

## EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico o *síndrome de resistencia a la insulina* representa un grupo de anomalías o factores de riesgo que coexisten en un mismo paciente:

- 1) **Obesidad visceral y troncal** (depósitos de grasa en los órganos abdominales y en la mitad superior del cuerpo). El diagnóstico de la obesidad asociada al síndrome metabólico se basa en los cambios del diámetro de la cintura (>88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres y del índice cintura/cadera (> 0.85 en mujeres y > 0.90 en hombres).
- 2) **Resistencia a insulina/intolerancia a la glucosa/hiperglucemia** (glucemia >110 mg/dl)
- 3) **Dislipidemia**
  - a) Disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (<40 mg/dL)
  - b) Aumento de los triglicéridos (>150 mg/dL)
  - c) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (>160 mg/dL)
  - d) Aumento de la apolipoproteína B
- 4) **Hipertensión arterial**(>130/>85mmHg)
- 5) **Estado microinflamatorio**-aumento de la proteína C-reactiva
- 6) **Estado protrombótico** - aumento de la concentración plasmática de fibrinogeno y del inhibidor del activador de plasminogeno (PAI-1)
- 7) **Apnea de sueño**
- 8) **Hiperuricemia,**
- 9) **Microalbuminuria,**

Los criterios suficientes para diagnosticar el síndrome metabólico en un paciente son:

**hipertensión arterial + obesidad abdominal +HDL bajas + triglicéridos altos + hiperglucemia.**

La incidencia del síndrome metabólico aumenta con la edad: en EUA en personas de 50 años la incidencia es de 30%, mientras que en personas mayores de 60 años es mayor de 40%. En muchos países, la prevalencia del síndrome metabólico aumenta de manera directamente proporcional con el índice de masa (IMC), especialmente en los individuos jóvenes.

La principal consecuencia del síndrome metabólico es la aterosclerosis, cuya manifestación más frecuente es la cardiopatía isquémica. Se estima que 86% de las personas de 50 años que padecen de síndrome metabólico tienen también cardiopatía isquémica.

### La fisiopatología del síndrome metabólico

Se considera que la aparición del síndrome metabólico es determinada por la interacción factores genéticos, ambientales y nerviosos centrales (disfunción de los centros hipotalámicos de hambre y saciedad) que generan dos alteraciones metabólicas importantes: la resistencia a la acción de la insulina y la obesidad visceral. El órgano que se ve afectado principalmente por estas alteraciones y del cual depende el desarrollo posterior del síndrome metabólico es el hígado.

En lo que sigue se describen brevemente los mecanismos de aparición de los principales componentes del síndrome metabólico.

1. **Resistencia a la insulina.** El aumento de la liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo disminuye la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo esquelético. Este mecanismo inhibitorio involucra una disminución de la actividad de la fosfatidilinositol 1 – 3 cinasa, enzima de la cascada de señalización intracelular de la insulina, que aumenta el número de transportadores de glucosa en la

membrana. Estudios recientes indican que en la obesidad las células adiposas secretan en exceso varias proteínas, péptidos y citocinas que afectan las vías de señalización intracelular de la insulina. Por ejemplo los adipocitos producen el **factor de necrosis tumoral alfa<sub>1</sub>**(TNF- $\alpha$ ), una citosina que disminuye la captación de glucosa por las células musculares vecinas de los adipositos. La **leptina**, otro producto de los adipocitos, disminuye el apetito y aumenta la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía. En la obesidad la producción de leptina y su concentración plasmática aumentan de manera directamente proporcional a la masa de tejido adiposo, lo que debería de producir sensación de saciedad y aumentar el metabolismo energético. Sin embargo aparece resistencia a la leptina, lo que lleva a la acumulación intracelular de triglicéridos y a la disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo estriado y en el hígado. Los adipocitos secretan también la **adiponectina**, una proteína que sensibiliza varias células a las acciones de la insulina. En personas con síndrome metabólico la concentración plasmática de la adiponectina disminuye de manera proporcional a la masa de tejido adiposo, peso corporal y cantidad de tejido adiposo. La reducción de la producción de adiponectina por los adipocitos es asociada a la resistencia a la insulina.

La disminución de la sensibilidad para insulina de las células musculares y hepáticas produce un aumento ligero de la glucemia, lo que aumenta la secreción de insulina y hace que la tolerancia a la glucosa se mantenga normal por varios años. Sin embargo, la hiperinsulinemia acentúa la resistencia a la insulina mediante la regulación a la baja de los receptores insulínicos y la desensibilización de sus vías de señalización intracelular.

A nivel hepático, el aumento del aporte de ácidos grasos a través de la vena porta, estimula el proceso de gluconeogenesis y la síntesis de triglicéridos (lipogenesis), disminuyendo la extracción de insulina por los hepatocitos. Se genera resistencia hepática a la insulina, que es más importante para la aparición del síndrome metabólico que la resistencia muscular a la insulina previamente descrita.

**2. Dislipidemia.** En personas obesas, el aumento de la concentración plasmática de los ácidos grasos libres hace que aumente la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Se produce un intercambio de los triglicéridos fijados a VLDL con el colesterol fijado a los HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad). Como consecuencia, disminuyen los niveles plasmáticos de la combinación HDL-colesterol y aumentan los niveles de VLDL combinados con el colesterol y de LDL repletos de colesterol.

**3. Diabetes de tipo 2.** La obesidad visceral representa un riesgo mayor para la aparición de diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina que acompaña la obesidad propicia el desarrollo de la hiperglucemia aumentando la producción hepática de glucosa (gluconeogenesis) y disminuyendo la captación de glucosa por las células musculares y hepáticas. Inicialmente, la resistencia a la insulina genera una hiperinsulinemia normoglucémica. Después de algunos años las células beta pancreáticas se descompensan, la producción de insulina disminuye y aparece hiperglucemia. El mecanismo de descompensación de las células beta pancreáticas consiste probablemente en la acumulación a su interior de los triglicéridos (lipotoxicidad) y/o de amilina.

**4. Hipertensión arterial.** La hiperinsulinemia crónica genera un aumento del tono de la inervación simpática y vasoconstricción; lo que genera hipertensión arterial. Es importante mencionar, sin embargo que el efecto directo de la insulina sobre las

arteriolas es el de vasodilatación a través de la liberación de óxido nítrico a partir del endotelio vascular. Es muy posible que la hipertensión simpática asociada a la hiperinsulinemia crónica anule el efecto vasodilatador directo de la insulina. Otras consecuencias de la resistencia a la insulina que pueden generar hipertensión arterial son: la retención de sodio y agua a nivel renal, el engrosamiento de la capa de músculo liso arteriolar y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**5. Estado microinflamatorio.** Los pacientes obesos tienen niveles altos de proteína C reactiva, debido probablemente al aumento de la producción de interleucina-6 por los adipocitos. Los niveles altos de proteína C- reactiva propician la inestabilidad de la placa de ateroma y aumentan el riesgo de aparición del infarto de miocardio.

**6. Estado protrombotico.** Se ha descrito un aumento de la concentración plasmática del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1) y del fibrinogeno en personas obesas. Estas anomalías aceleran el proceso de aterogénesis y, en caso de aparición del infarto de miocardio, aumentan el tamaño del trombo coronario.

**7. Hipertrofia cardiaca.** La masa ventricular aumenta en la obesidad independiente de la hipertensión arterial. Varios estudios llevados a cabo en pacientes obesos han evidenciado la presencia de aumentos de la masa ventricular, del grosor de la pared ventricular y del diámetro de la cavidad ventricular. La obesidad puede aumentar la masa ventricular a través de varios mecanismos. Uno de estos es el aumento del volumen sanguíneo circulante debido a la retención de sodio y agua. Como consecuencia aumentan el volumen latido y el gasto cardíaco, lo que produce, a largo plazo, el aumento del diámetro de la cavidad ventricular e hipertrofia ventricular excéntrica.

**8. Trastornos de ritmo cardiaco.** La obesidad aumenta el riesgo de muerte súbita debido a trastornos de ritmo cardíaco. La más frecuente alteración electrocardiográfica encontrada en pacientes obesos es una prolongación del intervalo QT. Exámenes anatomopatológicos llevados a cabo en pacientes obesos han evidenciado la presencia de la infiltración grasa del sistema excitoconductor además del alargamiento de las cavidades auriculares y ventriculares. Finalmente, la apnea asociada al síndrome metabólico puede también contribuir a la génesis de los trastornos de ritmo cardíaco.

**9. Apnea de sueño.** Los principales síntomas de la apnea de sueño son el ronquido persistente e intenso, despertares bruscos acompañados de sensación de ahogo, episodios de paro respiratorio durante el sueño y somnolencia excesiva diurna. Se ha observado que la apnea de sueño es asociada con trastornos que caracterizan el síndrome metabólico: obesidad visceral, diabetes de tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, estado proinflamatorio, aumentos de los niveles de leptina, TNF $\alpha$  e interleucina-6. Actualmente se considera que la causa principal de aparición de la apnea de sueño es la resistencia a la insulina y que la presencia de los trastornos nocturnos de respiración representan un factor de predicción y riesgo para enfermedades cardiovasculares.

