

¿Existe el síndrome metabólico?

Agonista

JORGE LERMAN

Un síndrome es una asociación de manifestaciones clínicas que se agrupan más frecuentemente de lo que sería esperable de acuerdo con el azar y que, cuando se les encuentra una causa común, constituyen una enfermedad. El foco primordial de esta controversia radica en discutir la existencia o no de un denominador común que condicione la aparición de un conjunto de componentes que integren el “síndrome metabólico”.

Paralelamente podríamos plantear la siguiente alternativa: ¿el conjunto es mayor que la suma de las partes? (efecto multiplicativo o sinérgico). ¿O la situación se limita simplemente a considerar cada uno de los componentes presentes de manera individual? (efecto aditivo). Si la primera opción fuese la verdadera, deberíamos aceptar que el síndrome metabólico existe como entidad definida. Si, por el contrario, la correcta fuese la segunda opción, la presencia concomitante de los factores sería sólo una consecuencia del azar y deberían considerarse fisiopatológica y clínicamente en forma particular. Como agonista de esta controversia, analizaré esta disyuntiva sosteniendo la primera opción.

EL PROBLEMA DE LAS DEFINICIONES

Resulta difícil discutir este problema sin reconocer las contradicciones existentes en la actualidad con respecto a las definiciones, con el propósito de aclarar qué es lo que estamos debatiendo. Aunque existen por lo menos seis definiciones de “síndrome metabólico”, (1) las más difundidas son tres: la de la Organización Mundial de la Salud, (2) la del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (3) y la de la *International Diabetes Federation* (IDF). (4) La definición más utilizada es la del NCEP-ATP III, que considera al síndrome metabólico como el fenotipo compuesto por la presencia de tres o más de los siguientes cinco componentes: hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo. Otro enfoque del problema es el “mecánico” y se refiere a la *resistencia a la insulina* como denominador común de las diferentes expresiones clínicas que componen el síndrome. El primero es un recurso práctico y sencillo que, en base a la presencia de ciertos marcadores de riesgo de fácil detección, le sirve al médico asistencial para seleccionar a un fragmento de la población que tiene entre dos y tres veces más probabilidades de padecer enfermedad aterosclerótica y cinco veces más de padecer diabetes tipo 2.

El segundo es una concepción fisiopatológica destinada a comprender y aceptar que un defecto metabólico explicaría las consecuencias clínicas. Esta última es la posición sostenida por autores como Reaven, que exigen la demostración objetiva de la resistencia insulínica. (5)

La definición de la OMS (Tabla 1) representa un intento de jerarquizar el concepto fisiopatológico de la resistencia insulínica, al requerir un indicador subrogante de ella como condición excluyente, asociado con dos o más factores clínicos adicionales. (2)

La ya mencionada definición del NCEP-ATP III (Tabla 2) es puramente clínica y representa una constelación clínico-epidemiológica de fácil determinación en la consulta externa, que identifica a un sector de la comunidad en alto riesgo de padecer diabetes o enfermedad aterosclerótica a largo plazo. (3) El valor práctico de este enfoque consiste en la justificación de la iniciación de medidas estrictas encaminadas a la modificación de dietas, conductas y estilos de vida para revertir ese riesgo. La definición del NCEP-ATP III no incluye la evaluación de otros componentes relacionados con la resistencia a la insulina, como las partículas LDL pequeñas y densas, el estado proinflamatorio y protrombótico y la disfunción endotelial, con el objeto de preservar su cualidad más relevante: la aplicabilidad en la comunidad con una relación costo-beneficio razonable. Es por ello que la correlación entre esta definición y la resistencia a la insulina es cuestión de debate. (6)

Una opción intermedia es la recientemente propuesta por la IDF (Tabla 3), que considera a la obesidad central como un fuerte subrogante de la resistencia a la insulina y requiere un perímetro abdominal aumentado como condición necesaria, asociada con dos o más factores clínicos adicionales. (4) Según esta concepción, el clínico debería otorgar la máxima jerarquía a la obesidad central reconociendo el problema creciente de la obesidad en el mundo, particularmente la de localización central y el hecho de que una gran proporción de estos obesos son resistentes a la insulina. El fundamento de esta posición se basa en la estrecha relación existente entre la obesidad visceral y la resistencia a la insulina, que abarca cuestiones genéticas, demográficas y cambios nocivos en el estilo de vida, con reducción de actividad física, alimentación incorrecta y migraciones hacia áreas urbanas. Según este concepto, la obesidad central podría ser el disparador para la identificación de la resistencia insulínica.

Tabla 1. Definición de la OMS (2)

Diabetes, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas > 110 mg/dl, y dos o más de los siguientes componentes:

- Obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m² o relación cintura/cadera > 0,90 en varones o 0,85 en mujeres)
- Dislipidemia (triglicéridos > 150 mg/dl o colesterol HDL < 35 mg/dl en varones o < 39 mg/dl en mujeres)
- Presión arterial > 140/90 mm Hg
- Microalbuminuria > 20 µg/min

Tabla 2. Definición del NCEP-ATP III (3)

Tres o más de los siguientes componentes:

- Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o medicación específica
- Perímetro abdominal > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres
- Presión arterial > 130/85 mm Hg o medicación específica
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
- Triglicéridos > 150 mg/dl o medicación específica

Tabla 3. Definición de la IDF (4)

Circunferencia abdominal > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres* y dos o más de los siguientes componentes:

- Presión arterial > 130/85 mm Hg o medicación específica
- Triglicéridemia > 150 mg/dl o medicación específica
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones, < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
- Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o diabetes tipo 2

- Estos valores se aplican en europeos. Hay otros criterios para otras razas y grupos demográficos.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es una condición patológica por la cual la insulina es incapaz de ejercer sus efectos fisiológicos en sus órganos blanco (fundamentalmente los hepatocitos, los adipocitos y las células musculares), debido a que su receptor pierde su sensibilidad por la hormona por razones genéticas, adquiridas o combinadas. La primera consecuencia de esta situación es el aumento de la glucosa plasmática que no puede ingresar en las células y el circuito de

retroalimentación se cierra con el estímulo a las células beta del páncreas a segregar una cantidad mayor de insulina (que a su vez es ineficiente). El hiperinsulinismo resultante es la causa de muchos de los efectos deletéreos de esta condición clínica. La resistencia a la insulina puede definirse como la elevación del requerimiento de insulina para mantener la normoglicemia.

La insulina es una hormona esencialmente anabólica que facilita el ingreso de glucosa en los tejidos, promueve la síntesis de glucógeno hepático, bloquea la glucogenólisis, inhibe la lipólisis y facilita la acumulación de grasa en los adipocitos. En concentraciones fisiológicas tiene un saludable efecto antiinflamatorio y vasodilatador dependiente del endotelio, es decir, mediado por la producción de óxido nítrico, (7) pero en condiciones de hiperinsulinismo su acción cambia radicalmente, ya que no sólo se vuelve vasoconstrictora, sino que además provoca una serie de efectos desfavorables. Promueve la aparición de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas que son más fácilmente oxidadas y atrapadas por los receptores endoteliales, incrementa la proliferación y la migración de células musculares lisas y de macrófagos, aumenta la síntesis de mediadores inflamatorios, de matriz intersticial y de PAI-1, activa el sistema nervioso simpático y facilita la reabsorción distal de sodio. (8)

¿Síndrome metabólico y resistencia insulínica son sinónimos? ¿En qué medida coinciden los mecanismos fisiopatológicos de la resistencia insulínica con las consecuencias clínicas que componen el síndrome metabólico? Ambos conceptos están estrechamente relacionados ya que existen numerosas pruebas que demuestran su asociación, pero no son estrictamente sinónimos, por lo que algunos autores niegan la existencia del síndrome metabólico y sólo validan la demostración fehaciente de la presencia de resistencia a la insulina. (5) Por el contrario, otros consideran al síndrome metabólico como un marcador clínico fuertemente orientador de resistencia insulínica. Gran parte del dilema se basa en las dificultades que plantea el diagnóstico certero de la resistencia a la insulina en la práctica clínica, dado que los métodos disponibles son sofisticados y lejos del alcance masivo (*clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, *steady-state plasma glucose concentration*, dosaje de insulina plasmática, curva de insulina, HOMA, etc.). La curva de tolerancia a la glucosa es un método intermedio más accesible, pero asimismo con factores de error.

Un aspecto muy sugestivo es la relación que existe entre la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa visceral, lo cual induce a considerar a la segunda como un subrogante confiable de la primera. (9) Es ampliamente conocida la sustancial diferencia que existe entre la grasa intraabdominal y la subcutánea. La grasa visceral tiene ciertas características particulares que la diferencian: es un verdadero órgano endocrino y paracrino que segrega una cantidad de sustancias tóxicas. Entre ellas se conocen agentes

proinflamatorios como la *interleucina 6* y el *factor de necrosis tumoral- α* y ciertas "adipocitocinas" como la *leptina* (un agente que bloquea el apetito pero que además estimula la migración y la proliferación celular). Por otra parte, la *adiponectina*, una proteína segregada exclusivamente por el tejido adiposo, paradójicamente se reduce de manera significativa en presencia de obesidad visceral. Esta citocina aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene además propiedades antiinflamatorias. (10)

Otra contribución importante al desarrollo de la resistencia a la insulina es la sobrecarga de ácidos grasos libres circulantes. La principal fuente de ellos es la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos acumulados en el exceso de tejido adiposo visceral por efecto de la lipoproteinlipasa. Cuando los ácidos grasos libres alcanzan los efectores sensibles a la acción de la insulina, inhiben varios de sus efectos fisiológicos. La grasa visceral vuelca ácidos grasos libres directamente al hígado por la vena porta que provocan glucogenólisis y menor síntesis de glucógeno hepático. La grasa subcutánea, por el contrario, evacua los productos de la lipólisis en la circulación sistémica y así evita efectos directos sobre el tejido hepático. El resultado final de las condiciones fisiopatológicas desfavorables descritas es un estado proinflamatorio asociado con disfunción endotelial y tendencia pro-trombótica.

RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DIABETES

Además de un sólido soporte fisiopatológico, es necesario documentar evidencias relativas a repercusiones clínicas para cerrar el círculo que sustente la existencia del síndrome metabólico. Numerosos investigadores analizaron la relación que tiene este síndrome con la generación de lesiones vasculares subclínicas o con la aparición de eventos cardiovasculares adversos o diabetes en seguimientos poblacionales.

Los métodos con ultrasonido han sido los más extensamente empleados en el estudio de las características anatómicas y funcionales de diversos territorios arteriales, dada su característica "no invasividad". Datos del estudio ARIC han demostrado al síndrome metabólico como predictor independiente de aumento del espesor de la capa íntima-media carotídea (11) y publicaciones del Baltimore Longitudinal Study of Aging señalaron además aumento de la rigidez de esas arterias, independientemente de otros factores de riesgo en análisis de regresión múltiple. (12) Autores canadienses recurrieron a la cinecoronariografía para demostrar mayor extensión y severidad de lesiones angiográficas en pacientes con síndrome metabólico derivados al laboratorio de hemodinamia; en esta población existe además una relación directa entre el número de componentes del síndrome y la severidad de la enfermedad coronaria. (13)

Hace más de una década, en el Quebec Cardiovascular Study ya se había sugerido que la hiperinsulinemia era un factor independiente de cardiopatía isquémica. (14) Más recientemente, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos en seguimientos longitudinales fue analizada entre otros por el estudio Botnia, en el que el riesgo de cardiopatía isquémica o de accidente cerebrovascular se incrementó tres veces en pacientes con síndrome metabólico definido según el criterio de la OMS, independientemente de la presencia o no de diabetes, luego de un seguimiento promedio de 7 años. (15) En el estudio Kuopio se encontró, al cabo de unos 12 años de seguimiento, una mortalidad de causa coronaria casi cuatro veces mayor y una mortalidad total dos veces y media mayor en pacientes con síndrome metabólico, ya sea utilizando la definición de la OMS o la de ATP-III. (16) En el estudio ARIC, con 5 años de seguimiento, (17) el riesgo de contraer diabetes fue cinco veces mayor entre los portadores de síndrome metabólico bajo cualquier definición, mientras que en una publicación reciente de Framingham el riesgo relativo fue de casi 3 para enfermedad cardiovascular y de casi 7 para diabetes en pacientes seguidos durante 8 años. (18)

Excede el propósito de esta presentación analizar el extenso inventario de otros ensayos llevados a cabo en diversas comunidades, con variados criterios de inclusión y empleo de diferentes definiciones, dado que en la gran mayoría de ellos se reproducen los resultados señalados.

CONCLUSIONES

Como conclusiones de esta ponencia responderé no una, sino cuatro preguntas encadenadas:

- 1) ¿Existe el síndrome metabólico? Sí, existe. Es una condición frecuente y en crecimiento exponencial, particularmente en países subdesarrollados, en los que es indispensable contar con herramientas de detección simple, barata y al alcance de cualquier médico en la comunidad.
- 2) ¿Qué es el síndrome metabólico? Una constelación práctica de factores de riesgo de manejo habitual, que tiene una fuerte asociación con la resistencia a la insulina, una condición patológica altamente nociva desde el punto de vista metabólico y cardiovascular.
- 3) ¿Qué implicación clínica tiene? Identifica a un grupo de individuos de "bajo riesgo" según los consensos vigentes que, independientemente de la edad, tabaquismo o concentración del colesterol LDL, se encuentran en alto riesgo de diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica a mediano o largo plazo.
- 4) ¿Cuál es el futuro? Si bien es evidente que el concepto de síndrome metabólico es una realidad, queda bastante camino por recorrer en la construc-

ción final de esta hipótesis. A mi juicio, los principales interrogantes para dilucidar son los siguientes:

- a) Los criterios diagnósticos contenidos en las diversas definiciones no resultan de evidencias surgidas de estudios prospectivos, más bien resultan de la estimación de paneles de expertos.
- b) Con el objeto de priorizar la practicidad, se adoptaron puntos de corte dicotomizados en lugar de considerar como continuas las variables analizadas, como se procede en los *scores* de riesgo cardiovascular convencionales.
- c) Arbitrariamente se decidió que sea tres el número mínimo de factores presentes para establecer la presencia del síndrome. Ésta es la condición que mejor equilibra la sensibilidad y la especificidad, aunque se sabe que con sólo dos factores presentes el riesgo ya es significativamente mayor.
- d) Se unificó la contribución de cada componente, cuando es probable que cada uno de ellos posea un peso relativo diferente.

La acumulación de más experiencia en el futuro y el intercambio de ideas entre investigadores y clínicos y especialistas perfeccionarán la concepción del síndrome metabólico. Nunca se aplica con más certeza aquella expresión de Antonio Machado, muy repetida pero no menos valedera, y que tantas veces se vivió en la historia de la ciencia: "... caminante no hay camino, se hace camino al andar..."

BIBLIOGRAFÍA

1. Tonkin A. The metabolic syndrome: a growing problem. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl A):A37-A42.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definiton, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
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. *Circulation* 2005;112: 2735-52.

4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome, a new world wide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
5. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
6. Reaven G. Counterpoint. Just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005;51:1354-7.
7. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994;94:2511-5.
8. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002;90(Suppl I):19-26.
9. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-8.
10. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JMC, Salt IP. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clinical Science* 2004;107:519-32.
11. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004;94:1249-54.
12. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter J, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388-95.
13. 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.
14. Després J-P, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
15. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
16. 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.
17. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;112:3713-21
18. Wilson PWF, 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.

Antagonista

FÉLIX PUCHULU

¿El síndrome metabólico es una entidad claramente definida o es una cómoda y práctica explicación para reconocer a personas con mayor riesgo cardiovascular?

El síndrome metabólico (SM) se ha constituido en la *vedette* de estos tiempos y es materia de importancia para muchas especialidades médicas, desde la ginecología hasta la clínica y sus derivados.

Este síndrome, descrito inicialmente por Reaven en 1988, ha tenido muchas modificaciones y derivaciones; tanto es así que actualmente se pueden comparar cinco clasificaciones diferentes que comparten algunos criterios y difieren en otros (Tabla 1). (1)

Estas divergencias llevan a la reflexión de que no han de ser tan claros la asociación o los valores para

Tabla 1. Clasificaciones del síndrome metabólico

Requerimiento	NCEP-ATP III 2005	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1998	ACE 2003
		Cintura 94 cm m 80 cm f	Insulinorresistencia o hiperinsulinemia en ayunas	IR en 25% superior. Gluc 0': > 110 Gluc 120': > 140	Riesgo de IR o IMC > 25 o cintura 102 cm m 88 cm f
Número de alteraciones	Tres	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes
Glucemia	> de 100 o tratamiento	> de 100 o DM	110-125 mg/dl		Gluc 0': >110 Gluc 120': > 140
Colesterol HDL	< 40 mg/dl m < 50 mg/dl f o tratamiento	< 40 mg/dl m < 50 mg/dl f o tratamiento	< 40 mg/dl	< 35 mg/dl m < 40 mg/dl f	< 40 mg/dl m < 50 mg/dl f
Triglicéridos	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 180 mg/dl o tratamiento	> 150 mg/dl	150 mg/dl
Obesidad	Cintura 102 cm m 88 cm f		Cintura 94 cm m 80 cm f	RCC > 0,9 m > 0,85 f	
Hipertensión	130/85 mm Hg o HTA tratada	130/85 mm Hg o HTA tratada	140/90 mm Hg o HTA tratada	140/90 mm Hg	130/85 mm Hg

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program. 3er Adult Panel. IDF: International Diabetes Federation. EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance. WHO: World Health Organization. ACE: American College of Endocrinologists.

definir los criterios diagnósticos, puesto que presentan diferencias en su definición.

Otra situación que se plantea es que no se refiere a la magnitud de la alteración. Un individuo que reúne criterios de SM, pero tiene alguno de los parámetros alterados, apenas por encima de los criterios de corte, ¿tendrá igual riesgo que un sujeto con los valores francamente alterados? (2) ¿Es lo mismo un paciente con glucemia en ayunas alterada que otro con diabetes tratada con tres hipoglucemiantes orales?

En el caso de la tensión arterial, ¿la alteración debe ser en la sistólica, en la diastólica o en ambas? Aquel paciente tratado con antihipertensivos en forma eficaz y mantiene entonces valores adecuados de tensión arterial en forma sostenida, ¿se debe seguir considerando dentro de los criterios de SM?

Otro aspecto relacionado con la tensión arterial es la diferencia de criterios para definir el valor patológico. El ATP-III, la IDF y el ACE consideran de riesgo valores que superen los 130/85, el EGIR y la WHO opinan que los valores de riesgo se encuentran por encima de 140/90.

En un paciente diabético que se mantiene normoglucémico gracias al tratamiento instaurado, ¿continúa siendo positivo uno de los criterios de SM y riesgo cardiovascular?

No está claro el valor de corte para la obesidad abdominal, dado que algunas definiciones consideran valores muy inferiores a los de otras.

Un señor que luego de dieta y ejercicio logró que su cintura fuera inferior a 102 cm o una mujer que

alcanzó un valor de cintura menor de 88 cm (para la definición de ATP-III y ACE), ¿dejan de presentar este criterio de riesgo?

Se han descrito pacientes con obesidad mórbida, generadora de dislipidemia, hipertensión arterial y glucemia en ayunas alterada, en los que al someterlos a una cirugía bariátrica se ha logrado una reducción del peso de entre 30 y 50 kg, que llevó a la normalización de las glucemias, a una disminución importante del perímetro de la cintura, a una reducción de los valores de colesterol y de tensión arterial, y probablemente a mejoras de otros parámetros como la resistencia a la insulina medidos con el HOMA, a valores menores de PAI-1 y aumento de la adiponectina. ¿Cómo debo considerar a este paciente?; todavía reúne criterios de SM con riesgo CV aumentado, pero es evidente que ha disminuido el riesgo en forma notable.

Según las definiciones, una vez que se ingresa al club del SM, aparentemente no hay retroceso, pero cuando normalizamos en forma aislada cada uno de los factores de riesgo con el tratamiento, el mensaje que habitualmente llevamos al paciente se refiere a la disminución del riesgo CV, pero la definición del SM no lo contempla. No se explica la gravedad de tener tres o cinco factores de riesgo, ni se evalúa la mejoría al corregir alguna de las alteraciones.

¿Será lo mismo descender la glucemia que corregir la HTA? Según el UKPDS, en los diabéticos es más importante el descenso de la tensión arterial que de la glucemia para reducir el riesgo de complicaciones CV; (3) sin embargo, tampoco lo contempla el SM.

Cuando se propuso el concepto de SM, la insulino-resistencia y/o la hiperinsulinemia se consideraron la etiología de esta entidad, cuando en realidad algunos pacientes pueden presentar una o ambas alteraciones, ¿cuál es la más importante?

Es frecuente que algunos autores se refieran a la insulino-resistencia como sinónimo de SM, cuando en realidad la insulino-resistencia o la hiperinsulinemia podrían estar ausentes dentro del síndrome.

Si bien el 50% de los adultos no diabéticos con diferentes índices de masa corporal y distinto rango de edad son insulino-resistentes o hiperinsulinémicos, se ha encontrado que el 25% son hiperinsulinémicos sin insulino-resistencia y un 25% son insulino-resistentes sin hiperinsulinemia. (4)

Si bien ambos conceptos incluyen pacientes con SM, cada uno de ellos determina una contribución diferente para la constitución del síndrome, e incluso pueden corresponder a diferentes grupos de pacientes.

Un paciente con un insulino-ma (tumor productor de insulina) claramente constituirá un paciente con hiperinsulinemia, pero no tendrá mayor riesgo CV si no presenta insulino-resistencia.

Uno de los aspectos para considerar es en qué se basa en algunos casos la definición del cuadro, en la medición de la insulina tanto para evaluar la hiperinsulinemia o la presencia de insulino-resistencia (EGIR, WHO y ACE), dado que esta determinación está cargada de errores e inconsistencias, y los métodos utilizados varían considerablemente en los diferentes laboratorios. (5) De todas formas, se requieren estudios que comparen la insulino-resistencia medida con métodos sensibles y específicos como el *clamp* euglucémico para poder relacionar con los valores de insulinemia en ayunas y así poder considerar la importancia de este último valor en la predicción de riesgo cardiovascular.

Laws y Reaven demostraron que los niveles elevados de triglicéridos y los valores bajos de colesterol LDL constituyen un fuerte indicador de resistencia a la insulina, (6) que puede expresarse en forma de índice y éste podría ser un dato de laboratorio menos complejo de determinar y de fácil realización en diferentes centros asistenciales.

En un estudio sobre 260 pacientes con sobrepeso se encontró que el 78% de los que presentaban SM tenían insulino-resistencia, pero sólo el 48% de los que tenían insulino-resistencia presentaban SM, (7) de manera tal que, según este trabajo, sólo la mitad de los casos de insulino-resistencia presentan el SM, debiendo replantearse el concepto de causalidad de esta alteración en el SM.

Ante dos pacientes diferentes en sí mismos, pero que reúnen igual número de criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ¿el riesgo CV será el mismo?

Considerando un paciente con SM constituido por hiperglucemia, HDL bajo e hipertensión arterial, y otro con obesidad, triglicéridos elevados y HDL bajo,

probablemente el riesgo CV sea mayor en el primer caso, puesto que según algunos autores la hiperglucemia en sí misma constituye un factor de riesgo mayor en comparación con los otros.

En relación con el tratamiento del SM, no se encuentra que exista un tratamiento diferente para el SM que de cada uno de sus integrantes. En todos los casos se trata cada una de las complicaciones de igual forma, ya sea que se encuentren en forma aislada o asociadas con otros de los criterios que definen el SM. Se considera, de acuerdo con varios autores, que el tratamiento del SM es la dieta y el ejercicio, pero ¿acaso no es ése el tratamiento que se aplica para la diabetes o para la obesidad o la hipertensión o para la dislipidemia?

Si se están jerarquizando a la insulino-resistencia y/o a la hiperinsulinemia como factores comunes a estos factores de riesgo CV, también deberían incluirse la adiponectina y la proteína C reactiva en las diferentes clasificaciones o al estado protrombótico con el aumento del PAI 1 o del fibrinógeno, mediciones que, si se incluyeran, determinarían que la posibilidad de la búsqueda de los factores de la clasificación sea más compleja.

¿Deben agregarse factores de riesgo para definir el SM? ¿Algunos de ellos no representan riesgo y deberían excluirse?

Si finalmente es una forma de facilitar el reconocimiento de los factores de riesgo en los individuos, podrían incluirse factores que tienen más importancia que algunos vinculados a la insulina, como podrían ser el colesterol LDL, los antecedentes personales de enfermedad coronaria, el tabaquismo, etc.

Un aspecto para considerar se relaciona con la medición de los factores de riesgo en un corte, sin dejar lugar a la evaluación de su progresión. ¿No se ha considerado siempre el seguimiento como una situación clave en la atención de los pacientes?

La pregunta que cabe es si el SM es más que la suma de las partes. Cada uno de sus elementos se ha estudiado en forma individual y se demostró su importancia como factor de riesgo, pero resulta que no están definidos cuáles son los componentes de este conjunto, puesto que no hay acuerdo sobre cuáles deben constituirse dentro de él, y además parece que todos quisieran agregar un nuevo factor de riesgo al grupo. Si el SM no es más que la suma individual de los factores de riesgo reclutados, quizás podríamos estar frente a un conjunto abstracto (8) en donde la fuerza de las estadísticas de los diferentes trabajos científicos determinará el horizonte preferido por cada científico para poder demostrar sus propios puntos de vista. Quizás la mayor importancia del concepto de SM resida en la facilidad de crear el pensamiento médico de riesgo CV en los pacientes, acorde con las patologías que presenten los individuos y facilite el aspecto docente.

Si bien es clara la importancia que presentan los diferentes factores de riesgo, son muchas las diferencias que se encuentran para lograr su unificación o la

definición del grado de alteración que deben reflejar para poder definir con claridad el síndrome.

Sumatoria de conceptos para definir o aclarar relacionados con el SM: (9)

- Los criterios son ambiguos e incompletos.
- El valor de la insulinoresistencia como factor común es incierto.
- El criterio para incluir/excluir otros factores de riesgo CV no es claro.
- El riesgo CV es variable y depende específicamente de los factores de riesgo presentes.
- El riesgo CV asociado con el SM no parece ser mayor que la suma de las partes.
- El tratamiento del SM no es diferente que el tratamiento de cada uno de sus componentes.
- El valor médico del diagnóstico del SM no es claro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meigs JB. Definitions and mechanisms of the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13:103-10.
2. Ferreira R. Dudas e incertidumbres sobre el síndrome metabólico. www.intramed.net/actualidad 13/09/2005
3. 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;352:837-53.
4. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med* 2002;19:724-9.
5. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1996;45:242-56.
6. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25-30.
7. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
8. Vicario A. Syndrome X. A paradoxically anonymous identity. *Medicina (Buenos Aires)* 2005;65:154-8.
9. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Comparto con el Dr. Puchulu los siguientes aspectos, como señalé en mis conclusiones:

- 1) Existen múltiples definiciones de síndrome metabólico. Las divergencias radican en la jerarquía que le otorgan a la resistencia insulínica y los puntos de corte; la de la IDF es la que mejor concilia las diferentes posiciones.
- 2) Se adoptó un número arbitrario de factores y de umbrales de corte. Por consenso se decidió que sea tres el número mínimo de factores, dado que ésta

es la condición que mejor equilibra la sensibilidad y la especificidad.

- 3) Los componentes son variables continuas, por lo que existen varios niveles de riesgo y no todos los pacientes son iguales. El síndrome metabólico es una entidad heterogénea y contiene individuos con diferentes niveles de gravedad en función de la magnitud de sus desviaciones. No es lo mismo un paciente con presión, abdomen, glucemia, colesterol HDL y triglicéridos marcadamente anormales que otro con cifras marginales. Ambos padecen el síndrome metabólico y deberían considerarse de mayor riesgo que los que no lo tienen, y ambos deberían recibir indicaciones similares en cuanto a modificaciones de su alimentación y estilo de vida. La diferencia radica en que el primero recibirá drogas más potentes, en mayor dosis y con asociaciones farmacológicas múltiples.
- 4) Es muy probable que la contribución individual de cada componente no sea pareja, como lo demostraron varias investigaciones.

Las siguientes dudas del Dr. Puchulu están contenidas en las definiciones:

- 1) Para considerar positiva la presencia de un factor, debe superar el umbral establecido "o recibir medicación específica". El tratamiento correcto no invalida el diagnóstico, sino que reduce el riesgo.
- 2) Hipertenso es un individuo que tiene cualquiera de las dos presiones por encima del umbral.
- 3) El estudio IDEA, recientemente presentado, demostró que el perímetro abdominal varía ampliamente según las diferentes etnias, hecho que es tenido en cuenta en la definición de la IDF.

Otras consideraciones:

La resistencia a la insulina es la consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, alimentarios y del estilo de vida. Las mutaciones del receptor de la insulina, localizado en el cromosoma 19, son más de 50 y tienen diferentes grados de penetrancia. Las alteraciones en el consumo de grasas saturadas y de carbohidratos de rápida absorción y el sedentarismo también tienen diferentes niveles de magnitud en diversas poblaciones o individuos. Estos hechos hacen que la manifestación florida del síndrome sea heterogénea y se observen variaciones en los grados de correlación entre la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico que publican diferentes autores.

Hay factores de riesgo conocidos (sexo, tabaquismo, colesterol LDL) que no dependen de la resistencia a la insulina, por lo que no se incluyen en las definiciones del síndrome metabólico. Estos factores forman parte de los *scores* de riesgo convencionales que predicen el *riesgo cardiovascular absoluto* a 10 años. El síndrome metabólico informa más bien *riesgo relativo* de enfermedad cardiometabólica a largo plazo.

El tratamiento debe consistir en la corrección de las desviaciones en el estilo de vida y en la prescripción de agentes farmacológicos de reconocida eficacia para cada componente. En caso de aceptarse fehacientemente que la resistencia insulínica tiene una relación causa-efecto, los agentes sensibilizadores de los receptores podrían tener un papel primordial. Actualmente, varios ensayos clínicos aleatorizados están dirigidos a probar esta hipótesis con puntos finales clínicos, como BARI II, PPAR, RECORD, ACCORD, FIELD o NAVIGATOR, o de imágenes, como CHICAGO, STARR o PERISCOPE.

Dr. Jorge Lerman

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

La aparición en escena del concepto de síndrome metabólico ha sido de gran utilidad para reconocer tempranamente a individuos con riesgo de presentar en el futuro complicaciones cardiovasculares.

Ha cambiado la mentalidad del médico tratante en la búsqueda de un origen común a las alteraciones que presenta el individuo, intentando la corrección de las alteraciones presentes.

Considero que aún es poco clara la extensión del concepto, y es así que algunas propuestas apuntan hacia la insulinoresistencia, otras apuntan a la obesidad, con el aumento de la grasa visceral y el torbellino de alteraciones hormonales que esto implica con

el aumento de la insulinoresistencia y el aumento del riesgo cardiovascular.

En mi opinión, debería realizarse una reformulación del concepto de síndrome metabólico, en busca de la unidad de los conceptos de manera que se puedan jerarquizar sus diferentes componentes. Considerar la importancia del grado de descompensación de cada uno (¿TA 140/90 es lo mismo que 190/110?, ¿cintura de 106 cm es lo mismo que de 166 cm?, ¿diabetes definida es igual que glucemia en ayunas alterada?, intentar definir cuál es la mejora del riesgo cardiovascular ante la corrección de alguna de las alteraciones.

Finalmente, considero insuficiente desde el punto científico el concepto actual de síndrome metabólico; las definiciones presentes están lejos de explicar en forma unicista las alteraciones que presentan estos pacientes. Estudios prospectivos llevarán mucho tiempo en poder resolver el dilema, de manera que por ahora deberemos conformarnos con la voz de los grupos de expertos que se han pronunciado, que de todas maneras ha sido de gran ayuda.

Si bien las definiciones de síndrome metabólico con las que contamos son insuficientes, el concepto actual es de gran utilidad para despertar el alerta en los médicos. Hasta tanto no se logre una explicación más clara, considero que se debería continuar con el uso de aquella definición que se encuentre al alcance de todos los médicos, como pueden ser la del ATP-III o la de la IDF, puesto que otras que requieren la medición de insulinoemia se alejan de la práctica general en nuestro país.

Dr. Félix Puchulu