

Síndrome metabólico

Metabolic syndrome

My. Ángel Arpa Gámez¹; My. Odalys González Sotolongo¹¹

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

¹¹ Especialista de II Grado en Endocrinología. Instructora. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

Han transcurrido 20 años desde la ya clásica intervención de Gerard Reaven en la conferencia en honor a Banting organizada anualmente por la Asociación Americana de Diabetes, en su versión de 1988 en Nueva Orleans y posteriormente publicada por la revista diabetes en su número 37 con el título de "Role of insulin resistance in human disease".¹

Realmente no se puede señalar esa fecha como el punto de partida de este escabroso tema, ya que desde mucho antes se venía publicando acerca de la asociación de una serie de características o alteraciones clínicas o de laboratorio que parecían implicar un incremento del riesgo a padecer eventos cardiovasculares. Es habitual que cuando un autor inicie su artículo con una revisión histórica del tema, se remonte a los años 20 con la publicación de Eskyl Kylin acerca de la asociación de obesidad, hipertensión y gota.² Sin embargo, todos parecen estar de acuerdo en que le corresponde a Reaven el mérito de haber señalado a la resistencia a la insulina como la clave patogénica de la serie de acontecimientos metabólicos y no metabólicos que se combinan en un mismo individuo y que actualmente muchos llaman, por recomendación de la OMS,³ síndrome metabólico, término este que hasta el propio Reaven ha rechazado.⁴

Estos 20 años han permitido que el síndrome metabólico haya pasado por las diversas etapas que la conocida "ley del péndulo" le reserva a prácticamente todos los conocimientos que se pretenden introducir en el campo de la medicina. Es innegable la explosión de publicaciones que sobre el tema vienen apareciendo desde la década de los 90 hasta la fecha. Al inicio mostrando una adherencia casi total a estos conceptos pero progresivamente se va notando el viraje en la

trayectoria del péndulo y comienzan a aparecer los escépticos y los detractores. Se inicia entonces una controversia al parecer irreconciliable en múltiples publicaciones de alto impacto que se va polarizando hacia 2 puntos de vistas diferentes⁵ que se podemos resumir de la siguiente forma.

Por un lado, los seguidores del concepto de síndrome metabólico, liderados por Scott Grundy⁶ que centran su atención en la obesidad y especialmente la acumulación de grasa perivisceral como alteración primaria, aunque aceptan el hecho de que existe más de un factor causal y consideran que el valor de reconocer esta entidad está en que constituye un predictor de riesgo de diabetes mellitus y a largo plazo de la cardiopatía isquémica.⁶⁻⁹

Por el otro, los que sostienen, con Reaven a la cabeza, el concepto de síndrome de resistencia a la insulina.¹⁰⁻¹² Este punto de vista reconoce que la insulinoresistencia, genéticamente condicionada sería el centro patogénico de la constelación de alteraciones clínicas o humorales que constituyen el síndrome y que no reduce solamente su valor a la predicción de la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica, sino que extiende el espectro clínico a otros trastornos como la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome de ovarios poliquísticos y algunos tipos de neoplasias.

Se han publicado diferentes documentos de consenso de ambas posiciones, respaldadas por organismos nacionales e internacionales.¹³⁻¹⁵ Los detractores del concepto de síndrome metabólico quizás hayan sido los más agresivos.^{4,16}

Los autores de estas líneas consideran que las divergencias que separan ambos polos son más bien de forma y las diferencias en muchos casos son artificiales e incluso artificiosas. Pasemos a revisar algunos de los argumentos que más frecuentemente se esgrimen en contra de estos conceptos.

El síndrome metabólico no aporta ningún elemento útil a la estratificación de riesgo que no se logre con la escala de riesgo de Framingham

Este argumento se reitera en múltiples publicaciones que intentan demostrar la inutilidad de diagnosticar el síndrome metabólico. No se niega esta aseveración aunque puede decirse que no hay contradicción, ya que mientras la escala de Framingham discrimina el riesgo de eventos cardiovasculares a corto plazo (hasta 10 años), definir la presencia de síndrome metabólico aporta una valoración de riesgo a largo plazo (de 10 a 30 años).⁶

De todas formas, la mejor manera de contrarrestar este planteamiento es sencillamente declarando que el síndrome metabólico no es un constructo hipotético modelado para predecir riesgo (aunque de hecho lo haga), de la misma manera que la poliposis familiar no se "inventó" para predecir el cáncer de colon. El síndrome metabólico es una realidad clínica que debe ser diagnosticada y tratada por sí misma ya que implica una alteración, per se, del equilibrio metabólico y motivo de enfermedad.

Se cuestiona por qué se han escogido algunos criterios diagnósticos y no otros y que además se emplean de forma categórica cuando en realidad estas son variables continuas

Los diferentes sistemas de criterios diagnósticos existentes en la actualidad utilizan más o menos los mismos parámetros,^{3,17-21} aunque con diferencias en ocasiones sustanciales y en otras cambios sutiles en los puntos de corte.

No hay dudas de que no son esas las únicas alteraciones clínicas o humorales que forman parte del cuadro clínico de esta afección. Sin embargo, se han escogido las que aparentemente tienen la mayor relevancia clínica y fisiopatológica aunque, indudablemente pudieran sumarse otras también de semejante trascendencia. El hecho de no incluirse variables, por ejemplo, que midan el estado proinflamatorio^{22,23} o protrombótico^{24,25} que acompaña al síndrome, no niega que estos elementos estén presente. Que no se requiera la presencia de derrame pleural o nódulos pulmonares para el diagnóstico de artritis reumatoidea según los criterios de la American Rheumatic Association, no niega que estas alteraciones existan en algunos de estos pacientes.

Por otra parte, la inclusión de muchas de estas valoraciones encarecerían y harían poco viable en muchos contextos clínicos, sobre todo de la atención primaria (hacia donde debe volcarse el mayor esfuerzo diagnóstico de estos problemas de salud) el manejo de la entidad. Entre diversas razones, el sistema de criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) ha triunfado en el mundo médico precisamente por su sencillez y la necesidad de escasos recursos para su empleo. Los autores de estas líneas lo han utilizado en sus investigaciones.²⁶⁻²⁹

En cuanto a dicotomizar variables que son continuas y tener que escoger puntos de corte al parecer arbitrarios, indudablemente constituye una debilidad que no ha sido exclusiva del síndrome metabólico. Son incontables los ejemplos de enfermedades para cuyo diagnóstico se han escogido criterios estrictos en cuanto a valores de exámenes complementarios. Un caso muy cercano al síndrome metabólico lo constituye la diabetes mellitus, la cual se define por puntos de corte muy rígidos y que frecuentemente van variando en la medida que aparecen nuevas evidencias.

Lo mismo ha sucedido con el síndrome metabólico. En el 2005 se revisó el criterio de la glicemia,¹⁵ siguiendo los nuevos conceptos de glicemia basal alterada que asumió la American Diabetes Association en el 2003. La International Diabetes Federation ha recomendado variar los puntos de corte de la circunferencia abdominal en dependencia al grupo racial o étnico a que pertenezca el paciente.²¹ Es decir, los sistemas de criterios diagnósticos del síndrome metabólico no son un conocimiento acabado, sino que son factibles de perfeccionarse en la medida que los estudios epidemiológicos y básico aporten nuevas evidencias. Es innegable que un modelo diagnóstico que maneje las variables diagnósticas como cuantitativas continuas aportaría mayor precisión, pero harían excesivamente compleja su utilización en la consulta externa.

No se debe incluir en el diagnóstico de síndrome metabólico a los individuos portadores de diabetes mellitus

El síndrome metabólico, independientemente de la posición que se asuma en cuanto a sus mecanismos íntimos, implica, en algún momento de su evolución, una resistencia a la acción de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos, que mientras pueda ser contrarrestada por una hiperinsulinemia compensadora, no tendrá relevancia clínica. Un porcentaje de estos sujetos, con el paso del tiempo y propiciado por factores ambientales o genéticamente determinados, irán presentando un deterioro progresivo de su control glucémico, desde una intolerancia a la glucosa a una glicemia basal alterada a una diabetes mellitus franca.

El hecho de que se haya llegado al extremo de estos acontecimientos metabólicos, no implica que haya desaparecido el conglomerado de alteraciones

patogénicamente relacionadas y que constituyen lo que se ha dado en llamar síndrome metabólico, de la misma manera que por sufrir una necrosis miocárdica (el extremo de la insuficiencia coronaria) un paciente no deja de ser considerado como portador de una cardiopatía isquémica.

Esta posición ha sido sustentada por aquellos que quieren ver en el síndrome metabólico exclusivamente un estratificador de riesgo cardiovascular. Al debutar la diabetes estos enfermos asumen el equivalente a la cardiopatía isquémica. Ya se ha expresado el punto de vista de los autores con respecto a esta posición.

¿Es la insulinoresistencia o la obesidad central la alteración patogénica protagónica del síndrome?

La solución a esta controversia inclinará la balanza hacia una de las dos posiciones aparentemente antagónicas que en la actualidad se esgrimen entre los estudiosos del tema.

Sin embargo, para los autores de este artículo, siguiendo los puntos de vista de algunos estudiosos del asunto, no existe tal contradicción ni necesariamente estas posiciones deben ser antagónicas. Habría una relación dialéctica entre la insulinoresistencia y la obesidad central, de manera tal que en dependencia del grado en que cada una de estas ocurra, se expresará o no el síndrome metabólico y su constelación de alteraciones.^{30,31} Por ejemplo, un grado máximo de resistencia a la insulina innata en un individuo lo llevaría a padecer el síndrome independientemente del grado de acumulación de grasa visceral; incluso se ha acuñado el término de individuo metabólicamente obeso con peso normal.^{32,33} En el otro extremo, la obesidad visceral masiva cuando se presenta en un individuo no innatamente insulinoresistente, lo llevará al síndrome metabólico al propiciar por sí misma la resistencia a la insulina. En el medio de estas posiciones extremas están los individuos con cierto grado de insulinoresistencia genéticamente determinada que ante la acumulación excesiva de grasa central expresarán en mayor o menor medida el conjunto de alteraciones que constituyen el síndrome.

Sin embargo, también se debe estar preparado para asumir otras hipótesis que señalan otros mecanismos distintos a los señalados. Se ha hablado del síndrome de resistencia a la leptina, donde tanto la obesidad como la insulinoresistencia serían meras consecuencias de esta alteración primaria y más recientemente se viene invocando la hiperactividad de los sistemas endocannabinoides.^{34,35}

Es dudosa la utilidad de definir la presencia del síndrome metabólico si en definitiva deben tratarse sus componentes por separado

A la luz de los limitados conocimientos que aún se tiene sobre este problema, se hace necesario, efectivamente, asumir el tratamiento de cada uno de los componentes del síndrome metabólico (la hiperglicemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial, el sobrepeso). Esto no es más que un reflejo de todo lo que falta por conocerse acerca de la patogenia y fisiopatología del síndrome.

Sin embargo, algunos resultados de investigaciones vienen superando esto. Todos reconocen que la incorporación de hábitos y estilos de vida saludables constituyen uno de los pilares del tratamiento de estos enfermos, específicamente lo concerniente a la dieta y la actividad física, aunque la pobre adherencia prolongada a estos cambios limita mucho su efectividad.

La insulinoresistencia ha sido el punto de mira de múltiples ensayos clínicos. El metformín se ha utilizado con éxito en el control del síndrome^{36,37} no solamente por

su efecto sobre el metabolismo glucídico, sino también por su efecto sobre el control del peso, la dislipidemia y la hipertensión. Las tiazolidinedionas, por su efecto insulinosensibilizante también han sido del interés de los investigadores.³⁸ Mas recientemente, los inhibidores de receptores de endocannabinoides son las drogas más prometedoras en la búsqueda de una solución "única" al síndrome metabólico, esta vez en una dirección diferente a la insulinoresistencia.^{34,35}

Indudablemente, la mejor contribución a la aceptación del síndrome sería el hallazgo de un tratamiento que corrija las alteraciones supuestamente relacionadas. Esto está aún por cumplirse.

Es decir, aún queda mucho por decirse en cuanto a las interioridades patogénicas y fisiopatológicas que subyacen en esto que algunos llaman síndrome de resistencia a la insulina y otros, síndrome metabólico.

Finalmente, a la luz de la información disponible, se hará una valoración del estado actual y las perspectivas futuras alrededor de este tema, para lo cual se empleará la conocida matriz DAFO.

Debilidades

La diversidad de criterios diagnósticos que impiden confrontar resultados de investigaciones y contrastar hipótesis de forma coherente, constituye uno de los problemas a resolver si se quiere avanzar en la consolidación de esta entidad. Igualmente las posiciones artificialmente contradictorias que se han señalado crean barreras difíciles de romper en busca de la verdad.

Quedan puntos oscuros, como la relación entre insulinoresistencia/hiperinsulinemia y la hipertensión arterial, cuándo definir clínicamente a un individuo como insulinoresistente, cuál es la valoración más precisa del exceso de adiposidad, cuál es la terapéutica más efectiva, etcétera.

Amenazas

La principal amenaza la constituye el que prevalezcan las posiciones que restan importancia al síndrome, ya que llevaría al abandono por los grandes centros de investigación, con recursos suficientes para asumir la solución de los problemas aún no resueltos alrededor de este tema.

Fortaleza

El síndrome metabólico constituye una realidad clínica objetiva, es decir, existe independientemente de que se quiera aceptar o no. El hecho de que sus mecanismos de producción no están totalmente caracterizados ni se haya logrado unidad y precisión en su diagnóstico o una terapéutica eficaz, no pueden negar la presencia de un conjunto de alteraciones que se agrupan en un mismo individuo más allá que lo que explicaría el simple azar. Esta representa su principal fortaleza.

Oportunidad

Las oportunidades en este tema son infinitas. En primer lugar, el síndrome está ubicado en el área de las enfermedades que constituyen grandes problemas de salud mundial. La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular constituyen aún la primera y tercera causas de muerte en Cuba y en muchos países del mundo. La diabetes mellitus se reconoce como una pandemia. La

esteatohepatitis no alcohólica comienza a aceptarse como la primera causa de cirrosis hepática no alcohólica o vírica. Por tanto, esto garantiza los recursos necesarios y el interés de la comunidad médica mundial.

Como conclusión de este artículo, los autores consideran que los 20 años transcurridos desde la comunicación de Reaven han conseguido, independientemente de las contradicciones y confrontaciones, que el síndrome metabólico se mantenga en constante movimiento, pero no exactamente como el clásico péndulo que citamos al inicio, sino en la espiral ascendente en que, según la dialéctica, se mueve el conocimiento humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human-disease. *Diabetes*. 1988;37: 1595-607.
2. Nilson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidsk*. 2001;5: 15-28.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998; 15: 539-53.
4. Reaven GM. The metabolic síndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006;83: 1237-47.
5. Blaha M, Elasy TA. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clin Diabetes*. 2006;24: 125-31.
6. Grundy SM. Point: the metabolic syndrome still lives. *Clin Chem*. 2005;51: 1352-4.
7. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33: 267-82.
8. Grundy SM. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Biol*. 2005;25: 2243-4.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SB, Donate KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart Lung and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005; 112: 2752-85.
10. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33: 283-303.
11. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metab Clin Exp*. 2004;53: 495-9.
12. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well the emperor's clothes fit? *Diabetes Care*. 2004;27: 1011-2.

13. Kahn R, Bose J, Ferranini E, Stent 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;28:2289-304.
14. Eckel RH, Kalin R, Robertson RM, Rizzi RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1697-9.
15. Grundy SM, Donato KA, Gordon DJ, Smith SC. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
16. Revan GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51:931-8.
17. Balkau B, Charles MA. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report of the WHO consultation. *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
18. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults Human (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
19. American Association of Clinical Endocrinologists. Code for Dysmetabolic Syndrome X. Available from: <http://www.aace.com>
20. Enthon D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.
21. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
22. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord*. 2004;2:82-104.
23. Fernández-Real JM, Ricar W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.
24. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogenactivator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*. 1991;34:457-62.
25. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Lipinska I, Tofler G, Reaven GM. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2818-21.
26. Arpa A, González O. Valoración de la insulinoresistencia en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Cubana Med Milit*. 2005;34(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-5572005000100003&lng=es&nrm=iso&tling=es

27. Arpa A, González O. El síndrome metabólico como factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular. *Rev Cubana Med Milit* 2005; 34(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v34n4/mil07405.pdf>
28. Arpa A, González O. Sistema de pesquiasje clínico del síndrome metabólico. *Rev Cubana Med Milit* 2006; 35(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v35n3/mil06306.pdf>
29. Arpa A, González O. El síndrome metabólico como factor de riesgo para la disfunción endotelial: *Rev Cubana Med. Milit.* 2007; 36(3). Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100002&lng=es&nrm=iso&tIng=es
30. Park VW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 427-36.
31. 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.
32. Ruderman N, Chishomb D, Pi-Sunyer X, Schmeider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes.* 1998; 47: 699-713.
33. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young woman. *Diabetes.* 1999; 48: 2210-4.
34. Pagotto U, Marsicano G, Cola D. The emerging role fo the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev.* 2006; 27(1): 73-100.
35. Plutzky J, Woods SC, eds. Overactivity of the endocannabinoid system and physiologic effects. In: Bridgewater NT. *Endocannabinoid System and the Regulation of Energy Metabolism.* Sanofi Aventi Group. p. 19-22. Available from: <http://endocrine.niddk.nih.gov>
36. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A. Metformin improves endotelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005; 258(3): 250-6.
37. Nieuwdorp M, Stoes J, Kastelein J. Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Diabetes Obesity Metabolism.* 2007; 9(6): 869-78.
38. Bailey CJ. Treating insulin resistance in typw 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obesity and Metabolism.* 2005; 7(6): 675-91.