

PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO. CONSECUENCIAS.

La controversia en torno a los factores causantes del Síndrome metabólico continúa sin ser aclarada, y con ello, finalmente determinada; a pesar de que se ha alcanzado un consenso para establecer la presencia del SM en adultos, niños y adolescentes. En consecuencia, la hipótesis más aceptada para explicar los orígenes del SM, y que está apoyada por numerosos estudios de naturaleza prospectiva, es que la obesidad y la resistencia a la insulina pueden ser las claves en las anormalidades propias del SM.

La resistencia a la insulina y la tolerancia alterada a la glucosa

La Diabetes tipo 2 y la tolerancia anormal de la glucosa han surgido en años recientes como un problema crítico de salud en los adolescentes con exceso de peso. Sin embargo, muy poco se conoce acerca de la fisiopatología de la diabetes en la infancia. Se menciona que el proceso puede ser probablemente similar a lo observado en los adultos. En este aspecto, la tolerancia anormal a la glucosa en ayunas se considerada como un estado intermedio en la historia natural de la Diabetes tipo 2, y puede predecir el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Por consiguiente, la resistencia periférica a la insulina y la disfunción en la secreción pancreática de insulina, encontradas comúnmente en sujetos con intolerancia a la glucosa, pueden predecir el desarrollo de la Diabetes.⁶²

La prevalencia de la intolerancia a la glucosa en ayunas es relativamente baja en la infancia, y se ha estimado en un 2.5%. En contraste con este hallazgo, la prevalencia de estados de intolerancia a la glucosa después de una sobrecarga es significativamente elevada entre niños, adolescentes, y adultos con sobrepeso. Numerosos estudios han demostrado que la prevalencia de una tolerancia anormal a la glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso puede alcanzar cifras entre un 21.0 – 28.0%.⁶³⁻⁶⁴

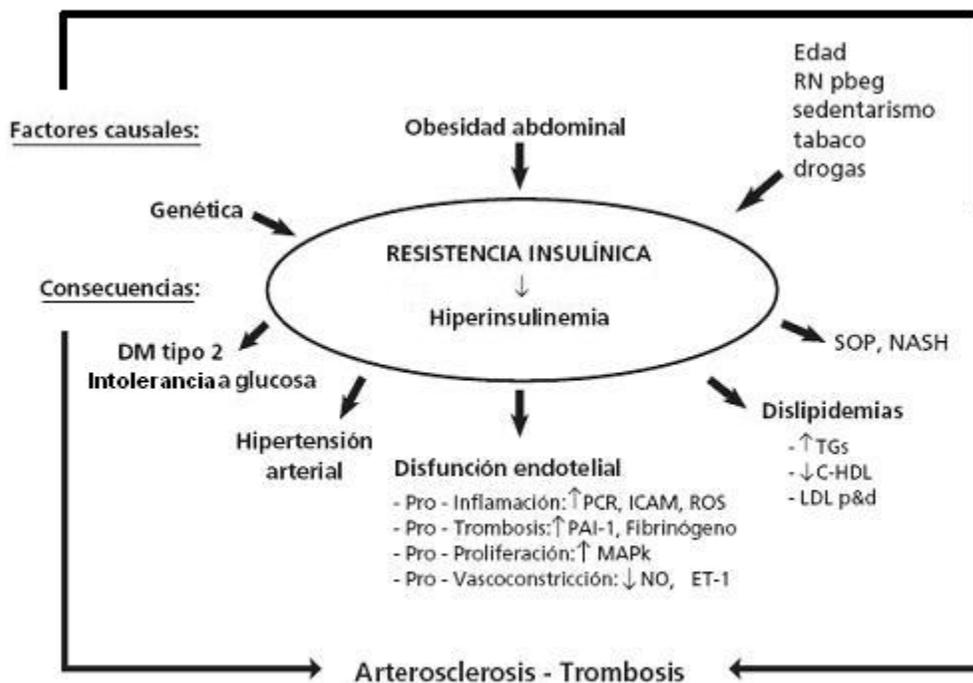
Un estado de tolerancia anormal a la glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso se ha visto asociado con la disminución en la sensibilidad de los órganos y tejidos de la periferia a la acción de la insulina. En algunos estudios se ha observado un deterioro de la función de las células β del páncreas endocrino, y esto podría ser, como en los adultos, una señal prematura del desarrollo de esta enfermedad.⁶⁵

En base a todo lo anteriormente dicho es que se puede afirmar entonces que el exceso de peso en niños, adolescentes y adultos, en cualquiera de sus 2 variantes (sobrepeso u obesidad) puede condicionar el aceleramiento de la presentación de la Diabetes tipo 2 a través de la temprana y crónica exposición de las células β del páncreas endocrino a niveles séricos incrementados de glucosa, todo lo cual conduciría a una resistencia crónica a la acción de la insulina, y, a su vez, una disfunción temprana de la secreción pancreática de esta hormona.⁶⁶

La resistencia a la insulina es la responsable de la mayor parte de las anomalías metabólicas presentes en el SM, en particular, de la hiperglucemia en ayunas, la HTA, el aumento de la producción hepática de VLDL y triglicéridos; y la activación de la proliferación endotelial por la estimulación de receptores endoteliales específicos, lo que podría en marcha el proceso de la aterosclerosis. Así, la resistencia a la insulina se define como la incapacidad de una cantidad

conocida de insulina producida endógenamente (o administrada exógenamente) para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, y con ello, una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo las más evidentes, obviamente, las relacionadas con el metabolismo de la glucosa.⁶⁷

Figura 2. Patogenia y consecuencias del Síndrome metabólico.



Leyenda: RNpbeg: Recién nacido con peso bajo para la edad gestacional; SOP: Síndrome de ovario poliquístico; NASH: Esteatohepatitis no alcohólica; PCR: Proteína C reactiva; ICAM: Moléculas de adhesión intercelular; ROS: Especies reactivas de oxígeno; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1; MAPk: Quinasas de proteínas mitogénicas activadas; NO: Óxido nítrico; ET-1: Endotelina-1; TGs: Triglicéridos; C-HDL: Colesterol de Alta Densidad; LDL p&d: Partículas pequeñas y densas de Colesterol de Baja Densidad.

Reproducido, con modificaciones mínimas, de: Maiz A. El Síndrome Metabólico y riesgo cardiovascular. Boletín de la Escuela de Medicina 2005;30:25-30 [87].

En los estadios iniciales de la Diabetes tipo 2, la tolerancia periférica a la acción de la glucosa se encuentra preservada, a pesar de la insulinoresistencia, debido al efecto compensador de las células β del páncreas endocrino. Pero a medida que progresa la insulinoresistencia, y con ella, la hiperinsulinemia compensadora, los islotes del páncreas endocrino se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia, lo que conduce a la intolerancia a la glucosa, que se manifiesta en elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación de la secreción pancreática de la insulina, aumento de la producción hepática de glucosa, y diabetes.

Paralelamente, la insulinoresistencia conduce a la utilización disminuida de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (generando así la hiperglucemia posprandial) y el aumento en la producción hepática de glucosa (que daría lugar a la hiperglucemia en ayunas).⁶⁷⁻⁶⁸

Los mecanismos moleculares causantes de la insulinoresistencia (y con ello del SM) no están todavía aclarados del todo, pero pudieran representar desde la reducción en el número de receptores a la hormona en los tejidos-diana, defectos en la interacción de la hormona con el receptor específico, hasta fallas en los eventos post-receptor, donde se englobarían las anomalías genéticas de una (varias) proteína(s) de las que están involucradas en la cascada de la acción de la insulina, la deficiente actividad quinasa de la tirosina en el músculo esquelético (pero ello no parece ser un defecto primario); y los defectos de la señalización PI-3-quinasa, que causa reducción de la traslocación del transportador GLUT-4 a la membrana plasmática (y que se ha convertido en el foco actual de la patogénesis de este fenómeno metabólico); entre otros.⁶⁹⁻⁷⁰

La resistencia patológica a la insulina puede ser secundaria a defectos del receptor de la insulina. Se han descrito más de 30 mutaciones de las subunidades que componen el receptor de la insulina, pero las graves son poco frecuentes en la población general, y muchas veces son incompatibles con la supervivencia en las etapas adultas de la vida, como serían los casos del leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall, y el síndrome de Seip-Bernardinell.⁷¹

En la gran mayoría de los pacientes que exhiben resistencia a la insulina se han descrito defectos a nivel post-receptor producidos por alteraciones genéticas que pueden ser múltiples, como las que afectan al sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1), las quinasas de proteínas, y la enzima glicógeno-sintetasa (por citar algunas). Sin embargo, no debe olvidarse que la expresión clínica de tales defectos se ve favorecida por la concurrencia de factores ambientales, entre los que se destaca la obesidad abdominal. El sedentarismo, el tabaquismo, y el uso de medicamentos como los diuréticos, los β -bloqueadores, los progestágenos y los corticoides; también facilitan la resistencia incrementada a la acción de la insulina.⁷²⁻⁷⁴

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la diabetes, conformando así una condición que se puede considerar como “prediabetes”, y que, a los efectos de la práctica clínica, se puede diagnosticar como SM.^{62,66} La presencia de insulinoresistencia entre sujetos participantes en el Estudio del Corazón de San Antonio que fueron diagnosticados posteriormente como diabéticos fue excesivamente elevada.⁷⁵ También se encontraron cifras elevadas de insulinoresistencia entre hipertensos y dislipidémicos encuestados en el Estudio de Bruneck.⁷⁶⁻⁷⁷

La insulinoresistencia lleva a desórdenes graves de los componentes del sistema de lipoproteínas del organismo. En particular, se ha constatado un aumento de los triglicéridos séricos, así como del colesterol total, en los sujetos insulinoresistentes.⁴⁹ Los sujetos con resistencia aumentada a la insulina también pueden mostrar un descenso de las concentraciones de las HDL, junto con un aumento de las LDL. Las partículas de LDL suelen ser densas y pequeñas. Esta dislipidemia “aterogénica” se asocia estrechamente con un importante daño endotelial: fenómeno subyacente en las complicaciones cardiovasculares de la resistencia a la insulina en particular, y el SM en general.⁴⁹

Ahora bien, aunque se ha señalado que la hiperglucemia crónica puede ser el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares de la diabetes, este riesgo será modificado por alguno de los componentes del SM. En este aspecto, la dislipidemia diabética comparte características comunes con la dislipidemia no asociada con la diabetes, como el aumento de los triglicéridos séricos, la preponderancia de partículas pequeñas y densas de LDL, y la disminución del HDL con un aumento concomitante de la apolipoproteína B y la VLDL; pero,

como factor distintivo, este tipo de dislipidemia está precedida por la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la acción de la hormona que es propia de la enfermedad.⁷⁸

Medición de la resistencia a la insulina

En estudios iniciales hechos con seres humanos, la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina se demostraba de diferentes maneras, pero la prueba más sensible era el clamp hiperinsulinémico-euglicémico ideado por De Fronzo *et al.*⁷⁹ En esencia, la prueba consistía en provocar en el sujeto de experimentación una hiperinsulinemia mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática cercana a los 100 mU.L⁻¹. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que fuera necesario administrar simultáneamente para mantener el estado de normoglucemia indicaba la captación tisular de glucosa, y era inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina. La prueba era muy sensible en individuos con una amplia gama de estados de tolerancia a la glucosa, incluyendo la diabetes, y todavía se considera hoy como el patrón de oro, pero desafortunadamente, su aplicación es engorrosa en la práctica de numerosas clínicas de atención ambulatoria.

Otras pruebas más simples operacionalmente se han desarrollado para medir la resistencia a la insulina, pero aún resultan difíciles y costosas para aplicarlas en estudios epidemiológicos.⁸⁰ La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o 2 horas después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir la resistencia a la insulina, y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos. La insulinemia basal también parece ser un buen indicador de la resistencia periférica a la acción de la hormona.

En años recientes se ha introducido el Índice HOMA (del inglés *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), desarrollado por Mathews *et al.*, con mejores resultados. El Índice HOMA se calcula como el cociente de las cifras séricas de glucosa e insulina determinadas en ayunas.⁸¹ Un Índice HOMA > 3.2 ya es indicativo de insulinoresistencia.

$$\text{Índice HOMA} = \frac{\text{Insulina} * \text{Glucosa}}{22.5}$$

Síndrome metabólico y Diabetes tipo 2

La resistencia a la insulina se considera la anomalía clave en la Diabetes tipo 2, y a menudo precede en 5-6 años los hallazgos clínicos propios de la enfermedad.^{62,66} Es por ello que resultaría útil la identificación temprana de los sujetos en riesgo de SM antes de que se manifiesten las dismetabolias que lo integran. Como quiera que el SM incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes, se asocia a una mayor prevalencia de la enfermedad cardiovascular (en general) y coronaria (en particular), e incrementa en unas 5 veces la mortalidad cardiovascular, se afirma que posiblemente existan enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, la acción de la insulina, la obesidad, y la regulación de la expresión de genes especificados.⁸²⁻⁸⁶

Repercusión cardiovascular de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la Diabetes tipo 2, la HTA, y la dislipidemia aterogénica, en unión de otros factores adicionales que se relacionan con la disfunción endotelial.⁸⁶ La resistencia a la insulina es el defecto más importante en la patogenia de la intolerancia a la glucosa y la Diabetes tipo 2. Cuando la célula β pancreática claudica en compensar la resistencia periférica a la acción de la hormona con una hiperinsulinemia, se desarrolla la hiperglicemia postprandial y, posteriormente, la hiperglicemia en el ayuno. Existen evidencias emergentes que señalan que el deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio está presente en poblaciones en riesgo de padecer de diabetes, e incluso en los niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del SM más tarde en la vida.⁸⁷⁻⁸⁹ La elevación crónica de los niveles sistémicos de los reactantes de fase aguda y las citoquinas inflamatorias que se ha descrito en los diabéticos con SM podría ser también responsable del incremento de la frecuencia de trastornos cardiovasculares en esta población.⁹⁰

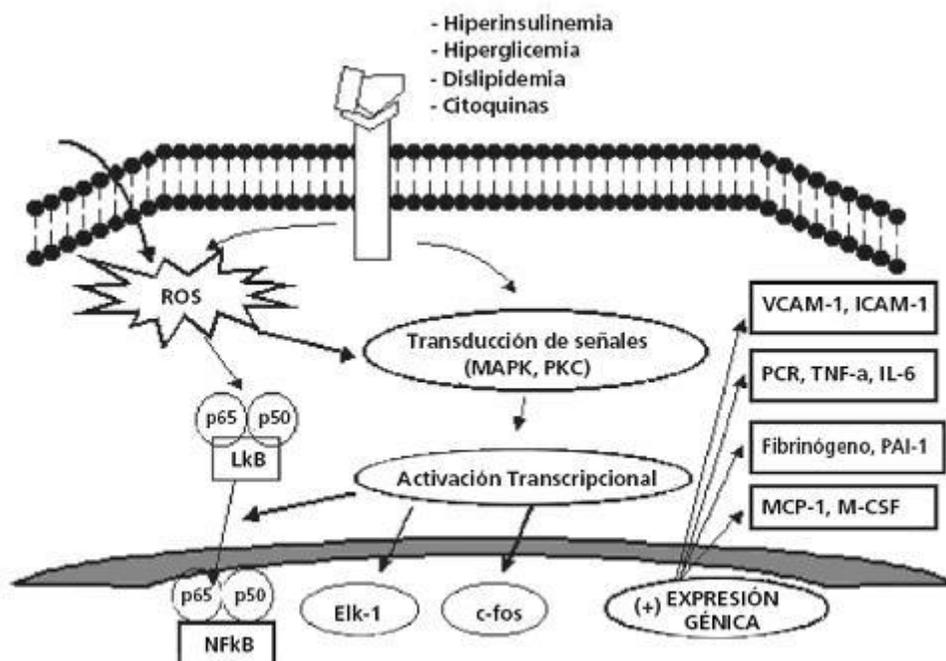
La denominada dislipidemia aterogénica se explica por un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos debido a la mayor disponibilidad de ácidos grasos libres e hiperinsulinemia, mayor secreción de lipoproteínas VLDL, y un mayor catabolismo de las HDL, con aumento de la excreción renal de la apoproteína A1.⁴⁹ Debido a la mayor actividad de la enzima intravascular transferidora de ésteres del colesterol (del inglés CETP *Cholesteryl Ester Transfer Protein*), las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y las HDL, transfiriéndoles, a su vez, triglicéridos. Las HDL y las LDL ricas en triglicéridos son el sustrato de la lipasa intravascular hepática, lo que aumenta el catabolismo de las HDL, mientras que las LDL se transforman en partículas cada vez más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, y así, especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, lo que genera una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol.⁴⁹ Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la actividad de la enzima lipasa lipoproteica intravascular, reduciendo la remoción de las IDL y los remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas.

De todo lo anterior se desprende que la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia pueden ser factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular (incluida la coronaria como un caso particularmente grave) debido a múltiples influencias directas e interacciones. La hiperglicemia consecutiva a la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia resulta en hipertrigliceridemia, y ésta, a su vez, en defectos del control y regulación del sistema de lipoproteínas del transporte del colesterol. Las partículas pro-aterogénicas de LDL sobrecargan los macrófagos endoteliales, acelerando la conversión de la estría ateromatosa en una placa aterosclerótica complicada. Asimismo, estas partículas densas y pequeñas son especialmente susceptibles a la peroxidación, lo que se constituye en otro evento causante de daño endotelial.

La disfunción endotelial se señala como uno de los factores relacionados con la patogenia de la insulinoresistencia, y desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.^{57-58,87} El endotelio vascular representa un órgano endocrino-metabólico intensamente activo debido a la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, y citoquinas, entre otras moléculas; regula el balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación, la coagulación y la fibrinólisis, la proliferación y la apoptosis, la adhesión y la diapédesis de leucocitos, solo por mencionar algunos procesos responsables de la integridad

endotelial.⁹¹ El SM se asocia con cambios de la proliferación de las células de la musculatura lisa y disfunción endotelial, y se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en las grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo. Estos datos pueden aportar una nueva base fisiopatológica al enlace epidemiológico entre hiperinsulinemia, insulinoresistencia y aterosclerosis en el ser humano.

Figura 3. Eventos moleculares en el daño endotelial asociado al Síndrome metabólico.



Legenda: ROS: Especies reactivas de oxígeno; IκB: Inhibidor del factor nuclear kapa B; NFκB: Factor nuclear kapa B; MAPk: Quinasas de proteínas mitóticas activadas; PKC: Proteína quinasa C; Elk-1: Factor de transcripción similar a la ETS; c-fos: Factor de transcripción pro-crecimiento; VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares; ICAM-1: Moléculas de adhesión intercelular; PCR: Proteína C reactiva; TNF-α: Factor de necrosis tumoral α; IL-6: Interleuquina 6; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos.

Concepto y diseño: Cortesía de la Dra. Rocío Fonca.

Reproducido de: Maiz A. El Síndrome Metabólico y riesgo cardiovascular. Boletín de la Escuela de Medicina 2005;30:25-30 [87].

En los últimos años se han investigado extensamente los eventos moleculares asociados a la resistencia a la insulina a nivel de la célula endotelial. Tales eventos han sido descritos previamente.^{87,91} Estos eventos pueden ser múltiples y complejos en su génesis, pero todos ellos tienen capacidad para producir estados pro-inflamatorios y pro-trombóticos responsables del

incremento del riesgo cardiovascular. Una mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido a la presencia aumentada de ácidos grasos libres (y glucosa, si además existe hiperglicemia) también se puede superponer sobre este escenario. La expresión de un número incrementado de genes pro-inflamatorios resultaría de la exaltación de la actividad del factor nuclear NFκB. El daño endotelial resultante modifica el tono y el flujo vasculares, produce un aumento de las moléculas de adhesión, una mayor permeabilidad vascular, una menor fibrinólisis, un reclutamiento superior de monocitos; y el incremento de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y citoquinas pro-inflamatorias IL-6 y TNFα.⁹²⁻⁹³

La microalbuminuria (como expresión particular grave de un fenómeno general que sería la presencia de proteínas en la orina) es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular.⁹⁴⁻⁹⁵ La microalbuminuria es hoy considerada como un marcador renal de daño endotelial y aterosclerosis temprana, y está asociada con diabetes, insulinoresistencia y adiposidad central. Diversos estudios demuestran que los signos de disfunción endotelial temprana, manifestados precisamente por la microalbuminuria, están asociados fuerte e independientemente con la adiposidad central, y por lo tanto, se deben considerar en el contexto del SM.⁹⁶ Los diabéticos con SM tienen mayor prevalencia de neuropatía distal y albuminuria (en todas las posibles presentaciones de la misma: desde la excreción de pequeñas cantidades hasta la ocurrencia de un verdadero síndrome nefrótico), si se les compara con diabéticos sin SM.⁹⁷

Obesidad visceral y Síndrome metabólico

El término “Síndrome metabólico” agrupa varios factores de riesgo cardiovascular, siendo la resistencia a la acción de la insulina el principal de ellos.⁴⁹ Ahora bien, no importa la fisiopatogenia del SM, la obesidad parece ser uno de los factores ambientales desencadenantes más importantes, entre otras alteraciones metabólicas que caracterizan a este síndrome, como la intolerancia a la glucosa, la diabetes, la dislipidemia y la HTA. Por lo tanto, en la mayoría de las veces, la expresión del SM ocurrirá en individuos obesos, y es por ello que, en muchos casos, la aparición del SM será, en buena medida, una comorbilidad de la obesidad.

La obesidad es el principal factor patogénico en la resistencia a la insulina. Más del 80.0% de los obesos son insulino-resistentes. La expansión de los adipocitos viscerales modifica la actividad endocrino-metabólica de los mismos, con un aumento de la movilización y liberación a la sangre de ácidos grasos libres (AGL), e incremento de la secreción y producción del αTNF y otras citoquinas pro-inflamatorias; concomitante con una disminución de la síntesis de adiponectina.⁵³ Los AGL generan resistencia a la insulina en el músculo al promover la fosforilación del IRS-1 en la posición de la serina (en vez de la tirosina, como normalmente ocurre); lo que se traduce en una menor traslocación de los transportadores de glucosa (como el GLUT-4) que son dependientes de la fosfatidil-inositol-3-quinasa. La menor utilización de la glucosa por adipocitos y miocitos, junto a una mayor producción hepática de este sustrato debido a la neoglucogénesis, causa hiperglicemia, y con ello, hiperinsulinemia compensadora.⁵⁷

El tejido adiposo expresa también una variedad significativa de reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias en concentraciones elevadas, como el amiloide sérico A3, la glicoproteína ácida α-1, y el PAI-1 (entre tantos); los que serían responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM.⁵³ Los adipocitos segregan productos biológicos como la leptina, TNFα y ácidos grasos libres, los que modulan procesos como la secreción y la acción de la insulina, y el mantenimiento del peso corporal, por lo que pueden contribuir a la insulinoresistencia. Los adipocitos omentales y viscerales

producen la PAI-1: una señal molecular que contribuye a disminuir la fibrinólisis, lo que suele incrementar, concomitantemente, el riesgo de aterotrombosis.

La producción del péptido leptina por el adipocito se ha relacionado con la distribución de la adiposidad, la producción pancreática de insulina, y la sensibilidad periférica a la acción de la hormona.⁹⁸ Se ha afirmado que las variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas de leptina se asocian fuertemente con los principales componentes del SM. Los datos epidemiológicos apoyan que la hiperleptinemia se desempeña sinérgicamente con la hiperinsulinemia: el elemento central en la génesis de los factores componentes del SM; y se ha observado una estrecha correlación entre la hiperleptinemia y la insulinoresistencia, independientemente de los cambios en el peso corporal.⁹⁹ Asimismo, la leptina y el TNF α producidos por los adipocitos pueden asociarse con la aparición y desarrollo de la aterosclerosis, presumiblemente por la estimulación y perpetuación de un estado inflamatorio sistémico.⁹⁹

La distribución topográfica de la grasa corporal también se menciona como uno de los factores involucrados en la patogenia del SM.^{51,100} Llegado este punto, se debe dejar dicho que la distribución topográfica de la grasa corporal en el ser humano exhibe un comportamiento estrechamente relacionado con el sexo, e incluso se considera una de las características llamativas del dimorfismo sexual.¹⁰¹ En el hombre predomina la grasa visceral, y la lipólisis prevalece sobre la lipogénesis. Esto lleva a la movilización de grandes cantidades de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y su posterior captación por el hígado, lo que tiene como consecuencia hiperinsulinismo (por alteración del catabolismo de la insulina), hiperglicemia (por aumento de la gluconeogénesis hepática), e hipertrigliceridemia. En la mujer predomina el tejido adiposo fémoro-glúteo, que presenta una actividad metabólica más baja, razón por la cual sirve más bien como un almacén de energía, que sólo se libera en casos extremos como el embarazo y la lactancia. Es por ello que en la mujer predomina la lipogénesis. Luego, la obesidad en la mujer se relaciona más con alteraciones mecánicas y circulatorias (como las várices y el linfedema), antes que con enfermedades metabólicas.

Resulta interesante que algunos medicamentos puedan generar un SM secundario a lipodistrofia con insulinoresistencia. Este sería el caso de los inhibidores de las proteasas, usados corrientemente en pacientes con VIH/sida.¹⁰² Otros fármacos como los corticoides, antidepresivos, antisicóticos, y antihistamínicos podrían tener como efecto adverso la aparición del SM porque pueden potenciar dos de las características del mismo: la obesidad y la intolerancia a la glucosa.¹⁰³

Se plantea que la presencia por separado de los componentes del SM está parcialmente determinada por factores genéticos. Numerosos y disímiles genes han sido asociados al desarrollo del SM, pero podrían agruparse de forma general en 4 categorías: genes reguladores de la lipólisis, genes reguladores de la termogénesis, genes reguladores del metabolismo de la glucosa, y genes involucrados en la contracción del músculo. No se debe dejar de señalar la influencia de factores genéticos y ambientales sobre el peso al nacer; porque la desnutrición fetal puede afectar el desarrollo y la función de las células β pancreáticas y los tejidos periféricos sensibles a la acción de la insulina. La causa de ello pudiera estar relacionada con la activación de genes vinculados con la resistencia a la insulina. Los factores ambientales, como la inactividad física, promueven la aparición de la obesidad, y modifican la sensibilidad del músculo esquelético a la insulina. Las dietas con un contenido desproporcionado de grasas alimenticias son favorables para el desarrollo del SM, y contribuyen así a la hipertensión arterial y la obesidad.

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como responsables del riesgo cardiovascular y el exceso de mortalidad por enfermedades de esta naturaleza. Esto es especialmente verdadero cuando ocurre un incremento en la distribución visceral (léase central) de la grasa corporal: el componente clave de la insulinoresistencia. Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la relación entre ambas. Los estudios del genoma humano han ubicado *loci* de susceptibilidad para la Diabetes tipo 2 y el SM en el cromosoma 3q27, donde se ha identificado el gen para la regulación de la expresión de la adiponectina: la hormona producida por el adipocito que parece proteger de la insulinoresistencia.¹⁰⁴ Así, mutaciones silentes del gen de la adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Las alteraciones en la estructura, función y regulación de los factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en particular, aquellos presentes en la superfamilia de receptores nucleares de hormonas, como los receptores- γ activados por los proliferadores del peroxisoma (del inglés PPAR- γ *Peroxisome-Proliferator-Activated γ -Receptor*) y las proteínas ligadoras de elementos reguladas por esteroides (del inglés SREBP *Steroid-Regulated-Elements-Binding-Proteins*), los cuales (entre otros) regulan la diferenciación del adipocito, y por consiguiente, constituyen la diana de hormonas (como la insulina y la leptina), factores de crecimiento y señales de inflamación, y que, al parecer, actúan como punto de convergencia de señales a un nivel determinado de regulación genética.

La SREBP es un factor de transcripción clonado originalmente en cultivos de tejido adiposo de ratas, que contiene una región que forma un “zipper” de leucina con un importante papel en la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina, y la homeostasis de los ácidos grasos.¹⁰⁵ Por su parte, el PPAR- γ es un miembro de una superfamilia de receptores nucleares que se expresa abundantemente en el tejido adiposo, y estimula la transcripción de muchos genes específicos del adipocito, así como en los pasos iniciales de la adipogénesis, por lo que tiene un papel crítico en la regulación de la diferenciación del adipocito.¹⁰⁵ Cuando el PPAR- γ es activado por un ligando con propiedades agonistas, se inicia todo un programa de diferenciación celular, que incluye cambios morfológicos, acumulación de lípidos, y la expresión de todos los genes característicos del adipocito maduro.¹⁰⁶

La expresión y dinámica de los PPAR- γ ha recibido mucha atención en años recientes tras el desarrollo de las tiazolidinedionas (TZD): medicamentos con excelentes propiedades antidiabéticas. Las TZD se comportan como ligandos de los PPAR- γ , y la administración de las mismas a pacientes diabéticos insulinoresistentes resulta en una mejoría de las dismetabolas encontradas, tal vez por un incremento del número de adipocitos maduros, y con ello, de una mayor sensibilidad a la acción de la insulina.¹⁰⁷ El efecto anti-diabético de las TZD es más significativo por cuanto el mayor número de los PPAR- γ se expresa en el tejido adiposo, y no en el músculo esquelético. Se ha sugerido que la acción anti-diabética de las TZD requiere, en parte, de la presencia de adiponectina.¹⁰⁸ Las TZD incrementan significativamente los niveles plasmáticos de la adiponectina, al estimular la síntesis y secreción de la misma por el adipocito.¹⁰⁹ La adiponectina no influye sobre la secreción pancreática de insulina en sujetos aparentemente sanos, pero sí amplía la secreción de insulina estimulada por la insulina en sujetos obesos.¹¹⁰

Múltiples proteínas ampliadoras de la unión de ligandos a regiones CCAAT del genoma (del inglés C/EBP *CCAAT/enhancer-binding proteins*) también tienen un papel crítico en la adipogénesis. Las C/EBPs y los PPAR- γ activan directamente muchos de los genes de los adipocitos maduros.

Los estudios del polimorfismo genético y la influencia que puede ejercer sobre el origen y desarrollo de la resistencia a la insulina y el SM (por extensión) han cobrado particular importancia en años recientes. Se han descrito numerosos polimorfismos genéticos asociados con la insulinoresistencia. En este aspecto, cabe describir el polimorfismo del codón 54 Met-Leu de la para-oxonasa (PON). La para-oxonasa es una enzima asociada exclusivamente con las HDL y parece actuar como un agente anti-aterogénico que previene la aparición y progresión de la aterosclerosis. Por ello, la PON pudiera ser un predictor de enfermedades crónicas no transmisibles, algunas de ellas incluidas dentro de la categoría SM, como la HTA y la Diabetes tipo 2. Se han descrito 3 polimorfismos del gen de la PON debido a cambios en el codón 54 Met-Leu, a saber: Met-Met (MM), Met-Leu (ML), y Leu-Leu (LL). El genotipo LL se ha asociado con un riesgo elevado de enfermedad coronaria, por lo que la identificación de los sujetos con este genotipo pudiera ser como un arma intervencionista efectiva. Barbieri *et al.* investigaron la presencia de insulinoresistencia (factor molecular subyacente en la enfermedad coronaria) entre 213 sujetos con diferentes polimorfismos de la PON: *Genotipo LL*: 0.366, *LM*: 0.469, y *MM*: 0.164; respectivamente.¹¹¹ Los sujetos con el genotipo LL presentaron los valores más elevados de resistencia a la insulina (medida mediante el índice HOMA). Coincidentemente, los sujetos con el genotipo LL eran obesos en su mayoría, y mostraban las mayores tasas de HTA y dislipidemias. Los análisis multivariados demostraron que el genotipo LL de la PON predijo la presencia de resistencia a la insulina, sin importar el efecto del sexo, la edad, el IMC y las concentraciones séricas de triglicéridos y HDL. Los autores concluyeron que el genotipo LL de la PON se asocia con una forma grave de insulinoresistencia, lo que añadiría otra lectura a la influencia del polimorfismo de la PON sobre el daño cardiovascular.

También se han descrito numerosas mutaciones del PPAR- γ y las asociaciones de las mismas con la resistencia a la insulina, pero los resultados han sido conflictivos. Se destaca en particular el polimorfismo Pro-12-Ala del PPAR- γ -2: la isoforma del receptor que se expresa solamente en el tejido adiposo, y que se asocia con un menor IMC, sensibilidad periférica incrementada a la acción de la insulina, y una menor incidencia de la Diabetes tipo 2. La expresión fenotípica del polimorfismo Pro-12-Ala del PPAR- γ -2 pudiera estar mediatizada por la participación de los ácidos grasos poli-insaturados respecto de los saturados en la dieta humana.¹¹²

El efecto combinado de los polimorfismos del PPAR- γ -2 y la IL-6 (involucrada en la respuesta inflamatoria sistémica) sobre distintas facetas del SM se examinó en 429 sujetos caucásicos.¹¹³ Interesó particularmente determinar si diferentes combinaciones genotípicas mostraban riesgos diferentes de obesidad. Los sujetos con la variante Ala del gen del PPAR- γ -2 mostraron un menor IMC, menor índice HOMA y valores inferiores de triglicéridos séricos en ayunas; y concentraciones inferiores de IL-6. Los sujetos en los que concurren las variantes Ala del gen del PPAR- γ -2 y G174C del gen de la IL-6 exhibieron el riesgo menor de presentación de elementos selectos del SM, demostrándose así un efecto aditivo protector de la obesidad. La presencia separada de la variante G174C del gen de la IL-6 solo se tradujo en valores plasmáticos inferiores de la IL-6 sin impacto sobre los componentes del SM.

Los estudios genéticos con mellizos brindan una oportunidad única para evaluar la relación dialéctica gen-ambiente en el desarrollo de la obesidad y el SM.¹¹⁴ Seres humanos que comparten la misma información genética pueden diferir en la presentación de los elementos del SM si se exponen a diferentes influencias ambientales.¹¹⁵

Poulsen *et al.* estudiaron la influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada de uno u otro sexo.¹¹⁶ La concurrencia entre la intolerancia a la glucosa, la obesidad, y los valores séricos disminuidos de

las HDL fue más frecuente entre los gemelos monocigóticos, lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos. Luego, en dependencia del fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de Diabetes tipo 2, HTA, aterosclerosis acelerada, o el síndrome de ovarios poliquísticos. De forma interesante, el sexo pudiera influir en la presentación de algunos de los componentes del SM. Sin embargo, el índice cintura-cadera y las cifras plasmáticas de insulina y triglicéridos en ayunas parecen responder a influencias ambientales antes que genéticas.

De todo lo anterior se desprende que la obesidad y el SM son entidades clínicas complejas y heterogéneas con un fuerte componente genético, pero cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos, entre otros. El incremento paralelo de la frecuencia de la obesidad y el SM es un fenómeno mundial, y México no es la excepción. Aunado a esto, estas entidades son factores de riesgo importantes para el desarrollo de Diabetes tipo 2 y arterioesclerosis coronaria y cerebrovascular, que son las principales causas de muerte en México. El control de estas alteraciones metabólicas (integradas dentro del SM) puede incidir directamente sobre la morbi-mortalidad de muchos padecimientos. Sin embargo, en la actualidad no se disponen estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento eficaces para la mayoría de los casos. Por estas razones, la obesidad y el SM se han convertido en un serio problema de salud pública en los países occidentalizados. Se hace necesario entonces la identificación de los mecanismos responsables de la asociación entre la obesidad y el SM. Es importante comprender los mecanismos del SM que propician la enfermedad en individuos no obesos; pero en el caso de la obesidad, importa dilucidar los que protegen al sujeto de las alteraciones metabólicas. En la actualidad, estos problemas son motivo de numerosas investigaciones que aún no han generado respuestas definitivas.

Síndrome metabólico y menopausia

La mujer parece estar protegida de la influencia deletérea del SM durante la vida fértil gracias a la influencia de los estrógenos ováricos.¹¹⁷ La esteroidogénesis ovárica se convierte en una importante señal hormonal para la distribución topográfica de la grasa corporal en la mujer, y favorece su acumulación en la región fémoro-glútea, como se mencionó más arriba, en el acápite precedente.^{101,118} Los estrógenos ováricos también actúan favoreciendo la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Asimismo, los estrógenos ováricos pueden preservar el endotelio vascular de la acción nociva de las especies reactivas de oxígeno y agentes pro-inflamatorios.¹¹⁹

Sin embargo, tras la llegada de la menopausia, la pérdida de la esteroidogénesis ovárica, y con ello, el predominio de los andrógenos suprarrenales, la grasa corporal en la mujer se redistribuye desde la región fémoro-glútea hacia el abdomen y el espesor de los órganos abdominales como el hígado.¹²⁰ Es en este momento en que comienzan a aparecer en la mujer alteraciones metabólicas propias del hombre.¹²¹ La supresión de la esteroidogénesis ovárica también influye en la maquinaria metabólica de la mujer, reduciendo la actividad metabólica tisular, y favoreciendo así el incremento de la resistencia periférica a la acción de la insulina. Sobreviene entonces la obesidad, y el SM como entidad acompañante/resultante.¹²² No debería sorprender entonces que las tasas de enfermedad cardiovascular se hagan independientes del sexo después de los 60 años.

La resistencia a la insulina es considerada el principal factor determinante del incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas que adicionalmente se

presentan con Diabetes tipo 2.¹²³ Las dislipidemias aterogénicas (en las que ocurre una reducción de la HDL, y la elevación de los niveles séricos del colesterol total, los triglicéridos, las LDL e incluso las apolipoproteínas A y B), junto con el aumento de la tensión arterial sistólica, terminan por completar un peligroso cuadro de riesgo de enfermedad cardiovascular (coronaria/cerebrovascular) en la mujer posmenopáusicas. Las nuevas investigaciones indican que la célula endotelial puede hacerse resistente a la insulina, lo cual reduce el flujo sanguíneo, e incrementa la resistencia mecánica al flujo de sangre en la periferia, todo lo cual resulta en aterosclerosis y, de no ser intervenida, enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la intervención sanitaria temprana en la mujer perimenopáusicas pudiera revertirse en tasas disminuidas de eventos agudos cardíacos y cerebrovasculares.

Sin embargo, la concurrencia de las entidades incluidas dentro del SM en una mujer perimenopáusicas no implica forzosamente el desencadenamiento de un evento aterosclerótico agudo. En tal sentido, resultó interesante un estudio conducido en un área de salud de la ciudad de La Habana (Cuba) con 423 mujeres con edades entre 45 – 59 años en las que eran prevalentes los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y a pesar de ello, la frecuencia de infarto del miocardio, el infarto cerebrovascular y la insuficiencia arterial periférica complicada como para justificar la amputación de los miembros inferiores fue excepcionalmente baja. La obesidad (medida del IMC $\geq 30.0 \text{ Kg.m}^{-2}$) afectaba al 21.0% de las mujeres estudiadas.¹²⁴ Luego, la presencia en la mujer perimenopáusicas de alguno de los factores propuestos de riesgo cardiovascular puede constituirse en condición necesaria pero no suficiente para la ocurrencia de un evento vascular agudo (coronario/cerebral/periférico). El efecto nocivo de los factores estudiados de riesgo de la GCA podría estar contrarrestado por otros elementos que protegerían a la mujer durante un tiempo adicional después del cese de la esteroidogénesis ovárica, y que deberían ser identificados, para integrarlos en los programas requeridos de prevención y promoción de salud.

Adolescencia, pubertad y el Síndrome metabólico

La pubertad representa un desafío único para la homeostasis de la insulina y la glucosa. Durante la pubertad, la resistencia a la insulina se incrementa, mientras que la sensibilidad a la insulina se reduce, tanto en niños diabéticos como aparentemente sanos. Esta resistencia a la insulina es normalmente compensada por un incremento en la producción pancreática y liberación de la hormona. Caprio sugirió que la hipersecreción de insulina observada en los adolescentes puede reflejar la asociación entre la pubertad y las concentraciones circulantes de la GH.¹²⁵ Travers *et al.* encontraron que los cambios en la sensibilidad de los tejidos a la insulina durante la pubertad fueron dependientes del sexo, y concluyeron que estos cambios estaban relacionados con la modificación que la pubertad produce en la composición corporal del adolescente.¹²⁶

La pubertad afecta la cantidad y distribución de la grasa corporal, la presión arterial, y el perfil lipídico sanguíneo.¹²⁷⁻¹²⁸ El aumento del tamaño de la grasa corporal que se observa en la mujer ocurre durante toda la adolescencia. Sin embargo, los cambios en la grasa corporal constatados en el hombre no son constantes en igual etapa de crecimiento y desarrollo.¹²⁷ La presión arterial sistólica también aumenta durante la pubertad, independientemente de la edad, y en las mujeres en particular.

Los lípidos sanguíneos muestran variaciones en las concentraciones durante la pubertad. A modo de ejemplo, el colesterol total disminuye en la mitad de la pubertad, pero aumenta hasta

alcanzar los valores propios del adulto joven hacia el final de esta etapa.¹²⁸ Estos cambios en los lípidos sanguíneos durante la pubertad y la adolescencia pueden complicar el establecimiento de puntos de corte para el diagnóstico de las dislipidemias en los jóvenes. A su vez, los cambios en la grasa corporal, la presión arterial, y las concentraciones séricas de los lípidos durante la pubertad pueden ser modificados por el grado de la actividad física y los cambios en los hábitos alimentarios que se observan comúnmente en los adolescentes. Por lo mencionado anteriormente, la pubertad y la adolescencia constituyen etapas cruciales para el desarrollo del SM, y por esta misma razón, pueden convertirse en variables que dificulten la identificación del síndrome.

A pesar de que la mayoría de los estudios sugiere que la prevalencia del SM en la infancia es baja, la perspectiva es muy diferente en los adolescentes con sobrepeso. Existen actualmente numerosos reportes donde se menciona la importancia de la obesidad como un predictor del SM en los niños y adolescentes. Un estudio en particular, “The Fels Longitudinal Study”, subraya la importancia de que si se encontraban valores incrementados del peso y la circunferencia de la cintura en los niños y adolescentes, éstas medidas serían consideradas como un incremento en el riesgo de desarrollar SM en la edad adulta.¹²⁹⁻¹³⁰

Como se ha mencionado en la Introducción a esta monografía, en el 2004 la OMS estimó que aproximadamente 22 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso, o ya eran obesos.¹³¹ En los Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los niños y los adolescentes con edades entre los 6 y los 18 años de edad se incrementó en más del 25% en la década de los 1990s, de un estimado del 15% en los 1970s. Si se menciona que en los Estados Unidos el 30 – 40% de la población adulta tiene evidencias de SM, se comprenderá que este problema se agudizará debido a que el 20% de los adolescentes norteamericanos es obeso actualmente. De acuerdo con la Encuesta NHANES III, entre los años 1999 – 2000 existía un 15.0% de los niños y adolescentes con edades entre 6 – 19 años con sobrepeso (dado por un IMC \geq 95 percentil para el sexo y el edad): un valor superior en un 4% que lo reportado en los años 1988 – 1994.¹³²

En vista del importante incremento del sobrepeso entre los adolescentes, la tasa promedio de prevalencia del SM en los adolescentes en los Estados Unidos es, sin duda, más elevada que lo estimado según los datos de la encuesta NHANES III. La prevalencia del SM en los adolescentes con sobrepeso fue del 28.7% (estimado el sobrepeso de un valor del IMC \geq 95 percentil para el sexo y la edad); mientras que entre aquellos con riesgo de sobrepeso (IMC entre los percentiles 85 y 95) fue del 6.1%. A modo de comparación, la prevalencia del SM en los adolescentes con un IMC $<$ percentil 85 fue del 0.1%. Se reporta que el 85.0% de los adolescentes con sobrepeso presenta, al menos, un rasgo del SM, y más de la mitad de ellos tienen dos rasgos.¹³³

El sobrepeso y la obesidad son causadas frecuentemente de la combinación de condiciones como la presencia de variaciones genéticas responsables de la susceptibilidad a padecer obesidad; pérdida del balance entre la ingestión de energía y el gasto que se produce con el ejercicio (condición que en nuestra sociedad se ve favorecida al permitirle a los niños que consuman alimentos energéticamente densos y ricos en grasas totales); falla en la práctica regular de actividades deportivas de mediano y alto gasto energético, esto es: tres o más veces por semana; y realización de actividades sedentarias por más de tres horas al día, tales como las tareas escolares, la visión de programas de televisión, y los videojuegos, entre otros.

Es frecuente que el sobrepeso en los niños y adolescentes pase inadvertido para los padres, e incluso el médico que vigila el estado de salud de los mismos. Aún cuando la obesidad esté presente, no se le da suficiente importancia, debido a que erróneamente se le considera como un

estado transitorio, e inherente a los primeros años de vida; o incluso normal. Por otro lado, muy a menudo la mayoría de los médicos asume erróneamente que el peso normal en el niño es el que se señala como promedio para la edad, sin considerar que el peso en esta etapa de la vida no se relaciona con la edad, sino con la estatura. Aunado a lo anterior, la educación escolar y extraescolar excluye la importancia de la obesidad, la manera de determinarla, y sus consecuencias físicas, metabólicas, psicológicas y sociales; por lo que es fácil entender por qué aumenta progresivamente el peso que poco a poco convierte en obeso al niño o al adolescente.

Actualmente el ambiente intrauterino y el peso al nacer han emergido como un área importante de estudio de la obesidad, la resistencia a la insulina, y el SM. Un peso elevado al nacer se ha asociado con un elevado IMC, e incremento de la prevalencia de la obesidad, en la vida adulta.⁴⁷ Este hallazgo ha sido comprobado en numerosos estudios, utilizando diferentes variantes del diseño experimental de los mismos. Asimismo, el control de la diabetes durante el embarazo tiene consecuencias metabólicas en el producto de la concepción de una madre diabética. Un inadecuado control metabólico de la mujer diabética embarazada promueve el paso de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres hacia el feto, causando una excesiva secreción fetal de insulina, lo que altera el metabolismo del niño por nacer, y origina un producto macrosómico. Otros estudios también han indicado la asociación entre el elevado peso al nacer de niños nacidos de madres diabéticas, y la presencia de resistencia a la insulina en las edades preescolar, escolar, y durante las fases de crecimiento de los adolescentes. En la misma cuerda, el peso elevado al nacimiento, independientemente de la existencia de una madre con historia de diabetes, se ha asociado con obesidad y comorbilidades en la edad adulta.

La insuficiente ganancia de peso de la madre durante el embarazo y el bajo peso al nacer pueden convertirse también en factores importantes de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la adultez, incluyendo la hipertensión arterial, las dislipidemias, y la Diabetes tipo 2.¹³⁴⁻¹³⁵ El bajo peso al nacer también se ha asociado con riesgo tardío de desarrollo de obesidad central (léase abdominal).¹³⁶ Un feto privado de nutrientes durante el desarrollo intrauterino se verá obligado a “apagar” genes que pueden ser metabólicamente onerosos para poder sobrevivir.¹³⁷ El crecimiento intrauterino retardado (CIUR) será la expresión clínica de esta “exitosa” adaptación. Sin embargo, en la vida adulta, expuesto a una sobreabundancia alimentaria, este sujeto desarrollará rápidamente una obesidad central, y con ella, echará a andar los mecanismos que eventualmente le conducirán al SM, y cualquiera de las variantes incluidas en él: la HTA, las dislipidemias, y la aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos conducidos en poblaciones que experimentaron hambrunas durante la última conflagración mundial han aportado evidencias muy útiles sobre la hipótesis desarrollada por el epidemiólogo británico Barker acerca del origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles.¹³⁸⁻¹³⁹