

Síndrome metabólico: ¿cómo diagnosticarlo y cómo tratarlo?

J.F. Ascaso y R. Carmena

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departament de Medicina. Universitat de València. Valencia. España.

El síndrome metabólico es el conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal. Los componentes del síndrome metabólico se van instaurando progresivamente, y van aumentando en número y gravedad con la edad; este hecho se relaciona con el grado de obesidad y el sedentarismo, entre otros factores.

El diagnóstico del síndrome metabólico es un problema debido al elevado número de criterios utilizado por diferentes sociedades y grupos de expertos. El síndrome metabólico es un concepto integrador de gran importancia por su relación o asociación con un elevado riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. Es necesario establecer una definición unitaria y consensuada, ya que todos los criterios se basan en la asociación de resistencia a la insulina y las alteraciones típicamente asociadas a ella.

Es evidente que el alto riesgo cardiovascular que tienen estos sujetos requiere medidas energéticas globales para reducir la resistencia a la insulina y por ello los factores asociados y el riesgo cardiovascular. La corrección de la obesidad y la inactividad física son intervenciones fundamentales en la resistencia a la insulina y en el síndrome metabólico.

El tratamiento actual del síndrome metabólico consiste en el control y tratamiento individualizado de cada uno de sus componentes, que son factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave:
Síndrome metabólico. Riesgo cardiovascular. Resistencia a la insulina. Obesidad.

Correspondencia: Prof. J.F. Ascaso.
Departamento de Medicina. Universitat de València.
Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: ascaso@uv.es

METABOLIC SYNDROME. HOW SHOULD IT BE DIAGNOSED AND TREATED?

Metabolic syndrome is characterized by metabolic and cardiovascular alterations in association with insulin resistance and abdominal obesity. The components of metabolic syndrome are added progressively and increase in number and severity with age. This in turn is related to the degree of obesity and sedentariness, among other factors.

The diagnosis of metabolic syndrome is problematic due to the large number of criteria used by different societies and expert groups. This syndrome is an integrating concept of great importance because of its association with an elevated risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. A single consensuated definition should be established, since all the criteria are based on the association of insulin resistance and the alterations typically associated with it.

Evidently, the high cardiovascular risk in these patients requires energetic global measures to reduce insulin resistance and the factors associated with cardiovascular risk. Interventions to reduce obesity and physical inactivity are fundamental in insulin resistance and metabolic syndrome.

Current treatment of metabolic syndrome consists of the control and individualized treatment of each of its components, which are cardiovascular risk factors.

Key words:
Metabolic syndrome. Cardiovascular risk. Insulin resistance. Obesity.

Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

Se llama síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina

Tabla 1. Síndrome metabólico

Resistencia a la insulina
Obesidad abdominal
Dislipemia: hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL tipo B (pequeñas y densas), aumento del colesterol no-HDL y del índice CT/cHDL, aumento de la apo B y lipemia posprandial
Glucemia normal en ayunas (glucemia plasmática ≥ 100 mg/dl), intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial
Inflamación crónica (PCR, otras)
Microalbuminuria
Hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis
Hiperuricemia o gota
Hígado graso no alcohólico
Hiperandrogenismo
Elevada incidencia de enfermedad cardiovascular

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

(RI) y la obesidad abdominal. La RI se caracteriza por una respuesta defectuosa a la insulina en los tejidos periféricos (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo), donde la insulina deja de ejercer sus acciones biológicas y, entre otras alteraciones, se produce una disminución en la captación y utilización de la glucosa¹. Además, hay alteraciones relacionadas con el crecimiento celular, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial e inflamación crónica. Todo ello contrasta con lo observado cuando hay una sensibilidad periférica normal a la insulina, donde predominan mecanismos antiaterogénicos como la vasodilatación arterial, la normofunción endotelial, la inhibición de la proliferación celular y de la inflamación crónica, entre otros. La RI produce, como mecanismo compensador, un aumento de la secreción de insulina con hiperinsulinismo², situación que mantiene la glucemia plasmática en rango normal o de intolerancia a la glucosa y sólo si falla este mecanismo compensador aparece la diabetes.

Este síndrome se ha descrito por numerosos autores con diferentes nombres, son sinónimos el síndrome X (Reaven), síndrome de afluencia (Mehnert), síndrome plurimetabólico (Crepaldi), síndrome hormonal metabólico (Björkorp), síndrome de insulino-resistencia (De Fronzo y Haffner), la hiperinsulinemia/insulino-resistencia (Stand y Zimmet), el cuarteto de la muerte (Kaplan) y el síndrome metabólico (Hanefeld y Leonhardt)³, que es el que se utiliza con preferencia en la actualidad.

El SM lleva asociado un riesgo elevado de presentar enfermedades cardiovasculares y diabetes

mellitus (DM) tipo 2, y se caracteriza por el conjunto de alteraciones que se describen a continuación³ (tabla 1).

Componentes del síndrome metabólico

Los componentes del SM se van instaurando en los sujetos con RI y obesidad abdominal, aumentan de forma progresiva con la edad y según el grado o intensidad de la RI y de factores como la obesidad, el sedentarismo, las dietas hipercalóricas ricas en grasa saturada y el consumo de tabaco.

Los principales componentes del SM son:

- Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. Existen métodos complejos y caros (pinza euglucémica) para evaluar la sensibilidad periférica a la insulina y la RI. En estudios epidemiológicos y clínicos se han empleado métodos basados en la medición de la insulina o en la relación insulina/glucosa en diferentes situaciones⁴. En la actualidad, la mayor parte de los autores utiliza los cortes correspondientes al percentil 75 del valor de la insulinemia en su población o los índices indirectos (HOMA, QUICKI, etc.), que según nuestros datos podríamos establecer en insulina 14 µU/ml y HOMA 3,2, que se superponen con los observados en el estudio DESIRE en el conjunto de la población española (pendientes de publicación)^{5,6}.

- Obesidad abdominal. Es un factor muy importante, directamente relacionado con las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que forman parte del SM y que predispone y agrava la IR⁷. Además, es un componente fundamental para establecer el diagnóstico de SM. La obesidad abdominal se define clínicamente por el cociente cintura/cadera (≥ 1 en el varón o $\geq 0,90$ en la mujer) o, mejor, por la circunferencia de la cintura (> 88 cm en la mujer y > 102 cm en el varón)⁸. Recientemente, la International Diabetes Federation ha propuesto unos puntos de corte específicos para la circunferencia abdominal en caucásicos de 94 cm en varones y 80 cm en mujeres⁹.

- Dislipemia. Se establece muy precozmente en la evolución del SM y se caracteriza por aumento de los triglicéridos (TG) plasmáticos, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y mayor proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas.

La hipertrigliceridemia es la alteración más frecuente y precoz en el SM, se debe al aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a la alteración de su catabolismo por disminución de la actividad lipoproteinlipasa

(LPL); ésta interviene también en el catabolismo de los quilomicrones. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento en plasma de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos, tanto en situación de ayuno como en situación posprandial. Basado en estudios epidemiológicos, la hipertrigliceridemia se ha considerado como un factor independiente de riesgo cardiovascular^{10,11}. Los mecanismos aterogénicos probablemente están relacionados con la penetración de estas lipoproteínas (remanentes de quilomicrones y VLDL) en la pared arterial, el aumento del estado procoagulante, junto a cambios de la composición y disminución de la concentración plasmática de las HDL y el aumento de la proporción de LDL pequeñas y densas.

El descenso del chDL se debe a una disminución de la síntesis de apolipoproteína (apo) A-I y a un aumento del catabolismo por aumento de la actividad de la lipasa hepática. El descenso del chDL se asocia con riesgo cardiovascular independientemente de las concentraciones de LDL y triglicéridos plasmáticos¹². El estudio PROCAM¹³ muestra que el riesgo cardiovascular que conlleva el descenso de las concentraciones plasmáticas de las HDL se multiplica por 2-3 cuando se asocia con otras alteraciones lipídicas que forman parte de este síndrome, como el aumento de los triglicéridos. El papel del descenso de las HDL en los mecanismos aterogénicos no se conoce totalmente, aunque se sabe que intervienen en el transporte inverso del colesterol, son potentes antioxidantes y antiinflamatorios.

El colesterol total y el cLDL aumentan moderadamente en plasma, sin embargo, esta situación es altamente aterogénica, por los cambios producidos en las LDL como consecuencia del aumento de los triglicéridos plasmáticos. Las LDL se enriquecen en triglicéridos y se transforman en partículas pequeñas y densas, que se captan más por los macrófagos y tienen una mayor susceptibilidad a la oxidación¹⁴. En clínica, un aumento de los triglicéridos indica una mayor proporción de LDL pequeñas y densas.

En general, se puede establecer la existencia de un perfil lipídico aterogénico o de alto riesgo cardiovascular por parámetros clínicos sencillos como: la diferencia del colesterol total y del chDL (c-no-HDL), que indica la cantidad de colesterol en las lipoproteínas aterógenas, al excluir a las HDL¹⁵ o la concentración de apo B, y se consideran concentraciones patológicas de apo B las ≥ 100 mg/dl y de alto riesgo las ≥ 120 mg/dl^{16,17}.

– Hipertensión arterial (HTA). Es muy frecuente en el SM; además, el 50% de los pacientes con HTA

esencial tienen hiperinsulinismo. La HTA del SM puede explicarse por diversos mecanismos: hipervolemia, aumento de la actividad simpática, alteración del transporte catiónico de membrana, etc. La HTA es un importante factor de riesgo para la arteriosclerosis, fundamentalmente para el accidente isquémico cerebral.

– Microalbuminuria. La microalbuminuria se define como excreción urinaria de albúmina en orina de 24 h ≥ 30 mg. La presencia de microalbuminuria refleja cambios en el endotelio vascular y matriz extracelular, al margen de las lesiones en el glomérulo. Es un componente del SM y se considera como un factor mayor de riesgo cardiovascular, independientemente de la hipertensión arterial (HTA) o las alteraciones lipídicas. En la población general existe una asociación directa entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular (ECV), con independencia de la edad, el sexo, la glucemia y otros factores convencionales de riesgo cardiovascular. Los sujetos con microalbuminuria en el decil superior tienen un riesgo relativo de infarto agudo de miocardio de 2,3 respecto al grupo con microalbuminuria en el decil inferior¹⁸.

– Intolerancia a la glucosa y diabetes. La intolerancia a la glucosa es uno de los componentes fundamentales del SM. Como ya se ha mencionado anteriormente, la IR provoca un hiperinsulinismo compensador, capaz durante algún tiempo de mantener el metabolismo glucosado en rango normal; posteriormente aparece la alteración de la homeostasis de la glucosa o tolerancia anormal a la glucosa (glucemia basal, 100-125 mg/dl o de 140-199 mg/dl a las 2 h de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa) con importante grado de hiperinsulinismo. En la evolución, sobre todo si se agrava la RI, o si existen defectos genéticos de la secreción insulínica, aparecerá la diabetes (glucemia basal ≥ 126 mg/dl o glucosa ≥ 200 mg/dl a las 2 h de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa) que incrementa la gravedad por mayor riesgo cardiovascular y por la posible aparición de complicaciones microangiopáticas y neuropáticas¹⁹.

La hiperglucemia es responsable de fenómenos de glucación proteica, aumento del estrés oxidativo y de disfunción endotelial. El riesgo cardiovascular se eleva y, actualmente, se considera por algunos autores similar al del sujeto no diabético que ya ha presentado un infarto de miocardio. Aunque este punto ha sido muy discutido, no cabe duda de que la asociación de diabetes tipo 2 con SM es una situación de muy alto riesgo cardiovascular similar a la prevención secundaria²⁰.

– Disfunción endotelial e inflamación crónica. La disfunción endotelial se caracteriza por una dis-

minución de los factores que regulan la relajación y un predominio de la contracción de la pared vascular, con predominio de los factores procoagulantes y de la proliferación celular, junto a un estado de inflamación crónica. La RI en el SM a través de diversos mecanismos como aumento del factor de necrosis tumoral (TNF) α , LDL-oxidada, dislipemia, HTA, hiperglucemia y el aumento de productos finales de glucación avanzada (AGE) estimulan el factor nuclear de activación de la transcripción kappa B (NF- κ B) responsable de la transcripción de genes que intervienen en la inflamación crónica y en la disfunción endotelial²¹.

Es frecuente encontrar marcadores de inflamación crónica, como el aumento de los valores plasmáticos de la proteína C reactiva (PCR) y el aumento del recuento leucocitario. La PCR, medida con métodos de alta sensibilidad, se considera un buen marcador de riesgo cardiovascular, pero falta establecer su utilidad clínica.

– Hígado graso no alcohólico. Es una alteración frecuente, se encuentra en el 10-24% de la población general y en el 60-74% de las personas con obesidad. Se caracteriza por un aumento asintomático de las transaminasas. Forma, frecuentemente, parte del SM. Sin embargo, un aumento de las transaminasas en el SM obliga siempre a descartar otras causas de hipertransaminasemia²².

Diagnóstico del síndrome metabólico

Un problema persistente al abordar el estudio del SM ha sido los criterios para su diagnóstico, y existe cerca de una decena de ellos propuestos por grupos de expertos o sociedades científicas, como más adelante se describirá. El SM se ha convertido recientemente en el centro de una controversia^{23,24}, más semántica que científica, acerca de su verdadera utilidad y fisiopatología. Aun cuando algunas de las críticas vertidas no carecen de fundamento, se piensa que el concepto del SM ha funcionado como un paradigma útil en la práctica clínica para identificar sujetos con riesgo de presentar diabetes o desarrollar complicaciones cardiovasculares por arteriosclerosis y que, por lo tanto, debe conservarse. Además, el concepto integrador de SM sirve como testimonio de que el riesgo de ECV es multifactorial y existe más allá de las concentraciones de cLDL. Por otra parte, es imprescindible investigar más en sus mecanismos fisiopatológicos y valorar, de forma escalonada, los niveles de riesgo cardiovascular que aportan los distintos componentes del síndrome. En cualquier caso, existen más argumentos a favor de conservar el concepto de SM que en contra, y el interés por su detección precoz para

la prevención de las complicaciones antes aludidas está más que justificado²³⁻²⁵.

Como ya se dijo, la RI y el SM se asocian frecuentemente a ECV, por efectos directos sobre la pared arterial y, fundamentalmente, por las alteraciones metabólicas asociadas ya descritas. La relación entre RI y ECV se ha establecido por estudios clínicos transversales y prospectivos, que han demostrado relación entre hiperinsulinismo y ECV, tras ajustar por otros factores de riesgo^{26,27}. Un metaanálisis de Kernan et al en 2002²⁸ puso de manifiesto que los sujetos con SM tienen un riesgo relativo para episodios de ECV de 1,3-3,4 y para ictus de 1,5-2,6. Este aumento del riesgo en sujetos con SM se observa en presencia o no de DM²⁰. Estudios más recientes han demostrado que el SM, ajustado por edad y otros factores clásicos de riesgo cardiovascular, duplica el riesgo cardiovascular y es un factor predictor independiente de ECV²⁹⁻³¹ y especialmente si existe una PCR elevada³². Otro metaanálisis³³ establece el riesgo de mortalidad por todas las causas en 1,27 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,90-1,78) al utilizar los criterios ATP-III y de 1,37 (IC del 95%, 1,09-1,74) al utilizar criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El riesgo de ECV para el SM es de 1,65 (IC del 95%, 1,38-1,99) criterios ATP-III y de 1,93 (IC del 95%, 1,39-2,67) para los criterios OMS, y riesgo de diabetes de 2,99 (IC del 95%, 1,96-4,57) por criterios ATP-III y 1,93 (IC del 95%, 1,39-2,67) por criterios OMS, lo que indica que ambos métodos diagnósticos del SM son buenos para definir riesgo de mortalidad, cardiovascular y de diabetes. Recientemente³⁴, tras un seguimiento de 8 años de 3.323 sujetos adultos de edad media, se ha establecido que los sujetos con 3 componentes del SM definido por los criterios ATP-III tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 2,88 en los varones y de 2,25 en las mujeres y el riesgo de diabetes tipo 2 es de 6,92 y 6,90 en varones y mujeres, respectivamente. Se puede concluir que el SM se asocia con ECV y DM considerando que en 8 años el riesgo de ECV es alto en varones y moderado en mujeres.

– Criterios de la OMS³⁵. Los criterios para establecer el diagnóstico se basan en la existencia de diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa o disminución de la sensibilidad a la insulina junto a 2 o más de las siguientes alteraciones: HTA (\geq 140/90 mmHg); dislipemia (triglicéridos plasmáticos \geq 150 mg/dl o cHDL < 35 mg/dl en varones o < 39 mg/dl en mujeres); obesidad (IMC \geq 30 o índice cintura/cadera $>$ 0,9 en varones o $>$ 0,85 en mujeres), y microalbuminuria (albúmina/creatinina $>$ 30 mg/g)

– Criterios EGIR³⁶. Presencia de RI medida como hiperinsulinemia en ayunas (P75) y 2 de las siguientes alteraciones: hiperglucemía (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl); HTA ($\geq 140/90$ mmHg o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión); dislipemia (TG ≥ 180 mg/dl y/o cHDL < 39 mg/dl); obesidad central (cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres).

– Criterios NCEP-ATP-III³⁷. Tienen la ventaja clínica de no tener que medir la insulina plasmática o RI, y se basan en la presencia de 3 de los siguientes parámetros: perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres; presión arterial (PA) $\geq 130/85$ o sujetos con tratamiento hipotensor; glucosa en plasma ≥ 110 mg/dl; TG plasmáticos ≥ 150 mg/dl; cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres.

– Criterios AACE³⁸. Se basan en la presencia de intolerancia a la glucosa o glucemia anormal en ayunas más 1 de los siguientes criterios: índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²; triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl y cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres; PA $\geq 130/85$ mmHg, y otras alteraciones típicas de la RI.

– Criterios IDF⁹. Se basan en la presencia de obesidad abdominal (circunferencia o perímetro de la cintura en poblaciones caucásicas > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres, variable en otras poblaciones) más 2 de las siguientes alteraciones: TG ≥ 150 mg/dl o con tratamiento hipolipemiante específico; HDL ≤ 40 mg/dl en varones o ≤ 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento hipolipemiante específico; hipertensión arterial (PA sistólica [PAS] ≥ 130 mmHg o PA diastólica [PAD] ≥ 85 mmHg o con tratamiento hipotensor); glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl.

– Criterios AHA/NHLBI²⁵. Se publicaron como intento de definición hasta que haya un consenso internacional acerca del tema. Define SM con 3 de los siguientes componentes (intento de modificar el NCEP-ATP-III): perímetro cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl o en tratamiento con fármacos hipolipemiantes (fibratos); cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 en mujeres o con hipolipemiantes; HTA (≥ 130 o ≥ 85 mmHg) o con tratamiento hipotensor; glucemia basal ≥ 100 mg/dl o con hipoglucemiantes.

– Según nuestra experiencia³⁹. Los principales componentes para sospechar y establecer la presencia de RI y SM en la práctica clínica son la obesidad, la hipertrigliceridemia y la glucemia anormal en ayunas; además, la edad y los antecedentes familiares tienen una gran importancia; como tam-

bien ha establecido el Grupo Español para el Estudio de la RI⁴⁰.

Se necesita una definición unitaria y consensuada, ya que todos los criterios se basan en la asociación de RI con alteraciones asociadas típicamente a ella (obesidad, dislipemia, hiperglucemía, hipertensión) y además posiblemente se deban incluir otras como inflamación (PCR, otros).

Tratamiento del síndrome metabólico

El tratamiento del SM consiste en el control y tratamiento individualizado de cada uno de sus componentes (tabla 2).

El control de la dislipemia se relaciona con una reducción de la morbilidad por arteriosclerosis en sujetos con SM y alto riesgo cardiovascular. Los valores deseables y objetivos primarios a conseguir son: cLDL < 130 mg/dl o c-no-HDL < 160 mg/dl; TG plasmáticos < 150 mg/dl y cHDL > 40 mg/dl en el varón y > 50 mg/dl en la mujer, con CT/cHDL < 5 . Aunque todavía deben establecerse valores de corte para la apo B³⁷, se recomienda una concentración plasmática de apo B < 100 mg/dl. Si existe diabetes o ECV establecida, los objetivos serán cLDL < 70 mg/dl o c-no-HDL < 100 mg/dl.

El tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida y añadir fármacos hipolipemiantes cuando no se cumplan los objetivos, estatinas, fibratos o asociación de ambos. Estos fármacos han demostrado su utilidad en el control de la dislipemia y en la disminución de la incidencia de ECV⁴¹. En los casos de hiperlipemia combinada puede ser necesario asociar estatinas y fibratos; en tal caso, es preferible utilizar fenofibrato y estatinas, en vez de gemfibrozilo. El empleo concomitante de ácidos grasos omega-3 puede aportar beneficios. Para

Tabla 2. Objetivos terapéuticos en el síndrome metabólico

Dislipemia
cLDL < 130 mg/dl o cLDL < 100 mg/dl si hay diabetes
o cardiopatía isquémica
c-no-HDL < 160 mg/dl o < 130 mg/dl si hay diabetes
o cardiopatía isquémica
TG < 150 mg/dl
HTA: PA $< 130/85$ mmHg
Si diabetes: HbA _{1c} $< 6.5\%$, ideal $< 6\%$
Pérdida de peso (IMC < 27 , ideal < 25)
PCR < 1 mg/l
Microalbuminuria < 30 mg/g creatinina
No fumar

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos.

conseguir los objetivos de cLDL puede utilizarse la asociación estatinas y ezetimiba

El tratamiento de la HTA y de la microalbuminuria también se relaciona con una reducción de la morbilidad por ECV, el objetivo terapéutico fundamental es mantener la PA < 130/85 mmHg. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el SM con microalbuminuria o diabetes son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II (ARA-II) y los bloqueadores alfa que tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y la RI⁴².

La mejoría del control glucémico no ha demostrado de forma significativa su valor en la prevención de la ECV, aunque sí lo ha hecho en las complicaciones microangiopáticas y neuropáticas. Es posible que estos resultados sean consecuencia del diseño de los estudios y de no haber alcanzado y mantenido durante suficiente tiempo los valores óptimos de HbA_{1c}. El tratamiento farmacológico incluye la utilización de antidiabéticos orales en monoterapia o combinaciones e insulina cuando sea necesaria. Los insulinosensibilizadores, como metformina y glitazonas, disminuyen la RI y mejoran el control metabólico y, en menor grado, la hipertensión, la dislipemia y otros componentes del SM⁴³.

En el enfoque global, obviamente, se tendrán que corregir otros factores de riesgo cardiovascular acompañantes y muy especialmente el consumo de tabaco. Así como valorar la administración de aspirina en dosis bajas en sujetos mayores y con alto riesgo cardiovascular. Cada vez es más evidente que el alto riesgo cardiovascular que tienen los sujetos con SM requiere medidas energéticas globales para reducir la RI y, por ello, los factores asociados y el riesgo cardiovascular. La corrección de la obesidad y la inactividad física son intervenciones fundamentales en la RI y el SM. Los sujetos con SM deben recibir recomendaciones individualizadas acerca de la dieta y el ejercicio con el objetivo de reducir peso y aumentar el ejercicio físico. La dieta hipocalórica y baja en grasas y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para prevenir la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa⁴⁴. La metformina y las glitazonas tienen efectos beneficiosos sobre la RI y el SM, con el aumento de la sensibilidad periférica a la insulina junto a un importante conjunto de acciones pleiotrópicas: disminuyen los ácidos grasos libres (AGL) y su acúmulo en el hígado y el músculo, disminuyen la expresión de citocinas inflamatorias e indu-

cen la expresión de adiponectina⁴⁵. El recientemente publicado estudio PROactive⁴⁶, en el que se administró pioglitazona a diabéticos tipo 2 de alto riesgo cardiovascular ha mostrado un descenso significativo de las variables de valoración secundaria, como muerte por cualquier causa, infarto de miocardio (se excluyó el silente) e ictus. El rimonabant, un antagonista de los receptores cannabinoides CB 1 en fase III de ensayos clínicos, puede tener un papel interesante en el control de la obesidad abdominal y el SM⁴⁷. Ha demostrado disminución del apetito y del peso, así como del deseo de fumar y, a nivel periférico, una disminución de la resistencia a la insulina⁴⁸.

Conclusiones

La alta prevalencia de la RI y del SM en nuestra población, y el alto riesgo que tienen estos sujetos de desarrollar ECV y DM, hace necesario recomendar el tratamiento energético precoz, con el establecimiento de cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico cuando sea preciso. Además, se debe llevar a cabo la detección y corrección individualizada de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados.

Bibliografía

- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- Hanefeld M. The Metabolic Syndrome: roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W, editors. *The Metabolic Syndrome*. Jena: Gustav Fischer; 1997. p. 13-24.
- Real JT, Ascaso JF, Carmena R. Insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Cardiovasc Risk Factors*. 1999;9:101-6.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:530-3.
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320-5.
- Carmena R, Ascaso JF, Real JT. Impact of obesity in primary hyperlipidemias. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11:354-9.
- World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneve: WHO; 1998.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999;83 Suppl:13-6F.
- Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:339-45.
- Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86 Suppl:11-4L.
- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease

- risk; the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S11-20.
14. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997;95:69-75.
 15. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001;142:1108-16.
 16. Ascaso JF, Real JT, Carmena R. Insulin resistance and familial dyslipidaemias. *Diabetes Obesity Metab*. 1999;1:323-30.
 17. Wágner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:812-7.
 18. Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigations. *Dan Med Bull*. 2000;47:63-78.
 19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:S15-35.
 20. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
 21. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000;87:722-4.
 22. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221-31.
 23. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern 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.
 24. Grundy SM. The metabolic syndrome still lives. *Clin Chem*. 2005;51:1352-7.
 25. 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.
 26. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24:447-53.
 27. 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.
 28. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology*. 2002;59:809-15.
 29. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. MS and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666-73.
 30. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:385-90.
 31. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG; Cardiovascular Health Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2005;28:882-7.
 32. Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen R. Cardiovascular disease in U.S. patients with MS, diabetes, and elevated CRP. *Diabetes Care*. 2005;28:690-3.
 33. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28:1769-78.
 34. Wilson PW, 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.
 35. WHO technical report. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneve, WHO, 1999.
 36. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-76.
 37. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
 38. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26:1297-303.
 39. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal adiposity (waist circumference) and its relation to insulin resistance and the metabolic syndrome in a South European Population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6.
 40. Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández E, Cabezas Ceratto J, Carmena R, Escobar F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:458-63.
 41. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-71.
 42. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and betablockers do not have adverse effects at 1 years on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 1999;159:551-8.
 43. Ascaso JF. Efectos no hipoglicemiantes de las glitazonas. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:124-7.
 44. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
 45. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:135-40.
 46. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROACTIVE Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
 47. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Pelegraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J*. 2005;19:1567-9.
 48. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rosner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.