



REVISION ACTUALIZADA

SÍNDROME METABÓLICO, UNA HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA

Dr. José Max Molina Barriere

RESUMEN

El Síndrome Metabólico representa una agrupación de factores de riesgo cardiovascular, que predicen el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad aterosclerótica. Su existencia ha llegado a dudarse, debido en parte a la diversidad de definiciones, las cuales se basan en dos enfoques: clínico-epidemiológico y fisiopatológico. Su prevalencia varía entre las diferentes poblaciones, contando con nuevos elementos diagnósticos, destacando la Proteína C Reactiva. Se presenta la asociación del síndrome metabólico con enfermedades como el síndrome de ovarios poliquísticos y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, definiendo los diferentes tratamientos, basados en la atención de cada factor de riesgo de forma independiente y cuyo elemento más importante es el cambio de hábitos y peso.

Palabras claves: síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad hepática grasa no alcohólica.

ABSTRACT.

Metabolic syndrome represent a series of cardiovascular risk factors that predict the development of diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis. It's existence has been put in doubt, in part do to varied definitions, most of which relay on to views: clinical-epidemiologic and pathophysiological. It's prevalence varies among different populations, adding news diagnostic elements, making c reactive protein a key element for it's diagnosis. Metabolic syndrome presents in association with polycystic ovarian syndrome and NASH, defining the specific treatment, according to the different risk factors in an independent fashion, been the most important elements the change of daily habits and weight reduction.

Autor responsable: Dr. José Max Molina Barriere. Internista y Endocrinólogo. Hospital Médico-Quirúrgico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social. moliyen@gmail.com

Introducción

Hablar de síndrome metabólico (SM) implica la existencia de una serie de alteraciones clínicas y de laboratorio que se presentan en un individuo en una proporción no explicada solo por el azar. Su existencia es todavía motivo de discusión continua, incluso llegándose a dudar de la misma.

La presencia de estos factores de riesgo se describió desde hace muchos años. Ya en 1920 se hablaba de una asociación entre hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia e hiperuricemia en ciertos grupos de individuos. En los años sesenta, fueron agregados la obesidad y la hiperlipidemia, hasta que Reaven, en 1988 postuló que el mecanismo subyacente de todas estas anormalidades era la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante [1].

A pesar de estos datos, han surgido múltiples definiciones que representan diferentes perspectivas con respecto al SM. De tal manera, se presentan criterios diagnósticos basados en la fisiopatología, dando una preponderancia a la insulinoresistencia y otros basados en un punto de vista clínico-

epidemiológico que pretende como objetivo primordial priorizar el riesgo cardiovascular [1].

Prevalencia y riesgo asociado

Los datos sobre la prevalencia del SM varían en función de la población estudiada. Así Hu y colaboradores reportaron una prevalencia de 15% en población europea no diabética en individuos entre 30 y 89 años, basándose en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2]. Mientras en Estados Unidos, datos de la encuesta nacional de salud y nutrición III reportó una prevalencia de 22.8% y 22.6% entre hombre y mujeres, respectivamente, y más interesante aún, la prevalencia mayor se presentó entre México-americanos y en obesos, tomando como criterios diagnósticos los puntos de corte propuestos por el panel de tratamiento para adultos del programa nacional de educación en colesterol de los Estados Unidos (ATP III) [3].

Es interesante observar que las prevalencias en nuestra población se encuentran dentro de las más altas. Así el estudio de la Ciudad de México reportó tasas de prevalencia que fueron diferentes entre géneros y que al

parecer han persistido en los diferentes períodos de tiempo evaluados, a pesar del aumento de la prevalencia de obesidad. En hombres, la prevalencia de SM fue 39.9% y en mujeres fue de 59.9% durante el período de 1997 a 1999 [4].

En nuestro país ha sido reportado la prevalencia de SM en población urbana de la ciudad de San Salvador, siendo 22.68% según los criterios de ATP III y de 30.58% según los criterios de IDF [5].

Como podemos ver nuestra población latinoamericana esta en mayor riesgo de desarrollar SM, además de una prevalencia mayor de diabetes y enfermedad cardiovascular, dos enfermedades que han sido relacionadas con SM. Al respecto, Wilson P. realizó un seguimiento de 8 años en 3,323 adultos entre 22 y 81 años, quienes no presentaban diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) de base, observando que en hombres el riesgo relativo (RR) ajustado para la edad fue de 2.88 para enfermedad cardiovascular y de 6.92 para DM2, mientras que en mujeres el RR fue de 2.25 para ECV y de 6.9 para DM2 [6].

Definiciones Clínicas

Conforme nuestros conocimientos con respecto al SM han aumentado, numerosas organizaciones han propuesto diferentes definiciones clínicas, algunas de las cuales requieren una consideración especial. El entendimiento de dos diferentes abordajes con respecto al SM permite evitar confusiones y entender la base de la cual parte la definición.

1. Perspectiva clínico-epidemiológica: tiene como elemento central la agrupación de diferentes factores de riesgo para predecir la presencia de enfermedad cardiovascular, y proporcionar un valor agregado a los factores de riesgo ya conocidos vistos por separado y a escalas de riesgo bien definidas como la escala de Framingham. Considera como elemento central la presencia de obesidad, en especial la central, determinada a través de la medición de índice de cintura. Pertenecen a esta perspectiva la definición del ATP-III, OMS y la Federación internacional de Diabetes (IDF) [1]

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico según las diferentes asociaciones.

ATP III	OMS	IDF	AACE
IC: hombre 102 cms Mujer 88 cms.	RI determinado por DM tipo 2, GAA e ITG, mas	Obesidad central definido por IC (según raza)	Glucosa 2 h post PTGO \geq 140 mg/dl GA 110-126 mg/dl
Triglicéridos \geq 150 mg/dl	TA \geq 140/90 mmHg	Triglicéridos \geq 150 mg/dl	IMC \geq 25 Kg/m2

HDL-c hombre \leq 40 mg/dl, mujer \leq 50 mg/dl	Triglicéridos \geq 150 mg/dl	HDL-c hombre \leq 40 mg/dl, mujer \leq 50 mg/dl	Triglicéridos \geq 150 mg/dl
TA \geq 130/85 mmHg	HDL-c hombre \leq 35 mg/dl, mujer \leq 39 mg/dl	TA \geq 130/85 mmHg	HDL-c hombre \leq 40 mg/dl, mujer \leq 50 mg/dl
GA \geq 100 mg/dl	IMC \geq 30 Kg/m2	GA \geq 100 mg/dl o DM 2.	TA \geq 130/85 mmHg
	microalbuminuria		Otros: SOP, EHNA, acantosis nigricans.

ATP III: Panel de tratamiento en adultos III del Programa de educación en colesterol de Estados Unidos, OMS: Organización Mundial de la Salud, IDF Federación Internacional de Diabetes, AACE Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, IC Índice de cintura, HDL-c colesterol de lipoproteínas de alta densidad, TA tensión arterial, GA glucosa de ayuno, RI Resistencia a la insulina, GAA glucosa de ayunas anormal, ITG Intolerancia a la glucosa, IMC Índice de masa corporal, DM 2 Diabetes mellitas tipo 2, PTGO Prueba de tolerancia a la glucosa oral, SOP Síndrome de ovarios poliquísticos, EHNA Esteatohepatitis no alcohólica.

2. Perspectiva Fisiopatológica: intenta centrarse en el mecanismo subyacente para explicar la presencia de los diferentes factores de riesgo en un individuo y concede el rol principal a la insulinorresistencia, sirviendo como una herramienta para identificar individuos en riesgo de múltiples patologías como síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), diabetes mellitus, y entre ellas la enfermedad cardiovascular. Reconoce que la obesidad puede estar presente, agravando la insulinorresistencia, pero no la considera como causa [1].

A pesar de que la presencia de múltiples definiciones puede tender a confundir la utilidad básica del diagnóstico, ha permitido la estandarización de criterios diagnósticos en estudios clínicos. Al respecto, en la población latinoamericana han sido estudiadas sobre todo la definición del ATP III y de la OMS. Aguilar-Salinas y colaboradores, reportaron la prevalencia de SM en población mexicana comparando estas dos definiciones clínicas, y encontró una prevalencia de 9.2% por criterios de OMS y de 21.4% según ATP-III en individuos sin diabetes [7].

Desde 2005 que se publicaron los criterios propuestos por la IDF, se han comparado con los criterios antes propuestos, reportando estos una mayor prevalencia de SM, debido sobretodo a la disminución en el punto de corte para el índice de cintura, el colesterol de HDL y la glucosa en ayunas [8].

“Nuevos” elementos del síndrome metabólico, papel de la proteína C reactiva ultrasensible

Dentro de los factores de riesgo para aterosclerosis, evento que intenta predecir el SM, se han establecido factores de riesgo que podemos clasificar en tradicionales: edad, género, historia familiar de ECV prematura, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad. No obstante se han mencionado nuevos factores de riesgo, entre ellos: apolipoproteína B, homocisteína y proteína C reactiva (PCR).

Ha sido demostrado que la aterosclerosis representa un estado de inflamación crónica, y la PCR proporciona un valor agregado en la predicción del riesgo cardiovascular a los factores de riesgo tradicionales [9]. Se ha propuesto la utilización de la PCR ultrasensible, como herramienta adicional para estimar el riesgo cardiovascular, estableciendo diferentes puntos de corte; algunos basados en datos poblacionales y divididos en percentiles, y otros más sencillos que dividen los pacientes en tres grupos, a saber: < 1 mg/L, 1-3 mg/L y > 3 mg/L, estableciendo el riesgo bajo, moderado y alto respectivamente. Dichos valores han sido correlacionados con otros factores como el colesterol de baja densidad (LDL-c) y han demostrado mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con LDL menor de 130 mg/dl y con PCR > 3 mg/L comparado con individuos con LDL menor de 130 mg/dl y PCR < 3 mg/L. De igual forma, se ha demostrado un valor predictivo adicional de la PCR en presencia de los diferentes elementos del SM (según los criterios de ATP-III) [10].

Síndrome metabólico y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

Se ha descrito la presencia de SOP en 5% - 10% de las mujeres en edad reproductiva, y la prevalencia de resistencia a la insulina es alta en estas pacientes, especialmente si son obesas; además se ha demostrado que la hiperinsulinemia aumenta los niveles de andrógenos [11]. La prevalencia de SM en esta población ha sido determinada utilizando los criterios de ATP III reportando prevalencias que varían entre 31 y 46%, dependiendo de la etnia; además el 82% de las pacientes con SOP presentan al menos un criterio diagnóstico de SM. Como grupo las pacientes con SM y SOP presentan mayor peso corporal (determinado por IMC) y mayor prevalencia de obesidad abdominal. Además tienen mayor presión arterial, mayor elevación de transaminasas y mayores concentraciones de testosterona libre [12]. El SOP tiene una fuerte agregación familiar, de tal manera que se ha descrito que familiares en primer grado de pacientes con SOP tienen una menor sensibilidad a la insulina. Al respecto, Recabarren et al estudió el perfil metabólico en hijos de mujeres con SOP encontrando que desde la infancia temprana estos presentaban un mayor peso corporal y unos niveles de insulina de 2 horas mayores que sus

controles [13]. De lo anterior, se concluye que el SM representa una comorbilidad frecuente en pacientes con SOP, especialmente en las obesas, y de forma recíproca, las mujeres con SM en edad reproductiva deberían estudiarse en busca de SOP [14].

Síndrome metabólico y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Inicialmente el término EHNA hizo referencia a la presencia de un síndrome en mujeres diabéticas obesas, en quienes la histología hepática demostró un daño similar al de la hepatitis alcohólica, pero sin el historial de consumo de alcohol. Su relación con la resistencia a la insulina ha ido ganando terreno, de tal forma que ha sido relacionado con la presencia de SM [15]. La prevalencia de SM en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica ha sido reportada desde 18% en individuos con peso normal a 67% en aquellos con obesidad. De aquellos pacientes en quienes se confirmó la presencia de esteatohepatitis, el 88% tenían criterios de SM y la presencia del síndrome metabólico proporcionaba una razón de riesgo de 3.5 para el desarrollo de fibrosis en estos pacientes [16]. Debido a que la EHNA se establece a través del estudio histopatológico, existe limitantes para su aplicación en la práctica clínica diaria, no obstante se han evaluado la capacidad predictora de algunos marcadores alternativos. El diagnóstico debe considerarse en paciente con SM e hipertransaminasemia. Hanley y colaboradores, encontraron que de los marcadores para EHNA, la aspartato aminotransferasa (ALT) predijo la incidencia de SM en una cohorte de individuos entre 40-69 años, seguidos durante 5.2 años [17]. De la misma forma el hígado graso (la forma más benigna dentro del espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica), caracteriza a sujetos con síndrome metabólico y predice, independiente de la obesidad, un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad hepática [18].

Tratamiento del Síndrome metabólico, el mayor desafío

El tratamiento de pacientes con SM tiene como objetivos prioritarios la prevención del desarrollo de diabetes mellitus y de la enfermedad cardiovascular [19]. Al respecto, la principal crítica en la aplicación del síndrome como entidad clínica descansa en este punto, y nos obliga a pensar más en el SM como herramienta diagnóstica y como concepto que como enfermedad.

Su enfoque terapéutico debe considerar los dos elementos antes mencionados y por tanto dividiremos el tratamiento en:

- a) Prevención de la diabetes mellitus.

Aquí debe incluirse los cambios en estilos de vida, la dieta y el ejercicio, son lo que han demostrado un mayor impacto. El estudio del DPP demostró

una disminución en la incidencia de diabetes del 58% al lograr una reducción del 7% del peso corporal basal y con la realización de al menos 150 minutos a la semana de ejercicios aeróbicos [20]. Debe considerarse 3 aspectos añadidos al hablar de reducción del peso corporal. El primero es que no todo individuo obeso (o con sobrepeso) es insulinoresistente, y por tanto, el beneficio en la sensibilidad a la insulina puede no llegar a presentarse; segundo, no existe evidencia que demuestre que los individuos obesos insulinoresistentes respondan de forma diferente y menor en cuanto a reducción de peso, que aquellos no insulinoresistentes. Por último, no se ha demostrado que la composición de macronutrientes de la dieta tenga un impacto en la reducción de peso y en la mejoría de la sensibilidad a la misma [21]. El uso de metformina, también demostró una reducción del 31% en la incidencia de diabetes, pero sus efectos sobre aterosclerosis han sido reportados como modestos, beneficiando sobre todo a pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y SOP [19]. El uso de tiazolidinedionas también ha sido estudiado en pacientes con riesgo alto para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. El estudio DREAM realizado en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de diabetes (glucosa de ayunas alterada o con intolerancia a la glucosa), demostró una reducción del 60% en el riesgo de desarrollo de diabetes en individuos tratados por 3 años con 8 mg de rosiglitazona; sin embargo, la tasa de eventos cardiovasculares fue similar entre el fármaco y placebo [22]. Debido a que ni metformina ni las tiazolidinedionas han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular, las recomendaciones del ATP III no sustentan la utilización de cualquiera de estos dos medicamentos en pacientes con SM mas allá de los efectos hipoglucemiantes, y limitan su uso en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus [24].

b) Prevención de la enfermedad cardiovascular.

El primer paso a considerar es la estratificación del riesgo, para lo cual el panel de tratamiento del ATP III considera adecuado la utilización de la escala de Framingham, considerando que a través de la evaluación de estos factores de riesgo (edad, tabaquismo, presión arterial, colesterol total y HDL-c) se logra incluir a la mayoría de individuos con SM, y que además agregar los triglicéridos, la obesidad y la glucosa de ayunas, no aumenta el poder predictor. Por lo anterior, recomienda utilizar el algoritmo de manejo de Framingham para establecer el riesgo a 10 años en pacientes con SM [24].

Los elementos a tomar en cuenta son el tratamiento de la hiperlipidemia aterogénica, la presión arterial, el estado pro-trombótico y pro-inflamatorio.

La hiperlipidemia aterogénica esta constituida por hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido y acumulación de colesterol LDL (fracción de partículas pequeñas y densas), que tienden a ser más susceptibles de oxidarse. En las guías propuestas continua siendo el c-LDL la meta primaria de tratamiento, después de la estratificación individual de riesgo. Así, los pacientes con riesgo alto, deberán de recibir tratamiento farmacológico si el c-LDL es > 100 mg/dl. De todos los fármacos hipolipemiantes, los más evaluados han sido las estatinas. Solo en caso de presentar triglicéridos mayores de 500 mg/dl, deberá incluirse de inicio el tratamiento especialmente con fibratos. En pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl el colesterol no-HDL se convierte en la segunda meta de tratamiento, después de alcanzar las metas de c-LDL (colesterol no-HDL se obtiene de la diferencia entre el colesterol total y el c-HDL) [24].

El papel de los fibratos en SM no ha sido claramente estudiado. Steiner establece la idea que existe evidencia de que estos fármacos reducen el riesgo cardiovascular en pacientes con DM 2 con hipertrigliceridemia y c-HDL disminuido, características presentes en el SM, llegando a considerarse su uso como parte del tratamiento, si los niveles de c-LDL no son la principal anomalía lipídica [25].

Probablemente la solución más práctica, basada en la evidencia existente, implica la utilización de una estatina en la mayoría de pacientes, acompañado de un medicamento que reduzca los niveles de triglicéridos o de colesterol no-HDL si las metas de tratamiento no son alcanzadas (se incluyen fibratos, ácido nicotínico, ácidos grasos omega 3).

Tratamiento antihipertensivo en SM

La presencia de una presión arterial $\geq 130/85$ mmHg forma parte de los criterios de diagnóstico del SM. Las recomendaciones emanadas del consenso entre la American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood institute (NHLBI), establecen que los pacientes con una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg deberían iniciar tratamiento, y propone como meta una presión arterial menor a estos puntos de corte [25]. Se ha establecido que esta meta de tratamiento no aplica en pacientes con diabetes mellitus o con falla renal crónica, ya que para ellos se recomienda una presión arterial $< 130/80$ mmHg. Wong y colaboradores realizaron proyecciones de riesgo cardiovascular a través del puntaje de Framingham en pacientes con SM (no incluyendo diabéticos), sugiriendo que el tratamiento de valores de presión arterial sistólica entre 120-129 mmHg y/o diastólica entre 80 a 84 mmHg

(pre-hipertensión) podría reducir en 28% los eventos de enfermedad coronaria en hombres y 13% en mujeres; además el control óptimo (con presión arterial < 120/80 mmHg) prevendría eventos cardiovasculares en 28% y 45% en mujeres y hombres respectivamente [26].

La utilización de una dieta rica en fruta, vegetales y baja en grasa, especialmente saturada y grasa total, ha demostrado una reducción de 5.5 mmHg y 3 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente comparado con una dieta control [27], y ha sido recomendada por el consenso AHA/NHLBI, como una forma de iniciar el tratamiento sobre todo en hipertensión leve, junto con la reducción de peso, el ejercicio y la reducción del consumo tanto en sal como alcohol [25].

Al considerar el inicio de fármacos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o en caso de no tolerancia, el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina I (BRA), se presentan como los antihipertensivos de primera línea [28, 29]. Se ha demostrado que la insulina puede incrementar los niveles de catecolaminas, favorecer la retención de sodio, la hipertrofia del músculo liso vascular, disminución del óxido nítrico, aumentando la respuesta vasopresora y de aldosterona a la angiotensina II [30].

El uso de los IECA/BRA se ha sugerido especialmente en pacientes con SM y diabetes o enfermedad renal crónica [24], reportando una mejoría en la función endotelial [31], bloquea el efecto metabólico de la angiotensina [32], disminuye los niveles de marcadores inflamatorios y mejora la sensibilidad a la insulina [33]; no obstante todavía existe controversia, en especial a raíz de los resultados de estudios como el ALLHAT. Así, Black H. [34, 37] reportó los desenlaces metabólicos y clínicos en pacientes con SM asignados a clortalidona, amlodipino y lisinopril como tratamientos iniciales de hipertensión, en un estudio posthoc del ALLHAT, y concluye que a pesar de los beneficios teóricos de los IECA, no se observaron ventajas frente a los diuréticos tiazidas en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares. De lo anterior, teniendo presente las limitaciones del estudio, en especial el hecho que no fue específicamente diseñado para responder la pregunta sobre que antihipertensivo de primera línea es mejor en pacientes con SM (solo incluyó aquellos con el criterio de inclusión de ser hipertenso sin importar otras características del SM) y a que utilizó clortalidona (y no hidroclorotiazida como diurético) con un seguimiento de solo 4 años, establece la idea de que más importante que el tipo de antihipertensivo a utilizar es lograr el control de las metas de tratamiento, en especial en lo que respecta a la prevención de enfermedad cardiovascular. En contraposición, Hilgers y Mann [35] critican el hecho de minimizar la evidencia que los diuréticos tiazidas aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, y

que a pesar que ALLHAT no demostró que esto influyera en la enfermedad cardiovascular, es razonable pensar que el tiempo de seguimiento fue muy corto para que se demostrara el efecto desfavorable de estos fármacos.

Por último, tenemos que aclarar que a pesar de los datos que sugerían un efecto de reducción de riesgo sobre la aparición de diabetes con el uso de IECA, estudios como DREAM [36] no demostraron ningún beneficio en la prevención de diabetes.

Estado protrombótico y proinflamatorio.

El estado protrombótico deriva del aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1). El riesgo de trombosis se reduce con el uso de aspirina. La Asociación Americana del Corazón (AHA) recomienda el uso de aspirina en individuos con un riesgo cardiovascular a 10 años que sea mayor del 10%, a excepción de aquellos en quienes este contraindicado debido a un riesgo elevado de hemorragia. El estado proinflamatorio involucra la presencia de marcadores de inflamación elevados, entre ellos proteína c reactiva y diversas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6). De tal forma, el consenso AHA/NHLBI recomienda un punto de corte > 3 mg/L en la PCR para iniciar cambios de estilo de vida, reconociendo que no existe un tratamiento específico para el estado inflamatorio; a pesar que múltiples medicamentos han demostrado disminuir los niveles de PCR (en especial las estatinas), a la fecha no está indicado su uso independiente de la presencia de otros factores de riesgo asociado [24].

Actualización en fármacos potenciales.

- a) Antagonistas de la endotelina. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia aumenta los niveles de endotelina-1 (ET-1), por lo que el uso de antagonistas de los receptores de ET-1 se convierte en una opción interesante para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con resistencia a la insulina, no obstante existe muy poca evidencia aún. Al respecto Cardillo et al, demostró que el incremento en la actividad de la ET-1 juega un papel en el desarrollo de la hipertensión arterial [39].

Considerando el papel potencial de la ET-1, especialmente con respecto a la habilidad de la angiotensina II para estimular la producción de ET, los antagonistas podrían ser una opción adicional para el tratamiento del SM, posiblemente combinado con fármacos que inhiban el sistema renina-angiotensina-

aldosterona. Se requieren estudios clínicos para aclarar el papel real de estos medicamentos [40].

- b) Estimulación de los receptores PPAR δ La activación de estos receptores estimula la oxidación de ácidos grasos, especialmente en músculo y suprime la activación de macrófagos, reduciendo la respuesta inflamatoria. Estos datos podrían tratar elementos centrales del SM como obesidad, insulinoresistencia, hiperglucemia, hiperlipidemia y aterosclerosis; sin embargo, se carece de estudios clínicos al respecto [40]. Lo mismo sucede con el uso de agonistas duales (agonistas PPAR α/γ) tales como muraglitazar o tesaglitazar, a través de los cuales buscan producir una respuesta sinérgica con efectos antidiabéticos y cardioprotectores. La principal limitante es la seguridad debido a potenciales efectos secundarios. Nissen, Wolski y Topol reportaron que muraglitazar presentó un riesgo relativo de muerte, infarto al miocardio y evento vascular cerebral dos veces mayor, así como un riesgo de falla cardíaca y desarrollo de ataque isquémico transitorio [41].
- c) Otros fármacos no directamente relacionados, son sibutramina, orlistat y rimonabant. Los primeros dos con evidencia de reducciones moderadas de peso, a través de acciones centrales e inhibiendo la absorción de grasas respectivamente, disminuyen algunos de los elementos del SM, entre ellos triglicéridos, índice de cintura e insulina, y aumentan colesterol HDL. En el caso de Rimonabant, un inhibidor selectivo del sistema endocanabinoide, ha demostrado en 3 ensayos clínicos mejoría en el peso y en el índice de cintura, además de mejoras en el perfil de lípidos. Sin embargo, ninguno de los tres tiene como blanco terapéutico la resistencia a la insulina limitando su uso en el SM [40].

Conclusiones

La pregunta final que como médicos nos realizamos, subyace en el significado clínico del SM. Esto se debe a que existe demasiada controversia con respecto a la misma existencia del síndrome y a la incapacidad real de proporcionar un tratamiento específico que corrija las anomalías fisiopatológicas presentes. Por tanto, el principal valor constituye el proporcionar una herramienta clínica de trabajo que permita investigar, identificar y discutir la importancia de múltiples factores de riesgo interrelacionados así como de intervenciones a realizar en individuos asintomáticos, los cuales se beneficiaría de iniciar cambios en hábitos de manera temprana, sin esperar a presentar complicaciones graves e irreversibles.

Referencias

1. Blaha M, Ealsy T. Clinical use of Metabolic Syndrome: Why the confusion?. *Clinical Diabetes* 2006; 24(3): 125 – 131.
2. Hu Gang, Qing Qiao, Jaako Toumlehto, Beberley Balkau, Knut Borch-Johnsen, Kalevi Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066 – 1076.
3. Park YW, Shankuan Zhu, Latha Palaniappan, Heshka Stanley, Carnethon Mercedes, Heymsfield Steven. Prevalence and associated risk factors findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427 – 436.
4. Lorenzo C, Williams Ken, Gonzales-Villalpando Clicerio, Haffner Steven. The Prevalence of Metabolic Syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 y 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005; 28: 2480 – 2485.
5. Juárez E, Benítez Juventino, Quezada Galdamez Rafael, Cerritos Roberto, Aguilar Clará Raúl. Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de San Salvador. *Revista ALAD* 2006; 14: 25 – 33.
6. Wilson P, D'Agostino Ralph, Parise Helen, Sullivan Lisa, Meigs James. Metabolic Syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066 – 3072.
7. Aguilar-Salinas Carlos, Rojas Rosalba, Gómez-Pérez Francisco, Valles Victoria, Ríos Juan Manuel, Franco Aurora et al. High prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 76 – 81.
8. Adams Robert, Appleton Sara, Wilson David, Taylor Anne, Dal Grande Eleonora, Chittleborough Catherine. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2777 – 2779.
9. Fruchart JC. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 15 – 19.
10. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.
11. Marx T, Metha A. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *CCJ* 2003; 70(1): 31- 45.
12. Pascuali R, Gambineri A. Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 763 – 775.

13. Recabarren Sergio, Smith Rosita, Rios Rafael, Maliqueo Manuel, Echiburú Bárbara, Corner Ethel, et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2008; 93: 1820 – 1826.
14. Azziz R. How prevalent is metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome? *Nature Clinical Practice* 2006; 2: 132 – 133.
15. Malnik S, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJ Med* 2003; 96: 699 – 709.
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 38: 536.
17. Hanley Anthony, Williams Ken, Festa Andreas, Wagenknecht Lynne, D'Agostino Ralph, Haffner Steven. Liver markers and development of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005; 54: 3140 – 3147.
18. Krotonen A, Yki-Jarvinen. Fatty liver: a novel component of metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28: 27.
19. Stolar M. Metabolic syndrome: controversial but useful. *CCJ* 2007; 74: 199 – 208.
20. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J, Nathan D. Reduction in the incident of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. DPP group. *N Engl J Med* 2002; 6: 393 – 403.
21. ACE position statement. *Endocrine Practice* 2003; 9: 240 – 251.
22. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impair fasting glucose: a randomize controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096 – 1105.
23. Grundy Scott, Hansen Barbara, Smith Sidney, Cleeman James, Khan Richard. Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 551 – 556.
24. Grundy Scott, Cleeman James, Daniels Stephen, Donato Karen, Eckel Robert, Franklin Barry, et al. Diagnosis y management of metabolic sindrome. An American Heart Association/National Heart, lung and blood Institute. Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735 – 2752.
25. Steiner G. Fibrates in the metabolic syndrome and in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 545 – 555.
26. Wong ND, Pio JR, Franklin SS. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipid in patients with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 9: 1421 – 1426.
27. Appel L, Moore T, Orbarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks F, et al. A clinical trial of the effects of dietary pattern on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117 - 1124.
28. Schachter M. Blood pressure reduction in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: current concepts. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005;5: 320 – 324.
29. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks R, Kowey P, Messerli F, et al. INVEST Investigator: A calcium antagonism vrs a non-calcium antagonism hypertension treatment strategy for patients with coronary disease: the international Verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805 = 2816.
30. Sandeep D, Rajest G. Angiotensin II and inflammation: the effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *Metabolic syndrome and related disorders* 2003; 1: 255 – 259.
31. Kutz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II- receptor antagonism: beyond the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253 – 2261.
32. Damas J, Garbacki N, Lefebvre PJ. The kallikrein-kinin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 288 – 297.
33. Joynt KE, Gattis WA, Hasselblad V, Fuzaylov S, Serebruany V, Gurbel P, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers, statins and aspirin on c-reactive protein levels in outpatients with heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 783 – 785.
34. Black H, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine and lisinopril as initial treatment for hypertension. *Diabetes Care* 2008; 31: 353 – 360.
35. Hilgers K, Mann J. The choice of antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome: time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1: 1 – 3.
36. DREAM trial investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551 - 1562.
37. Moloo J. Choice of antihypertensive agents for patients with metabolic syndrome: ALLHAT results. *Journal Watch* 2008; 311: 2.
38. Gomez Perez FJ, Rios JM, Aguilar-Salinas C. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutricion y Endocrinologia sobre el manejo del Síndrome

- Metabolico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13: 9 – 23.
39. Cardillo C, Campia U, Kilcoyne C, Briant M, Panza J. Increase activity of endogenous endothelin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 105: 452 – 456.
40. Schindler C. The metabolic síndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Therapeutic advance in cardiovascular disease* 2007; 1: 7 – 20.
41. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of rosiglitazone on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 2581 – 2586.