

El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Dr. Alberto Maiz G. (*)

(*) Profesor Titular
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Hace 15 años, Reaven describió la asociación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular (ECV). Estos pacientes presentaban lo que denominó síndrome X, formado por un conjunto de alteraciones patológicas, destacando entre ellas la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y una dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol de HDL (C-HDL). En los últimos años, este síndrome ha recibido diversas denominaciones, siendo la más aceptada la de síndrome metabólico. Se le han agregado otros atributos: obesidad víscero-abdominal, aumento de lipoproteínas LDL pequeñas y densas, hiperuricemia, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres en edad fértil, hígado graso con estrato-hepatitis no alcohólica, marcadores pro-inflamatorios y de disfunción endotelial (1,2)

En la actualidad, podemos **definir el síndrome metabólico como una condición patológica asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que presenta un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.**

Patogenia (Figura 1)

La resistencia a la insulina se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en

el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo y muscular y también en el endotelio. Un cierto grado de resistencia a la insulina es fisiológica durante la pubertad, en el embarazo y con

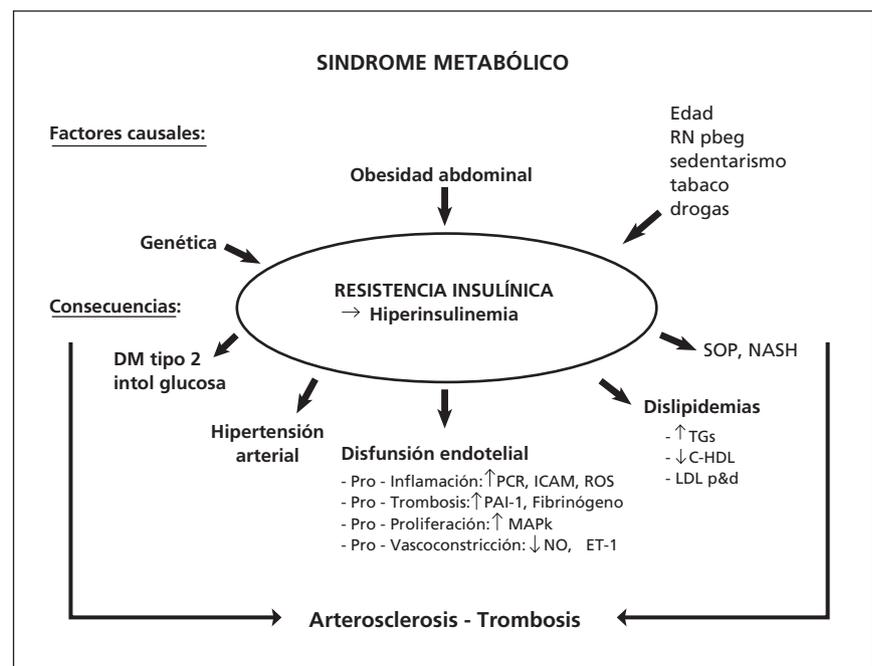


Figura 1: Patogenia y consecuencias del Síndrome Metabólico

(RNpbeg = Recién nacido con peso bajo para su edad gestacional; SOP = Síndrome de Ovario Poliquístico; NASH = Esteatohepatitis no alcohólica; PCR = Proteína C reactiva; ICAM = Moléculas de adhesión intercelular; ROS = Especies reactivas de Oxígeno; PAI-1 = Inhibidor del activador del plasminógeno-1; MAPK= Kinasas de proteínas mitogénicas activadas; NO = Óxido nítrico; ET-1 = Endotelina 1; TGs = Triglicéridos; C-HDL = Colesterol de HDL; LDL p&d = LDL pequeñas y densas)

el envejecimiento, siendo normalmente compensada por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas.

La resistencia a la insulina patológica puede ser secundaria a defectos del receptor de insulina o por trastornos de su acción a nivel post-receptor. Las mutaciones del receptor (se han descrito más de 30 a nivel de sus subunidades α y β) son muy severas, muy poco frecuentes y a veces incompatibles con la edad adulta (*Leprechaunismo*, *S. Rabson-Mendenhall*, *S. Scip-Berardinell*).⁽³⁾

En la gran mayoría de los pacientes que tienen resistencia a la insulina, hay defectos a nivel post-receptor derivados de alteraciones genéticas, que son múltiples (sustrato del receptor de insulina-1 -IRS-1, *proteínquinasas*, *glicógeno sintetasa*, etc), cuya expresión clínica es favorecida por la concurrencia de factores ambientales, entre los que destaca la obesidad tóraco-abdominal. El sedentarismo, tabaquismo, algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides) también facilitan la resistencia a la insulina.

La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. La expansión de los adipocitos viscerales modifica su actividad endocrino-metabólica con aumento de secreción y niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL), del factor de necrosis tumoral (TNF α) y otras citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la adiponectina. Los AGL generan resistencia a la insulina en el músculo al promover la fosforilación del IRS-1 en posición serina (en vez de en tirosina), lo que se traduce en menor traslocación de los transportadores de glucosa -GLUT-4- dependientes de la *fosfatidilinositol-3-kinasa*. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, junto a una mayor producción hepática, por neoglucogenia, son la causa de la

hiperglicemia y de la hiperinsulinemia compensadora.⁽³⁾

Consecuencias fisiopatológicas cardiovasculares

La resistencia a la insulina se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia aterogénica y otros factores relacionados a la disfunción endotelial.

La resistencia a la insulina es el defecto más importante en la patogenia de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus tipo 2. Cuando la célula beta claudica en compensar la resistencia con hiperinsulinemia, se desarrolla la hiperglicemia postprandial y, posteriormente, la hiperglicemia de ayuno. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la diabetes en una condición que se puede considerar como pre-diabetes y que clínicamente ya se puede diagnosticar como síndrome metabólico. *Haffner et al*, demostraron en el estudio de San Antonio que el 82,4% de los individuos que desarrollaron diabetes eran previamente insulino-resistentes.⁽⁴⁾

En el estudio de Bruneck, *Bonora et al* encontraron insulino-resistencia evaluada por HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) en el 60% de los hipertensos y en más del 80% de los individuos con aumento de triglicéridos (TGs) y C-HDL bajo (no hubo asociación con hipercolesterolemia)⁽⁵⁾. Esta dislipidemia, llamada dislipidemia aterogénica, se explica por un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos (por la mayor disponibilidad de AGL e hiperinsulinemia), mayor secreción de lipoproteínas VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoA1. Por una mayor actividad de la enzima intravascular *Cholesteryl*

Ester Transfer Protein (CETP), las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y desde las HDL, transfiriéndoles, a su vez, triglicéridos. Las HDL y las LDL ricas en triglicéridos son sustrato de la *lipasa intravascular hepática* aumentando el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman en partículas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol. Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la *lipasa lipoproteica intravascular*, reduciendo la remoción de IDL y remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas.

En los últimos años, ha habido una extensa investigación sobre los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en la célula endotelial. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido a la mayor oferta de AGL y de glucosa (cuando hay hiperglicemia), directamente o a través de la activación de factores de transcripción (*Protein Kinasa C*, *MAP kinasas*). La mayor actividad del factor nuclear NF κ B (por disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de decenas de genes pro-inflamatorios. Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios, como alteraciones del tono y flujo vascular (menor actividad de la *óxido nítrico sintetasa* -eNOS-, aumento de la endotelina-1), aumento de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), mayor permeabilidad vascular

(aumento de VEGF), menor fibrinólisis (aumento del PAI-1), mayor reclutamiento de monocitos (aumento de MCP-1), aumento de citoquinas (IL-6, TNF α) y proteína C reactiva (PCR). (Figura 2) (6, 7)

Diagnóstico y prevalencia

El diagnóstico clínico del síndrome metabólico se hace por la presencia de sus atributos. La OMS definió un criterio en pacientes diabéticos tipo 2 o intolerantes a la glucosa o resistentes a la insulina con 2 o más de las siguientes características: obesidad según IMC o relación de perímetro de cintura y cadera, dislipidemia según triglicéridos o C-HDL, hipertensión arterial y microalbuminuria. Esta definición que ha sido aplicada en estudios epidemiológicos tiene la limitación de exigir la realización de exámenes de test de tolerancia a la glucosa y determinaciones de insulinemia y microalbuminuria.(8)

El National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) reconoce por primera vez que el síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo de enfermedad coronaria, plantea su diagnóstico y tratamiento como un objetivo secundario después de alcanzar las metas para el C-LDL y señala los criterios de diagnóstico que son muy simples y de fácil aplicación clínica. (Tabla 1) (9)

Ford et al, evaluaron la prevalencia de síndrome metabólico en población de USA usando los datos de la encuesta NHANES de 1994 y el criterio diagnóstico del NCEP-ATP III. En población adulta se encontró una prevalencia del 23,7%, siendo similar en hombres y mujeres. (10) La Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Salud y ejecutada por el Depto. de Salud Pública de la Escuela de Medicina de la P. Universidad Católica de

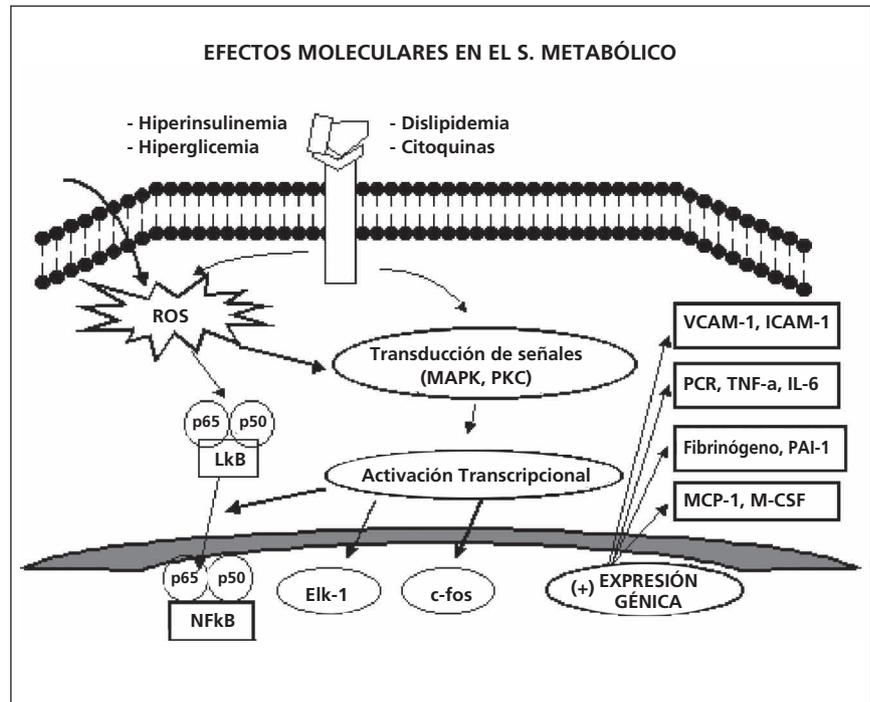


Figura 2: Algunos efectos moleculares pro-inflamatorios, pro-proliferativos y pro-trombóticos del Síndrome Metabólico (colaboración de la Dra. Rocío Foncea)

(ROS= Especies reactivas de oxígeno; I κ B= Inhibidor del factor nuclear kapa B; NF κ B= Factor nuclear kapa B; MAPK= Kinasas de proteínas mitogénicas activadas; PKC= Protein kinaasa C; Elk-1= Factor de transcripción similar a ETS; c-fos= Factor de transcripción pro-crecimiento; VCAM-1= Molécula de adhesión de células vasculares; ICAM-1= Moléculas de adhesión intercelular; PCR= Proteína C reactiva; TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6= Interleuquina 6; PAI-1= Inhibidor del activador del plasminógeno-1; MCP-1= Proteína quimiotáctica de monocitos)

Chile en el año 2003, sobre una población de 3.619 individuos mayores de 17 años y representativa del país, aplicando los mismos criterios diagnósticos del NCEP-ATP III, encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 22,6%, también similar en hombres y mujeres. En rangos de 17 a 24 años la prevalencia fue de 4,6%, llegando a un 36,5% entre 45 y 64 años y 48% en mayores de 64 años. Es decir, 1 de cada 2 o 3 chilenos mayores de 45 años tiene síndrome metabólico. Esta enorme prevalencia es en gran medida explicable por los estilos de vida poco saludables con altas tasas de sedentarismo y de obesidad. (11)

El riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico. Estudios epidemiológicos

Aunque los estudios son escasos, hay dos que muestran resultados importantes.

Isomaa et al, en el estudio de Botnia con una población de 4.483 individuos entre 35 y 70 años, encontraron una prevalencia de síndrome metabólico (según el criterio de la OMS) de 12% entre quienes tenían una tolerancia a la glucosa normal, de 53% en los intolerantes a la glucosa y de 82% en los diabéticos. Seguidos por 6,9 años, quienes presentaban el síndrome presentaron una mayor morbilidad coronaria con un riesgo relativo de 2,96 (p<0,001) y una

mayor mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 1,81 (p 0,002), luego de ajustar los datos por edad, sexo, C-LDL y tabaquismo. Los autores concluyen que el síndrome metabólico aumenta por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y por 3 el riesgo de enfermedad coronaria y que la mortalidad cardiovascular a 6,9 años se elevó de un 2,2% que tuvieron los sujetos sin el síndrome a un 12% cuando el síndrome estaba presente (p<0,001). (12)

El segundo estudio es el Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, publicado por Lakka et al. Se evaluaron 1.209 hombres de 42 a 60 años, que fueron seguidos durante 11 años. El diagnóstico de síndrome metabólico fue hecho en los individuos en etapas tempranas, sin incorporar a los diabéticos ni a quienes tenían enfermedad cardiovascular clínica. Aplicando el criterio de la OMS y ajustando los datos por edad, año del examen, C-LDL, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz, fibrinógeno, recuento de leucocitos, consumo de alcohol y nivel socioeconómico, se encontró una mayor mortalidad

coronaria, cardiovascular y total en los sujetos con Síndrome Metabólico. El riesgo relativo para mortalidad coronaria fue de 3,3, para mortalidad cardiovascular de 2,8 y mortalidad total de 1,8, todos ellos altamente significativos. Para esta misma población, usando el criterio del NCEP-ATP III, el riesgo relativo para mortalidad coronaria fue 4,3 (p<0,001), para cardiovascular 2,3 y para total 1,7, aunque estos dos últimos sin alcanzar significación estadística. (13)

Ambos estudios son categóricos en señalar al síndrome metabólico como un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente de otros factores. Por estos motivos, Grundy et al en un *update* del ATP III recientemente publicado, incluye entre los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (mayor al 20% a 10 años) a quienes tienen una enfermedad cardiovascular establecida y presentan síndrome metabólico con la dislipidemia aterogénica, planteando como una opción de tratamiento bajar el C-LDL a menos de 70 mg/dl y tratar la hipertrigliceridemia y el C-HDL bajo. (14)

Tratamiento (Tabla 2)

El tratamiento del síndrome metabólico debe orientarse a mejorar la resistencia a la insulina y al control integral de las patologías asociadas que se relacionan a un mayor riesgo cardiovascular.

Tratamiento de la resistencia a la Insulina. Esto está muy relacionado con la prevención y tratamiento de la obesidad, promoviendo estilos de vida saludables que se traducen en una alimentación apropiada y estímulo a la actividad física. Al respecto hay dos estudios (Finnish Diabetes Prevention Trial y el Diabetes Prevention Program 2 –DPP 2-) que demostraron que una intervención de dieta y ejercicios en individuos intolerantes a la glucosa reducen la progresión a la diabetes en un 60%. (15, 16) El tratamiento de la obesidad con medidas no farmacológicas y farmacológicas, incluyendo la cirugía bariátrica en obesos severos, mejora la sensibilidad a la insulina y el control de las co-morbilidades que la acompañan.

La indicación de drogas insulino-sensibilizadoras es una posibilidad cierta en algunas circunstancias. La metformina ha demostrado ser efectiva en reducir la progresión a diabetes en intolerantes a la glucosa (31% en el DPP 2) y ha sido usada con buenos resultados en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico con hiperinsulinemia. Un grupo nuevo de drogas insulino-sensibilizadoras que se introdujo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 son las tiazolidinedionas (glitazonas). Son ligandos del PPAR γ (receptor activado de proliferación de peroxisomas) y regulan la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa, de lípidos, de lipoproteínas y de otros involucrados con la inflamación y la función endotelial. Así por ejemplo, además de aumentar la utilización de la glucosa y reducir la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, disminuyen las LDL pequeñas y densas, aumentan el C-HDL,

SÍNDROME METABÓLICO. DIAGNÓSTICO SEGÚN EL NCEP – ATP III		
3 o más de los siguientes factores:		
• Obesidad abdominal		
CC(cm) Hombres		> 102
Mujeres		> 88
• Triglicéridos (mg/dl)		≥ 150
• C-HDL (Mg/dl)		
< 40		< 40
Mujeres		< 50
• P.Arterial (mm Hg)		≥ 130 / ≥ 85
• Glicemia (mg/dl)		≥ 110

Tabla 1. Diagnóstico del Síndrome Metabólico según el National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (JAMA 2001; 285:2486-97)



TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO
Tratamiento de la Resistencia a la Insulina
<p>Obesidad: cambios de estilo de vida Dieta, ejercicio, tabaco (-) Sibutramina, orlistat Cirugía bariática</p> <p>Drogas insulino - sensibilizadoras: Metamorfina glitazonas</p>
Tratamiento de patologías asociadas
<p>Dislipidemias: estatinas, fibratos, ácido nicotínico</p> <p>Hipertensión: IECAs, ARAs, doxazosina, bloq. calcio</p> <p>Diabetes: sulfonilureas, meglitinidas, insulinas</p> <p>Pro-trombosis: aspirina</p>

Tabla 2. Tratamiento del Síndrome Metabólico

reducen el PAI-1, la PCR, la presión arterial, la microalbuminuria y aumentan la reactividad vascular. Son drogas con efectos múltiples, pero su impacto real en la prevención de la diabetes y enfermedad cardiovascular aún no ha sido demostrado. (17)

Tratamiento de las patologías asociadas.

Con mucha frecuencia el manejo parcial de la obesidad y aun usando drogas insulino-sensibilizadoras, las patologías asociadas no se controlan suficientemente. Para tener un real impacto en disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes con síndrome metabólico, debemos realizar un tratamiento integral, la mayoría de las veces con apoyo farmacológico. Esto contempla un exigente control de la hiperglicemia en los diabéticos y de la presión arterial en los hipertensos.

El tratamiento de la dislipidemia en pacientes con daño vascular demostrado

debe tener como primer objetivo la meta de C-LDL. De necesitar fármacos, los de elección son las estatinas solas o asociadas a ezetimibe. Si existe un colesterol no HDL alto con hipertrigliceridemia y C-HDL bajo, las medidas no farmacológicas con dieta baja en hidratos de carbono refinados y alcohol, la reducción del sobrepeso y la promoción del ejercicio pueden ser suficientes. Sin embargo, si no se logran los objetivos de triglicéridos <150 mg/dl y C-HDL >40 mg/dl, se debe plantear una terapia combinada de una estatina con niacina de liberación modificada (Niaspan®) o con un fibrato a excepción del gemfibrozilo. Estas asociaciones logran una mayor efectividad en reducir el C-LDL y muy especialmente en disminuir los triglicéridos y elevar el C-HDL, pero requieren de una mayor vigilancia por el mayor riesgo, aunque es bajo, de miopatías y de daño hepático. (18, 19)

Conclusiones

El síndrome metabólico es una condición de muy alta y creciente prevalencia, que se asocia a la obesidad y a estilos de vida poco saludables. Constituye un factor que aumenta en 2 a 4 veces el riesgo cardiovascular. Su diagnóstico clínico es simple y su tratamiento no farmacológico debiera indicarse en todos los pacientes. Las patologías constitutivas del síndrome deben tratarse integralmente. Sin embargo, aún falta información sobre el impacto en el riesgo cardiovascular, del uso de fármacos que reducen la resistencia a la insulina (glitazonas) y del efecto de las terapias combinadas para las dislipidemias aterogénicas propias del Síndrome.

Referencias

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 3:1595-607.
2. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 1283-9.
3. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 248-57.
4. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000; 101: 975-80.
5. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998; 47: 1643-9.
6. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic Syndrome. A comprehensive

perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.

7. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res.* 2004; 12: 180-6.

8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999 (Tech. Rep. Ser., no. WHO/NCD/NCS/99.2)

9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 28: 356-9.

11. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud. www.minsal.gov.cl

12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-9.

13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288: 2709-16.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.

Circulation. 2004; 110: 227-39.

15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343-50.

16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.

17. Roberts AW, Thomas A, Rees A et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 567-73.

18. Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL et al. Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 476-9, A7.

19. Vega GL, Ma PT, Cater NB et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 956-60.