

Síndrome metabólico y prediabetes

Metabolic syndrome and prediabetes

Raúl Orlando Calderín Bouza,^I Gilda Monteagudo Peña,^{II} Marelys Yanes Quesada,^{III} Julieta García Sáez,^{IV} Sigrid Marichal Madrazo,^V Eduardo Cabrera Rode,^{VI} Neraldo Orlandi González,^{VII} Miguel Ángel Yanes Quesada,^{VIII} Mercedes Adalys Rodríguez,^{IX} Mirtha Prieto Valdés,^X Bertha Carrasco Martínez,^{XI} Arturo Hernández Yero^{XII}

^IEspecialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Salud Reproductiva. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral (MGI) y Endocrinología. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en MGI y Endocrinología. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en MGI y Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VI}Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VII}Especialista de I Grado en MGI y en Endocrinología. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VIII}Especialista de I Grado en MGI y Medicina Interna. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IX}Especialista en MGI y en Laboratorio Clínico del Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^XEspecialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Atención Integral al Niño. Hospital "Pedro Borrás Astorga". La Habana, Cuba.

^{XI}Especialista de II Grado en Endocrinología. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

^{XII}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Es conveniente dejar aclarado que el síndrome metabólico (SM) o el síndrome de resistencia a la insulina (SIR) no se debe considerar como sinónimo de prediabetes, aunque el término prediabetes se pudiera referir a todos los procesos patogénicos previos que suceden en el individuo que va a evolucionar hacia una DM 2

establecida. A partir de 2003 la *American Diabetes Association* (ADA), basado en los resultados del *Diabetes Prevention Program* (DPP), propone el empleo del término prediabetes, que es asumido posteriormente por varios grupos de acuerdo con criterios empleados y definidos por ellos (*American Association of Clinical Endocrinologists* [AACE], ADA, OMS). La prediabetes se considera en la actualidad como un trastorno del metabolismo de los carbohidratos en que los niveles de glucemia no alcanzan los valores de una diabetes, pero se sitúan por encima de los considerados en una población normal.^{1,2} La ADA, la AACE y la OMS han establecido la prediabetes como entidad nosológica al existir suficientes pruebas epidemiológicas de que su definición representa una etapa temprana de la diabetes, por su elevada frecuencia, potencial prevención y por la identificación de un grupo de factores de riesgo bien definidos y la posibilidad de reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas, mediante intervenciones sobre todos esos factores.

El estudio de la resistencia a la insulina (RI) como parte del SM se hace necesario por su asociación y estrecha relación con la patogenia de la DM. La RI se hace manifiesta en los tejidos principales que guardan relación con el metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos: el hígado, el tejido adiposo y los músculos. Aunque no se conoce bien cómo se desarrolla la resistencia a la insulina, está planteado que puede estar determinada por genes de resistencia insulínica en interacción con procesos externos, en los que malos hábitos alimentarios y la disminución de la actividad física, son los detonantes en la aparición de los trastornos metabólicos.^{3,4}

Concepto de SM

Aunque existen varias clasificaciones y debates sobre el denominado SM (o para algunos SIR), la descripción más conocida del síndrome la presentamos en la tabla, en la que se le da especial atención a la circunferencia de la cintura como expresión de obesidad abdominal y visceral, los niveles de HDL-Colesterol y triglicéridos, la presencia o no de trastornos del metabolismo de los carbohidratos y la presencia de hipertensión arterial.⁵ Está planteado que la circunferencia abdominal traduce con bastante precisión la presencia de grasa visceral o intrabdominal, que es considerada una fuente determinante de moléculas activas (adipocitoquinas), con importante componente proinflamatorio y de estimulación a factores de procoagulación.^{4,6} En los últimos años se le ha venido prestando gran atención en las investigaciones al papel patogénico del tejido adiposo como órgano endocrino en todos los procesos relacionados con la aterogénesis y enfermedades cardiovasculares.

Aunque el SM es muy heterogéneo y manifiesta un gran polimorfismo, la mayor parte de los estudios van dirigidos a establecer las relaciones o riesgos con la enfermedad cardiovascular, y en gran medida, guarda relación con el interés despertado por la denominada prediabetes y su asociación al síndrome ([tabla](#)).

Tabla. Descripción original de principales componentes del SM⁵

Obesidad abdominal (circunferencia cintura)	
Hombres	>102 cm
Mujeres	> 88 cm
HDL-colesterol	
Hombres	< 1,13 mmol/L (40 mg/dl)
Mujeres	< 1,29 mmol/L (50 mg/dl)
Triglicéridos	≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl)
Tensión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa en ayunas	6,1 mol/L (110 mg/dl)

Fuente: JAMA. 2001;285:2486-97.

SIR y su relación con el SM

La RI es un componente clave junto a la obesidad, hipertensión, hiperlipoproteinemia e hiperglucemia en el SM o de RI. Se plantea que la presencia de esta viene determinada genéticamente, y después la aparición o interacción con factores externos como estilos de vida sedentarios y alimentación de elevado contenido calórico, conducen al desequilibrio metabólico y a la hiperglucemia, ya que se afecta la capacidad secretora de las células beta condicionada por la influencia de otros genes. Inicialmente estaría la RI, que puede evolucionar durante años con un proceso compensatorio de incremento de la liberación de la hormona, con niveles normales de glucemia hasta llegar a la intolerancia a la glucosa y posteriormente a la diabetes clínica. Se considera que la glucemia de ayunas expresa la sensibilidad a la insulina, y la glucemia poscarga de glucosa la capacidad funcional pancreática, por lo tanto la presencia de una glucemia alterada en ayunas nos puede sugerir un incremento de la RI, sin olvidar que se pueden ver pacientes con SM sin RI.^{7,8}

Lograr un diagnóstico inicial temprano de pacientes con componentes del SM y con prediabetes es importante, ya que se pudiera intervenir con cambios en el estilo de vida y con fármacos, antes de que el paciente haya evolucionado hacia una DM clínica y revertir la aparición de las complicaciones cardiovasculares.

Por la propia heterogeneidad del síndrome su tratamiento debe ir dirigido a las distintas dianas metabólicas alteradas, y se van a requerir fármacos para cada uno de los componentes que estén presentes; no obstante, los cambios con el estilo de vida con dietas adecuadas dirigidas a un descenso de peso gradual e incremento de la actividad física, debe ser considerada la base principal de la terapia en estos pacientes. Los principales beneficios se obtienen con la pérdida de peso.

Objetivos en el tratamiento a estos pacientes

1. Prevención en el área de salud con identificación de los grupos de riesgo.
2. Orientaciones nutricionales y cambios en el estilo de vida.
3. Retardar el inicio de la DM 2 y las manifestaciones cardiovasculares.
4. Evitar y retardar la evolución de complicaciones (microvasculares y macrovasculares).
5. Preservar la función de la célula beta, para mejorar la sensibilidad a la insulina

(cambios en el estilo de vida y con medicamentos como IECAs, ARA II, metformina, según indicación del facultativo).

6. Tratamiento integral e individualizado del paciente.

Intervenciones a nivel de la comunidad en cuanto a dieta (comida sana) e incremento del ejercicio en la escuela y otras comunidades, que promuevan estilos de vida saludables, son recomendados y deben ser instrumentados y ejecutados mediante programas de salud dirigidos por equipos multidisciplinarios en las áreas de atención primaria.

Recomendaciones nutricionales

Las dietas altas en carbohidratos complejos y bajas en grasa inducen descenso significativo de peso, y son los modelos recomendados para el tratamiento de la obesidad y del SM.⁹ Las recomendaciones nutricionales deben ir dirigidas a conseguir una pérdida mínima de 5-10 % del peso corporal, lo que induce efectos clínicos beneficiosos y refuerza el cumplimiento de la dieta. La ingestión de grasa saturada debe ser menor del 7 %, con incremento de los ácidos grasos monoinsaturados al 20 % de la ingesta energética y menos del 2 % en ácidos grasos trans. Debe eliminarse o desaconsejar la ingestión de bebidas o jugos azucarados, y recomendar alimentos con bajo índice glucémico. No existen suficientes evidencias para recomendar dietas altas en proteínas y bajas en carbohidratos. La ingesta de sal debe ser menor de 6 g/d, y debe restringirse o limitarse el alcohol por inducir elevación en los niveles de triglicéridos.^{9,10}

Recomendaciones en cuanto a la actividad física

Se debe orientar al paciente en cuanto a la importancia de la actividad física sistemática. Hay que tratar de que el paciente se incorpore a un plan de ejercicios aeróbicos, de al menos 4 ó 5 días a la semana. En personas sedentarias y con edades por encima de los 40 años, el ejercicio aeróbico de caminar a paso rápido durante 30 a 45 min al día puede ser de gran utilidad, empezando la carga en forma gradual. Los cambios en el estilo de vida proporcionan mayor reducción de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y tienen un favorable perfil de seguridad. No tienen efectos indeseables serios, en cambio sí tienen otros efectos beneficiosos en la salud, pues aumentan la sensibilidad a la insulina, y disminuyen la hipertensión arterial y el índice de masa corporal hasta poder llegar al estado de normopeso. El ejercicio aeróbico continuado aumenta la HDL-colesterol y mejora el perfil lipídico del paciente.

Recomendaciones en relación con el empleo de fármacos

El SM conlleva un enfoque múltiple que tenga en cuenta las características individuales de cada paciente, y de hecho, esto hace difícil evaluar los resultados de las diferentes terapéuticas. Debido al polimorfismo clínico se ha empleado un gran grupo de medicamentos, entre los que resaltan: metformina, glitazonas, insulina, acarbosa, estatinas, fibratos, niacina, bloqueadores de canales de calcio, IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, diuréticos tiazídicos y aspirina, entre otros. En cuanto a medicamentos para inducir pérdida del apetito y apoyar la dieta, se han aprobado fármacos como la sibutramina (nombres comerciales reductil y meridia), un inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina, que tiene un efecto central sobre el apetito, pero que tiende a elevar la tensión arterial sistólica, así como el orlistat (xenical), un inhibidor de la lipasa pancreática que bloquea la absorción de triglicéridos de la dieta, pero en realidad no los consideramos entre las

recomendaciones por sus potenciales efectos adversos en personas con varias alteraciones metabólicas.

Recientemente se han incorporados nuevos medicamentos como los del grupo de las gliptinas y los análogos del GLP-1, los cuales pudieran en perspectiva ser de utilidad en los pacientes con SM y prediabetes, pero se necesitan investigaciones que aporten las evidencias para su empleo en estos pacientes.

¿Qué hacer con los pacientes con SM y sin prediabetes?

Deben tratarse con cambios en el estilo de vida, y si a los 3-4 meses no hay mejoría de sus parámetros clínicos y bioquímicos, se debe añadir metformina en dosis de 500-850 mg 2 veces al día, e iniciarla por dosis bajas para evitar o atenuar efectos adversos gastrointestinales.

En presencia de SM y prediabetes e hipertensión arterial

Cambios en el estilo de vida, eliminar hábito de fumar e ingesta de alcohol, reducción de la sal < de 6 g/d, y como hipotensores de primera línea indicar los IECAs o los ARA-II, utilizando como valor mayor de TA $\leq 130/85$.

En presencia de SM y prediabetes, más dislipoproteinemia (niveles elevados de triglicéridos, y/o colesterol y/o disminución de HDL-colesterol)

Se recomiendan cambios en el estilo de vida, y después de 3 a 6 meses con cambios en el estilo de vida, eliminar hábito de fumar e ingesta de alcohol, se recomienda añadir tratamiento farmacológico.

Cuando los triglicéridos estén por encima de 2,2 mmol/L, con HDL-colesterol < 0,8 mmol/L, pero con LDL-colesterol < 3,4 mmol/L, se recomienda, además de los cambios en estilo de vida, de eliminar hábito de fumar e ingesta de alcohol, utilizar tratamiento farmacológico con análogos del ácido fibríco.

Análogos del ácido fibríco:

1. Gemfibrozil (Iopid) 600-1 200 mg/dL
2. Fenofibrato (secalip) 200-400 mg/dL
3. Bezafibrato (becalit) 400 mg/dL
4. Ciprofibrato (hiperlipen) 100-200 mg/dL

Metas a alcanzar: triglicéridos $\leq 1,7$ mmol/L. Aumentar HDL-colesterol por encima de 1,1 mmol/L. Estatinas, si LDL-colesterol es mayor a 3,4 mmol/L.

Estado protrombótico en la prediabetes y SM

La *American Heart Association* recomienda la aspirina en aquellos pacientes con riesgo coronario > 10 % en 10 años. Muchos pacientes con SM y prediabetes presentan varios factores de riesgo cardiovascular, y pueden tener ese nivel de riesgo, e incluso superior, por lo que el tratamiento con aspirina estaría indicado con un buen control de la TA, en dosis de 75-125 mg/día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lebovitz HE, Austin MM, Blonde L, Davidson JA, Del Prato S, Gavin JR 3rd, et al. ACE/AACE consensus conference on the implementation of outpatient management of diabetes mellitus: consensus conference recommendations. *Endocr Pract.* 2006;12(Suppl 1):6-12.
2. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Berman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia- When do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologist. *Endocr Pract.* 2008;14(7):933-46.
3. Reaven GM. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:286-8.
4. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews.* 2003;24(3):278-301.
5. 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). Adult Treatment Panel III. *JAMA.* 2001;2486-97.
6. Nieves D, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 2003;52:172-9.
7. Zarate A, Saucedo R. Un análisis de la ubicación clínica del síndrome metabólico. *Gaceta Méd Mex.* 2006;142(1):83-6.
8. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome: Prevalence in Worldwide Populations. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004;33(2):351-76.
9. Nestel P. Nutritional aspects in the causation and management of the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004;33:483-92.
10. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome the optimal diet. *Br J Nutr.* 2000;83(Suppl 1):S143-S8.