

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg?

B. Costa^{a,b}, J.J. Cabré^a y F. Martín^a

LECTURA RÁPIDA

Introducción y definiciones

La resistencia a la insulina (RI) se define clínicamente por la incompetencia de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) para incrementar la utilización celular de glucosa. Por tanto, a idéntica insulinemia menor retirada de glucosa circulante y peor rendimiento como combustible metabólico celular en los órganos diana de la acción hormonal.

Aunque las primeras observaciones tuvieron lugar precisamente en familiares de diabéticos, sujetos con intolerancia a la glucosa (ITG) y pacientes con diabetes de tipo 2, con posterioridad un buen número de estudios epidemiológicos corroboraron que la RI es algo más que un defecto glucídico.

Introducción y definiciones

Las normas de buena práctica en atención primaria de salud promueven la medicina basada en evidencias. Y es evidente que un número muy significativo de consultas proviene de los trastornos metabólicos. En atención primaria se baraja a diario un amplio repertorio diagnóstico y terapéutico, pero el problema de fondo no siempre es tan evidente. La punta del iceberg, lo que vemos, tan sólo significa una pequeña parte de su dimensión real. De igual forma, trastornos metabólicos singulares o asociados (obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia) tienen un nexo patogénico común, la resistencia a la insulina, que no se suele abordar directamente sino a medida que aquellos emergen. Este artículo pretende aproximarse a lo oculto bajo la punta del iceberg que, sin ser visible, es relevante y merece toda la consideración del médico de atención primaria.

La resistencia a la insulina (RI) se define clínicamente por la incompetencia de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) para incrementar la utilización celular de glucosa¹. Por tanto, a idéntica insulinemia menor retirada de glucosa circulante y peor rendimiento como combustible metabólico celular en los

órganos diana (tejidos adiposo, muscular y hepático, especialmente) de la acción hormonal^{2,3}. La alteración del metabolismo glucídico es obvia pero, teniendo en cuenta las múltiples vías metabólicas que dependen de la insulina, no extrañan las anomalías asociadas del metabolismo lipídico y proteico. Aunque las primeras observaciones tuvieron lugar precisamente en familiares de diabéticos, sujetos con intolerancia a la glucosa (ITG) y pacientes con diabetes de tipo 2, con posterioridad un buen número de estudios epidemiológicos corroboraron que la RI es algo más que un defecto glucídico⁴⁻⁶.

La obesidad central, la hipertrigliceridemia, la hiperinsulinemia, las anomalías del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la hipertensión arterial son trastornos relacionados con la RI y, en su día, compusieron el llamado síndrome plurimetabólico, metabólico, cuarteto mortal o síndrome X^{2,3}. Adicionalmente, la reducción de la actividad fibrinolítica con alteraciones de la función endotelial, la acantosis nigricans y el ovario poliquístico, la hiperuricemia, la esteatosis hepática, la hipertensión arterial gestacional (preeclampsia), la hipertrofia prostática benigna y ciertas alteraciones en la regulación cardíaca (tanto de la frecuencia como de los miocitos) también se han relacionado con la RI⁷⁻¹³.

La realidad es que este amplio listado continúa expandiéndose en función de nuevas aportaciones y evidencias científicas. En este enclave figuran los denominados factores emergentes de riesgo cardiovascular, caso de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el fibrinógeno, indicadores de una inflamación crónica subclínica como trasfondo de la resistencia a la insulina^{14,15}, la endotelina-1 (marcador de disfunción endotelial)¹⁶, el PAI-1 (inhibidor del activador 1 del plasminógeno)¹⁷ y las partículas pequeñas y densas del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)¹⁸.

^aInstitut Català de la Salut. Grupo para el Estudio de la Diabetes en Tarragona. Servicio de Atención Primaria Reus-Altebrat. Áreas Básicas de Salud Reus 1 y Reus-2. Tarragona. España.

^bUnidad de Diabetes. Centro de Diabetes Salou. Tarragona. España.

Correspondencia:
Bernardo Costa.
Centre de Diabetis Salou.
Via Roma, 32, 1-B.
43840 Salou. Tarragona. España.
Correo electrónico: bcosta@tinet.fut.es

Manuscrito recibido el 22 de abril de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 24 de abril de 2002.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina. Diabetes. Intolerancia a la glucosa. Tiazolidindionas.

Aunque algunos autores añaden la homocisteína a este conjunto, su papel relativo en la RI es controvertido¹⁹. Se ha señalado que los tratamientos actuales para la infección el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inhibidores de las proteasas han representado un avance extraordinario en el pronóstico de esta enfermedad, pero de manera fortuita han originado un modelo experimental de RI²⁰.

Medida y valoración objetiva de la resistencia a la insulina

Hasta hace poco, la valoración de la sensibilidad hística a la insulina y la función beta-celular pancreática era realmente complicada. Medir parámetros como la proinsulinemia, la insulinemia o el péptido-C no era habitual y comportaba problemas técnicos. Con el tiempo, nuevas especificaciones y pruebas de laboratorio han mejorado la perspectiva, y actualmente existen indicadores fiables de la sensibilidad a la insulina obtenidos a partir de análisis dinámicos de la utilización periférica de glucosa²¹. Algunos ejemplos son el pinzamiento insulínico euglucémico, el modelo homeostático de evaluación (HOMA: Homeostasis Model Assessment), el coeficiente insulina-glucosa o el índice de Bennett. Todas estas pruebas son útiles en investigación, pero requieren canalización o infusión continua intravenosa y, en consecuencia, personal especializado. Son de difícil aplicación en atención primaria donde, por problemas de infraestructura, siempre es más práctico medir parámetros estáticos. En este sentido, se ha demostrado que la determinación combinada de la insulinemia y trigliceridemia en ayunas, pese a no informar sobre la utilización periférica de glucosa, es una fórmula conveniente para asesorar la RI en estudios epidemiológicos²². Su uso en atención primaria para este tipo de estudios sería factible y a un coste más razonable. Sin embargo, en la práctica no se recomienda la determinación rutinaria de la insulinemia porque para asesorar de forma indirecta la RI probablemente basta con parámetros clínicos mucho más accesibles y coste-efectivos.

Componentes del síndrome metabólico

Este planteamiento técnico explica, en parte, la demora de un auténtico consenso so-

bre este síndrome. No fue hasta 1998 cuando la OMS definió un síndrome metabólico (SM), a sabiendas de que algún elemento ya había sido descrito a principios del siglo pasado. No se usó el término de síndrome de RI porque, en su opinión, esta condición no está plenamente demostrada en todos sus componentes²³. Según su panel de expertos, el SM incluiría la hipertensión arterial (tratamiento farmacológico y/o presión arterial elevada, sistólica superior a 160 mmHg –reducida a 140 mmHg en el informe de 1999– o diastólica mayor de 90 mmHg), la dislipemia definida por una trigliceridemia superior a 1,7 mmol/l y/o un cHDL inferior a 0,9 mmol/l en varones, 1 mmol/l en mujeres, la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m² y/o aumento del índice cintura-cadera mayor de 0,90 en varones o 0,85 en mujeres) y la microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina mayor de 20 µg/min). Una persona con diabetes de tipo 2 o una alteración intermedia bien documentada del metabolismo glucídico (ITG o glucemia basal alterada) tiene un SM si asocia al menos dos de estos elementos. Además, un sujeto con tolerancia normal a la glucosa lo tendría si, aparte de los dos componentes mencionados, se evidencia RI, definida por el cuartil más alto del índice HOMA. Como se ha comentado, en la práctica podría bastar con la insulinemia y la trigliceridemia basal²².

En mayo de 2001 se publicó el tercer informe del NCEP (National Cholesterol Education Program)²⁴. Su panel de tratamiento de adultos (ATP III) reconoció un objetivo primario para reducir el riesgo cardiovascular, disminuir el cLDL, pero también uno secundario, la mejoría del SM. Se emitió una definición eminentemente clínica del SM basada en la reunión de tres de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura mayor de 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres), trigliceridemia mayor de 1,69 mmol/l (150 mg/dl), cHDL menor de 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en varones o de 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en mujeres, presión arterial mayor de 130/85 mmHg y, finalmente, glucemia basal mayor o igual de 6,1 mmol/l (110 mg/dl). Esta definición identifica el SM (o una entidad tal vez equivalente) con mayor facilidad y basta

LECTURA RÁPIDA

La obesidad central, la hipertrigliceridemia, la hiperinsulinemia, las anomalías del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la hipertensión arterial son trastornos relacionados con la RI y, en su día, compusieron el llamado síndrome plurimetabólico, metabólico, cuarteto mortal o síndrome X.

Medida y valoración objetiva de la resistencia a la insulina

Medir parámetros como la proinsulinemia, la insulinemia o el péptido-C no era habitual y comportaba problemas técnicos.

Actualmente existen indicadores fiables de la sensibilidad a la insulina obtenidos a partir de análisis dinámicos de la utilización periférica de glucosa.

Se ha demostrado que la determinación combinada de la insulinemia y trigliceridemia en ayunas, pese a no informar sobre la utilización periférica de glucosa, es una fórmula conveniente para asesorar la RI en estudios epidemiológicos.

▶▶ LECTURA RÁPIDA



En la práctica no se recomienda la determinación rutinaria de la insulinemia porque para asesorar de forma indirecta la RI probablemente basta con parámetros clínicos mucho más accesibles y coste-efectivos.



Componentes del síndrome metabólico

En 1998 cuando la OMS definió un síndrome metabólico (SM), a sabiendas de que algún elemento ya había sido descrito a principios del siglo pasado. No se usó el término de síndrome de RI porque, en su opinión, esta condición no está plenamente demostrada en todos sus componentes. Según su panel de expertos, el SM incluiría la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad y la microalbuminuria.



Una persona con diabetes de tipo 2 o una alteración intermedia bien documentada del metabolismo glucídico tiene un SM si asocia al menos dos de estos elementos.

con una cinta métrica flexible pero, probablemente, su aplicación estricta aumentaría la prevalencia. En contrabalance, no se incluye la medición de la microalbuminuria, importante predictor de riesgo cardiovascular. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) también propugnó utilizar el diámetro de la cintura porque predice mejor la acumulación de grasa abdominal que el índice de masa corporal (IMC)²⁵.

Más recientemente (2002) el grupo EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) y el Grupo de Trabajo sobre Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes han publicado nuevos criterios y una revisión de consenso, respectivamente (referencias incluidas en *addendum*). Aunque con componentes sindrómicos parecidos, la propuesta del EGIR es problemática para nuestra atención primaria porque apuesta por la demostración biológica de la RI (en contraste con las sugerencias clínicas del NCP-ATP III). De todas formas, estos nuevos criterios merecen consideración porque provienen precisamente de las poblaciones europeas cuya prevalencia se aproxima a nuestra realidad. En este sentido, el grupo de trabajo sobre SM en Reus-Tarragona detectó durante el año 2002 una prevalencia del SM verdaderamente alarmante (superior al 60%) en la población diabética atendida. Paralelamente, los datos sobre su prevalencia en España sólo se han podido contrastar muy recientemente y no extraña su heterogeneidad por la falta de uniformidad definitoria (Banegas y Ruilope, referencia incluida en *addendum*).

Conexión fisiopatológica entre diabetes y síndrome metabólico

En círculos diabetológicos especializados todavía se debate sobre el papel relativo de la insulinoresistencia y la disfunción beta-celular pancreática en el origen de la diabetes de tipo 2, porque la historia natural incluye ambos fenómenos²⁶. En sus etapas iniciales, algunos pacientes tienen sensibilidad normal a la insulina y otros RI, particularmente los obesos, y son precisamente los primeros quienes asocian un riesgo menor desarrollar problemas cardiovasculares²⁷. El incremento de la secreción de insulina por parte de la célula beta puede compensar ini-

cialmente la resistencia (y entonces se suele detectar hiperinsulinemia). A su vez, un aumento de la sensibilidad hística a la acción de la hormona podría compensar un defecto secretor beta-celular. El debate entraña cierta complejidad.

El propio Reaven sugirió que la RI es necesaria para que se desarrolle una diabetes de tipo 2, pero suele ser insuficiente por sí misma para originar la hiperglucemia, hallazgo metabólico en el que se fundamenta el diagnóstico²⁸. El mecanismo inductor más común de hiperglucemia basal es la menor supresión en la producción nocturna de glucosa hepática, hallazgo habitual menos dependiente de una disfunción beta-celular que de una disminución en la sensibilidad a la insulina.

En conjunto, los datos disponibles apoyan que la hiperglucemia es una manifestación tardía de RI. Secundariamente, los pacientes pueden asociar o no hiperinsulinemia. Por esta razón se ha considerado que la hiperinsulinemia basal es más una consecuencia que una causa con capacidad nosológica propia. Pero recientemente se ha informado que esta concentración aumentada de insulina en ayunas puede desempeñar un papel primario en la patogenia de la diabetes, con independencia de la RI, al menos en los indios pima de Arizona. Por el contrario, todavía no se ha demostrado fehacientemente que reducir la hiperinsulinemia basal mejore la futura incidencia de la diabetes²⁹.

Consideraciones etiopatogénicas sobre resistencia a la insulina

Los factores implicados en el desarrollo de RI son comunes con el origen del SM. Resulta paradójico que la macrosomía fetal sea una consecuencia de la diabetes gestacional y, en contraste, el riesgo futuro de ITG y diabetes tipo 2 sea mayor para los nacidos con bajo peso³⁰. De ahí que la malnutrición fetal se insinúe como posible causa de RI.

La predisposición es el trasfondo de las teorías genéticas sobre el origen de la RI y el SM. Estas ideas no son nuevas y subrayan la adaptación evolutiva del individuo a su entorno con la finalidad del ahorro energético³¹. El proceso de adaptación incluiría anomalías genéticas de una o más proteínas de la cascada de actuación de la insuli-

na en las células diana con distorsión de la señalización y acción hormonal, así como sus consecuencias. Por un lado, el aumento del IMC y la triglicéridemia²⁷. Por otro, las anomalías del metabolismo lipídico (lipotoxicidad) y de los ácidos grasos libres (cuyo aumento es, además, un tóxico betacelular conocido). Como la elevación nocturna de ácidos grasos libres promueve la insensibilidad hepática a la acción de la insulina, es lógico considerar que la RI se proyecta más sobre la hiperglucemia basal que sobre la posprandial³². Por su parte, Groop postuló que en el SM intervienen diversos factores genéticos (genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo) y ambientales, hablando acertadamente de un síndrome dismetabólico³³.

Digna de mención es la posible influencia de factores hormonales propios de la obesidad, como la leptina. En diabéticos de tipo 2 se ha demostrado que la adiposidad global afecta a la concentración plasmática de ciertas moléculas de adhesión intercelular. También se ha descrito en ratones que los adipocitos producen un nuevo mediador de naturaleza peptídica denominado resistina que, administrado a ratones sanos, induce intolerancia a la glucosa³⁴. Por consiguiente, no se puede descartar que el propio tejido adiposo libere uno o más factores que afecten negativamente tanto a la sensibilidad a la insulina como a la función endotelial³⁵.

Consideraciones epidemiológicas

En el terreno epidemiológico, el principal condicionante de RI es la occidentalización del estilo de vida, definida por el incremento de la ingestión de grasas saturadas, la reducción de la actividad física y el estrés crónico. Estos hábitos menos saludables conducen a sujetos metabólicamente obesos pese a tener un IMC tan sólo catalogable de sobrepeso, no de obesidad franca, con los actuales criterios^{36,37}. Una distribución abdominal de la grasa y la mayor correlación del riesgo cardiovascular con el índice cintura-cadera que con el IMC invitan a la reflexión. Posiblemente sea necesario redefinir el concepto de obesidad, en términos de IMC, reduciendo los intervalos clásicos tal y como sugieren algunos autores³⁸.

En relación con esta traslación hacia estilos de vida occidentales emergen ciertas observaciones que conectan la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con el SM, sugiriendo la importancia del estrés crónico en su etiopatogenia³⁹. Otro condicionante epidemiológico relevante es la edad o, más bien, el envejecimiento, pues con la edad no sólo aumenta la adiposidad abdominal, sino también la visceral³⁷. Por citar un ejemplo, un hígado graso no alcohólico suele traducir RI hepatoespecífica¹⁰.

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Todos estos dilemas etiopatogénicos no son el problema más acuciante para el médico de atención primaria. El tiempo preciso para conjeturar contrasta vivamente con el disponible para atender unas consultas habitualmente hipertróficas. Sin rehuir la faceta científica, para estos profesionales es mucho más relevante disponer de armas, evidencias y consignas que faciliten su tarea pero que, además, engloben una buena dosis de realidad cotidiana. Como aproximación, el resto del artículo analiza algunas ideas básicas con aplicación práctica, revisando finalmente los conceptos terapéuticos de mayor interés para la atención primaria.

No es ningún secreto que la máxima importancia clínica del SM se debe a su alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Este riesgo global y el propio de cada componente ya lo establecieron los estudios epidemiológicos. No obstante, la falta de una definición clara del SM siempre dificultó su interpretación. En la actualidad, los criterios mínimos comunes de la OMS permitirán establecer comparaciones. En principio, los resultados del estudio de Botnia, en los que ha aplicado esta definición, demuestran la mayor morbimortalidad cardiovascular en sujetos con SM⁴⁰.

En la actualidad, un aspecto polémico para la atención primaria es la consideración de la diabetes (o cualquier elemento del SM) como equivalente de riesgo o tan sólo como un factor de riesgo. Si se acepta lo primero, los pacientes deberían ser tratados agresiva y tempranamente para reducir su probabilidad de desarrollar acontecimientos cardiovasculares. Si se acepta lo

LECTURA RÁPIDA



Conexión fisiopatológica entre diabetes y síndrome metabólico

Todavía se debate sobre el papel relativo de la insulinoresistencia y la disfunción betacelular pancreática en el origen de la diabetes de tipo 2, porque la historia natural incluye ambos fenómenos.



El incremento de la secreción de insulina por parte de la célula beta puede compensar inicialmente la resistencia (y entonces se suele detectar hiperinsulinemia).



Consideraciones etiopatogénicas sobre resistencia a la insulina

Los factores implicados en el desarrollo de RI son comunes con el origen del SM. Resulta paradójico que la macrosomía fetal sea una consecuencia de la diabetes gestacional y, en contraste, el riesgo futuro de ITG y diabetes tipo 2 sea mayor para los nacidos con bajo peso. De ahí que la malnutrición fetal se insinúe como posible causa de RI.

▶▶ LECTURA RÁPIDA



Por un lado, el aumento del IMC y la trigliceridemia. Por otro, las anomalías del metabolismo lipídico (lipotoxicidad) y de los ácidos grasos libres (cuyo aumento es, además, un tóxico betacelular conocido). Como la elevación nocturna de ácidos grasos libres promueve la insensibilidad hepática a la acción de la insulina, es lógico considerar que la RI se proyecta más sobre la hiperglucemia basal que sobre la posprandial.

**Consideraciones epidemiológicas**

En el terreno epidemiológico, el principal condicionante de RI es la occidentalización del estilo de vida, definida por el incremento de la ingestión de grasas saturadas, la reducción de la actividad física y el estrés crónico.



Una distribución abdominal de la grasa y la mayor correlación del riesgo cardiovascular con el índice cintura-cadera que con el IMC invitan a la reflexión.

segundo, se debería calcular de manera sistemática el riesgo cardiovascular a 10 años con una de las diversas escalas disponibles, y luego decidir la terapia en función de los resultados. Como esta misma Revista ha revisado recientemente este polémico aspecto, el presente artículo tan sólo lo evocará⁴¹.

En realidad, en nuestro entorno faltan estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo en los que se registren episodios cardiovasculares en sujetos con un SM bien documentado.

Solapamiento de los componentes del síndrome metabólico

En segundo término, el profesional de APS percibirá que cualquier manifestación del SM puede preceder a las demás y todas ellas pueden solaparse en diferentes fases evolutivas, tanto clínicas como preclínicas o subclínicas. Desde esta perspectiva, no es del todo exacta la clásica consideración de la dislipemia y la hipertensión, por ejemplo, como factores de riesgo de diabetes. Es posible que ésta ya exista en fase prehiperglucémica o que, existiendo, no se haya diagnosticado adecuadamente o, tal vez, aunque menos probable, que nunca llegue a presentarse. Por tanto, no es imperativo postergar las intervenciones hasta el diagnóstico de una diabetes abierta o confirmar la dislipemia en un obeso para pensar ya en clave de SM, con todas sus connotaciones futuras.

En el campo concreto de la diabetes, es sobradamente conocido su alto riesgo de enfermedad cardiovascular (macroangiopatía diabética). Este riesgo está ya presente en estadios prediabéticos (macroangiopatía disglucémica)⁴² anteriores a la hiperglucemia diagnóstica, tanto basal, 126 mg/dl (7 mmol/l), como a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, 200 mg/dl (11,1 mmol/l). En teoría, la prevención debería iniciarse en fase prehiperglucémica, incluso antes de confirmar la intolerancia a la glucosa o una alteración de la glucemia basal. De ahí la relevancia de un abordaje temprano, razonablemente en la prediabetes si, como parece, no se dispone de recursos para hacerlo en normotolerantes a la glucosa o sujetos con glucemia basal normal. De todas formas, y barajando todos estos argumentos, es chocante que la

hiperglucemia, aunque ahora de menor graduación, sea todavía el hallazgo fenotípico en que se basa el diagnóstico de diabetes. Por descontado, la ortodoxia diagnóstica no debería ser ajena al sentido común. Pero es obvio que la ortodoxia epidemiológica todavía generaría conclusiones de mayor rotundidad, pues la diabetes abierta podría ser ya una manifestación metabólica demasiado tardía, cuya prevención primaria sería de menor interés que el abordaje integrado del SM.

Terapia no farmacológica de la resistencia a la insulina

La tercera consideración práctica para la APS se polariza hacia el tratamiento del SM. Con mayor o menor restricción, el médico suele abordar uno a uno sus componentes y consecuencias a medida que se presentan. En realidad, la mejor opción terapéutica sería aquella que enfocase el problema de raíz, es decir, la resistencia a la insulina. Si se dispusiera de esta opción, estaríamos ante un verdadero tratamiento preventivo por actuar contra el pivote fisiopatológico común del SM. De forma integradora se intervendría a la vez sobre todo un conjunto de problemas de alto impacto en atención primaria, reduciendo su incidencia. Por desgracia, nunca se logró una terapia específica para la RI, aunque ciertas medidas clásicas de índole no farmacológica han demostrado su eficacia atenuándola, al igual que la incidencia del SM y sus complicaciones asociadas.

Las medidas más oportunas incluyen la potenciación de estilos de vida más saludables, abordando la dieta, el ejercicio físico o, mejor, ambos simultáneamente. Algunos estudios demuestran una asociación independiente entre el índice de grasas poliinsaturadas y saturadas de la dieta, la actividad física y la insulinemia basal. Una revisión reciente resaltó la importancia del ejercicio físico en la edad media de la vida, tanto del aeróbico como del ejercicio de resistencia, enfatizando su efecto reductor de la RI⁴¹. Lo más probable es que, para conseguir una acción reductora eficaz a medio y largo plazo, el aumento de la actividad física debería programarse, intensificarse y asociarse a modificaciones concomitantes del patrón dietético^{43,44}.

En el caso concreto de la incidencia de diabetes tipo 2, la teórica eficacia preventiva de estas medidas en individuos de alto riesgo ya se puede considerar demostrada^{45,46}. Otra cosa es su efectividad, porque modificar el estilo de vida durante la práctica cotidiana no sólo depende del diseño teórico de un programa de intervención, sino también de los recursos disponibles. En la práctica, la intervención educativa quizá no interrumpa el proceso fisiopatológico ni sea sostenible a largo plazo en nuestro ámbito a causa de la infraestructura actual. La única referencia disponible en España proviene del estudio ITG llevado a cabo en Tarragona, donde un conjunto de medidas higiénico-dietéticas aplicadas a una cohorte de alto riesgo no fue suficiente para impedir la alta incidencia de diabetes a partir del segundo año, particularmente en sujetos con intolerancia a la glucosa⁴⁷. Por todo ello, la prevención farmacológica en individuos con ITG (y tal vez con glucemia basal alterada) tiene su oportunidad en un futuro próximo. Y, en este terreno, tendrían cabida todos aquellos fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina reduciendo la hiperinsulinemia (basal o posprandial), no tan sólo los agentes hipo o normoglucemiantes.

Terapia farmacológica de la resistencia a la insulina

Un fármaco ideal sería aquel que aumentase la sensibilidad a la insulina reduciendo la resistencia tisular a la acción hormonal y, a la vez, restituyera la disfunción betacelular y la pulsatilidad circadiana de la secreción de insulina, habitualmente alteradas en esta situación⁴⁸. Pese a los progresos de la investigación, todavía no existe dicho fármaco, y las opciones disponibles tienen ventajas pero también inconvenientes. A la espera de la postura oficial, una buena filosofía terapéutica sería emplear fármacos que, además de ser útiles en su indicación específica (p. ej., un normoglucemiante para tratar la diabetes o un antihipertensivo para la hipertensión), aúnen un efecto reductor de la resistencia a la insulina. De esta forma, el beneficio terapéutico sería doble: por un lado, el efecto sobre dicha indicación; por otro, sobre el conjunto del SM en el que, probablemente, se sitúa la alteración documentada.

Las tiazolidindionas o glitazonas actúan en las principales células diana de la acción insulínica a través de un mecanismo ciertamente complejo. En el núcleo de estas células existen receptores para un conjunto de factores de transcripción estimulados por la insulina. Las glitazonas son ligandos exógenos (agonistas) de estos receptores, concretamente de los llamados PPAR γ (receptores activados por el proliferador de peroxisomas gamma). Al formarse un complejo triple que incluye la tiazolidindiona, el PPAR γ y el receptor del ácido retinoico, las acciones de la insulina se potencian aumentando el transporte celular de glucosa⁴⁹.

Esta trama de la insulinosensibilización es bastante confusa para un médico clínico, pero bastará con retener que el principal resultado es la reducción de la resistencia a la insulina usando glitazonas. La afinidad por el receptor y la selectividad por una célula diana varía para cada fármaco de este grupo, pero el beneficio terapéutico más patente es la reducción de la glucemia basal y, con ella, de la glucohemoglobina HbA_{1c}, sin riesgo aparente de hipoglucemia. De forma paralela, se evidencia también una mejoría del perfil lipídico⁵⁰. El principal inconveniente es un aumento inicial de peso, menos acentuado con su uso prolongado. Quizá una acción hepática predominante de la troglitazona, primer fármaco investigado, produjo acontecimientos adversos graves en pacientes estadounidenses. Aunque posiblemente puntuales, estos casos centinela con daño hepático frenaron prematuramente su expansión. Los estudios con rosiglitazona y pioglitazona demuestran mejor perfil de seguridad, tanto en monoterapia como en asociación.

En España, la rosiglitazona y la pioglitazona son las tiazolidindionas autorizadas. Aunque la rosiglitazona ya se ensaya en sujetos con ITG para valorar la eficacia en prevención primaria, su autorización fue exclusiva para la diabetes tipo 2 siempre en terapia combinada con sulfonilureas o bien con metformina. Lo más razonable sería asociarlas con fármacos complementarios aumentando las perspectivas de uso. Por un lado, en pacientes tratados con insulínosecretagogos o cualquiera que mejore la hiperglucemia posprandial (sulfonilureas,

LECTURA RÁPIDA



Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La máxima importancia clínica del SM se debe a su alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Este riesgo global y el propio de cada componente ya lo establecieron los estudios epidemiológicos. No obstante, la falta de una definición clara del SM siempre dificultó su interpretación. En la actualidad, los criterios mínimos comunes de la OMS permitirán establecer comparaciones.



En la actualidad, un aspecto polémico para la atención primaria es la consideración de la diabetes (o cualquier elemento del SM) como equivalente de riesgo o tan sólo como un factor de riesgo. Si se acepta lo primero, los pacientes deberían ser tratados agresiva y tempranamente para reducir su probabilidad de desarrollar acontecimientos cardiovasculares. Si se acepta lo segundo, se debería calcular de manera sistemática el riesgo cardiovascular a 10 años con una de las diversas escalas disponibles, y luego decidir la terapia en función de los resultados.

▶▶ LECTURA RÁPIDA

**Solapamiento de los componentes del síndrome metabólico**

En segundo término, el profesional de APS percibirá que cualquier manifestación del SM puede preceder a las demás y todas ellas pueden solaparse en diferentes fases evolutivas, tanto clínicas como preclínicas o subclínicas.



No es imperativo postergar las intervenciones hasta el diagnóstico de una diabetes abierta o confirmar la dislipemia en un obeso para pensar ya en clave de SM, con todas sus connotaciones futuras.



En el campo concreto de la diabetes, es sobradamente conocido su alto riesgo de enfermedad cardiovascular:



La prevención debería iniciarse en fase prehiperglucémica, incluso antes de confirmar la intolerancia a la glucosa o una alteración de la glucemia basal.

meglitinidas, acarbosa). Por otro lado, en pacientes con metformina, asociación bien documentada y probablemente muy útil en obesos insulinoresistentes⁵¹. De hecho, la acción clave de la metformina es reducir la hiperproducción de glucosa hepática nocturna, de ahí la complementariedad, aunque eso no significa negarle cierta capacidad propia para mejorar por sí misma la sensibilidad a la insulina⁵².

Si bien se restringió inicialmente la primera prescripción a las esferas especializadas, es obvio que las tiazolidindionas han trascendido a la atención primaria y el médico de familia ya está autorizado para prescribirlas bajo cierto control administrativo desde 2003. Su novedosa aportación sugiere la futura ampliación del uso y las indicaciones, no sólo en su premisa actual, la diabetes, sino como terapia globalizadora del síndrome metabólico. En ausencia de diabetes, la hipotética contención del SM ya explicaría para algunos autores la monoterapia con glitazonas⁵³. Y, aunque ahora parezca anecdótico, la rosiglitazona puede reducir experimentalmente la concentración de resistina. Esta hormona del tejido adiposo, recientemente descrita, induce resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en el animal de experimentación, y podría suponer un nexo entre la obesidad y la diabetes³⁴. Seguramente otros autores, mucho más atentos al precio de las glitazonas, esgrimirán que todas estas ideas son especulativas. Sin descartar que puedan estar en lo cierto, tampoco convendría menospreciar las devastadoras consecuencias económicas del SM.

Por el momento, lo más consecuente al precisar un fármaco para tratar algún componente del SM es elegir uno con evidencias sobre su capacidad para reducir la resistencia a la insulina. En cuanto a la obesidad, suponiendo que se requiera un complemento farmacológico de la dieta y el ejercicio físico, valdría la pena considerar el orlistat. Es un inhibidor de las lipasas pancreáticas que entorpece la absorción de grasas y mejora la tolerancia a la glucosa, probablemente por disminuir la RI, como sugiere algún estudio, donde su empleo redujo la incidencia de diabetes⁵⁴. Algo parecido se podría debatir acerca de un antihipertensivo como ramipril, y un

hipolipemiante como la pravastatina, sobre los que se dispone de evidencia similar^{55,56}. Sin embargo, los estudios de soporte no se diseñaron para analizar la incidencia de la diabetes, cuya frenación podría ser tan sólo de carácter circunstancial. Los autores de todos estos estudios probablemente desarrollarán nuevos ensayos para dilucidarlo, pero estos resultados colaterales preliminares son sugestivos. Desde luego, que fármacos aparentemente no relacionados con el metabolismo glucídico sean capaces de ralentizar el inicio de la diabetes apoya su posible efecto en fase prehiperglucémica, donde suelen dominar los fenómenos de RI.

Siguiendo esta línea de argumentación teórica, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, bloqueadores alfa y un nuevo fármaco hipotensor de acción central, la moxonidina, serían antihipertensivos de primera línea para sujetos insulinoresistentes. Para todos ellos se ha demostrado un efecto reductor de la RI; no así con los clásicos diuréticos tiazídicos o los bloqueadores beta que, en ocasiones, pueden empeorar la sensibilidad a la insulina⁵⁷. Por su parte, mientras que las glitazonas no sean autorizadas para algo más que el tratamiento de la diabetes, las estatinas podrían ayudar a reducir la lipotoxicidad, inductora de resistencia a la insulina y disfunción beta-celular, al menos en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 y, en no pocas ocasiones, ya con un SM⁵⁸.

Conclusiones

Con fármacos o sin ellos, la reflexión está servida. Lo oculto bajo la punta del iceberg es mucho más relevante de lo que parece en cuanto a síndrome metabólico se refiere. El equipo de atención primaria no puede ser ajeno a esta circunstancia. No es posible saber qué emergerá primero ni con qué cadencia pero, frecuentemente, no basta con diagnosticar o tratar uno a uno cada componente del síndrome sin abordar su raíz: la resistencia a la insulina. Aun disponiendo de opciones terapéuticas más eficaces contra la insulino deficiencia, otras mejoran la insulinoresistencia. La opción no farmacológica (mejorar nuestro estilo de vida occidental) es un verdadero reto para el equipo de atención primaria, pues

precisa una acción educativa integral mantenida en el tiempo. La opción farmacológica más relevante, las tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona), requiere mayor investigación y, por ahora, la diabetes tipo 2 es su única indicación. Entre tanto, se debería promover el uso de fármacos que, indicados para cada entidad aislada del síndrome metabólico, tengan a la par un efecto reductor de la resistencia a la insulina. No es únicamente una problemática de especialistas o investigadores de alta resolución, suena más bien al día a día en atención primaria de salud y, en efecto, lo es.

Addendum

Durante el año que este artículo estuvo en prensa se produjeron algunas novedades de interés. El grupo europeo EGIR publicó y contrastó su definición de SM (The European Group For The Study Of Insulin Resistanse [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), un grupo español especializado revisó esta materia (Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin [Barc]* 2002;119:458-63) y también se llamó la atención sobre el impacto del SM en España (Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin [Barc]* 2003;120:99-100). Probablemente estas son las aportaciones que los autores consideramos más relevantes, aunque un año es un lapso tan extenso para este tipo de artículos que, seguramente, otras podrían mencionarse. Aun a sabiendas de la lista de espera, los autores optamos por una publicación convencional y electrónica completa del manuscrito original revisado, rechazando la propuesta de una publicación electrónica algo más rápida, pero tal vez demasiado sintética (máximo 4 páginas). Pensamos de inmediato que el lector inteligente sabría comprender, y tal vez disculpar, nuestra parte de responsabilidad en la demora. Esperamos no haberlos equivocado.

Bibliografía

1. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S135-48.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1597-607.
3. Ferrannini E. Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:81-6.
4. Keen H, Jarret RJ, McCartney P. The ten-year follow up of the Bedford survey (1962-1972); glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982;22:73-8.
5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
6. Hunter SJ, Garvey T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and glucose transport effector system. *Am J Med* 1998;5:331-46.
7. Baumgartner-Parzer SM, Wallhausl WE. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S166-79.
8. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3110-6.
9. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
10. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
11. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001;37:232-9.
12. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-8.
13. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21:2116-22.
14. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
15. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
16. Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, et al. Relationship bet-

LECTURA RÁPIDA



Terapia no farmacológica de la resistencia a la insulina

La tercera consideración práctica para la APS se polariza hacia el tratamiento del SM.



La mejor opción terapéutica sería aquella que enfocase el problema de raíz, es decir, la resistencia a la insulina.



Las medidas más oportunas incluyen la potenciación de estilos de vida más saludables, abordando la dieta, el ejercicio físico o, mejor, ambos simultáneamente. Algunos estudios demuestran una asociación independiente entre el índice de grasas poliinsaturadas y saturadas de la dieta, la actividad física y la insulinemia basal.



Por todo ello, la prevención farmacológica en individuos con ITG (y tal vez con glucemia basal alterada) tiene su oportunidad en un futuro próximo. Y, en este terreno, tendrían cabida todos aquellos fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina reduciendo la hiperinsulinemia (basal o posprandial), no tan sólo los agentes hipo o normoglucemiantes.

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
Terapia farmacológica de la resistencia a la insulina

Un fármaco ideal sería aquel que aumentase la sensibilidad a la insulina reduciendo la resistencia tisular a la acción hormonal y, a la vez, restituyera la disfunción betacelular y la pulsatilidad circadiana de la secreción de insulina, habitualmente alteradas en esta situación. Pese a los progresos de la investigación, todavía no existe dicho fármaco.

▼
Las tiazolidindionas o glitazonas actúan en las principales células diana de la acción insulínica a través de un mecanismo ciertamente complejo.

▼
Las glitazonas son ligandos exógenos (agonistas) de estos receptores, concretamente de los llamados PPAR γ (receptores activados por el proliferador de peroxisomas gamma).

▼
En España, la rosiglitazona y la pioglitazona son las tiazolidindionas autorizadas. Aunque la rosiglitazona ya se ensaya en sujetos con ITG para valorar la eficacia en prevención primaria, su autorización fue exclusiva para la diabetes tipo 2 siempre en terapia combinada con sulfonilureas o bien con metformina.

- ween endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000;49:748-52.
17. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard BV, Haffner SM. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:605-10.
 18. Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000;148:151-8.
 19. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:719-23.
 20. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000;275:20251-4.
 21. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradise G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
 22. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-4.
 23. Alberti KG, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
 24. 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.
 25. SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.
 26. Matsumoto K, Sakamaki H, Izumino K, Yano M, Ueki Y, Miyake S, et al. Increased insulin sensitivity and decreased insulin secretion in offspring of insulin-sensitive type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1219-23.
 27. Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Kataoka K, Nagata I, Doi K, et al. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1001-5.
 28. Reaven GM. Insulin resistance-how important is it to treat? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Suppl 2):S274-80.
 29. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 2000;49:2094-101.
 30. Holness MJ, Langdown ML, Sugden MC. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of Type 2 diabetes mellitus. *Biochem J* 2000;349:657-65.
 31. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
 32. Uchino H, Niwa M, Shimizu T, Nishiyama K, Kawamori R. Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes: assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. *Endocrin J* 2000;47:639-41.
 33. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-20.
 34. Stepan CM, Balley ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
 35. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: role of adipose tissue. *Diabetes Care* 2001;24:1961-6.
 36. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Kahn SE, Leonetti DL, et al. Preventing diabetes applying pathophysiological and epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2000;84(Suppl 2):S173-6.
 37. Ryan AS. Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med* 2000;30:327-46.
 38. Fernández-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa: un IMC mayor de 27,5 kg/m² podría suponer obesidad en la población española. *Med Clin (Barc)* 2001;117:681-4.
 39. Golub MS. The adrenal and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:117-20.
 40. 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.
 41. Maiques Galán A. ¿Qué riesgo coronario presentan nuestros pacientes diabéticos? *Aten Primaria* 2002;29:205-12.
 42. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-50.
 43. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism* 2001;50:1186-92.

44. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm A, Wilson N, et al. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:445-52.
45. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effect 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.
46. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
47. Costa B, Piñol JL, Donado A, Martín F, Castell C, Grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del estudio ITG(2). *Med Clin (Barc)* 2002;118:287-93.
48. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;12:318:1231-9.
49. Schoonjans K, Auwers J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355:1008-10.
50. Sunayama S, Watanabe Y, Daida H, Yamaguchi H. Thiazolidinediones, dyslipidaemia and insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:397-402.
51. Goldstein BJ. Rosiglitazone. *Int J Clin Pract* 2000;54:333-7.
52. Uehara MH, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:319-25.
53. Marchesini G, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35:497-9.
54. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-6.
55. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, and the HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
56. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:346-7.
57. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:859-73.
58. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye JM, Thompson AL, Furler SM. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type 2 diabetes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabestes* 2001;109 (Suppl 2):S189-201.

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
Conclusiones

Con fármacos o sin ellos, la reflexión está servida. Lo oculto bajo la punta del iceberg es mucho más relevante de lo que parece en cuanto a síndrome metabólico se refiere. El equipo de atención primaria no puede ser ajeno a esta circunstancia.

▼
La opción no farmacológica (mejorar nuestro estilo de vida occidental) es un verdadero reto para el equipo de atención primaria, pues precisa una acción educativa integral mantenida en el tiempo. La opción farmacológica más relevante, las tiazolidindionas, requiere mayor investigación y, por ahora, la diabetes tipo 2 es su única indicación. Entre tanto, se debería promover el uso de fármacos que, indicados para cada entidad aislada del síndrome metabólico, tengan a la par un efecto reductor de la resistencia a la insulina.

▼
Addendum

Durante el año que este artículo estuvo en prensa se produjeron algunas novedades de interés.