

AMAYA ALEIXANDRE Y MARTA MIGUEL

*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid. España.***METABOLIC SYNDROME**

Metabolic syndrome is described as a group of health problems whose fundamental pathogenic component is insulin resistance. Diagnosis involves the presence of 3 or more of the following risk factors: abdominal obesity, high triglyceride levels, low high-density lipoprotein cholesterol, hypertension, and fasting hyperglycemia. This syndrome is associated with changes in vascular smooth muscle proliferation, stimulus of endothelial growth, and endothelial dysfunction. The adipocytes of patients with metabolic syndrome segregate free fatty acids and biologically active molecules, such as tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin. These patients should alter their eating and exercise habits. Statins and fibrates are administered for dyslipidemia. To improve insulin sensitivity, biguanides and thiazolidinediones are used. The recommended anti-hypertensive agents are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists.

Key words: Metabolic syndrome. Insulin resistance. Diabetes. Dyslipidemia. Obesity. Hypertension.

El síndrome metabólico se considera una asociación de problemas de salud que tienen como componente patogénico fundamental la resistencia a la insulina. El diagnóstico implica 3 o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, triglicéridos altos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad bajo, hipertensión e hiperglucemia en ayunas. El síndrome se relaciona con cambios en la proliferación del músculo liso vascular y con crecimiento y disfunción endotelial. Los adipocitos de estos pacientes segregan ácidos grasos libres y moléculas biológicamente activas; entre ellas, factor de necrosis tumoral α , leptina y adiponectina. El paciente debe enfrentarse con un cambio de hábitos en su alimentación y actividad física. Para la dislipemia se utilizan estatinas y fibratos; para mejorar la sensibilidad a la insulina, biguanidas y tiazolidinedionas. Como antihipertensivos se recomienda fármacos que inhiban la formación o los receptores de la angiotensina II.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina. Diabetes. Dislipemia. Obesidad. Hipertensión.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es una entidad reconocida hace más de 80 años en la literatura médica, que con el paso del tiempo ha recibido distintas denominaciones. Este síndrome no puede contemplarse como una única enfermedad. Podríamos definirlo como una asociación de problemas de salud causados por factores genéticos y ambientales que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, y que tienen como componente patogénico fundamental la resistencia a la insulina. Su diagnóstico puede hacerse por la aparición de 3 o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, triglicéridos altos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, hipertensión e hiperglucemia en ayunas.

Las primeras descripciones de la asociación entre diversas situaciones clínicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia datan de los años veinte del pasado siglo. Fue, sin embargo, Reaven¹ quien propuso en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó "X", en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico. Los componentes del síndrome propuesto por Reaven¹ aparecen en la tabla 1.

El síndrome X ha recibido posteriormente otras denominaciones, y con los años se han agregado nuevos componentes a su defi-

Correspondencia: Dra. M.A. Aleixandre.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: amaya@med.ucm.es

Manuscrito recibido el 9-2-2007 y aceptado el 17-7-2007.

TABLA 1. Componentes del síndrome metabólico propuestos por Reaven en 1988

Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina
Intolerancia a la glucosa
Hiperinsulinemia
Aumento de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad
Disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
Hipertensión arterial

nición inicial. Kaplan², en 1989, lo denominó cuarteto mortífero. Posteriormente, ha recibido nombres tales como síndrome X plus, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, entre otros³. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ propuso que este síndrome se denominara síndrome metabólico, e indicó una definición de trabajo que sería la primera definición unificada. Ésta establece los criterios diagnósticos del síndrome metabólico como una regulación alterada de la glucosa (o diabetes) y/o resistencia a la insulina, además de 2 o más de los componentes que se presentan en la tabla 2. En caso de tolerancia normal a la glucosa, el paciente debe cumplir dos de los criterios que aparecen en esta tabla y presentar resistencia a la insulina.

Además de los criterios reflejados en la definición de la OMS, otros componentes del síndrome metabólico se han relacionado también con la resistencia a la insulina. Entre ellos, podemos citar hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), proporción aumentada de lipoproteínas de baja densidad (LDL), pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc.⁵⁻⁸. Se considera, por tanto, que el síndrome metabólico representa una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. En este síndrome son importantes los condicionantes genéticos, y también los ambientales asociados al estilo de vida; especialmente la sobrealimentación y la falta de actividad física. En realidad, el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina, pero algunos individuos están, además, genéticamente predispuestos a presentarla⁹. El interés por este síndrome radica fundamentalmente en que se asocia a una mayor prevalencia de

TABLA 2. Componentes relacionados con la intolerancia a la glucosa y/o la resistencia a la insulina en el síndrome metabólico, según la Organización Mundial de la Salud

Presión arterial elevada (> 140/90 mmHg)
Triglicéridos plasmáticos elevados (> 150 mg/dl)
Lipoproteínas de alta densidad bajas (< 36 mg/dl en varones o < 40 mg/dl en mujeres)
Obesidad central (relación cintura-cadera > 0,90 para varones y > 0,85 para mujeres) y/o índice de masa corporal > 30
Microalbuminuria (excreción > 20 mg/min o relación albúmina:creatinina en orina > 30 mg/g)

TABLA 3. Factores de riesgo para la identificación clínica del síndrome metabólico, propuesta por el III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres
Triglicéridos altos	= 150 mg/dl
cHDL bajo	< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres
Hipertensión	PAS = 130/PAD = 85 mmHg
Hiper glucemia en ayunas	= 110 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

enfermedad cardiovascular en general y de enfermedad coronaria en particular. Los pacientes presentan por eso una disminución en la supervivencia. El incremento insidioso de los desencadenantes del síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia, es la causa de la diabetes tipo 2, actualmente considerada epidemia mundial^{10,11}.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol, presentó en 2001 una nueva versión del síndrome metabólico. Se estableció así una definición clínica basada en los factores de riesgo, que resulta de muy fácil aplicación, tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria¹². A diferencia de la definición proporcionada por el grupo de trabajo de la OMS, esta definición no necesita demostrar directamente la resistencia a la insulina. Esto es una ventaja, porque en la práctica clínica demostrarla puede resultar difícil. El síndrome metabólico se diagnostica con tres o más de los factores de riesgo descritos en la tabla 3.

En esta revisión expondremos algunos conocimientos actuales sobre el síndrome metabólico. Nos centraremos en la resistencia a la insulina como componente patogénico fundamental de este síndrome, y en los factores de riesgo que lo caracterizan.

PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

Resistencia a la insulina

No se conoce con exactitud la patogenia del síndrome metabólico, pero puede considerarse que la resistencia a la insulina representa el nexo entre sus diferentes manifestaciones, y la causa de la mayor parte de las anomalías presentes en él.

El concepto de resistencia a la insulina se introdujo hacia 1936. Esta condición puede definirse como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adi-

poso¹³. La resistencia a la insulina es una alteración metabólica o condición fisiopatológica, caracterizada por una disminución de la acción de la insulina tisular, que se manifiesta también por un deterioro de la supresión de la salida de glucosa desde el hígado inducida por la insulina. Se considera, en principio, causal de la hiperglucemia, el aumento en la producción hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, la hipertensión y la estimulación de la proliferación vascular y endotelial causante del inicio del proceso de aterosclerosis¹⁰. La resistencia a la insulina es, en realidad, un rasgo común a muchas de las alteraciones endocrinometabólicas que pueden considerarse importantes como factores de riesgo aterogénico (la diabetes tipo 2, ciertas alteraciones de las concentraciones lipídicas, la obesidad central y otras), no obstante, debe diferenciarse del síndrome metabólico que agrupa alteraciones de la glucemia y distintos factores de riesgo cardiovascular en una única entidad.

En los estadios iniciales del síndrome metabólico la tolerancia a la glucosa es normal a pesar de la resistencia a la insulina. Ello se explica por la función compensadora de las células beta. Según progresa la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia, lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina, aumento en la producción hepática de glucosa y diabetes¹¹. La resistencia a la insulina se considera, en realidad, la anomalía clave en la diabetes tipo 2, y a menudo precede a los hallazgos clínicos de la diabetes y sirve para su identificación temprana.

Dislipemia

Uno de los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico es la dislipemia, que se caracteriza fundamentalmente por aumento de los triglicéridos, disminución del cHDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina. Sabemos que el transporte de lípidos endógeno comienza cuando el hígado secreta triglicéridos y colesterol hacia el plasma en VLDL. El mayor estímulo para tal secreción es una ingesta calórica (especialmente rica en hidratos de carbono), lo cual induce al hígado a reunir triglicéridos para salida y almacenamiento en el tejido adiposo. Los triglicéridos de las VLDL son clivados en los capilares por la misma lipoproteinlipasa que digiere a los quilomicrones, que está unida a la superficie de las células endoteliales. Esta digestión de las VLDL produce las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) que después de liberarse del endotelio tienen 2 destinos metabólicos. Algunas son nuevamente aclaradas por el hígado de forma rápida por una endocitosis mediada por receptores. La otra mitad, aproximadamente, permanecen en la circu-

lación cierto tiempo, y allí, al removerse la mayor parte de los triglicéridos, se convierten en lipoproteínas de menor densidad o baja densidad, que son las LDL. Las LDL circulan durante más tiempo que las IDL, y constituyen el principal reservorio de colesterol en el plasma humano. Finalmente las LDL son degradadas por su unión con los receptores del hígado y ciertos tejidos extrahepáticos. En realidad, los receptores de lipoproteínas del hígado se unen a las lipoproteínas que contienen apoproteína E o B-100 y, por tanto, interactúan con las IDL y con las LDL, pero se conocen usualmente como receptores de LDL. Cuando el hígado o los tejidos extrahepáticos necesitan colesterol para la síntesis de nuevas membranas, hormonas esteroideas o ácidos biliares, sintetizan receptores de LDL, y obtienen el colesterol por medio de la endocitosis mediada por estos receptores. Las lipoproteínas son también eliminadas del plasma por otras vías menos específicas que operan en macrófagos y otras células con función fagocítica. Cuando la concentración de lipoproteínas en el plasma aumenta, aumenta también su degradación por tales vías, y esto contribuye al depósito de colesterol en ubicaciones anómalas como la pared arterial. Por otra parte, a medida que las células del cuerpo mueren y las membranas celulares se recambian, se libera colesterol libre hacia el plasma. Este colesterol es absorbido inmediatamente en las HDL, que como las otras lipoproteínas se originan en el intestino y sobre todo en el hígado, pero que tienen un componente proteico más importante y diferente del de las otras lipoproteínas, y también un contenido lipídico distinto de ellas, pues en las HDL predominan los fosfolípidos. El colesterol es esterificado en las HDL por una enzima del plasma, la lecitina-colesterol aciltransferasa. Estos ésteres de colesterol son transferidos rápidamente de las HDL a las VLDL o LDL por una proteína de transferencia de ésteres de colesterol en plasma, y esto completa el ciclo.

Los sujetos con resistencia a la insulina exhiben una tríada en el perfil lipídico caracterizada por triglicéridos elevados, disminución del cHDL y LDL pequeñas y densas. Esta tríada, que caracteriza también la dislipemia del síndrome metabólico, se asocia estrechamente con el desarrollo de enfermedad coronaria. Aparentemente es consecuencia del aumento de ácidos grasos libres que llegan al hígado provenientes del tejido adiposo resistente a la insulina y de la propia resistencia a la insulina del hígado, que induce un aumento de la secreción de apolipoproteína B, el principal componente proteico de las VLDL y LDL. En la grasa visceral de los sujetos con síndrome metabólico, en realidad, hay una actividad lipolítica alta y en ella se libera gran cantidad de ácidos grasos que drenan al hígado vía porta. Estos ácidos grasos influyen en la expresión génica de proteínas y en la síntesis hepática de lipoproteínas. La hipertrigliceridemia que acontece en situaciones de resistencia a la insulina es secundaria al aumento de secreción de VLDL por el hígado, así como a una disminución de la depuración de rema-

entes de quilomicrones por este órgano durante el período posprandial. La disminución del cHDL parece ser secundaria al aumento de VLDL a través del intercambio del colesterol. Las LDL enriquecidas en triglicéridos se convierten a formas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas se oxidan y se glucosilan más fácilmente y son captadas con menor avidéz por el hígado a través del receptor de LDL. Esto favorece su depósito en la pared vascular, lo que determina su capacidad aterogénica. Los cambios en la conformación de la apolipoproteína B-100 que en ellas se producen promueven además una mayor afinidad de estas partículas por los proteoglicanos arteriales. Por otra parte, estas partículas se transportan mejor dentro del espacio subendotelial y son más susceptibles a la oxidación lipídica¹⁴.

Alteraciones vasculares e hipertensión arterial

El síndrome metabólico se asocia con cambios en la proliferación de las células del músculo liso vascular, que se hipertrofia como consecuencia de la acción mitogénica de la insulina. También se asocia con un estímulo del crecimiento endotelial y una disfunción de este tejido. Se ha comprobado que hay una gran similitud entre la proinsulina y la propia insulina, y los péptidos conocidos como IGF-1 e IGF-2 (factores de crecimiento con propiedades semejantes a la insulina tipo 1 y 2) que son estimuladores del crecimiento endotelial¹⁵. Hay que tener en cuenta que la hiperglucemia aumenta, además, la producción de radicales libres en las células endoteliales, e induce un aumento en la formación de productos avanzados de glucosilación. Se produce un considerable aumento del ión superóxido en las células endoteliales, y aumenta la producción de nitrotirosina (un marcador del estrés oxidativo que puede además inducir apoptosis en las células miocárdicas). Se anula en último término la vasodilatación dependiente de endotelio en las grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo¹⁶. La microalbuminuria aparece en el contexto del síndrome metabólico como manifestación de la disfunción endotelial temprana¹⁷.

La relación entre resistencia a la insulina e hipertensión es compleja. Además de la hipertrofia del músculo liso y la disfunción endotelial, se señalan como mecanismos implicados en la hipertensión del paciente con síndrome metabólico la activación del sistema nervioso simpático y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares. La resistencia a la insulina conlleva, en realidad, aumento en la reabsorción tubular de sodio y aumento potencial en las concentraciones citosólicas de calcio, y es, además, un determinante importante del índice de masa ventricular izquierda¹⁸. Entre los factores de riesgo adquiridos, la obesidad en sí misma es causa también de desarrollo de hipertensión, pues el aumento de peso se acompaña de retención de sodio por aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina. La

pérdida de peso es importantísima para controlar la hipertensión.

Obesidad y tejido adiposo

Uno de los factores de riesgo constatados para la identificación clínica del síndrome metabólico, que aparece en la tabla 3, es la obesidad abdominal. Este factor se define por la circunferencia de la cintura que, en realidad, tiene mayor correlación con los factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal. Se recomienda la simple medición de la circunferencia de la cintura para identificar el peso corporal como componente del síndrome metabólico. Sin embargo, algunos pacientes presentan síndrome metabólico con leve incremento de la circunferencia de la cintura (94-102 cm), ya que tienen una marcada contribución genética a la resistencia a la insulina. Estos pacientes suelen beneficiarse con cambios en el estilo de vida.

El sobrepeso y la obesidad se reconocen desde hace tiempo como factores causales del riesgo vascular y de mortalidad por enfermedad cardiovascular, y esto es especialmente relevante si hay incremento en la distribución visceral (central) de la grasa, componente clave de la resistencia a la insulina¹⁹. El depósito de grasa en las vísceras, es decir la obesidad visceral, tiene mayor relación con la resistencia a la insulina que la obesidad abdominal subcutánea. Diferentes mecanismos, que comentamos a continuación, explican la estrecha relación entre obesidad visceral y resistencia a la insulina.

En los últimos años se ha visto que el tejido adiposo, y en especial la grasa visceral, expresa gran cantidad de genes para la secreción de proteínas. Los adipocitos segregan moléculas biológicamente activas, que reciben el nombre de adipocitocinas²⁰⁻²³. Estas moléculas pueden contribuir a la resistencia a la insulina, ya que modulan procesos como secreción y acción de la insulina. Entre las adipocitocinas, podemos destacar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁴ y la leptina²⁵. Estos productos modulan a su vez el peso corporal. Es especialmente relevante la importancia del péptido leptina en el síndrome metabólico. Algunas investigaciones apuntan además a que la grasa subcutánea induce más que la visceral al aumento de las concentraciones de leptina²⁶. Aunque la resistencia insulínica y/o la hiperinsulinemia podrían ser los factores etiológicos comunes para los componentes del síndrome metabólico, hay considerable heterogeneidad entre las distintas poblaciones cuando se intenta establecer esta relación. Por este motivo, se ha llegado a proponer que la hiperleptinemia y la resistencia a la leptina, más que la hiperinsulinemia, podrían ser las fuerzas esenciales que conducen al síndrome metabólico. Se afirma que las variaciones entre individuos en las concentraciones de leptina plasmática están muy relacionadas con los principales componentes del síndrome metabólico²⁷. Se ha observado además una co-

relación entre hiperleptinemia y resistencia a la insulina, que es independiente de los cambios en el peso corporal. Datos epidemiológicos apoyan también que la hiperleptinemia desempeña sinérgicamente con la hiperinsulinemia una función central en la génesis de los componentes del síndrome metabólico²⁸. Las concentraciones plasmáticas de leptina en individuos normales también parecen estar directamente relacionadas con la sensibilidad a la insulina. El debate es todavía amplio, pues algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado efectos dispares, y en ocasiones opuestos, de la leptina en la captación de glucosa y la acción insulínica. Se mantiene, no obstante, abierta la posibilidad de que la leptina periférica tenga una función en la resistencia insulínica o en la modulación de la sensibilidad a la insulina. Últimamente se atribuye también a la leptina una participación en la hipertensión del obeso. Este péptido podría estimular la actividad simpática, aumentar la frecuencia cardíaca y producir retención de líquidos y, consecuentemente, causaría aumento de la presión arterial.

Sabemos que los adipocitos también segregan ácidos grasos libres. El aporte de ácidos grasos viscerales potencia la síntesis hepática de triglicéridos, y estimula la gluconeogénesis y el aporte de glucosa a la sangre. Los ácidos grasos también son predictores de la resistencia a la insulina en el tejido muscular, que es el componente mayor de la masa corporal. Su oxidación inhibe la utilización de glucosa por el músculo. Según el concepto de la regulación retrógrada, el fenómeno del incremento de la lipólisis (en particular de la grasa visceroperportal), característico de la obesidad y de la resistencia a la insulina, y la entrada de un exceso de ácidos grasos libres y de oxidación lipídica en la célula muscular, con la competencia de sustratos resultantes, marcan el punto de partida del proceso evolutivo de la obesidad a la diabetes tipo 2. Estos procesos marcan también la posible complicación con enfermedad cardiovascular. Así pues, los ácidos grasos están aumentados en el tejido muscular de sujetos obesos, y más aún en diabéticos tipo 2.

También se ha localizado el gen para una nueva adipocitocina, la adiponectina, que es, en realidad, una hormona que parece proteger de la resistencia a la insulina. Se trata de una proteína exclusivamente segregada por el tejido adiposo. Cambios en el gen adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina^{21,29}.

Además, el tejido adiposo expresa concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias. Estos productos acusarían el incremento de problemas cardiovasculares que presentan los pacientes con diabetes tipo 2 y los pacientes con síndrome metabólico. Los adipocitos producen, entre otros, PAI-1, que es un regulador del sistema fibrinolítico que inhibe la acción del activador del plasminógeno, y que por lo tanto inhibe la formación de plasmina. Una elevación de PAI-1 representa un estado con tendencia a la trombosis. Este inhibidor del activador del plasmi-

nógeno está sobreexpresado en la grasa visceral. Su secreción podría tener una función en la enfermedad vascular trombótica que acompaña a la obesidad visceral y el síndrome metabólico²¹.

Tratamiento del síndrome metabólico

En todos los casos de síndrome metabólico el paciente debe enfrentarse con un cambio de hábito alimentario y en su actividad física. El primer objetivo en estos pacientes será una reducción de las causas subyacentes: obesidad e inactividad física. Necesariamente se deben disminuir las calorías de la dieta habitual, aunque se comience también con actividad física. El segundo objetivo será el tratamiento de los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. Cabe resaltar la importancia que tiene el aporte de fibra dietética en estos pacientes. Se evaluará, además, la necesidad de tratamiento farmacológico para condiciones particulares, en especial para la hipertensión.

El tratamiento farmacológico de la dislipemia en el síndrome metabólico debe iniciarse con estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina) y, de ser necesario, combinar con fibratos y derivados del ácido nicotínico. A las estatinas y los fibratos se les ha conferido propiedades antiaterosclerótica y antitrombótica. De manera general, con su uso se ha observado mejoría del perfil aterogénico, la reactividad vascular dependiente de endotelio y la sensibilidad hepática a la insulina; esta última mejora al disminuir el acúmulo de lípidos en hígado y músculo³⁰.

Como fármacos que mejoran propiamente la sensibilidad a la insulina disponemos de las biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona). La metformina se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica como agente antidiabético que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina. Presenta efectos favorables adicionales en el perfil lipídico, ya que reduce modestamente las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Se recomienda como fármaco de primera elección^{31,32} en diabéticos con índice de masa corporal mayor de 27 kg/m². Las glitazonas o tiazolidinedionas, nueva clase de fármacos antidiabéticos orales, mejoran el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Reducen la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2, y también en estados no diabéticos relacionados con la resistencia a la insulina, como la obesidad. Contribuyen a mejorar el pronóstico cardiovascular de pacientes con resistencia a la insulina³³. Las glitazonas actúan como agonistas selectivos de receptores nucleares. Son agonistas de los receptores activados por la proliferación de los peroxisomas gamma (PPAR- γ), factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos, especialmente en células grasas. Se ha demostrado que estos fármacos interfieren con la expresión y la liberación de mediadores de la resistencia a la insulina originados en el tejido adiposo (ácidos grasos libres, adipocitocinas: resistina, adiponectina,

TNF- α), de lo que resulta una mejoría en la sensibilidad a la insulina, especialmente en músculo e hígado³⁴. Entre los efectos terapéuticos de estos compuestos, además del control glucémico y la mejoría en la sensibilidad a la insulina, se señalan la mejoría en la función endotelial, la disminución en las concentraciones de ácidos grasos libres y la disminución de la presión arterial. Por ello, se debe considerar a las glitazonas antidiabéticas de elección en diabetes mellitus tipo 2 con síndrome metabólico³⁵.

Por último, como antihipertensivos de elección en los pacientes con síndrome metabólico, se recomienda los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los inhibidores de los receptores tipo I de la angiotensina II. Estos fármacos producen vasodilatación y, además, disminuyen las concentraciones de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), lo que origina incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en las concentraciones de insulina circulante. Más aún, estos fármacos se ha demostrado que disminuyen las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos en plasma³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:1514-20.
3. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320:702-6.
4. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2; 31-3.
5. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266:3008-11.
6. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141-6.
7. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 3:C25-30.
8. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006;24:621-6.
9. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med*. 2001;250:105-20.
10. Anderson PJ, Critchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1782-8.
11. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88:J38-42.
12. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 01. *JAMA*. 2001;285:2486-97.
13. Lebovitz HF. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin End Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:135-48.
14. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43:363-79.
15. Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hypertension. *Hypertension*. 2000;36:89-93.
16. Arcaro G, Cretti A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: Sites and mechanisms. *Circulation*. 2002;105:576-82.
17. Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hypertens*. 2001;5:799-804.
18. Crook ED. The genetics of human hypertension. *Semin Nephrol*. 2002;22:27-34.
19. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*. 2001;33:534-41.
20. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene*. 1997;190:227-35.
21. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Int Med*. 1999;38:202-6.
22. Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg*. 2001;11:543-5.
23. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc*. 2001;60:375-80.
24. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
25. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
26. Takahashi M, Funahashi T, Shimomura I, Miyaoka K, Matsuzawa Y. Plasma leptin and body fat distribution. *Horm Metab Res*. 1996;28:751-2.
27. Leyva F, Godsland IF. Hyperleptinemia as a component of a Metabolic Syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:928-33.
28. Zimmet P, Buyku EJ. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance and other players. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:25-44.
29. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara. CDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Mose Abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221:286-9.
30. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Heast T, Simek J, Ceska R, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. *Cardiovasc Res*. 2001;52:290-8.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
32. Robinson AC, Burke J, Robinson S. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with sub optimal metabolic control. *Diabetes Care*. 1998;21:701-5.
33. Reasner CA. Where thiazolidinediones will fit. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;8 Suppl 2:530-5.
34. Pittas AG, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:529-40.
35. Marters FM, Visseren FL. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drug*. 2002;62:1463-80.
36. Feldman R. ACE inhibitors versus AT1 blockers in the treatment of hypertension and Syndrome X. *J Cardiol*. 2000;16 Supl:E41-4.