

Síndrome metabólico y nefropatía

A. Martínez Castelao

H. Universitario Bellvitge. Barcelona.

RESUMEN

- El Síndrome Metabólico (SM) resume la existencia de toda una serie de enfermedades que, sumadas, incrementan el riesgo vascular más que la adición de sus riesgos individuales. La resistencia a la Insulina (RI) es uno de los componentes básicos del SM.
- La distribución de la grasa abdominal es un marcador de RI y se asocia a factores que incrementan el riesgo vascular: dislipemia, hipertensión arterial, HTA, hiperglucemia, componentes del llamado Síndrome Metabólico.
- La RI está ligada a la producción de esclerosis glomerular e insuficiencia renal, a través de diversos mecanismos: genéticos, factores ambientales y estimulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
- La RI suele preceder al desarrollo de la DM, con lo que contribuye a la identificación precoz de la misma. El SM incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la DM y se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, sobre todo de enfermedad coronaria, incrementando la mortalidad por esta causa.
- La presencia de SM en la DM-2 suele acompañarse de mayor prevalencia de microalbuminuria o proteinuria y de polineuropatía periférica.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Riesgo cardio-vascular. Enfermedad Renal Crónica.

SUMMARY

- *Metabolic syndrome (MS) encompasses a series of diseases which, when combined, increase vascular risk more than the sum of their individual risks. Insulin resistance (IR) is one of the basic components of MS.*
- *Abdominal fat distribution is an IR marker and is associated to factors increasing vascular risk such as dyslipidemia, high blood pressure, and hyperglycemia, components of the so-called metabolic syndrome.*
- *IR is related to glomerular sclerosis and renal failure through several mechanisms, including genetic and environmental factors, and stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system.*
- *IR usually precedes development of DM, and therefore contributes to its early identification. MS increases the risk of chronic complications from DM and is associated to an increased prevalence of cardiovascular disease, particularly coronary heart disease, increasing mortality from this cause.*

- *The presence of MS in DM2 is usually associated to a greater prevalence of microalbuminuria or proteinuria and peripheral polyneuropathy.*

Key words: Metabolic syndrome. Cardiovascular risk. Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) constituye en la actualidad una realidad clínica incuestionable, a pesar de las dudas sobre su existencia como tal, planteadas por su mismo mentor, Reaven¹.

Actualmente resulta innegable la existencia de toda una serie de enfermedades que, sumadas, incrementan el riesgo vascular más que la suma de sus riesgos individuales.

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

La RI es uno de los componentes básicos del Síndrome Metabólico. Se trata de la alteración de la respuesta biológica a la insulina, que se traduce en una disminución de la capacidad para ejercer sus acciones biológicas —captación de la glucosa—, en los tejidos, especialmente en músculo, hígado y tejido adiposo² (*Fuerza de Recomendación C*).

La RI incrementada es la base común de numerosas enfermedades Metabólicas y No Metabólicas: Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2), obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipemias así como de enfermedad cardio-vascular (CV).

La acumulación de grasa abdominal (visceral) aumenta la secreción de ácidos grasos libres —NEFA—, debido a la mayor actividad lipolítica de dicha grasa con respecto a la grasa subcutánea³. Los NEFA alcanzan el hígado vía vena porta y alteran la acción de la insulina. Aumenta la secreción hepática de glucosa, así como la síntesis y liberación de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Otros productos segregados desde el tejido adiposo que son biológicamente activos y modulan la RI son adipoquinas (resistina), mediadores inflamatorios —factor de necrosis tumoral alfa, TNF α , interleuquina 6, IL-6, y factores procoagulantes—, inhibidor del activador del plasminógeno, PAI-I, aunque no todas las adipoquinas inducen RI. Algunas, como la adiponectina, mejoran la RI, en relación inversa al acúmulo de grasa visceral. La distribución de la grasa abdominal es un marcador de RI y se asocia a factores que incrementan el riesgo vascular —dislipemia, hipertensión arterial, HTA, hiperglucemia—, componentes del llamado Síndrome Metabólico⁴ (*Fuerza de Recomendación C*).

Finalmente la RI induce alteraciones en el metabolismo hidrocabonado, agotando la secreción de insulina en individuos cuyos islotes sean incapaces de segregar la insulina necesaria, resultando así alteraciones como la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2).

Causas de RI

Sobre un *sustrato genético* no bien conocido, inciden diversos factores que actúan sobre el Receptor de Insulina:

- Unos lo hacen en *situaciones fisiológicas*: ayuno, sedentarismo, pubertad, embarazo, envejecimiento.
- Otros en *situaciones patológicas*: estrés, infecciones, obesidad abdominal, insuficiencia renal, cirrosis hepática, ovario poliquístico.

Puede coexistir un incremento de *hormonas contra-reguladoras*: acromegalia, Cushing, feocromocitoma, glaucoma, o la asociación de *fármacos* —andrógenos, glucocorticoides. Raramente se producen *causas inmunológicas* —anticuerpos anti-receptor de insulina—.

La RI está ligada a la producción de esclerosis glomerular e insuficiencia renal, a través de diversos mecanismos —genéticos, factores ambientales y estimulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Las situaciones clínicas de sospecha se reflejan en la tabla I.

La RI puede medirse mediante fórmulas, de las cuales el Índice HOMA es la de aplicación más frecuente⁶:

$$\text{HOMA} = \text{glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina (pmol/l)} / 22,5$$

SÍNDROME METABÓLICO

En 1988 Reaven describió la asociación de intolerancia a la glucosa, HTA, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL, con el nombre de Síndrome X, destacando su impacto en la morbilidad y mortalidad CV⁵.

Causas y Mecanismos⁷ (Fuerza de Recomendación C)

- Relacionados con genes:
 - Candidatos relacionados con la Obesidad: proteína desacoplante de la termogénesis (UCP), receptor β -2 adrenérgico, leptina y leptina -R, adiponectina, factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), calpaína-10.
 - Candidatos relacionados con la acción de la insulina: sustrato de RI (IRS-1).
 - Relacionados con la sensibilidad y RI:
 - Candidatos relacionados con la sensibilidad y resistencia a la insulina: disminución de actividad PPAR- γ (receptores activados por proliferadores de los peroxisomas), implicación de las glicoproteínas de Membrana (PC-1).
- Relacionados con el metabolismo lipídico: lipoproteín-lipasa o con la lipasa hepática o con la proteína intestinal de unión a ácidos grasos (IFBAP).
- Relacionados con factores Ambientales: dieta (calidad y cantidad de grasas), tabaco, alcohol, vida sedentaria.

Tabla I. Situaciones clínicas de sospecha de RI

- Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o DM-2
- Enfermedad arterioesclerótica
- Hiperuricemia
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Síndrome de apnea del sueño
- Acantosis nigricans
- Antecedente de Diabetes gestacional
- Antecedente familiar de Síndrome Metabólico o DM-2

Criterios diagnósticos

Hasta la actualidad se han utilizado cinco tipos de clasificación de criterios diagnósticos: OMS⁸, EGIR⁹, NCEP¹⁰, AACE 2003¹¹ e IDF¹² (*Fuerza de Recomendación C*) y de ellos, la más utilizada es, probablemente, la NCEP.

En la tabla II se resumen los criterios diagnósticos actuales de SM y en la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico en función de la lesión de órgano diana.

Síndrome metabólico. Asociación con parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos son los que tienen mayor impacto en el diagnóstico de SM en la población española¹³. Tanto el Índice de Masa Corporal (IMC), como el perímetro de cintura abdominal y el índice cintura-cadera, se encuentran relacionados entre sí en la población española, variando según el grupo étnico.

El perímetro de cintura abdominal es el índice más sensible, habiéndose fijado los puntos de corte en 98 cm para el hombre y 80 cm para la mujer¹⁴ (*Fuerza de Recomendación C*).

Todos estos parámetros han sido recientemente puestos al día y adecuados a la población española¹⁵ (*Fuerza de Recomendación C*).

Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2

La RI suele preceder al desarrollo de la DM, con lo que ayuda a la identificación precoz de la misma. El SM incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la DM y se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, sobre todo de enfermedad coronaria, incrementando la mortalidad por esta causa.

Muy probablemente exista una base genética para explicar el desarrollo de trastornos lipídicos, efecto de la insulina y obesidad, a través de una regulación genética.

La presencia de SM en la DM-2 suele acompañarse de mayor prevalencia de microalbuminuria o proteinuria y de polineuropatía periférica. La dislipemia de la DM comparte características comunes con la dislipemia que acompaña a la RI —incremento de triglicéridos, mayor presencia de partículas LDL pequeñas y densas, disminución de c-HDL e incremento de partículas c-VLDL y apolipoproteína B—, manifestaciones que van precedidas por la hiperinsulinemia que acompaña a la insulinoresistencia.

La disfunción endotelial, estrechamente asociada a la RI, es la base de las complicaciones microvasculares de la DM-2.

Tabla II. Criterios diagnósticos Síndrome Metabólico

	OMS	ATP-III	IDF 2005
Resist. Insulina	RI < 1/4 inf.		
Glucemia (mg/dl)	≥ 110	≥ 110	≥ 100
PA (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85
TG (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
HDL (mg/dl) V/M	< 35/< 39	< 40/< 50	< 40/< 50
Obesidad (IMC)	< 30		
Obes. abdominal	< 0,9/0,85	> 102/88	> 94/80
Alb. orina (µg/min)	≥ 20		

La vasodilatación dependiente de endotelio es una señal precoz que precede al desarrollo futuro de diabetes y está presente en niños con bajo peso al nacimiento. El incremento crónico de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias puede ser responsable de las complicaciones cardiovasculares de la DM-2 en la que está presente el SM.

Síndrome metabólico y factores de riesgo asociados

Conforme se incrementa la presencia de componentes del SM, existe mayor posibilidad de microalbuminuria¹⁶, de inflamación crónica, constatada por el aumento de la Proteína C Reactiva¹⁷, incremento de la morbilidad y mortalidad CV de cualquier causa¹⁸ (*Fuerza de Recomendación C*) y más posibilidades de riesgo de padecer Enfermedad Renal Crónica¹⁹. El estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities study), valorando la presencia de componentes del SM en 10.096

adultos no diabéticos, estudió a 691 pacientes que presentaron SM tras un periodo de observación de nueve años. En ellos comprobaron, tras ajustar por el desarrollo posterior de DM-2 o de hipertensión arterial, cómo los pacientes con SM tenían un riesgo relativo incrementado (RR, 1,24) de padecer Insuficiencia Renal Crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min) con respecto a la población que no presentó SM.

Síndrome metabólico en niños

La obesidad está presente en la infancia de forma creciente. Alrededor de 10% de niños atendidos en consulta de Pediatría en un año en un hospital pediátrico presentan obesidad²⁰.

Sesenta por ciento de los niños menores de seis años que presentan obesidad, desarrollarán obesidad en la edad adulta, así como HTA, dislipemia y otras patologías.

Actualmente, entre 3 y 4% de niños y adolescentes presentan DM-2 (tipo Moody).

La detección de niños obesos identifica familias de alto riesgo cardio-vascular —HTA, obesidad, dislipemia en los padres—²¹.

La educación infantil en hábitos de vida, ejercicio y dieta es de una gran importancia para evitar el desarrollo posterior de SM y sus repercusiones clínicas.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Manejo de la Dislipemia

Los objetivos deben ser lograr:

- c-LDL < 130 mg/dl o c-LDL < 100 mg/dl en diabéticos o en casos de cardiopatía isquémica.

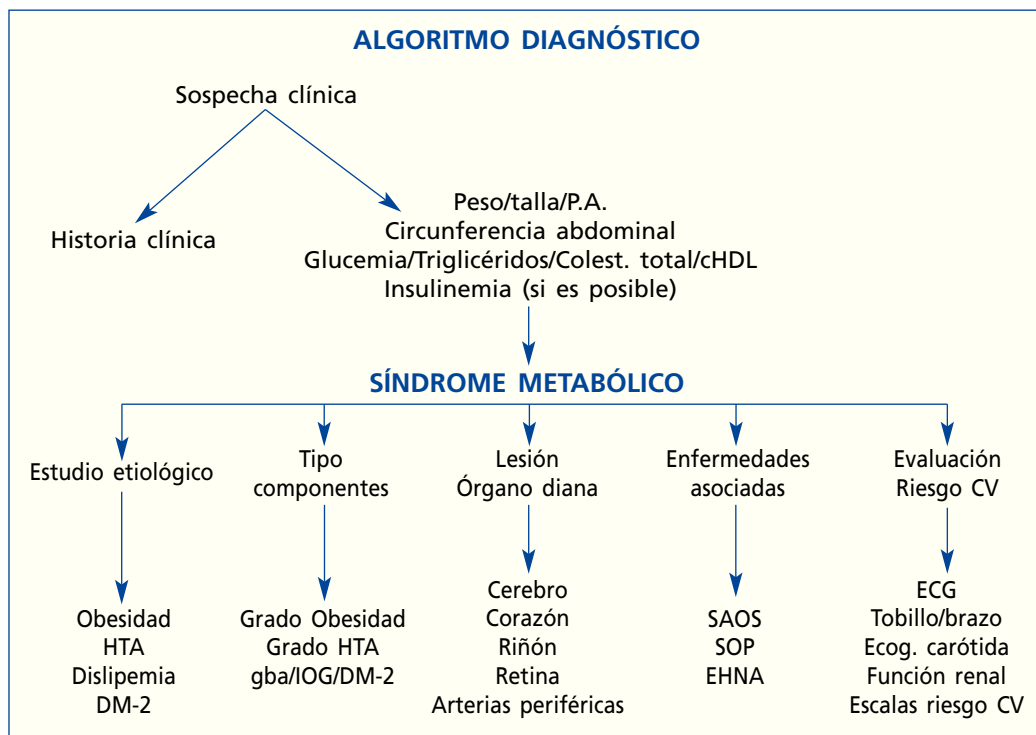


Figura 1. Síndrome Metabólico. Algoritmo diagnóstico.

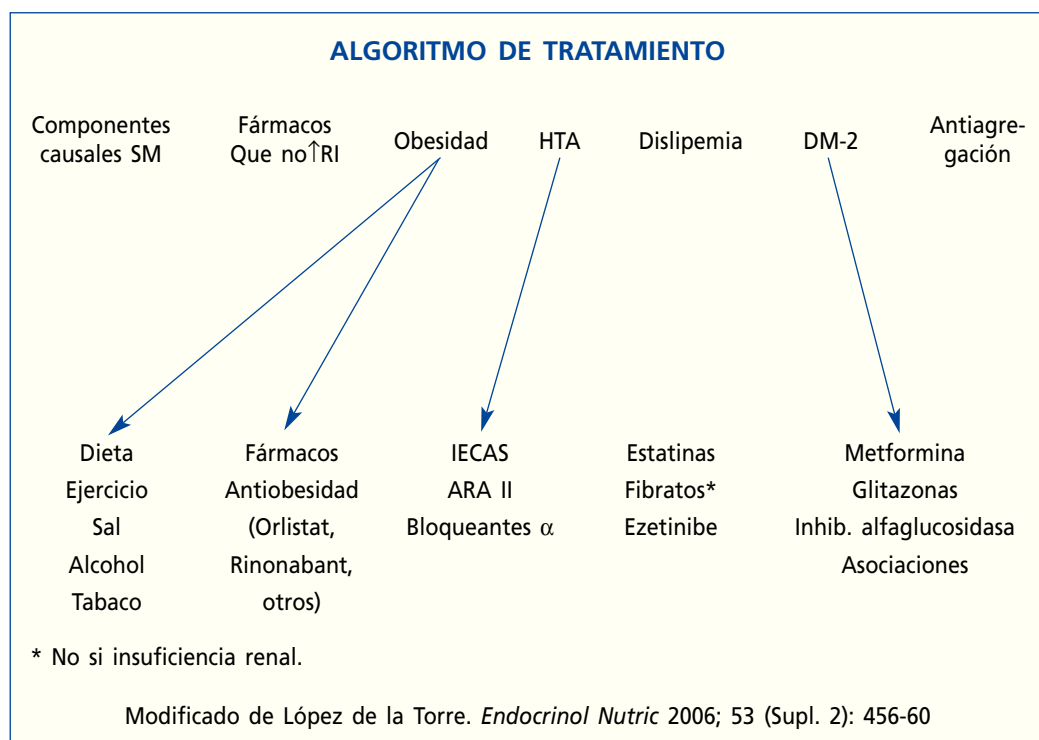


Figura 2. Síndrome Metabólico. Algoritmo de tratamiento.

- c-no HDL < 160 mg/dl 0 < 130 mg/dl si diabetes o cardiopatía isquémica.
- Triglicéridos < 150 mg/dl.

Control de la PA

- PA < 130/85 mmHg

Otros objetivos

- Si DM: Hb A1c < 6,5% (ideal < 6%).
- Pérdida de peso: IMC < 27 kg/m², ideal < 25.
- Proteína C Reactiva (PCR) < 1 mg/l.
- Microalbuminuria < 30 mg/g creatinina.
- Abstinencia de tabaco y moderación de consumo de alcohol.

Recomendaciones recientes según Medicina Basada en la Evidencia

El estudio STAR (Study of Verapamil-Trandolapril And Insulin Resistance) ha comparado el desarrollo de DM de novo en pacientes hipertensos con SM, tratados de forma randomizada en dos grupos: verapamil/trandolapril (n = 120) versus losartán-hidroclorotiazida (n = 119). Los pacientes del grupo losartán-hidroclorotiazida desarrollaron 2,5 veces más DM de Novo en la semana 12^a y 3 veces más DM de novo en la semana 52^a de seguimiento que los del grupo verapamil-trandolapril²² (Fuerza de Recomendación B).

La importancia clínica que se deriva de dicho estudio resalta la necesidad de tratar a los pacientes hipertensos que tengan criterios de SM, con fármacos antihipertensivos que no incrementen la RI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 283-303.
2. Grupo de trabajo de Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*, 2002; 119: 458-463.
3. Giera JL. Obesidad y síndrome metabólico. *Rev Esp Obes* 2005; Supl. 3: 36-54.
4. López de la Torre M. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la resistencia a la insulina. Guías de actuación clínica en la diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición* 2006; 56-60.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
6. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Taylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
7. Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia a la insulina y metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiov Risc Factors* 2003; 12 (2): 89-95.
8. Hanley AJG, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Zimman B, Haffner SMN. Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; 52: 2740-2747.
9. Balkan B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 6: 442-443.
10. Grundy SM, Brewer HB, Cleman JI, Smith SC, Lenfant C for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
11. Einhorn D, Reaven GMM, Gobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y y cols. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
12. International Diabetes Federation. The IDF Consensus World wide definition of the metabolic syndrome, Ap 14 2005. Disponible en www.idf.org

13. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Millán Núñez-Cortés J, Pallardó LF, Pedro-Botte J, Pérez Jiménez F, Pintó X, Plaza I, Rubiés-Prat J, Zúñiga M. Diagnóstico del síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. Recomendaciones de foro HDL. Resumen ejecutivo. *Rev Clin Esp* 2006; (11): 576-582.
14. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Vioque J, Tur JA, Mataix J y cols. Estudio DORICA: Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular. Obesidad y Riesgo Cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J y cols. (editores). Editorial Panamericana, 2004: 125-126.
15. Merino-Ibarra E, Cenarro A, Martín P, García-Otín AI, Goicoechea J, Guallar A, Calvo L, Civeira F. Sensibilidad y especificidad de los criterios del síndrome metabólico para el diagnóstico de insulina-resistencia en la población española. *Med Clin (Barcelona)* 2007; 128 (5): 168-171.
16. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
17. Ridker PM for JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rational and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108 (19): 2292-2293.
18. Lakka HM, Laaksonen DE, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilhto J y cols. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2016.
19. Kurella M, Io JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease in non diabetic adults. *JASN* 2005; 16 (7): 2134-2140.
20. Díaz R y Varea V. La Vanguardia, 25 noviembre 2006.
21. Reis EC, Kip KE, Marroquin OC, Kiesau M, Hipps L, Peters RE, Reis SE. Screening children to identify families at increased risk for cardiovascular disease. *Pediatric* 2006; 118 (6): e1789-1797.
22. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Serafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, START investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-doses antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diab Care* 2006; 29 (12): 2592-2597.