de los primeros y más llamativos resultados sobre prevalencia de SM fueron los de la tercera encuesta de salud en Estados Unidos (*NHANNES III*)<sup>(8)</sup>. Se estudió una muestra de 8.000 individuos mayores de 20 años, elegidos de forma aleatoria. La prevalencia ajustada fue del 24%, ligeramente superior en los hombres que en las mujeres. La prevalencia de SM aumentaba con la edad, de forma que en los mayores de 50 años la frecuencia fue del 44%. Se observaron también diferencias entre las diferentes etnias: la población hispana era la que presentaba mayor prevalencia (32%).

El impacto de estos resultados animó al análisis de la prevalencia de SM en los sujetos de otros grandes estudios: el *San Antonio Heart Study*<sup>(9)</sup> y el *Womens' Health*<sup>(10)</sup>, en los que se obtuvieron prevalencias similares.

En Europa contamos con algunos estudios donde la prevalencia del SM es similar, o en algunos casos más baja, que la publicada en población americana. El estudio *WOSCOPS* fue el primero en analizar el SM en su cohorte de forma retrospectiva, encontrando una prevalencia del 26%. Demostraron una estrecha correlación del SM con la proteína C-reactiva y su alto poder predictivo de complicaciones cardiovasculares y de diabetes: el riesgo de desarrollar diabetes estaba cuadruplicado en los individuos con SM<sup>(11)</sup>.

En población finlandesa de varones de edades comprendidas entre los 42 y los 60 años la prevalencia de SM fue de 8,8 a 14,3%<sup>(12)</sup>. El estudio *Withhall* encontró una prevalencia del 12%, relacionada de forma inversa con el estatus socioeconómico<sup>(13)</sup>.

Los resultados de estudios publicados en países asiáticos muestran diferencias importantes de prevalencia de SM, probablemente justificados por el uso de diferentes criterios diagnósticos. En China la prevalencia de SM es del 13,3%<sup>(14)</sup>, sorprendentemente mayor en las mujeres (14,2%) que en los hombres (12,7%). En otros países asiáticos, como en la India, la prevalencia de SM es muy alta: 41,1% (tras adaptar el punto de corte del perímetro de cintura a esta población especial), coincidiendo con la prevalencia de SM en otros estudios realizados en Irán<sup>(15)</sup>. Un estudio publicado recientemente sobre una muestra amplia, más de 15.000 personas, de entre 25 y 75 años, de varios países asiáticos, compara la prevalencia de SM usando los criterios de la IDF o los del *ATP-III* modificados. Encontró más prevalencia usando los criterios de la IDF. Además, sólo un 28% de los hombres y un 47% de las mujeres eran diagnosticados a la vez por ambos criterios<sup>(16)</sup>.

En distintas cohortes internacionales la prevalencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria establecida es mucho mayor que en los sujetos sanos. Coinciden en una prevalencia del SM mayor al 50%<sup>(17)</sup>, mostrando una relación inversa con la edad<sup>(18-20)</sup>. También, y de forma paralela, en los individuos con hipertensión arterial esencial es muy alta la prevalencia de SM (34%)<sup>(4)</sup>, así como ocurre en los diabéticos (75% y el 77%) según distintas publicaciones<sup>(21,22)</sup>.

## PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN ESPAÑA

No disponíamos de suficientes datos sobre la presencia del SM en España. Uno de los primeros estudios sobre epidemiología del SM en nuestro país fue el referido a población canaria y reveló una frecuencia de SM similar a la publicada en los estudios americanos, un 24%, sin diferencias entre sexos<sup>(23)</sup>.

Los datos de los pacientes atendidos en atención primaria muestran distinta prevalencia del SM, pero inferior a la encontrada en Canarias. En una muestra de población rural y urbana de Segovia, de entre 35 y 74 años, siguiendo los criterios de la *ATP-III* modificados, la prevalencia de SM fue del 17% (15,7% para los hombres y 18,1% para las mujeres), no encontrando diferencias entre ámbito rural y urbano<sup>(24)</sup>.

Si analizamos grupos especiales como el de hipertensos atendidos en consultas de atención primaria<sup>(25)</sup>, el 44,6% presentaban SM usando los criterios NCEP. Esa proporción aumenta si usamos los criterios IDF.

Algo menor, un 27,3% (IC 95%: 25,6-28,9), es la prevalencia de SM encontrada en un estudio reciente sobre 1.000 pacientes consecutivos que acuden a una consulta de cardiología. Si buscamos sólo en el grupo de diabéticos o intolerantes a la glucosa, la frecuencia del SM asciende al 70,1%<sup>(26)</sup>.

Como presentaremos más adelante, los resultados publicados por nuestro grupo sobre población laboral española presentan una prevalencia bruta del 10,2%, significativamente superior en varones. Aumenta con la edad, la obesidad, la hipertensión y la diabetes. Los trabajadores cuya principal actividad es manual tuvieron más prevalencia de SM que los directivos y los trabajadores de oficina<sup>(27)</sup>.

## ESTUDIO MESYAS

### Antecedentes y diseño

Con el contexto respecto a la preocupación que teníamos respecto a la importancia del SM en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y a la falta de información sobre la epidemiología del SM en España seleccionamos una población que pudiera estudiarse con accesibilidad y de forma repetida: los trabajadores de grandes empresas o de grandes mutuas de trabajo. En los sujetos de esas cohortes, además, están los grupos de edad de mayor prevalencia de la cardiopatía isquémica, hay una exacta información de cualquier episodio de enfermedad que genere baja laboral o muerte, tiene ese colectivo una elevada relevancia social y económica y es posible aplicar a ellos medidas de prevención cardiovascular.

Por la accesibilidad al equipo investigador, elegimos las cohortes de trabajadores de las factorías de automóviles de Ford España (Valencia,  $n = 7.000$ ) y General Motors España (Zaragoza,  $n = 8.000$ ), la empresa de distribución El Corte Inglés

(Valencia,  $n = 7.000$ ) y las mutualidades de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales FREMAP (ámbito nacional,  $n = 20.000$ ). Esas cohortes reunían la suficiente calidad en los procesos de reconocimientos laborales médicos, de análisis clínicos y de informatización de datos, todos ellos con acreditación de calidad externa y controlada.

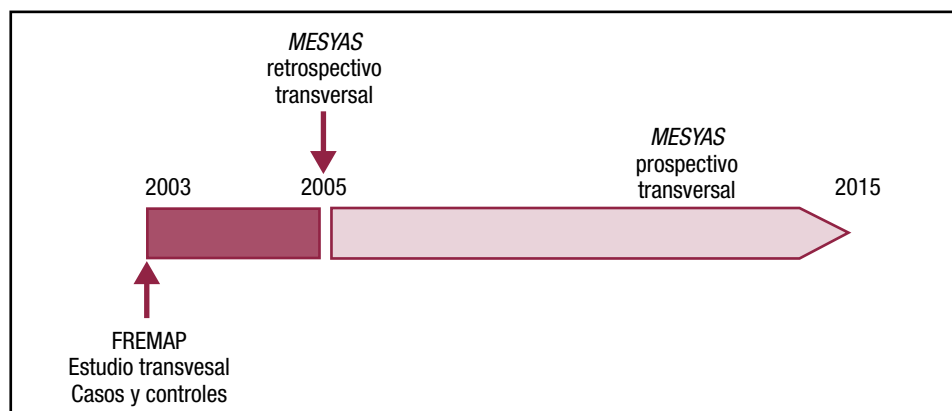
Conseguimos el patrocinio de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), a través de su Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación y de su Grupo de Trabajo de Lípidos, y del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), a través de su Programa de Investigación Cardiovascular. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y todos los trabajadores incluidos firmaron su consentimiento informado de participación en el estudio. Todos los datos, enmascarados en su identidad, se centralizaron de forma informatizada en el centro coordinador de datos y fueron tratados estadísticamente por expertos del IACS.

El estudio *MESYAS* comienza en enero de 2005, con el esquema que mostramos en la **Figura 1**, y en el diagnóstico del SM utilizamos los criterios *ATP-III* modificados (IMC  $> 28,8$ , en vez del perímetro de cintura abdominal), al igual que en el *WOSCOPS*.

Como se aprecia en la figura, la fase inicial del *MESYAS* consistió en analizar los datos correspondientes a las revisiones laborales médicas de los trabajadores de las cohortes incorporadas al estudio, de forma transversal. También, disponiendo de las mismas variables registradas dos años antes, en 2003, y del registro de episodios cardiovasculares acaecidos esos tres años, pudimos realizar un estudio retrospectivo de casos y controles de eventos cardiovasculares. A partir del año 2005 comenzamos el seguimiento longitudinal prospectivo para obtener información, prevista a lo largo de más de 10 años, de la situación de riesgo cardiovascular, del SM y de los episodios cardiovasculares en esas cohortes.

Con esta metodología, intentamos conseguir los siguientes objetivos:

- 1) Describir la **prevalencia** de SM en distintas cohortes que conformen una **muestra amplia** de población laboral activa española.
- 2) Conocer las **modalidades de agrupación** de los factores que componen los criterios diagnósticos del SM.



**Figura 1.** Secuencia de desarrollo del estudio *MESYAS*.

**Tabla 1. Prevalencia de síndrome metabólico**

% (IC)	N.º	Prevalencia	
Hombre	14.567	15,80	(13,46-18,19)
Mujer	4.207	8,22	(4,30-12,14)
Global	18.774	12,01	(8,88-15,16)

**Tabla 2. Prevalencia de síndrome metabólico en las edades entre 36 y 65 años**

	N.º	Prevalencia	
Hombre	9.895	19,11	(17,74-20,47)
Mujer	2.465	8,89	(6,75-11,02)
Global	12.360	14,00	(12,24-15,75)

tamientos recibidos. En el reconocimiento se les tomó las medidas de antropometría (peso y talla), presión arterial y frecuencia cardíaca, así como muestras de sangre venosa en ayunas para analizar, por lo menos, su glucemia, su perfil lipídico (CT/HDL/TG) y su ácido úrico. Todos tenían otorgado su consentimiento informado y los datos se pudieron anonimizar e informatizar como se ha explicado.

## Resultados

Presentamos aquí los resultados correspondientes a la depuración de calidad de las bases de datos de las cohortes mencionadas, con 18.774 trabajadores (14.567 varones y 4.207 mujeres).

### Prevalencia

La **Tabla 1** muestra la prevalencia del SM encontrada. La prevalencia global estandarizada de síndrome metabólico estimada es del 12%, mayor en hombres (16%) que en mujeres (8%), diferencia entre proporciones que es estadísticamente significativa. Si tenemos en cuenta a los trabajadores entre 36 y 65 años, el porcentaje global asciende al 14% y 19% en hombres (**Tabla 2**). Utilizaremos este subgrupo para comparaciones entre comunidades autónomas y provincias.

En las mujeres se produce un aumento rápido y significativo a partir de los 45 años, momento en el que el porcentaje de síndrome metabólico se triplica respecto a la década anterior. A partir de los 65 años alcanza al del hombre. Sin embargo, en el hombre el ascenso es progresivo (**Figura 2**). Las diferencias entre hombres y mujeres son significativas a lo largo de la vida laboral excepto en los intervalos de edad extremos.

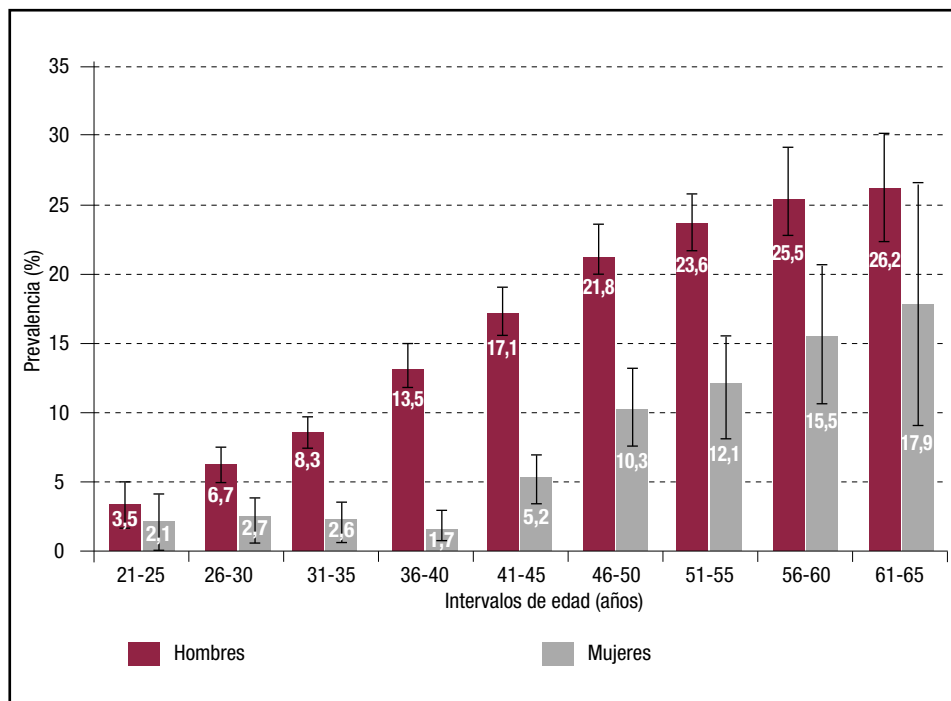
En los hombres, los criterios más prevalentes son, por ese orden, el aumento de presión arterial, el aumento del índice de masa corporal y la hipertrigliceridemia; y, en

3) Valorar la incidencia de episodios cardiovasculares y su relación con la incidencia de SM y sus componentes, en el seguimiento durante 10 años de esas cohortes.

4) Analizar las características de marcadores clínicos de resistencia a la insulina y dislipemia del SM y la obesidad.

5) Describir la prevalencia de prehipertensión en relación con el SM y la obesidad.

Se incluyeron trabajadores en activo, de entre 18 y 70 años de edad y con los datos precisos de seguimiento médico-laboral, antecedentes patológicos y tratamientos recibidos.



**Figura 2.** Prevalencia de síndrome metabólico por edad.

las mujeres, el aumento del índice de masa corporal, el aumento de presión arterial y el colesterol HDL (c-HDL) bajo.

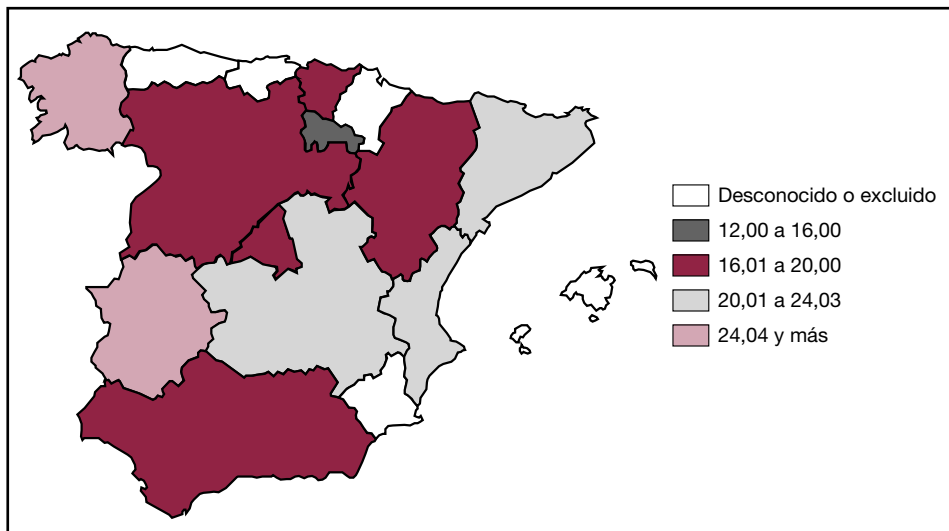
La frecuencia del criterio de glucosa aumenta con la edad en ambos sexos, aunque es menos prevalente en la mujer que en el hombre. El criterio de c-HDL bajo disminuye con la edad, especialmente entre los hombres, en los que lo hace de forma muy marcada.

### Prevalencia por comunidades

La prevalencia encontrada en las diferentes cohortes del registro es muy similar. En una de una muestra próxima a los 120.000 trabajadores distribuidos por casi todas las comunidades españolas, hemos obtenido prevalencia global estandarizada del 12%, 16% en hombres y un 8% en mujeres. Aumenta en el hombre desde el inicio de la edad laboral, para estabilizarse a partir de los 55 años. Sin embargo, en la mujer permanece estable hasta los 40 años, edad a partir de la cual presenta un ascenso progresivo hasta igualarse a partir de los 60 años.

En la distribución geográfica, los trabajadores (de 35 a 65 años) de Extremadura (27,76%), Galicia y Castilla-La Mancha presentan una prevalencia estandarizada de SM muy superior a la media encontrada en esa edad (19%) y duplica a la de otras zonas del centro y norte, intuyéndose un patrón de distribución geográfica de norte a sur y suroeste muy acorde con el encontrado en la mortalidad por cardiopatía isquémica (**Figuras 3 y 4**).

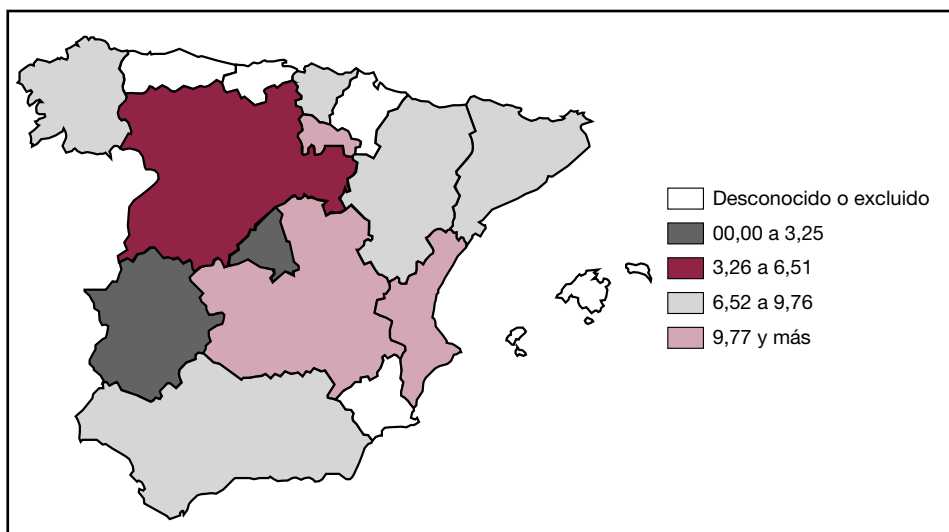




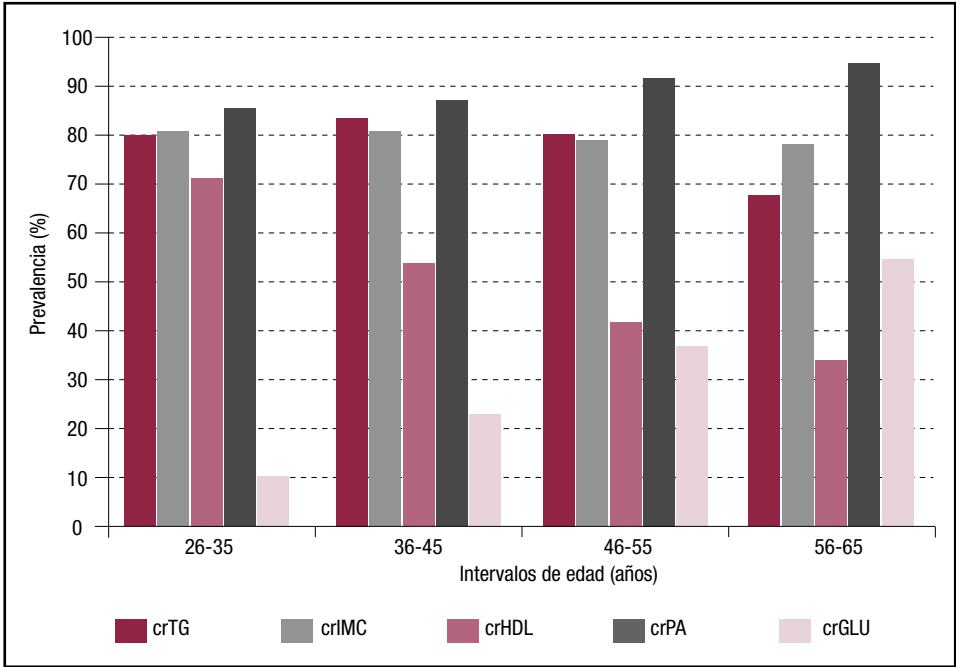
**Figura 3.** Prevalencia de síndrome metabólico en trabajadores por comunidades autónomas. **Hombres de 36 a 65 años.**

Uno de cada dos trabajadores con SM presenta la tríada diagnóstica que contiene el aumento de presión arterial, el aumento del índice de masa corporal y la hipertrigliceridemia. Si son mujeres con SM, la hipertrigliceridemia se sustituye por HDL bajo.

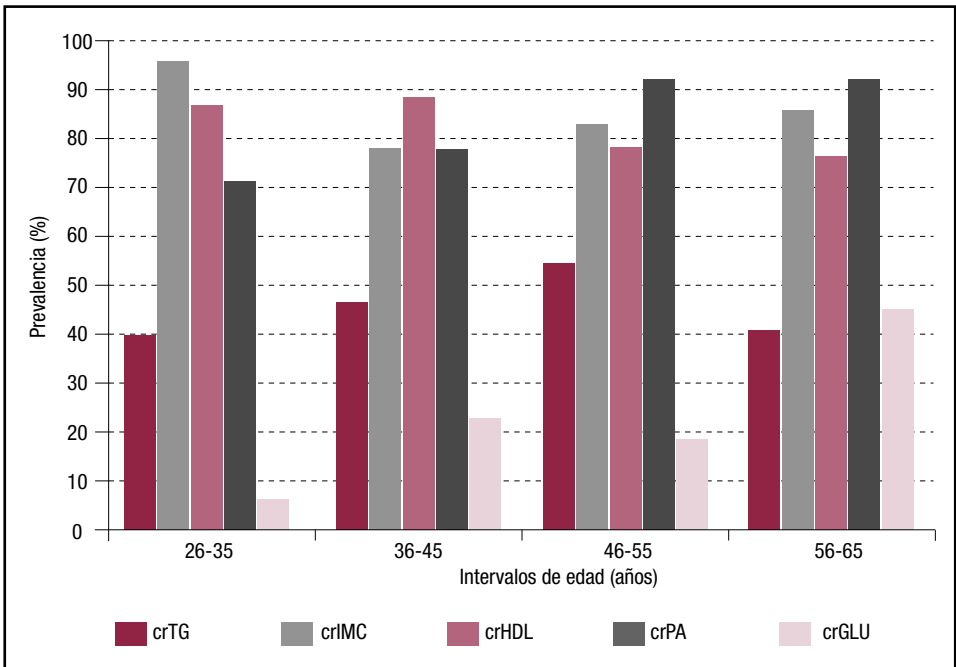
Aunque no haya grandes diferencias en la composición del SM con la edad, sí es llamativo el aumento de prevalencia del criterio (cr) *crGLU* en edades mayores, pasando de una prevalencia anecdótica a quintuplicar o sextuplicar su frecuencia en mayores de 56 años. En cambio, el criterio *crHDL* disminuye con la edad a la mitad en el hombre y también muestra esta tendencia en la mujer (**Figuras 5, 6 y 7**).



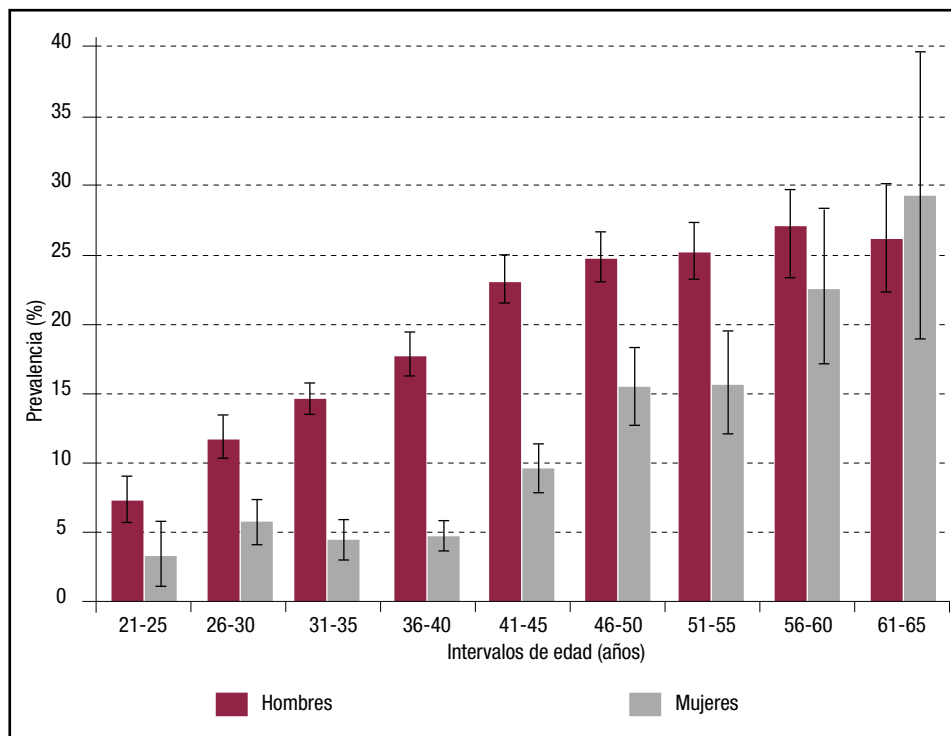
**Figura 4.** Prevalencia de síndrome metabólico en trabajadoras por comunidades autónomas. **Mujeres de 36 a 65 años.**



**Figura 5.** Frecuencia de criterios (cr) en trabajadores con síndrome metabólico según edades. Hombres



**Figura 6.** Frecuencia de criterios (cr) en trabajadores con síndrome metabólico según edades. Mujeres



**Figura 7.** Prevalencia de la obesidad por intervalos de edad en hombres y mujeres.

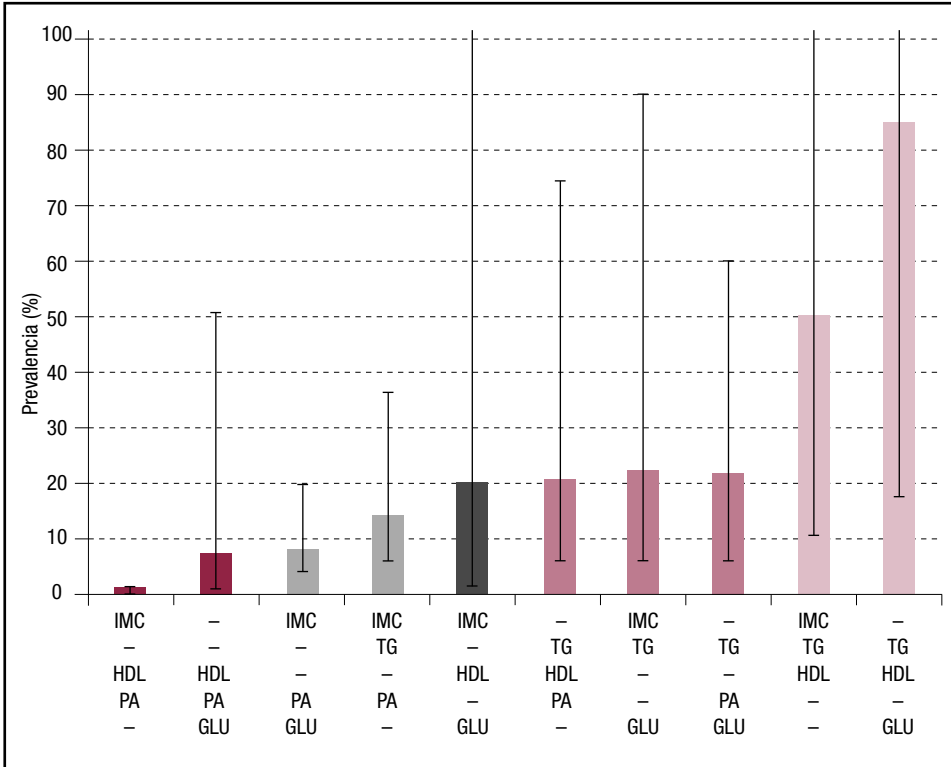
### Factores de riesgo cardiovascular

En nuestros estudios transversales, hemos observado que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión) en trabajadores es semejante, e incluso menor, a la de la descrita en estudios similares realizados en los últimos años, excepto en el índice de masa corporal. El porcentaje de obesos es claramente superior al encontrado en estudios anteriores. Si tenemos en cuenta la clasificación en categorías del índice de masa corporal, el 16% de los trabajadores son obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ); esta prevalencia es mayor en el hombre (19%) que en la mujer (13%), al igual que ocurre con el sobrepeso<sup>(28-31)</sup> (**Figura 8**).

En un subanálisis realizado para describir la prevalencia de disfunción renal subclínica valorada mediante el cálculo del filtrado glomerular e identificar los factores de riesgo con los que se asocia, observamos que el SM se relaciona con la presencia de filtrado glomerular reducido, independientemente al grado de disfunción renal, al igual que ocurre con la hipertensión arterial, la diabetes y otros factores clásicos de riesgo<sup>(32,33)</sup>.

### Diagnóstico de SM: cociente TG/c-HDL

Distintas publicaciones previas encuentran una buena relación entre el cociente triglicéridos/HDL con la resistencia a la insulina. Los trabajadores con síndrome metabólico presentan un cociente TG/HDL que duplica el de los sujetos sin SM (5,2 fren-



**Figura 8.** Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas asociaciones de tres criterios de SM.

te a 2,2). Este cociente demostró también valores más elevados en los hipertensos (3,1 frente a 2,3) y diabéticos (4,0 frente a 2,5). Aumenta también de forma proporcional al IMC. Los análisis realizados con curvas ROC mostraron que un valor de este cociente igual a 2,9 confiere una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SM del 80%.

### Riesgo cardiovascular

Se ha realizado un estudio de casos y controles retrospectivo que incluyó un total de 208 casos (“individuo que haya presentado episodios de cardiopatía isquémica, objetivados mediante técnicas diagnósticas”) y 2.080 controles (individuos sanos). Se analizó el riesgo de cardiopatía isquémica asociado al diagnóstico de SM y a cada uno de sus componentes. Se ha observado una frecuencia de SM del 16,83% entre los controles y del 44,23% entre los casos. El riesgo relativo de cardiopatía isquémica asociado al diagnóstico de SM fue de 3,92 (IC 95%: 2,91-5,28,  $p > 0,001$ ).

El componente que mayor riesgo presenta es la hipertrigliceridemia (OR: 4,13; IC del 95%: 3,09-5,53;  $p < 0,001$ ), seguida de la hiperglucemia (OR: 3,00; IC 95%: 2,25-4,02;  $p < 0,001$ ), el c-HDL disminuido (OR: 2,55; IC 95%: 1,78-3,66;  $p < 0,001$ ), la hipertensión arterial (OR: 1,75; IC 95%: 1,30-2,35;  $p < 0,001$ ) y, por último, la obesidad (IMC  $\geq 28,8$  kg/m<sup>2</sup>) (OR: 1,46; IC 95%: 1,09-1,95;  $p = 0,013$ ).

**Tabla 3. Análisis multifactorial. Modificación del riesgo asociado al SM al introducir en el modelo cada uno de sus componentes**

	OR ( $\rho$ )		OR ( $\rho$ )		OR ( $\rho$ )		OR ( $\rho$ )		OR ( $\rho$ )		OR ( $\rho$ )	
SM	3,92	<0,001	2,29	<0,001	2,87	<0,001	3,52	<0,001	3,86	<0,001	4,81	<0,001
TG			2,86	<0,001								
GLUC					1,83	0,001						
HDL							1,71	0,006				
PA									1,03	0,860		
IMC											0,69	0,042

Observamos que no todas las asociaciones de los distintos componentes de SM conllevan el mismo riesgo, de tal manera que las tríadas hipertrigliceridemia-HDL-hiperglucemia (OR: 85; IC 95%: 16,29-443,41;  $p < 0,001$ ) y obesidad-hipertrigliceridemia-HDL (OR: 51; IC 95%: 11,51-226,01;  $p < 0,001$ ) conllevan mayor riesgo que el resto de las agrupaciones de tres componentes de SM. En general, aquellas agrupaciones que incluyen la hipertrigliceridemia como criterio asociado suponen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El HDL bajo y la hiperglucemia son también dos factores que se asocian en las tríadas de mayor riesgo, lo que nos lleva a pensar que el riesgo asociado no sólo depende del número de criterios asociados sino de que criterios se asocien (**Figura 8**).

En el análisis multifactorial, se observó que los criterios de SM que parecen tener mayor papel en cuanto a riesgo de cardiopatía isquémica asociado son, por un lado, el perfil lipídico (haciendo referencia a la hipertrigliceridemia y al HDL bajo) y, por otro, la hiperglucemia (como glucemia  $> 100$  mg/dL), ya que al introducir estos factores en el análisis se produce una importante modificación de la OR asociada al SM. La HTA modifica discretamente aunque de forma significativa el riesgo de cardiopatía isquémica asociado al SM. La obesidad es el único criterio que no parece estar asociado con el riesgo de cardiopatía isquémica en los individuos con síndrome metabólico (**Tabla 3**).

## CONCLUSIONES

El estudio MESYAS presenta una prevalencia de SM en población laboral activa española del 12% (16% en varones), sensiblemente inferior a la observada en los estudios realizados en población americana o europea. Sin embargo, a partir de la quinta y sexta década de la vida esa prevalencia aumenta hasta llegar a más del 25%.

El SM supone una condición de alto riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica en las cohortes estudiadas de forma retrospectiva en el MESYAS, y parece que las distintas asociaciones de los criterios diagnósticos presentes infieren también diferentes riesgos relativos de padecer la enfermedad.

El estudio prospectivo que se está realizando desde el año 2005, y que se desarrollará durante al menos 10 años, aportará importantes datos respecto a la forma de pre-

sentarse y de evolucionar el SM, y sobre como éste determina la aparición de episodios cardiovasculares.

## AGRADECIMIENTOS

• *A la Sociedad Española de Cardiología y al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud por su patrocinio y soporte en el diseño y desarrollo del estudio.*

• *A las empresas Asepeyo, El Corte Inglés y Ford España (Valencia) y General Motors España (Zaragoza), y a la mutua FREMAP, por su apoyo incondicional y participación desinteresada en el estudio.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109: 42-6.
3. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 159-64.
4. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1817-22.
5. Wong ND. Screening and risk stratification of patients with the metabolic syndrome and diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4: 181-90.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
8. 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.
9. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003; 52: 2160-7.
10. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-7.
11. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108: 414-9.
12. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.

13. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia*. 1997; 40: 1341-9.
14. Cheng TO. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese adults has been underestimated by using US-Based National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III and World Health Organization criteria. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 422-3.
15. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 61: 29-37.
16. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in populations of Asian origin. Comparison of the IDF definition with the NCEP definition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76: 57-67.
17. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 50-4.
18. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2004; 109: 714-21.
19. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25: 342-8.
20. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marin L, Millán Núñez-Cortés J, et al. [Diagnosis of metabolic syndrome. Adaptation of diagnostic criteria in our setting. Recommendations of the HDL forum]. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 576-82.
21. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2689-94.
22. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba DP. [Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes]. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 507-13.
23. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. [Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 172-4.
24. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. [Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia]. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 481-6.
25. De la Sierra A, Romero R, Bonet J, Pérez M, López JS, Ravella R, et al. Prevalence and general features of the metabolic syndrome in the Spanish hypertensive population. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 406-9.
26. Cordero Fort A, Moreno Arribas J, Martín Arnau A, Nasarre Lorite E, Alegría Barrero E, Alegría Ezquerro E. Prevalence of metabolic syndrome and association with ischemic heart disease in cardiological outpatients. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 259-65.
27. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 797-806.
28. Grupo de Trabajo del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Factores de riesgo cardiovascular en la población laboral española. *Revista del INSHT* 5, 11-23. 2000.

29. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Encuesta Nacional de Salud 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
30. Encuesta Nacional de Salud: Período abril-septiembre 2003. Instituto Nacional de Estadística (España). Madrid: INE; 2004.
31. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 608-12.
32. Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas JA, Grima A, Nájjar M, et al. [Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome associated with subclinical renal failure]. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 653-8.
33. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 189-96; discussion 197-8.



## Importancia del estilo de vida en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico

M. Bes Félix<sup>(a)</sup>, A. del Río Ligorit<sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Grupo de Prevención Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza

<sup>(b)</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

La prevalencia del síndrome metabólico (SM) en los países industrializados se estima entre el 20% y 30%, y las proyecciones de prevalencia en el futuro muestran tendencia a aumentar. En España uno de cada 10 trabajadores activos tienen SM, y esta prevalencia aumenta con la edad y el sexo<sup>(1)</sup>. La obesidad y la diabetes suponen los dos factores de riesgo (FR) que se asocian con mayor frecuencia, siendo el sedentarismo la principal causa<sup>(30,37,51,52,59)</sup>.

En la actualidad, el estilo de vida ha cobrado una importancia mayor en las estrategias de prevención de enfermedades, entre ellas las cardiovasculares<sup>(38,43,60,28)</sup> considerándose como una de las primeras líneas de intervención tanto en la prevención como en el tratamiento<sup>(33,40,57)</sup>. Tabaquismo, dieta y actividad física podrían considerarse los principales componentes de un estilo de vida saludable.

### DIETA

Aunque las recomendaciones dietéticas son preceptivas, no se ha establecido un único modelo de dieta que pueda disminuir por sí mismo el sobrepeso o inhibir la resistencia a la insulina<sup>(2)</sup>. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la adherencia a las dietas en la práctica clínica puede crear problemas secundarios de difícil solución.

Las tendencias más comunes para proponer un tratamiento dietético en el SM se basan en disminuir la ingesta de grasas saturadas, limitar el consumo de hidratos de carbono y elevar el consumo de fibra<sup>(3)</sup>. Una de las recomendaciones que más se han empleado en prevención es la señalada en la **Tabla 1**<sup>(4)</sup>.

**Tabla 1. Recomendaciones dietéticas**

Grasas totales . . . . .	25%-35% calorías totales
Saturadas . . . . .	< 7% calorías totales
Monoinsaturadas . . .	> 20% calorías totales
Poliinsaturadas . . .	> 10% calorías totales
Hidratos de carbono	50-60% calorías totales
Fibra dietética . . . . .	15-20% calorías totales
Proteínas . . . . .	15% calorías totales
Colesterol . . . . .	200 mg/d
Sodio . . . . .	6 g/d de ClNa
Alcohol . . . . .	2 "bebidas" al día (hombres) 1 "bebida" al día (mujeres)

## LA PÉRDIDA DE PESO

Modestas reducciones ponderales se acompañan de una mejora de los parámetros metabólicos y de la presión arterial. Una pérdida del 10% de peso con una dieta hipocalórica ("mediterránea") y con mayor contenido en fibra y aceites omega 3 ( $\omega$ -3) reducen los marcadores inflamatorios y mejoran la sensibilidad a la insulina<sup>(5)</sup>.

En el estudio DPS<sup>(6)</sup>, con un seguimiento de más de tres años de 522 personas con obesidad e intolerancia a la glucosa, los cambios en el estilo de vida (disminución de peso, reducción de la ingesta de grasas saturadas y aumento de la ingesta de fibra junto con incremento de la actividad física) fueron capaces de prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2 en el grupo de intervención.

En los pacientes con SM deben ser prioritarios los consejos dietéticos necesarios para la pérdida de peso, sin marcar metas "ambiciosas", pero incluyendo cambios conductales que hagan entender que estas modificaciones en la dieta, junto con la actividad física adecuada, deben ser definitivas, reduciéndose el coste del tratamiento farmacológico y el número de individuos que lo requieran<sup>(7)</sup>.

## LAS ALTERACIONES LIPÍDICAS

En el SM constituyen los triglicéridos elevados, la disminución del colesterol HDL (c-HDL) y la aparición de moléculas LDL "pequeñas y densas", la llamada **triada lipídica**. Hay evidencia de que la pérdida de peso, limitando la ingesta de calorías con 25% al 35%, pueden minimizar estas anomalías<sup>(8)</sup>.

Hay acuerdo en limitar la ingesta de alimentos con alto contenido en grasas saturadas, ácidos grasos *trans* (mantequillas y margarinas sólidas) y colesterol, que mejoran los niveles de LDL y pueden limitar su oxidación<sup>(9)</sup>. La adición de proteínas de soja (45 g/d), también ha demostrado reducir el colesterol total (9,3%), c-LDL (12,4%) y triglicéridos (10,5%)<sup>(10)</sup>.

La elevación de las cifras de c-HDL con dieta y actividad física es variable. El cese del hábito tabáquico, la ingesta moderada de alcohol y la disminución de los triglicéridos pueden contribuir a modestas elevaciones de c-HDL<sup>(11)</sup>.

## LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

Hay suficiente evidencia de que las modificaciones en el consumo de alimentos constituyen una condición previa en el tratamiento de la HTA<sup>(12)</sup>. La introducción

**Tabla 2. La dieta DASH**

<b>Cereales</b>	Pan (100 g/d), mejor integral Arroz y pasta
<b>Vegetales</b>	Ensaladas Verduras de tallo
<b>Frutas</b>	3 a 5 piezas al día
<b>Lácteos</b>	Leche descremada Queso fresco Yogur descremado
<b>Pescados</b>	Blancos (4 veces/sem) Azules (2 veces/sem)
<b>Aves</b>	De corral
<b>Carnes</b>	Blancas (3 veces/sem)
<b>Alimentos funcionales</b>	...

de la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) ha supuesto una medida adecuada para racionalizar las normas de alimentación de gran parte de pacientes hipertensos logrando disminuir hasta 14 mmHg la presión sistólica, pérdida de peso de hasta un 18%, tendencia a mejorar el perfil lipídico y disminuir las cifras de glucemia en ayunas<sup>(13)</sup> (**Tabla 2**).

Múltiples estudios aleatorizados han valorado la utilidad de los cambios del estilo de vida que, además de la dieta, incluyen la pérdida de peso, incremento de la actividad física, en el control de la PA<sup>(14-15)</sup>. El *Trials of Hypertension Prevention, phase II (TOHP-II)*<sup>(16)</sup> seleccionó a personas

adultas con sobrepeso y presión arterial normal a uno de estos grupos de tratamiento:

- 1) pérdida de peso (al menos, 4,5 kilos)
- 2) reducción del consumo de sal
- 3) pérdida de peso con reducción de sal
- 4) reducción del consumo de sal y cuidados “habituales”

A los seis meses, los grupos de intervención habían reducido las cifras de presión arterial con la combinación de pérdida de peso y disminución del consumo de sal como la opción más favorable (-4,8/2,8 mmHg). Al final del estudio (36 meses), se mantenían estas reducciones.

Un metaanálisis de 25 ensayos (4.874 personas) del tratamiento no farmacológico de la presión arterial, con pérdida de peso y dieta adecuada, permitía reducir la presión 4,44/3,58 mmHg<sup>(17)</sup>.

### La diabetes y resistencia a la insulina

Hay suficiente evidencia, basada en múltiples ensayos, de que en personas con sobrepeso está reducida la sensibilidad a la insulina y aparecen las anomalías metabólicas asociadas con la diabetes clínica. Por tanto, pérdidas modestas de peso (menos del 10%) mejoran la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa, reducción de los niveles lipídicos y las cifras de presión arterial<sup>(18)</sup>.

La pérdida de peso debe recomendarse a todos los adultos con sobrepeso/obesidad con diabetes de tipo 2 o con alto riesgo para desarrollarla. Son necesarios cambios en la composición de la dieta, aumento de la actividad física y modificaciones conductuales<sup>(19)</sup>.

En un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos con un seguimiento de 42.504 hombres a lo largo de 12 años, se detectaron dos patrones dietéticos claramente diferenciados:

**Tabla 3. Etapas para el cambio progresivo del estilo de vida****VISITA 1**

- a) Insistir en la reducción de la ingesta de grasas
- b) Animar a realizar actividad física
- c) Considerar el consejo de un dietista

**VISITA 2: a las 6-8 semanas**

- a) Evaluar la respuesta: peso, talla, IMC y diámetro de cintura
- b) Analizar el colesterol y sus fracciones
- c) Reforzar la reducción de la ingesta de grasas y colesterol
- d) Considerar la adición de esteroides-estanoles dietéticos
- e) Aumentar el consumo de frutas

**VISITA 3 (6-8 semanas)**

- a) Evaluar la respuesta
- b) Considerar la adición de fármacos hipolipemiantes y/o antidiabéticos
- c) Intensificar la dieta y la actividad física

**VISITAS SUCESIVAS (cada 4-6 meses)**

- a) Monitorizar la adherencia a la dieta
- b) Establecer consejos adecuados a cada caso

Tomado de NCEP-ATPIII<sup>(21)</sup>.

1) un patrón “prudente”, caracterizado por alto contenido en vegetales, frutas, pescado, carne de ave y cereales

2) un patrón “proteico”, caracterizado por alto consumo de carne roja, alto contenido de grasas, fritos y dulces

La llamada dieta “prudente” se asociaba a una modesta reducción de la diabetes de tipo 2, mientras que la segunda lo hacía a una aumento significativo de la enfermedad. Además a la asociación de la diabetes era independiente del IMC, la historia familiar de diabetes y la edad<sup>(20)</sup>.

Actualmente se sugiere la necesidad de modelos conductuales que incluyen visitas repetidas, planteamiento de metas fácilmente asequibles y planes dietéticos bien estructurados e individualizados, que prevean una restricción adecuada a las necesidades de la persona y equilibrada en todos los principios inmediatos, con adición de fibra dietética, aceites  $\omega$ -3 y evitando los déficit de vitaminas (tabla 3)<sup>(21)</sup>.

Algunos estudios con muestras menores han demostrado que pacientes obesos/diabéticos, con una dieta muy baja en calorías (800-1.200) demuestran una importante y rápida reducción de fármacos para la dieta e hipertensión en conjunción con una pérdida de peso del 4,8%, lo que puede seguirse de un importante ahorro de costes<sup>(22)</sup>.

### El papel de la fibra dietética

Estudios prospectivos y epidemiológicos corroboran el importante papel de la fibra dietética en el tratamiento del SM, aunque sólo unos pocos han considerado los efectos combinados en todos los componentes del SM.

El *Framingham Offspring Study* informó que la prevalencia del SM (definición de *ATP-III*) disminuía si a los niños se les añadía a su dieta fibra de cereales (además del grano)<sup>(23)</sup>. Algunos tipos más específicos de dieta (frutos secos, agar) pueden tener efectos adicionales sobre la pérdida de peso debido a la reducción de la ingesta, disminución de los niveles de colesterol, mejoría de la respuesta a la insulina y disminución de la presión arterial<sup>(24)</sup>.

Existe cierta polémica sobre el tipo de la fibra a emplear, soluble o insoluble, con o sin propiedades “gelatinosas”, o su origen (frutas, verduras de tallo, cereales)<sup>(25)</sup>.

Los posibles mecanismos que expliquen estos beneficios podrían ser la modulación de la saciedad, la disminución de la reabsorción de glucosa y algunos lípidos y la formación de péptidos intestinales como productos de fermentación que podrían interferir en el metabolismo de las grasas, hidratos de carbono y proteínas dietéticas<sup>(26)</sup>.

## EL SEDENTARISMO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR. SITUACIÓN ACTUAL

El sedentarismo hoy día es considerado como uno de los factores ambientales que favorecen la aparición de múltiples enfermedades y, en concreto, de la enfermedad cardiovascular<sup>(30,37,51,52,59)</sup>.

El informe redactado sobre salud mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2002 señala el sedentarismo como responsable del 1% de la carga total de enfermedad<sup>(29,37,56,65)</sup> y la establece como la octava causa de muerte en el mundo<sup>(54)</sup>. Datos de Estados Unidos nos hablan de que un total de 300.000 muertes al año (lo que corresponde a un 28% del total de la mortalidad total) podrían evitarse con una intervención en dieta y ejercicio físico.

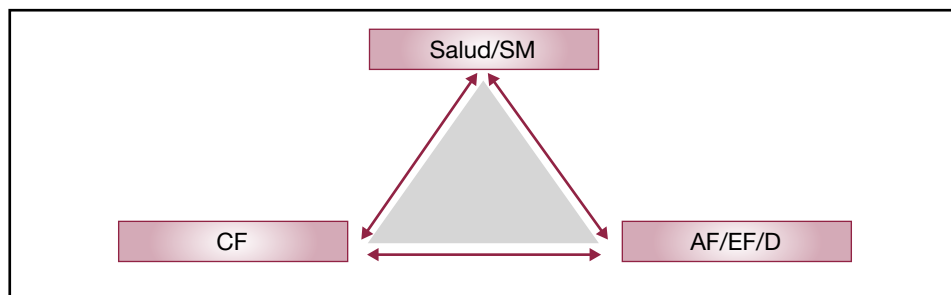
En las últimas décadas, y como consecuencia de este incremento de interés por la actividad física, se han llevado acabo diversos estudios epidemiológicos que avalan y documentan los beneficios derivados de una vida activa, tanto en el tiempo libre<sup>(29,35,46,63,64)</sup> como en el laboral<sup>(53,58,61)</sup>.

## ALGUNOS CONCEPTOS: ACTIVIDAD FÍSICA, DEPORTE, EJERCICIO FÍSICO, CONDICIÓN FÍSICA...

Los términos *actividad física*, *ejercicio* y *deporte* pertenecen a la misma familia y son usados en ocasiones indistintamente, pero tomar consciencia de las difencias de estos términos nos permite ver que es más fácil de lo que pensamos llevar una vida activa.

- Definimos **actividad física** como todo movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que ocasiona un gasto de energía superior al estado de reposo. Las tareas domésticas, laborales, ir andando al trabajo... estarían incluidas en este apartado y suman a ese gasto energético, que como veremos luego tiene efectos muy positivos en la salud.

- El **ejercicio físico** es actividad física pero planificada, estructurada, repetitiva e intencionada con el objeto de mejorar o mantener uno o más componentes de la condición física, ir al gimnasio, montar en bicicleta, correr, bailar... Lo que lo diferencia de la actividad física es la intencionalidad. Hay veces que las actividades que se rea-



**Figura 1.** Relación entre conceptos. Salud, condición física y actividad física, ejercicio y deporte.

lizan nos van a ser difícil clasificarlas en uno u en otro concepto, pero lo que tenemos que tener en cuenta es que están ligadas ambas estrechamente con la salud.

- El **deporte**, por último, es actividad física ejercida como juego o competición cuya práctica supone entrenamiento y sujeción a unas normas establecidas.

Un término que no podemos olvidar es el de **condición física**. Va a estar estrechamente ligada con la salud, y se define como la capacidad de llevar a término las actividades de la vida ordinaria con vigor y diligencia, sin cansancio indebido y con energía suficiente para disfrutar de las actividades de tiempo libre y para afrontar las exigencias imprevistas que se presenten (**Figura 1**).

Son términos con los que vamos a ir jugando a lo largo del capítulo, todos ellos relacionados entre sí, y con mucho que decir en el ámbito de la salud y del tema que nos ocupa, el síndrome metabólico.

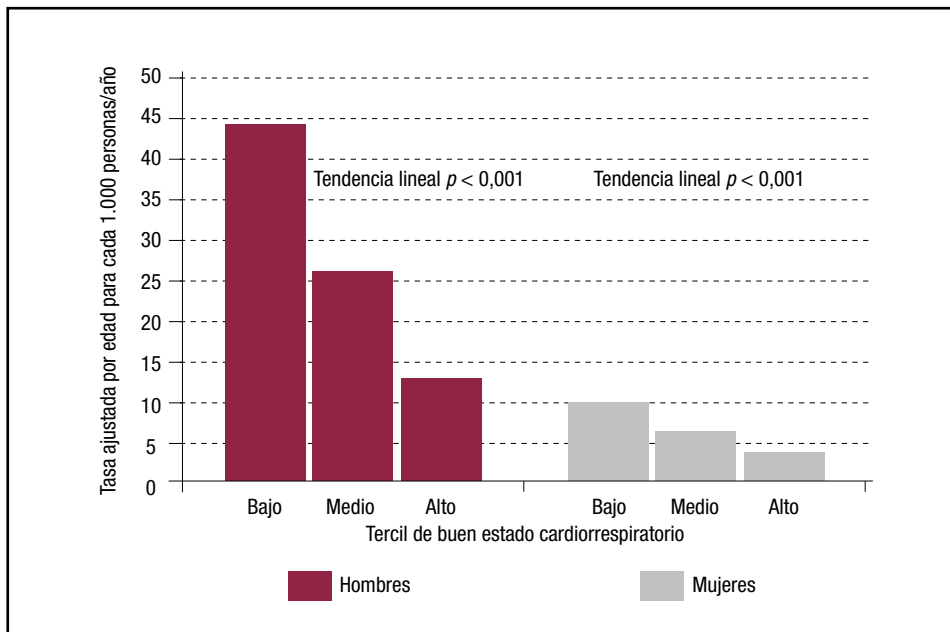
## BENEFICIOS DE LA VIDA ACTIVA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico, definido como un conglomerado de factores de riesgo cardiovascular<sup>(39,67,34)</sup>, nos obliga a plantearnos la necesidad de valorar como influye el ejercicio físico en su conjunto y en cada uno de los elementos que lo componen.

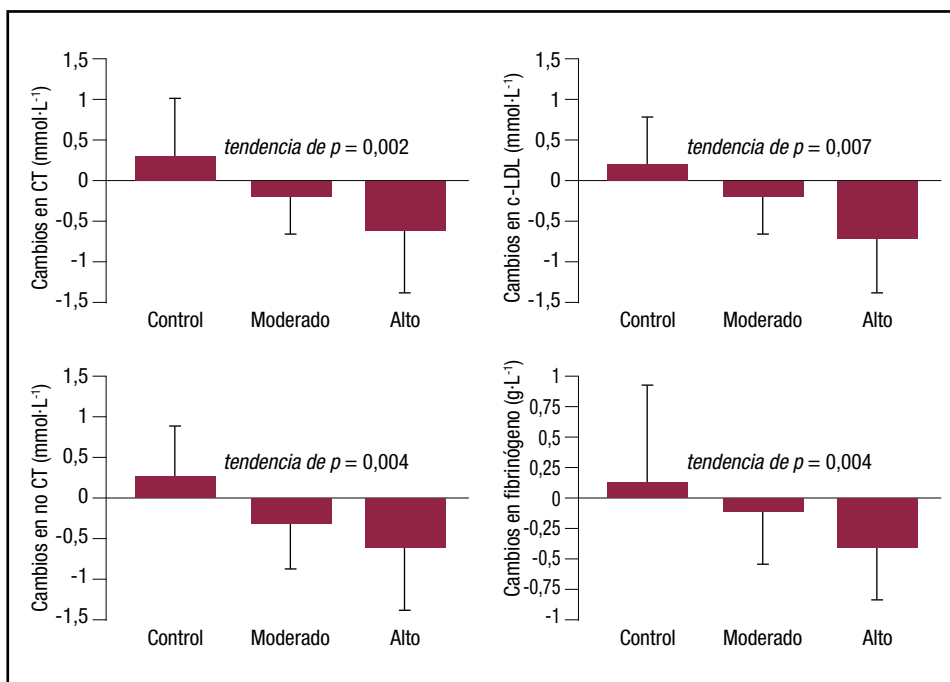
En su totalidad sabemos que la actividad física desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento de los factores de riesgo<sup>(45)</sup>. Laaksonen y cols. realizaron un estudio en el que se pretendía asociar los niveles de actividad física en el tiempo libre y la condición física con el desarrollo del síndrome metabólico, se realizó un seguimiento de 612 sujetos de mediana edad sin síndrome metabólico. Cuatro años después, 107 ya habían desarrollado la enfermedad. Un porcentaje elevado de éstos presentaban niveles de actividad física por debajo de las recomendaciones<sup>(44)</sup>. Berlin realizó un metaanálisis donde aseguraba además que los efectos del ejercicio físico positivos y beneficiosos independientemente de factores de riesgo expresados en el sujeto<sup>(27)</sup> (**Figura 2**).

Son ya varios los estudios que se han centrado en valorar el papel aislado del mismo en cada componente.

Si nos centramos en el **colesterol**, se ha demostrado que tras un programa de ejercicio físico se observa un aumento del **HDL** que oscila entre el 3% y el 4,6%, y una reducción de los **triglicéridos** entre el 2,7 y 4% y del **LDL** de 0,6 y 5%<sup>(48,49)</sup>. Los datos pertenecen a varios estudios en los que el programa de ejercicio físico no siguen los



**Figura 2.** Incidencia de síndrome metabólico relacionado con el nivel de condición física en hombres y mujeres.



**Figura 3.** Cambios en colesterol total (CT), LDL y HDL, con un programa de 24 semanas de ejercicio físico moderado<sup>(5)</sup>.

mismos patrones exactamente y la duración es diferente (12 semanas y cinco meses). No obstante, es interesante destacar, a partir de la comparación de los datos obtenidos que, sin tener en cuenta las características del programa aplicado, ofrecen mayores variaciones en el menor tiempo, así como se observa diferencias en la reducción del nivel de triglicéridos por sexos, siendo mayor en mujeres (4%) que en hombres (2,7%)<sup>(47)</sup> (**Figura 3**).

En cuanto a la **tensión arterial**, el efecto del ejercicio físico varía en personas normotensas (2,6/1,8 mmHg sistólica/diastólica, respectivamente) e hipertensas (7,4/5,8 mmHg sistólica/diastólica, respectivamente), reduciéndose en ambos casos las medias de las presiones arteriales<sup>(36)</sup>.

La **resistencia a la insulina** y la **intolerancia a la glucosa** también aparecen modificadas con la práctica de ejercicio<sup>(50,62)</sup>; de igual manera, juega un papel primordial en la prevención de diabetes de tipo 2. El Diabetes Prevention Program, en un estudio basado en la intervención sobre el estilo de vida (reducción de peso y actividad física), demostró esta afirmación consiguiendo reducir en algo más de dos años un 58% los casos del grupo de intervención que se encontraban al inicio de la enfermedad<sup>(42)</sup>, y la reducción llegó a ser incluso superior que la derivada del tratamiento con metformina (31%).

## RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA PREVENCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Las **recomendaciones** que aparecen en las guías de prevención nos hablan continuamente de la necesidad de realizar ejercicio físico. Concretamente, el informe del US Activity recomienda acumular al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada todos o casi todos los días de la semana. (US Department of Health and Human Services, 1996).

De igual manera, insiste en este consejo la Sociedad Europea de Cardiología en su guía de prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>(32)</sup>, estableciendo que la intensidad de realización de actividad física debe alcanzar entre un 60 y un 75% de la frecuencia cardíaca máxima.

La guía española sigue las recomendaciones citadas en la guía europea de prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>(31)</sup>.

## CONSEJOS PARA LLEVAR UNA VIDA ACTIVA

1. Actividades recreativas deportivas en función del gusto y la capacidad física del sujeto. Es importante individualizar adaptándose a las características del sujeto, para crear adherencia.

2. Actividades de intensidad **moderada, o moderada-vigorosa**, con inicio progresivo.

3. Con un gasto semanal superior a las **1.000 kcal**. Por encima de un determinado gasto no conseguimos mayor beneficio.

4. Lo importante es la duración total. Se recomienda una duración mínima de **30 min/d**, teniendo en cuenta que podemos **fraccionar** la práctica a lo largo del día en pequeños intervalos.



5. Se debe tener **continuidad**. El abandono supone una disminución del beneficio obtenido. Las guías nos recomiendan una práctica ejercicio físico todos o casi todos los días de la semana.

6. **Nunca es tarde para empezar**. Podemos conseguir beneficios aunque se empiece tarde. Algo importante a tener en cuenta para la tercera edad.

7. **Mejor acompañado que solo**. La realización de ejercicio físico en compañía presenta porcentajes mayores de adherencia y continuidad.

8. Es importante, antes de comenzar a hacer ejercicio, que nos aseguremos de ir bien equipados para evitar posibles lesiones o riesgos derivadas de la práctica del mismo.

## CONCLUSIONES

Las bases del tratamiento del SM basados en los cambios del estilo de vida se pueden resumir en el siguiente “decálogo”:

1.	Alimentación equilibrada, rica en frutas, verduras frescas, cereales, legumbres y pescado
2.	Emplear aceites de oliva o semillas (soja, girasol, maíz)
3.	Dejar de fumar
4.	Hacer ejercicio de forma regular y, a ser posible, a diario
5.	Evitar el sobrepeso/obesidad. Pesarse una vez al mes y medir el diámetro de cintura al menos una vez al año
6.	Medir los niveles de glucosa para evitar el desarrollo de diabetes (una vez al año por encima de los 45 de edad)
7.	Vigilar la presión arterial y colesterol sanguíneo según le indique su médico de familia
8.	Aprender a evitar el estrés y la ansiedad
9.	Si es mujer, tener cuidado con el uso de anticonceptivos
10.	A partir de los 45 años sería conveniente una revisión médica anual para valorar los factores de riesgo

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alegría E, Cordero L, Laclaustra M, Grima A, León M et al.; en representación de los investigadores del registro MESYAS. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. Rev Esp Cardiol. 2005; 58 (7): 797-806.
2. Dusinger ML, Schaefer EI. Low-carbohydrate or low-fat diets for metabolic síndrome? Curr Diab Rep 2006; 6; 55-63.
3. Maki KC. Dietary factors in the prevention of diabetes mellitus and coronary artery disease associated with the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2004; 93: 12c-17c.

4. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Erdman JW, et al. AHA dietary guidelines. Revisión 2000. A statement for health care professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; 102: 2284-99.
5. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Glugliano C, Masella M, Margella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 1799-804.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ylaum-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.
7. Pascual Fuster V, Meco López JF. Nuevos conceptos en el tratamiento dietético del síndrome metabólico. *Rev Clin Esp* 2006; 206 (2): 100-2.
8. Wagh A, Stom NJ. Treatment of metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2 (2): 213-28.
9. Pritchett AM, Foreyt J, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: the impact of lifestyle modification. *Curr Atheros Reports* 2005; 7: 95-102.
10. Anderson JW, Johntone BM, Cook-wewell ME. Meta analisis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995; 333: 276-82.
11. Grundy SM, Hanson B, Smith SC, Cheman JI, Kohn RA; for Conference Participants. Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference and Scientific issues related management. *Circulation*. 2004; 109: 551-6.
12. del Río A. Tratamiento no farmacológico de la HTA. En: Bertoméu V, Mazón P, Morilla PJ, Soria F (eds.): *Manual de hipertensión arterial*. SEC 2006: 167-74.
13. Townsend MS, Fulgori III VL, Stern JS, Aderafarwnah S, McCarron DA. Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the third and fourth Nacional Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2005; 18: 261-9.
14. Appel IJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083-93.
15. Miller ER III, Berlinger TP, Young DR, et al. Results of the diet, exercise and weight loss intervention trial (DEWIT). *Hypertension*. 2002; 40: 612-8.
16. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 657-67.
17. Neter JE, Stam BE, Kok F, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42: 878-84.
18. Mann IJ. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review. *Nutr Rev*. 2006; 9: 422-7.
19. Klein S, Sheard NF, Pi-Suñer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rational and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the study of obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 257-63.
20. Van Dam RM, Rimm EB, Willet WC. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus en US men. *Am Intern Med* 2002; 136: 201-9.
21. 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 (Adults Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (no authors listed). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
22. Collins RW, Anderson JW. Medications cost saving associated with weight loss for obese non-insulin-dependent diabetic men and women. *Prev Med.* 1995; 24: 369-74.
  23. McKeown NM, Melga JB, Llu B, et al. Carbohydrate nutrition insulin resistance and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring cohort. *Diabetes Care.* 2004; 27: 538-46.
  24. Malda H, Yamamoto R, Hirao K, Tochlikuho O. Effects of agar (kanton) diet on obese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 40-6.
  25. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition.* 2005; 48: 969-80.
  26. Delzenne NM, Cani PD. A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 630-40.
  27. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (4): 612-28.
  28. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990; 132 (4): 612-28.
  29. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA.* 1996; 276 (3): 205-10.
  30. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol.* 2002; 93 (1): 3-30.
  31. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, et al. [Spanish adaptation of the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention]. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78 (4): 435-8.
  32. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003; 171 (1): 145-55.
  33. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99 (6): 779-85.
  34. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365 (9468): 1415-28.
  35. Evenson KR, Rosamond WD, Cai J et al. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* 1999; 30 (7): 1333-9.
  36. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (6 Suppl): S484-92; discussion S493-4.
  37. Ferrucci L, Izmirlian G, Leveille S, et al. Smoking, physical activity, and active life expectancy. *Am J Epidemiol.* 1999; 149 (7): 645-53.
  38. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112(17): 2735-52.
  39. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999; 100 (13): 1481-92.
  40. Hjermmann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet.* 1981; 2 (8259): 1303-10.

41. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37 (11): 1849-55.
42. 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 (6): 393-403.
43. Kohl HW 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 Suppl): S472-83; discussion S493-4.
44. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25 (9): 1612-8.
45. Lavie CJ, Milani RV. Metabolic syndrome, inflammation, and exercise. *Am J Cardiol* 2004; 93 (10): 1334.
46. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. How much physical activity is optimal for health? Methodological considerations. *Res Q Exerc Sport.* 1996; 67 (2): 206-8.
47. León AS, Rice T, Mandel S et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism.* 2000; 49 (4): 513-20.
48. León AS, Sánchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (6 Suppl): S502-15; discussion S528-9.
49. León AS. Meta-analysis of the effect of aerobic exercise training on blood lipid. 2001; 104 (Supl. II): II414-II415.
50. Lim JG, Kang HJ, Stewart KJ. Type 2 diabetes in Singapore: the role of exercise training for its prevention and management. *Singapore Med J* 2004; 45 (2): 62-8.
51. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002; 347 (10): 716-25.
52. Martínez-González MA, Varo JJ, Santos JL, et al. Prevalence of physical activity during leisure time in the European Union. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (7): 1142-6.
53. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.* 1953; 265 (6795): 1053-7; contd.
54. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349 (9063): 1436-42.
55. O'Donovan G, Owen A, Bird SR, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol.* 2005; 98 (5): 1619-25.
56. Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med.* 2002; 36 (3): 162-72.
57. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280 (23): 2001-7.
58. Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and fitness for health and longevity. *Res Q Exerc Sport.* 1996; 67 (3 Suppl): S11-28.
59. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273 (5): 402-7.
60. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8: 253-87.

61. Taylor AH, Cable NT, Faulkner G, Hillsdon M, Narici M, Van Der Bij AK. Physical activity and older adults: a review of health benefits and the effectiveness of interventions. *J Sports Sci.* 2004; 22 (8): 703-25.
62. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (6 Suppl): S438-45; discussion S452-3.
63. Varo JJ, Martínez-González MA, De Irala-Estévez J, Kearney J, Gibney M, Martínez JA. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int J Epidemiol.* 2003; 32 (1): 138-46.
64. Warburton DE, Glendhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Can J Appl Physiol.* 2001; 26 (2): 161-216.
65. Williams PT. Health effects resulting from exercise versus those from body fat loss. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (6 Suppl): S611-21; discussion S640-1.
66. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58 (12): 1371-6.



# Tratamiento vasculoprotector y etiopatógeno del síndrome metabólico

I. Pascual Calleja<sup>(a)</sup>, E. González Sarmiento<sup>(b)</sup>,  
D. Brun Guinda<sup>(c)</sup>, J.A. Casasnovas Lenguas<sup>(d)</sup>

<sup>(a)</sup> Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>(b)</sup> CIENC. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

<sup>(c)</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Cinta. Tortosa (Tarragona)

<sup>(d)</sup> Unidad de Investigación Cardiovascular. IACS. Zaragoza

El síndrome metabólico (SM), como se ha venido explicando en capítulos anteriores, viene definido por la asociación de varios factores de riesgo cardiometabólico que de forma secuencial o simultánea se presentan en un paciente, y aceleran el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se define de acuerdo con los criterios emitidos por diferentes sociedades científicas. Por basarse en principios clínicos y pruebas de laboratorio sencillas, las definiciones más utilizadas en la población general son la publicada por el National Cholesterol Education program (NCEP) a través del *Adult Treatment Panel III (ATP-III)*<sup>(1)</sup> y, últimamente, la de la International Diabetes Federation (IDF)<sup>(2)</sup>. La versión actualizada de la definición *ATP-III*<sup>(3)</sup> y los nuevos criterios propuestos por la IDF permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes.

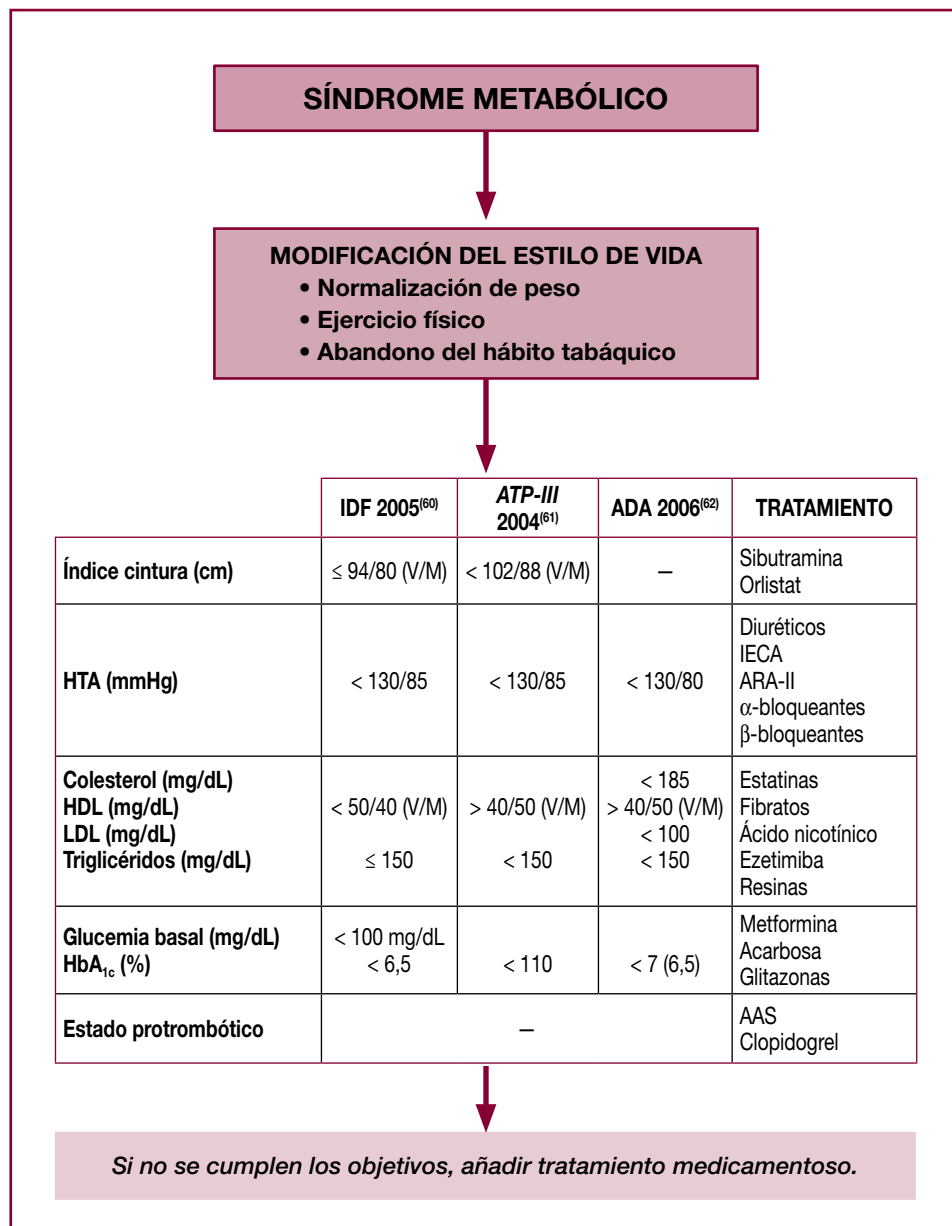
Se trata de un síndrome de elevada morbimortalidad cardiovascular, variable, dependiendo del número de factores que asocie, aunque siempre el riesgo cardiovascular es mayor que la suma del riesgo inherente a cada uno de ellos.

Este riesgo se incrementa de manera notable cuando el síndrome se asocia a diabetes mellitus de tipo 2 (DM-2), ya que entonces el riesgo de muerte por enfermedad coronaria duplica el de aquellos que no lo tienen asociado y, a su vez, el riesgo de éstos duplica el de la población que no lo padece<sup>(4)</sup>.

Recientemente se ha reconocido al SM como un buen método para identificar a sujetos con alto riesgo para la DM-2 y para la enfermedad cardiovascular, pero con menor potencia que los factores de Framingham<sup>(5)</sup>. En el *San Antonio Heart Study*<sup>(6)</sup> se

concluye que estos criterios, que definen al SM, presentan una sensibilidad para predecir diabetes comparable a la de la intolerancia a la glucosa (IG). La combinación de IG y de los criterios de la *ATP-III* detecta el 70% de los sujetos con alto riesgo para la DM-2.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento intensivo de cada uno de los factores del SM disminuye de manera notable el riesgo de enfermedad cardiovascu-



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento del SM y criterios de compensación según los criterios de las diferentes sociedades científicas.



lar<sup>(7)</sup>. Por ello, el objetivo prioritario en el SM es disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, de enfermedad aterotrombótica, y prevenir el paso de los pacientes con prediabetes a DM-2, por un lado; y, por otro, actuar sobre los diferentes factores de riesgo que asocia, dado que en el momento actual no disponemos de medicamentos específicos para tratarlo de manera global. El algoritmo y los objetivos del tratamiento se exponen en el **Figura 1**.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento del SM debe ser multifactorial e intensivo, actuando sobre todos los factores de riesgo cardiometabólicos asociados y preferentemente sobre la obesidad central, las alteraciones de la glucosa, previniendo el desarrollo de DM-2 y la dislipemia. Su objetivo principal será la reducción del riesgo cardiovascular y enfermedad aterotrombótica. Se basará en la modificación del estilo de vida y en aumentar la sensibilidad a la insulina, base patógena que subyace en muchos de los factores de este síndrome<sup>(1)</sup>.

### Modificación del estilo de vida

El 70% de la población de los países desarrollados se considera sedentaria. Este hecho, asociado a los hábitos dietéticos del llamado primer mundo, está haciendo que los factores de riesgo cardiovascular clásicos se perpetúen y que emerjan algunos nuevos, muchos de ellos interrelacionados. Se considera que el hábito sedentario es, junto con otros cambios del estilo de vida, un notable factor de desarrollo del SM y de DM-2.

La combinación del control de peso y el incremento del ejercicio físico, junto con la eliminación de hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol, son las bases del cambio de estilo de vida. Son muy beneficiosos y pueden retrasar hasta varios años el desarrollo de DM-2 en pacientes en situación de prediabetes, siendo más eficaz que algunas medidas farmacológicas.

El Diabetes Prevention Program ha demostrado que en los pacientes prediabéticos sometidos a estricta modificación de su estilo de vida se retrasa la aparición de DM-2 en un 58%; y el *Finnish Diabetes Prevention Study*, que el porcentaje de nuevos casos de diabetes en el grupo sometido a estas medidas era del 11%, mientras que en el grupo de control fue del 23%<sup>(8-10)</sup>.

El cambio del estilo de vida se llevará a cabo a través de determinados programas, basados en una adecuada educación nutricional, reduciendo la ingesta energética, haciendo hincapié en la disminución del aporte calórico a través de grasas y mediante la práctica de ejercicio físico regular de moderada intensidad. Con ello se puede llegar a conseguir reducciones de peso próximas al 5-7% del peso corporal inicial<sup>(11)</sup>.

### Ejercicio físico

El ejercicio físico es parte fundamental del tratamiento de los pacientes con SM. Actúa fisiopatológicamente, reduciendo las necesidades de insulina en ayunas y pos-

prandiales y aumentando la sensibilidad a la insulina<sup>(12)</sup>. Desplaza los receptores de insulina hacia la superficie celular, disminuye los lípidos en el músculo esquelético y mejora la hipertensión arterial<sup>(13)</sup>.

La inclusión del ejercicio en la vida cotidiana pasa por sustituir actividades de marcado carácter sedentario que ocupan el tiempo libre, como ver la televisión, por otros de mayor consumo energético.

Antes de indicar un programa concreto de ejercicio físico, hay que tener en cuenta el estado físico del paciente y sus aficiones. Se recomiendan deportes de intensidad moderada, con el objetivo de conseguir reducciones de peso cercanas al 7%, y actividad física regular próxima a los 150 minutos a la semana, junto a estrategias dietéticas dirigidas a reducir la cantidad total de calorías ingerida<sup>(14)</sup>.

Las guías clínicas aconsejan una actividad física regular de intensidad moderada, como 30 minutos de ejercicio aeróbico tres o cuatro días a la semana<sup>(13)</sup>.

## Dieta

El tratamiento dietético tiene como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y mejorar o prevenir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas; es fundamental para conseguir reducir el peso corporal y supone uno de los pilares trascendentales dentro de la modificación del estilo de vida. No existe una dieta específica para el SM, aunque se aconseja la dieta mediterránea, pues ha demostrado disminuir la mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>(15)</sup>.

La modificación de los patrones alimentarios no es tarea fácil. El objetivo final pasa por conseguir que el paciente se sienta cómodo y seguro, y para ello conviene establecer un plan alimentario personalizado que incorpore alimentos que sean de su agrado, manteniendo en la medida de lo posible los patrones dietéticos propios; asimismo, se evitarán las comidas entre horas. Al iniciar la terapia nutricional, se debe aumentar la supervisión de la glucemia, con el fin de modificar la orientación alimenticia, la actividad física o la medicación<sup>(11)</sup>.

La dieta se basa, en primer lugar, en la restricción calórica, para reducir el exceso de peso corporal, al menos en un 5-7%, con el fin de obtener una mejoría, a corto plazo, de la RI, del SM y de los factores de riesgo asociados; en segundo lugar, en el equilibrio cualitativo y cuantitativo de los distintos principios inmediatos: reducir la ingesta de grasas saturadas, colesterol y azúcares simples y aumentar el consumo de hidratos de carbono (HC) complejos, frutas y vegetales, así como cereales de grano entero.

La distribución óptima de macronutrientes aún no ha sido establecida. Si bien clásicamente se propugnaban las dietas bajas en grasas, los trabajos de Foster y Stern demostraron que dietas bajas en HC conseguían, a los seis meses, una reducción de peso superior que los modelos dietéticos bajos en grasas<sup>(16,17)</sup>.

Así como las dietas que reducen el aporte calórico proveniente de las grasas sí que son recomendables, aquella que se basan en una notable reducción de los HC a menos de 130 gramos por día, no son las más adecuadas. Estas dietas consiguen una reducción de peso rápida, pero el mantenimiento de esta mejoría del peso es similar a las dietas pobres en grasas, con el agravante de que se desconoce el impacto que pueden tener sobre el perfil cardiovascular<sup>(18)</sup>.

Como las dietas muy ricas en HC tampoco son aconsejables por incrementar la dislipemia aterógena, puede evitarse mediante la sustitución isocalórica por grasas insaturadas –tanto mono como, especialmente, poliinsaturadas (omega 3 y omega 6)–, que probablemente modifiquen la composición lipídica de la membrana celular y disminuyan la RI y que constituyen la base fundamental de la dieta mediterránea. Esta dieta ha demostrado disminuir el riesgo cardiovascular<sup>(8)</sup>.

A esto se debe añadir que la diferencia de reducción de peso al año no era significativa entre ambas dietas. En uno de estos estudios se demostró un mayor descenso de la HbA<sub>1c</sub> en el grupo de dieta baja en HC<sup>(19)</sup>. Por el contrario, en un metaanálisis acerca de este aspecto se demuestra que las dietas pobres en HC se asocian a un mayor incremento de las cifras de triglicéridos y HDL colesterol que las dietas pobres en grasas y que los niveles de colesterol LDL (c-LDL) eran superiores en las dietas bajas en HC. De este estudio se desprende la ausencia de recomendación de las dietas pobres en HC dado que precinden de importantes alimentos siendo pobres en vitaminas y minerales, motivo este por el que tampoco son recomendables las dietas restrictivas que aportan cifras calóricas cercanas a las 800 calorías<sup>(20)</sup>.

Se acepta la conveniencia de incrementar el porcentaje de fibra y alimentos con residuo, como cereales de grano entero, ya que además de conferir mayor sensación de saciedad y una menor ingesta energética, se ha demostrado en varios estudios que disminuyen la hiperglucemia y la hiperinsulinemia posprandial, independientemente de la reducción del peso, así como el riesgo de desarrollar diabetes<sup>(11,21,22)</sup>.

Existe un intenso debate alrededor del papel potencial del ajuste de los HC en las dietas y de su relevancia en la prevención de la DM-2. A pesar de las discrepancias ya expuestas, se ha publicado recientemente que no parece existir relación relevante entre la carga glucídica de la dieta y la mejoría de la sensibilidad a la insulina<sup>(23)</sup>.

El aporte de proteínas debe ser el suficiente para mantener la masa magra en estos pacientes con dietas hipocalóricas.

Diferentes estudios observacionales barajan una supuesta asociación entre el consumo moderado de alcohol (15-45 g/d) y el descenso del riesgo de desarrollar DM-2, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, por lo que parece recomendable incluir esta ingesta moderada de alcohol dentro de las recomendaciones para nuestros pacientes, siempre que estuvieran habituados a ello y no presentaran HTA ni hipertrigliceridemia; por el contrario, un consumo superior de alcohol podría relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar diabetes, si bien no hay estudios en pacientes con SM que avalen estas conclusiones<sup>(24)</sup>.

La reducción de la ingesta de sal a menos de 6 g/d debiera ser norma en estos pacientes por la frecuente asociación de HTA.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Está indicado cuando no se alcanzan los objetivos previstos con el tratamiento no farmacológico. Va dirigido al control de la dislipemia, de la hipertensión arterial (HTA), de la obesidad y de las alteraciones del metabolismo glucídico de acuerdo con las directrices dadas en los diferentes consensos publicados. El manejo del paciente debe hacerse de forma integral, incluyéndose la supresión del hábito tabáquico aunque éste no forme parte del SM.

## Dislipemia

La dislipemia del SM se caracteriza por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL (c-HDL) e incremento de las LDL pequeñas y densas. Con respecto al tratamiento medicamentoso, no existe un consenso generalizado.

### Estatinas

Las estatinas ejercen una acción competitiva con la HMG-CoA-reductasa, por lo que reducen la síntesis de colesterol y, por consiguiente, la producción de c-LDL, siendo su disminución el objetivo principal en las dislipemias asociadas a SM. Como consecuencia, disminuye el riesgo cardiovascular<sup>(25-27)</sup>. Por cada punto porcentual de reducción de las LDL resulta una disminución entre un 0,5-1,5% de los principales eventos cardiovasculares<sup>(28)</sup>. Es el tratamiento de elección tanto en prevención primaria como en secundaria y no sólo cuando asocia niveles plasmáticos de LDL elevados, sino cuando asocia DM-2<sup>(29)</sup>, independientemente de los niveles de LDL o cuando no la asocia pero presentan un riesgo cardiovascular elevado<sup>(30)</sup>. En estos, deberían reducirse los niveles de LDL por debajo de 70 mg/dL<sup>(31)</sup>.

Las más utilizadas en la práctica diaria son: atorvastatina, pravastatina y simvastatina y, últimamente, la roxuvastatina, que presenta mayor selectividad de acción sobre la célula hepática y mayor potencia de acción sobre la HMG-CoA-reductasa, por lo que reduce más intensamente los niveles de LDL.

### Fibratos

Son efectivos para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con SM así como en pacientes con RI y niveles plasmáticos de LDL normales<sup>(32)</sup>. Actúan como agonistas del receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ : *alpha proliferative perisosomal activated receptors*). Reducen los niveles de triglicéridos, incrementan el c-HDL y aumentan el tamaño de las LDL.

El gemfibrozilo, el fenofibrato y el bezafibrato son los utilizados en la clínica. Pueden asociarse a las estatinas y a la niacina incrementando aún más la reducción del riesgo cardiovascular. El *Atherosclerosis Treatment Study (HATS)*<sup>(33)</sup> demostró que la asociación de éstas con simvastatina reducía en un 90% el riesgo de episodios cardiovasculares respecto a placebo, reduciendo los niveles de LDL en un 40% e incrementando los de HDL en un 25%. Dado que en la DM-2 los fibratos han demostrado reducir la progresión de la aterosclerosis, se está valorando tratar con ellos a los pacientes con SM con el fin de incrementar los niveles de HDL por encima de 40 mg/dL<sup>(34)</sup>. Es importante señalar que tanto los fibratos como las estatinas tienen efectos antiinflamatorios por reducir los niveles de PCR y, probablemente, de otros factores mediadores de la inflamación<sup>(35)</sup>.

### Acido nicotínico

Es especialmente efectivo en el SM. Reduce el riesgo cardiovascular porque incrementa los niveles de HDL, disminuye los de LDL y los triglicéridos, así como la lipo-

proteína (a). Se le reconocen efectos antitrombóticos. Pueden empeorar el control de la glucemia en pacientes con DM-2 y favorecer la aparición de diabetes en portadores de SM, por incrementar la RI. Deben utilizarse con estricto control de la glucemia y de la HbA<sub>1c</sub>. Pueden asociarse a simvastatina<sup>(36)</sup>.

### Ezetimiba

La ezetimiba es un nuevo hipocolesterolemiante, el primer inhibidor de la absorción de colesterol alimentario y biliar a nivel de la pared intestinal. No interfiere en la absorción de otras sustancias como vitaminas liposolubles, ácidos grasos, ácidos biliares o triglicéridos<sup>(37,38)</sup>. Tiene, por tanto, un mecanismo de acción distinto a las estatinas, por lo que su coadministración logra la doble inhibición de la absorción y la síntesis de colesterol, dando lugar a mayores reducciones en sus niveles plasmáticos, que pueden llegar a ser del 50% e, incluso, del 5% en los triglicéridos<sup>(39)</sup>.

Es probable que la ezetimiba, además, pueda surtir un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina en pacientes con dislipemia, asociada o no a obesidad<sup>(40-42)</sup>, así como sobre otros marcadores de riesgo cardiovascular como la ferritina y la homocisteína<sup>(43)</sup>.

### Hipertensión arterial

El tratamiento agresivo de la hipertensión arterial reduce de manera significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio *UKPDS* demostró que el control estricto de las cifras de TA en pacientes con DM-2 aportaba más beneficio que el control estricto de la glucemia<sup>(44)</sup>. Por ello, en pacientes hipertensos con microalbuminuria o con diabetes se aconseja, en las diferentes guías de actuación, reducir los niveles de TA por debajo de 130/80 mmHg<sup>(45)</sup>.

Todos los medicamentos hipotensores han demostrado su efecto beneficioso y debería optarse por uno o por otro de acuerdo con la situación clínica de cada paciente. Hay que tener en cuenta que el fármaco a utilizar es menos importante que la propia reducción de los niveles de TA. Los diuréticos y los betabloqueantes tienen un efecto pernicioso sobre el perfil metabólico, por lo que no debieran utilizarse como terapia de inicio en pacientes con SM<sup>(46)</sup>.

Prácticamente todos han demostrado el efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular<sup>(47)</sup>, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) podrían, además, mejorar la RI y la tolerancia a la glucosa<sup>(48,49)</sup>. El estudio *HOPE*<sup>(49)</sup> y otros<sup>(50)</sup> han demostrado que reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos independientemente de la cifra de TA y en hipertensos no diabéticos la incidencia de DM-2 cuando se los compara con otros hipotensores como betabloqueantes, diuréticos tiazídicos, inhibidores de los canales del calcio o con placebo. Los IECA tienen, además, la ventaja sobre los ARA-II de reducir más el riesgo de infarto de miocardio.

Algunos ARA-II –y, en especial, el telmisartán– han demostrado agonismo parcial sobre los receptores PPAR- $\gamma$ , lo que contribuye a la reducción de peso y a la mejoría

del perfil metabólico en estos pacientes. Por esto, tanto los IECA como los ARA-II son el tratamiento preferente en la hipertensión del SM. El resto de los hipotensores habituales no han demostrado beneficios añadidos de interés. Se asociarán a los anteriores de acuerdo con las circunstancias de cada paciente.

## Obesidad

Representa uno de los componentes fundamentales y más difíciles de tratar del SM. Considerado por la IDF el criterio básico para el diagnóstico, se relaciona estrechamente con la DM-2. Los cambios en el estilo de vida constituyen la base fundamental para su tratamiento. Cuando éstos fracasan, contamos con un solo fármaco aceptado para su tratamiento: el orlistat. Tanto la sibutramina (que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, induciendo un aumento de la sensación de saciedad) como el rimonabant (antagonista del receptor CB1) han dejado de comercializarse por diferentes motivos.

### *Orlistat*

Es un inhibidor específico de la lipasa gastrointestinal y pancreática que ocupa el lugar de fijación de los triglicéridos. En la dosis plena de 120 mg, tres veces al día, inmediatamente antes de las comidas y hasta incluso una hora después, disminuye en un 30% la grasa ingerida.

Se ha comprobado que reduce el peso en aproximadamente 3 kg al año de tratamiento, y más cuando se asocia a terapia hipoglicemiante, tanto a antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas) como a insulina. Tiene, además, efectos positivos adicionales sobre la TA y el perfil lipídico, y puede retrasar el desarrollo de DM-2<sup>(51)</sup>.

Dado que sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (gases con emisión fecal, esteatorrea, diarrea, deposiciones con grasas), no se aconseja su utilización en pacientes con enfermedad gastrointestinal que condicione cualquiera de estas manifestaciones. No se han descrito alteraciones en la absorción de vitaminas liposolubles ni alteraciones locales colónicas en tratamientos prolongados.

## Alteraciones del metabolismo de la glucosa

Los fármacos sensibilizadores a la insulina son el grupo farmacológico más específico, por su mecanismo de acción, para el tratamiento de los pacientes con SM por mejorar, como su nombre indica, la sensibilidad a la insulina en los órganos diana, siendo los de acción más potente las tiazolidionas o glitazonas<sup>(52)</sup>.

### *Tiazolidionas o glitazonas*

Son ligandos específicos de receptores nucleares de hormonas esteroideas y tiroideas denominados “receptores activados de proliferación de peroxisomas” (ver más arriba). Se encuentran situados en los tejidos en los cuales ejerce su acción la insulina.

Las tiazolidindionas llevan a cabo su acción insulinosensibilizadora actuando sobre el tejido adiposo, favoreciendo la captación y almacenamiento de los ácidos grasos, disminuyendo así las concentraciones libres en plasma, además de a nivel del músculo esquelético y del hígado.

Por poseer diferentes propiedades antiaterógenas, son de gran interés para los pacientes con SM: disminuyen la PA, tienen efectos favorables sobre las LDL y sobre el incremento de la HDL hasta del 20%, modifican favorablemente la distribución de la grasa corporal, disminuyendo la grasa visceral hepática e incrementando la grasa subcutánea, reducen la actividad y los niveles de PAI-1 y previenen el desarrollo de aterosclerosis carotídea en pacientes con DM-2<sup>(53)</sup>.

De las tres glitazonas utilizadas hasta el momento, sólo tienen aprobado su uso la rosiglitazona y la pioglitazona.

### Metformina

Es una biguanida usada en el tratamiento y prevención de la DM-2<sup>(8)</sup>. No está bien demostrado su mecanismo de acción. La mejoría de la RI probablemente se deba a su acción sobre la reducción de la producción hepática de glucosa.

Al reducir la RI, puede disminuir la hiperinsulinemia en ayunas, prevenir el aumento de peso, mejorar el perfil de lípidos y disminuir el riesgo trombótico.

Este agente mejora, además, el estado procoagulante, aumenta la actividad fibrinolítica, reduce la agregación de los agentes plaquetarios, disminuye los niveles del inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1 (PAI-1) y mejora la función endotelial. No hay evidencia de que modifique la PA, pero sí que hay informes preliminares acerca de cierta reducción de la esteatosis hepática, cuadro clínico asociado al SM<sup>(54)</sup>. Puede ayudar a conseguir una modesta pérdida ponderal en pacientes con DM-2 y sobrepeso.

En un subestudio del *UKPDS*, realizado en individuos obesos a los que se aleatorizaba a diferentes tipos de tratamiento, todos los sujetos del grupo con intervención farmacológica registraron una reducción similar de las complicaciones microvasculares, pero sólo el grupo tratado con metformina presentó disminución de los eventos macrovasculares<sup>(44)</sup>.

Se la considera un fármaco muy indicado en los pacientes con DM-2 asociado a obesidad o a SM. Reduce los niveles de HbA<sub>1c</sub> en porcentajes similares a las sulfonilureas.

### Antiagregación

La terapia antiagregante se recomienda en pacientes con riesgo cardiovascular elevado ( $\geq 10\%$  a los 10 años)<sup>(55)</sup> y, de acuerdo con el *Documento de consenso multi-especialidad 2005 sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España*, se debe, además, antiagregar a los pacientes con DM-2 con ácido acetilsalicílico (75-162 mg/d) si presentan enfermedad cardiovascular manifiesta, o en prevención primaria si es un paciente de alto riesgo cardiovascular. En caso de contraindicación, se utilizará otro antiagregante como el clopidogrel, que se podrá asociar al primero en caso de pacientes de muy alto riesgo<sup>(56-58)</sup>.

## 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 (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-62.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005; 112: e285-90.
4. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004; 110 (10): 1245-50.
5. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 11: 2676-81.
6. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern M, Haffner S. The metabolic syndrome, an predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3153-9.
7. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003; 91 (12): 1421-6.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformine, *N Engl Med*. 2002; 346: 393-403.
9. 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.
10. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006; 368: 1673-9.
11. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004 ; 27 (Suppl. 1): S36.
12. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl. 1): S73-S77.
13. Steppel J, Horton E. Exercise in patients with type 2 diabetes. En: LeRoith D, Olefsky J, Taylor S (eds.). *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 2003. p. 1099-105.
14. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25: 148.
15. Trichopoulou A, Costacou T, Barmia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2599-608.
16. Foster GD, Wyatt HR, Hill R. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082.



17. Stern L, Iqbal N, Seshadri P. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 778.
18. Institute of Medicine: Dietary referent intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, -fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington DC: National Academic Press; 2002.
19. Stern L, Iqbal N, Seshadri P. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 778.
20. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care.* 2004; 27 (8): 2067-73.
21. 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.
22. Liese AD, Roach AK, Sparks KC. Whole grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 965.
23. Liese AD, Schulz M, Fang F. Dietary glycemic and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2832.
24. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care.* 2005; 28: 719.
25. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Diabetes Care.* 1997; 20 (4): 614-20.
26. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moya LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation.* 1998; 98 (23): 2513-9.
27. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355 (6): 549-59.
28. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemia Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
29. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2005-16.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364 (9435): 685-96.

31. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24 (8): 1329-30.
32. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, et al.; Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care.* 2003; 26 (5): 1513-7.
33. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrato on regression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357: 905-19.
34. Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Millan J, et al.; HDL Forum. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004; 4 (5): 299-314.
35. Sebestjen M, Keber I, Zegura B, Simcic S, Bozic M, Fressart MM, et al. Statin and fibrate treatment of combined hyperlipidemia: the effects on some novel risk factors. *Thromb Haemost.* 2004; 92 (5): 1129-35.
36. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism.* 1998; 47 (9): 1097-104.
37. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283: 157-63.
38. Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 839-48.
39. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al.; for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003; 24: 729-41.
40. Sonmez A, Baykal Y, Kille M, et al. Fluvastatin improves insulin resistance in nondiabetic dyslipidemic patients. *Endocrine.* 2003; 22: 151-4.
41. van Heek M, Austin TM, Farley C, Cook JA, Telzloff GC, Davis HR. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipemia in obese hyperinsulinemic hamster. *Diabetes.* 2001; 50: 1330-5.
42. Boden G. Obesity, Free fatty acids, and insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2001; 8: 235-9.
43. Choy PC, Siow YL, Mymin D, Karmin O. Lipids ant atherosclerosis. *Biochem Cell Biol.* 2004; 82: 212-4.
44. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352 (9131): 854-65.
45. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report

- of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206-52.
46. Luque M, Martell N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin (Bar)*. 2004; 123: 707-11.
  47. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9153): 611-6.
  48. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 23; 359 (9311): 1004-10.
  49. The HOPE study and diabetes. *Heart Outcomes Prevention Evaluation*. *Lancet*. 2000; 355: 1181-2.
  50. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs*. 2004; 64 (22): 2537-65.
  51. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens*. 1998; 16: 2013-7.
  52. Rosenson RS, Reasner CA. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 480-7.
  53. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1106-18.
  54. Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clinical Diabetes*. 2005; 23; 2: 64-76.
  55. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002; 106 (3): 388-91.
  56. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-62.
  57. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JL, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109: 433-8
  58. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2006. *Diabetes Care*. 2006; 29 (Suppl 1): S1-S85.



