

Síndrome metabólico

Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez Lara*

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

La asociación entre obesidad de tipo central, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias ha sido denominada síndrome metabólico.

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth desde hace más de 60 años, ya desde esa época se consideró su participación en el curso clínico de las enfermedades metabólicas, el síndrome de resistencia a la insulina se ha detectado hasta en 25% en personas normales, con tolerancia normal a la glucosa. La resistencia a la insulina es una condición en la cual la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada, produciendo por consiguiente hiperinsulinemia compensatoria para cubrir la ineffectiva de la hormona.

El binomio resistencia a la insulina-hiperinsulinemia se asocia a un aumento significativo de la morbilidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndrome isquémico agudo cerebral, cardíaco o periférico, así como a otras patologías que por su coexistencia y correspondencia fisiopatológica se le ha denominado síndrome metabólico.

Palabras clave: síndrome metabólico, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes.

Introducción

En 1962 el especialista en genética James Neel propuso la hipótesis del genotipo de la escasez, o llamado gen ahorrador, el cual se expresa con el sedentarismo, produciendo resistencia a la insulina y obesidad en personas mal alimentadas durante la infancia. En este marco de referencia, el genotipo de la escasez ofreció una ventaja en materia de supervivencia a los individuos de las sociedades de cazadores recolectores y las sociedades agrícolas que pasaron por períodos de dificultades alimenticias (hambrunas), lo que favoreció el depósito de grasa durante los períodos en que abundan los alimentos. En la era moderna, los niveles de actividad física han disminuido y existe un suministro constante de calorías generalmente en forma de lípidos y carbohidratos simples (abundancia), por lo que el gen ahorrador se ha convertido en una desventaja y favorece el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Las tasas más altas de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, se observan en poblaciones que han sido objeto de modificación en su estilo de vida y que han experimentado una modernización socioeconómica y cultural rápida durante los últimos 100 años, lo que condiciona asociación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, e hipertensión arterial con el fenómeno de la selección natural, de tal forma que debido al cambio reciente y repentino de transición de un estilo de vida de cazador recolector a una existencia más sedentaria con una alimentación garantizada (occidente).

Metabolic syndrome

SUMMARY

Central obesity in association with hyperinsulinemia, resistance to insulin, diabetes mellitus type 2, arterial hypertension and dyslipidemias has been named metabolic syndrome. Himsworth described the concept of resistance to insulin 60 years ago, since when its role in the clinical course of metabolic illnesses was considered. Resistance to insulin syndrome has been detected up to 35% of healthy people, with normal tolerance to glucose. Resistance to insulin is such a condition in which insulin produces a minor tissular answer than the expected, causing a compensatory hyperinsulinemia to cover the inefficacy of the hormone.

The binomial resistance to insulin-hyperinsulinemia is associated with a significative increase of cardiovascular mortality expressed as arteriosclerosis, ischemic syndrome, cerebral, cardiac or peripheric ischemic acute syndrome as well as other pathologies which due to its physiopathological common way has been denominated metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, resistance to insulin, diabetes.

* Jefe del Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central Militar. México, D.F. Profesor de Endocrinología de la Escuela Médico Militar.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez Lara
Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central Militar. Blvd. Manuel Ávila Camacho, Lomas de Sotelo, C.P. 11649. México, D.F.
Tel.: 5557-3100 Ext. 1693.

Recibido: Septiembre 1, 2003.

Aceptado: Septiembre 30, 2003.

talización de la dieta) pudieron producirse ajustes genéticos que nuestros antepasados tardaron varias generaciones en asimilar. Por ejemplo, entre los factores precipitantes del síndrome metabólico se encuentran: predisposición genética, exceso de alimentos, pérdida de ejercicio físico, factores socioculturales. Los aborígenes de Australia, los indios pima del Norte de México, población latinoamericana, asiático-americano y los afroamericanos tienen la predisposición genética.

Las anomalías en la glucosa, insulina, metabolismo de lípidos son alteraciones comunes encontradas en pacientes no tratados con hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus no insulinodependiente. Reaven enfatiza que estas características están relacionadas con resistencia a la insulina asociada con anormalidad específica en los lípidos y llamó a estas alteraciones "Síndrome X" (*Cuadro 1*). Reaven propone que la resistencia a la insulina resulta en hiperinsulinemia y contribuye directamente a la patogénesis de la hipertensión y al conjunto de factores de riesgo que contribuyen a la enfermedad vascular en individuos con resistencia a la insulina.^{1,2} Otros nombres que ha recibido el síndrome de resistencia a la insulina son: Síndrome metabólico; síndrome plurimetabólico, síndrome "X", síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico hormonal, "cuarteto de la muerte", síndrome de la abundancia, síndrome del nuevo mundo, síndrome dismetabólico.

Definición

El concepto en la variación en la sensibilidad a la acción de la insulina fue descrita primero por Himsworth, en 1936. La resistencia a la insulina fue definida como una alteración en la sensibilidad al efecto producido por la insulina en el organismo para la utilización de la glucosa.

La característica precisa de esta alteración es definida mejor con estudios de pinzaje metabólico (insulina-normo glucemia), sin embargo, para estudios epidemiológicos este método es poco utilizado, por lo que se puede inferir estados de resistencia a la insulina con medición de glucosa plasmática y concentraciones de insulina después de una noche de ayuno. La resistencia a la insulina es definida principalmente porque afecta las vías oxidativas y no oxidativas (síntesis de glucógeno) del metabolismo de la glucosa por el músculo esquelético.

Alrededor de 25% de la población normal presenta algún grado de resistencia a la insulina como es observado en individuos con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. La tolerancia a la glucosa dentro de lo normal es mantenida en estos sujetos resistentes a la insulina por aumento en la secreción pancreática de insulina, lo cual resulta en hiperinsulinemia. Estos individuos desarrollan diabetes mellitus tipo 2 en función de la capacidad de la célula beta del páncreas para mantener una producción adecuada de insulina.

La resistencia a la insulina puede ser genética o adquirida. La evidencia para establecer un origen genético parte de estudios en gemelos idénticos con diabetes mellitus no insulinodependientes (DMNID) y también la alta prevalencia de

resistencia a la insulina en ciertos grupos raciales que desarrollan DMNID.^{1,2}

Factores que contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es adquirida como resultado de obesidad, pérdida de ejercicio físico, edad avanzada o como resultado de diversas enfermedades o drogas que antagonizan la acción de la insulina. La utilización de la glucosa mediada por insulina disminuye 30 a 40% cuando un individuo tiene arriba de 40% sobre su peso ideal. Sin embargo, considerar únicamente el índice de masa corporal sólo como un índice de obesidad es inadecuado, debido a que la distribución del tejido adiposo tiene un impacto crucial en las consecuencias metabólicas. La obesidad central o troncal o del segmento superior está asociada con la acumulación de grasa intraabdominal o grasa visceral, la acumulación de grasa visceral está fuertemente asociada con resistencia a la insulina y el característico síndrome "X". Características clínicas: glucemia de ayuno de 110 a 125 mg/dL. Triglicéridos > 150 mg/dL. Relación cintura cadera en hombres > 0.90 y en mujeres > 0.85. Índice de masa corporal > 27 kg/m². Glucosa posprandial de dos horas > 140 mg/dL. Hiperinsulinemia de ayuno. Hipertensión arterial 130/85. Colesterol de HDL < 35 mg/dL. Albuminuria > 20 µg/min. El impacto de la edad y el ejercicio en la resistencia a la insulina pueden relacionarse también con cambios en la composición corporal. El ejercicio puede mejorar la sensibilidad a la insulina,

Cuadro 1. Componentes del síndrome de resistencia a la insulina.

1. Algunos grados de intolerancia a la glucosa.
 - Glucosa plasmática en ayuno alterada.
 - Tolerancia a la glucosa alterada.
2. Metabolismo anormal del ácido úrico.
 - Concentración plasmática de ácido úrico.
 - Depuración renal de ácido úrico.
3. Dislipidemia.
 - Triglicéridos.
 - HDL colesterol.
 - Partículas pequeñas de LDL colesterol y partículas densas de LDL colesterol.
 - Acumulación posprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos.
4. Cambios hemodinámicos.
 - Actividad del sistema nervioso simpático.
 - Retención de sodio a nivel renal.
 - Presión sanguínea (aproximadamente 50% de pacientes con hipertensión son resistentes a la insulina).
5. Factores protrombóticos.
 - Inhibidor-1 del activador del plasminógeno.
 - Fibrinógeno.
6. Marcadores de inflamación.
 - Proteína C reactiva y cuenta de leucocitos, etc.
7. Disfunción endotelial.
 - Adhesión de células mononucleares.
 - Concentración plasmática de moléculas de adhesión celular.
 - Concentración en plasma de dimetilarginina simétrica.
 - Vasodilatación endotelio dependiente.

pero la disminución en la actividad física puede inducir resistencia a la insulina. Las bases para esta respuesta son poco claras, pero cambios estructurales y bioquímicos en el músculo esquelético pueden ser importantes. Estos cambios incluyen incremento en la expresión de transportadores de glucosa sensibles a la insulina e incremento en la actividad de la enzima glucógeno sintetiza dentro del músculo esquelético, estos cambios también incluyen aumento en la densidad de capilares y un incremento en el índice de las fibras del músculo esquelético tipo I (vía oxidativa insulina-sensible) y tipo II (vía glucolítica no sensible a la insulina). La disminución en la sensibilidad a la insulina que acompaña a la edad avanzada probablemente resulta de una disminución en la masa muscular, incremento en la grasa visceral y disminución en la actividad física.^{1,2}

En 1987, Reaven y Hoffman propusieron que la resistencia a la insulina y más específicamente la hiperinsulinemia puede condicionar el desarrollo de hipertensión y proponen cuatro mecanismos:

1. Activación directa del sistema nervioso simpático por insulina y la liberación de catecolamina resulta en un incremento del gasto cardíaco, incremento en las resistencias periféricas y un incremento en la retención de sodio.
2. La insulina estimula cambios en el crecimiento vascular condicionando remodelación en la resistencia vascular y un incremento secundario en la resistencia vascular periférica.
3. Retención de sodio y agua por los riñones debido a una acción antinatriurética directa de la insulina en la nefrona proximal y distal.
4. El flujo de cationes a través de la membrana celular se modifica, debido a la activación en la bomba de Na+/H+ por acción de la insulina seguido de una alcalinización intracelular y acumulación intracelular de Na⁺ y Ca²⁺, con lo cual sensibilizan la vasculatura a agentes presores. Otras observaciones apoyan la relación entre hiperinsulinemia e hipertensión, estudios realizados en humanos y en animales, donde al mejorar la sensibilidad a la insulina se reducen las concentraciones de insulina, como por ejemplo en el ejercicio y reducción de peso se reduce la presión sanguínea, agentes como la metformina y las tiazolidinedionas que mejoran la tolerancia a la glucosa, incrementan la sensibilidad a la insulina, y también reducen la presión sanguínea.^{1,2}

No todos los individuos hiperinsulinémicos son hipertensos y no todos los individuos hipertensos son hiperinsulinémicos. El intenso debate sobre la relación de la resistencia a la insulina y la presión sanguínea han opacado la importante observación de que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia indudablemente son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y que este efecto es independiente de la presión sanguínea. El sistema fibrinolítico es naturalmente inhibido por el inhibidor 1 del activador del plasminógeno

(PAI 1) y en los estados severos de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se encuentra una correlación positiva con incremento en las concentraciones del PAI 1, generando un estado hipofibrinolítico. Altas concentraciones de insulina pueden contribuir directamente al desarrollo de ateroma vía factores que regulan el crecimiento en el tejido vascular. Estudios en emigrantes asiáticos y que viven en el Reino Unido muestran el efecto profundo de la interacción de predisposición genética para resistencia a la insulina y el efecto adverso de la influencia del medio ambiente de una rápida occidentalización. En estas comunidades existe una marcada adiposidad central adquirida y una disminución en la actividad física, con una fuerte asociación entre resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular, creciente enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus no insulinodependiente.^{1,2,3}

La consecuencia clínica de la resistencia a la insulina es la hiperinsulinemia compensatoria, el síndrome de resistencia a la insulina se ha incrementado notablemente al grado de ser reconocido como un problema de salud pública. Recientemente se ha reconocido que las manifestaciones clínicas del síndrome incluyen enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y esteatosis hepática no alcohólica. A pesar de la importancia de este síndrome, identificar individuos con síndrome de resistencia a la insulina es difícil y no existe un examen clínico simple disponible para hacer el diagnóstico. Importantes contribuciones se han hecho por el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) en su publicación, de los criterios diagnósticos del "Síndrome Metabólico".^{1,3,4}

Diferencia entre el síndrome de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

La sensibilidad a la insulina varía ampliamente en la población general. Cuando los individuos resistentes a la insulina no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesaria para vencer la resistencia desarrollan diabetes mellitus tipo 2 (*Figura 1*). Sin embargo, cuando los individuos resistentes a la insulina son capaces de producir suficiente insulina no desarrollan diabetes, pero mantienen un riesgo elevado para desarrollar un grupo de alteraciones que reciben diferentes nombres, pero se prefiere agruparlas dentro del síndrome de resistencia a la insulina. Las otras alternativas como se conoce esta alteración es el "síndrome metabólico" o "síndrome dismetabólico", la definición de "metabólico" es poco clara, y es menos apropiada para las anomalías asociadas con resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria.^{3,5,6}

Relación entre resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y componentes del síndrome de resistencia a la insulina (Cuadros 1 y 2):

- 1. Tolerancia a la glucosa.** La mayoría de las personas con síndrome de resistencia a la insulina (SRI) tiene una glu-

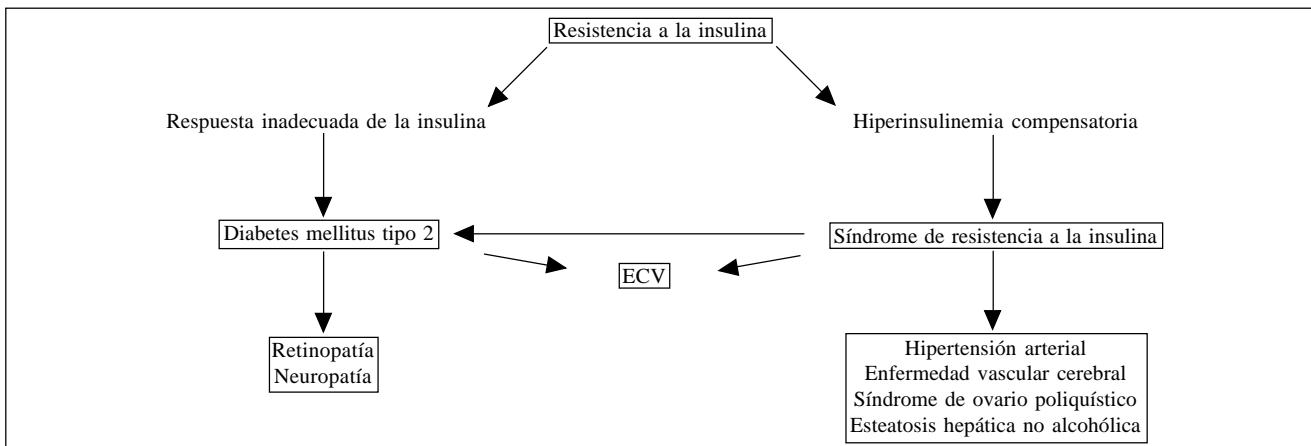


Figura 1. Diferencia entre síndrome de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 2. Alteraciones del síndrome de resistencia a la insulina propuestas por AACE*.

- Glucosa 2 horas poscurva > 140 mg/dL.
- Glucosa de ayuno > 110 < 125 mg/dL.
- Índice de masa corporal > 25 kg/m².
- Tensión arterial > 130/85.
- Triglicéridos > 150 mg/dL.
- Coletosterol de HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

* American Association of Clinical Endocrinologist (AACE).

cosa en plasma en ayuno “normal” (GPA) concentración de (< 110 mg/dL). Sin embargo, la probabilidad de resistencia a la insulina está presente y está incrementada en individuos con glucosa plasmática de ayuno alterada (GPAA), (GPAA > 110 y < 126 mg/dL) o en individuos con tolerancia a la glucosa alterada (GPAA < 126 y concentración de glucosa plasmática > 140 y < 200 mg/dL, 120 minutos después de una carga de glucosa anhidra oral de 75 g.^{3,5,6}

2. Metabolismo del ácido úrico. Las concentraciones de ácido úrico son mayores en individuos resistentes a la insulina asociado a una disminución en la depuración renal de ácido úrico, lo cual cobra importancia en estudios poblacionales donde se demuestra la asociación entre enfermedad cardiovascular (ECV) y concentraciones de ácido úrico en plasma. Sin embargo, las concentraciones de ácido úrico en plasma elevado no predicen la resistencia a la insulina. Concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico incrementan la probabilidad de que un individuo sea resistente a la insulina, pero una concentración normal no significa que un individuo sea sensible a la insulina.³

3. Dislipidemia. Una elevada concentración de triglicéridos y una baja concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-col) en el plasma son hallazgos encontrados comúnmente en las personas resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos, esta dislipidemia se acompaña de partículas pequeñas y densas provenientes

de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento en la acumulación posprandial de remanentes de lipoproteínas ricos en triglicéridos. Estas cuatro alteraciones dan como resultado un perfil lipoproteico altamente aterogénico que es el mecanismo mejor establecido para ligar el síndrome de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (ECV), y uno de los cuales deberá ser tratado agresivamente.^{3,4}

4. Hipertensión arterial. El incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y la retención de sodio por el riñón en el síndrome de resistencia a la insulina proporciona los elementos que explican aproximadamente 50% de hipertensión arterial esencial en pacientes con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.^{3,4} Los pacientes con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con hipertensión esencial, frecuentemente también comparten las características de la dislipidemia del síndrome de resistencia a la insulina y estos individuos tienen gran riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.^{3,5}

5. Hemostasis e inflamación. Las concentraciones en plasma del PAI-1 (inhibidor-activador del plasminógeno) se encuentran frecuentemente elevadas en individuos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, el incremento en los niveles de fibrinógeno es un hallazgo menos sólido y puede ser una manifestación de reacción de fase aguda asociado con inflamación de la pared vascular en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina. En este contexto, hay evidencia de otros marcadores de inflamación en el síndrome de resistencia a la insulina, por ejemplo: proteína C reactiva y aumento en los leucocitos.^{3,7}

6. Disfunción endotelial. Las células mononucleares aisladas de individuos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia tienen mayor adhesividad en cultivo de endotelio asociado con un incremento de moléculas de adhesión celular y de dimetilarginina (un inhibidor endógeno de la sintetasa de óxido nítrico). Funcionalmente la vasodilatación endotelio dependiente está disminuida e individuos resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos.^{3,7,8}

Identificación de individuos de riesgo para el síndrome de resistencia a la insulina

La prevalencia de resistencia a la insulina se incrementa en individuos no diabéticos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial esencial o acantosis nigricans (*Cuadro 3*).

Mujeres con síndrome de ovario poliquístico o historia de diabetes gestacional probablemente son resistentes a insulina y tienen mayor riesgo de desarrollar uno o más de los componentes clínicos del síndrome de resistencia a la insulina. Se incrementa la probabilidad de que un individuo sea resistente a la insulina cuando tiene una historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y riesgo de enfermedad cardiovascular. Finalmente, un diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa sugiere que la resistencia a la insulina puede estar presente (*Figura 2*).

El pertenecer a un grupo étnico es también un poderoso factor que predice resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y las manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina se incrementan sustancialmente en individuos cu-

los ancestros pertenecen a grupos no caucásicos. En estos grupos las diferencias clínicas persisten aun cuando se hacen ajustes en relación con los cambios en el estilo de vida que lleva a la resistencia a la insulina.^{2-4,6}

Los moduladores de la acción de la insulina se hacen evidentes en el grado de obesidad y actividad física, como sucede en los indios pima y caucásicos donde 50% de variabilidad en la utilización de glucosa puede ser atribuida a varios grados de obesidad y a la salud física. Estas variables son igualmente importantes, la obesidad en los individuos resistentes a la insulina es debido al hecho de que los individuos obesos son frecuentemente inactivos. El grado de salud física no es rutinariamente cuantificado, pero el peso corporal sí.

La AACE (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos) y el ACE (Colegio Americano de Endocrinología) sugieren que el índice de masa corporal (peso en kg/talla en m^2) deberá ser usado como criterio para definir personas con sobrepeso y obesas. Un índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$ identifica individuos con riesgo mayor de tener el síndrome de resistencia a la insulina. El IMC se deberá considerar en mayor medida en grupos étnicos donde la prevalencia de resistencia a la insulina es muy común.

La edad tiene poco efecto en resistencia a la insulina, pero el peso corporal y la inactividad física se incrementan a mayor edad. Aunque suene arbitrario, se deberá evaluar a todos los individuos mayores de 40 años en búsqueda de manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina. Finalmente, enfatizamos que la obesidad y la inactividad física son variables que no solamente incrementan la probabilidad de que un individuo sea resistente a insulina, también son predictores del síndrome de resistencia a la insulina, el cual puede ser modificado al cambiar el estilo de vida del individuo.³

Obesidad y síndrome de resistencia a la insulina

La obesidad como parte del síndrome de resistencia a la insulina se describe en la mayoría de las publicaciones, sin embargo, la obesidad no es consecuencia de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, pero es una variable fisiológica que disminuye la utilización de la glucosa dependiente de insulina. No todos los individuos resistentes a la insulina tienen sobrepeso o son obesos y no todos los individuos con sobrepeso y obesos son resistentes a la insulina. Es importante considerar que la obesidad es un factor que contribuye a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y no deberá considerarse como resultado del metabolismo anormal de la insulina. No se deberá minimizar la importancia epidemiológica que juega la obesidad en el incremento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome de resistencia a la insulina.^{9,10}

El ACE propone usar el IMC más que la circunferencia abdominal para identificar individuos de riesgo mayor para tener el síndrome de resistencia a la insulina con base en las siguientes consideraciones: la talla y el peso son mediciones

Cuadro 3. Factores que incrementan la probabilidad del síndrome de resistencia a la insulina.

1. Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica, acantosis nigricans.
2. Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
3. Historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa.
4. Etnicidad-no caucásico.
5. Vida sedentaria.
6. IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ o cintura $> 102 \text{ cm} (> 40 \text{ pulgadas})$ en hombres, o $> 88 \text{ cm} (> 35 \text{ pulgadas})$ en mujeres.
7. Edad mayor a 40 años.

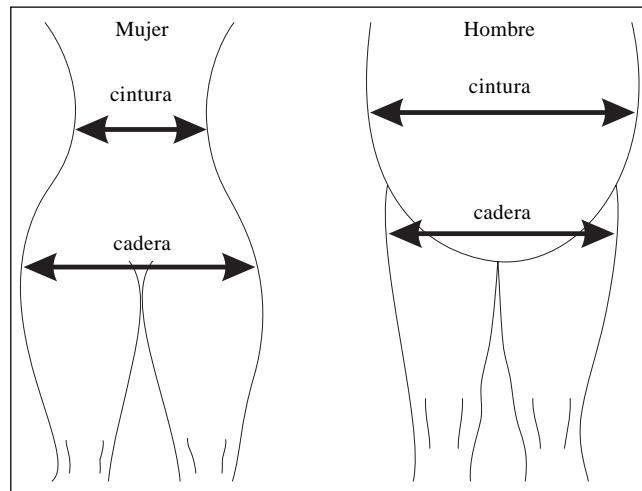


Figura 2. Características del síndrome metabólico de acuerdo con el National Cholesterol Education Program: glucosa de ayuno $> 110 \text{ mg/dL}$. Cintura: hombres $> 102 \text{ cm}$ y mujeres $> 88 \text{ cm}$ TA $> 130/85$. Triglicéridos $> 150 \text{ mg/dL}$. Col-HDL $< 40 \text{ mg/dL}$ hombres y $< 50 \text{ mg/dL}$ mujeres.

simples y rutinarias, fácilmente cuantificables, en contraste con la circunferencia abdominal, la cual nunca se mide rutinariamente, no está bien cuantificada o estandarizada. El IMC se usa ampliamente en Estados Unidos de Norteamérica y en Europa y la cuantificación de normalidad, sobrepeso y obesidad está basada en el IMC. Las evidencias disponibles no han demostrado que la medición de la circunferencia abdominal sea mejor que el IMC para predecir resistencia a la insulina. Por ejemplo, la relación entre la utilización de glucosa dependiente de insulina, medida por técnicas de pinzaje euglucémico y obesidad basado en estudios realizados en 1,100 individuos por el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina no se incrementó cuando la circunferencia abdominal fue sustituida por el IMC como marcador de obesidad. Adicionalmente, también se tomó esta decisión con base en la observación que la relación entre obesidad y concentraciones de insulina y glucosa en plasma antes y después de 120 minutos después de una carga estándar de glucosa anhidra oral, fueron idénticas cuando se usó indistintamente el IMC o circunferencia abdominal para estimar obesidad en el estudio de 3,300 individuos en la base de datos del NHANES III.^{3,4,6}

Por otro lado, no habría mucho que perder si se utiliza una circunferencia abdominal mayor a 80 cm para mujeres y mayor a 94 cm para hombres en lugar de o en adición al IMC para identificar individuos que tienen un riesgo mayor de tener el síndrome de resistencia a la insulina.

Criterios para establecer el síndrome de resistencia a la insulina

Las anormalidades enlistadas en el *cuadro 4* se encuentran presentes en individuos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y predicen el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular, sin embargo, esta relación está lejos de ser perfecta y pueden ocurrir independientemente de resistencia a la insulina, sin embargo, los valores numéricos son las mejores aproximaciones, es decir, concentraciones de triglicéridos > a 150 mg/dL como evidencia del síndrome de resistencia a la insulina es razonable, pero no hay evidencia que usar cifras de triglicéridos de 175 mg/dL como punto de corte es de menor utilidad. A falta de un criterio riguroso, el ACE y AACE proponen reconocer la importante contribución realizada en el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) para identificar dislipidemia y alteraciones en la presión arterial característica del síndrome de resistencia a la insulina.

Sin embargo, se modifican los criterios en la concentración de glucosa plasmática de ayuno > 110 mg/dL, por la respuesta en las concentraciones de glucosa plasmática 120 minutos después de una carga oral de 75 g de glucosa mayor a 140 mg/dL y menor a 200 mg/dL, esto es para enfatizar el criterio del síndrome de resistencia a la insulina y excluir pacientes que cumplen el criterio de diabetes mellitus tipo 2 con diferentes grados de hiperglucemias.^{3,6}

Cuadro 4. Anormalidades del síndrome de resistencia a la insulina.

1. Triglicéridos	> 150 mg/dL
2. HDL colesterol	
• Hombres	< 40 mg/dL
• Mujeres	< 50 mg/dL
3. Presión sanguínea arterial	> 130/85 mm Hg
4. Glucosa	
• Ayuno	110 – 125 mg/dL
• 120 minutos poscarga de glucosa anhidra	> 140 < 200 mg/dL

Por otro lado, la decisión de tomar en cuenta las cifras de glucosa plasmática posterior a la administración de glucosa oral para identificar individuos con resistencia a la glucosa no se contrapone a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, quienes utilizan la medición de glucosa plasmática de ayuno para el diagnóstico de diabetes. La medición de la concentración de la glucosa plasmática de ayuno en individuos con diabetes mellitus tipo 2 es un esfuerzo para identificar individuos hiperglucémicos con riesgo de desarrollar complicaciones microvascular por diabetes.^{4,9,11}

El medir las concentraciones de la glucosa plasmática poscarga oral en contraste con la medición de la glucosa plasmática de ayuno permite identificar mejor aquellos individuos con síndrome de resistencia a la insulina y con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, el apoyo para esta propuesta se establece con base en los resultados del análisis de 3,280 individuos en el NHANES III, entre los 40 y 74 años de edad, sin que existiera un reporte previo de diabetes o una concentración de glucosa plasmática > 126 mg/dL, en quienes se realizó medición de la glucosa plasmática antes y después 120 minutos posterior a una carga oral de glucosa de 75 gramos. En esta población aproximadamente 10% tuvieron concentraciones de glucosa entre 110 y 126 mg/dL, mientras que cerca de 25% tuvieron concentraciones de glucosa > 140 y < 200 mg/dL 120 minutos después de la carga oral con glucosa anhidra de 75 gramos.^{4,6}

Concentraciones de insulina plasmática y el síndrome de resistencia a la insulina

La hiperinsulinemia juega un papel central en la patogénesis del síndrome de resistencia a la insulina, la pregunta es, ¿por qué no se utiliza la medición de la concentración de insulina en plasma como uno de los abordajes para identificar individuos resistentes a la insulina?

Dentro de las razones por las que no se utilizan los métodos para cuantificar las concentraciones de insulina es porque no están estandarizados y es difícil comparar valores de diferentes laboratorios. La pérdida de métodos estandarizados es particularmente importante cuando evaluamos concentraciones de insulina plasmática en ayuno, donde las diferencias absolutas entre personas sensibles a la insulina y resistentes a la insulina no son muy grandes.^{3,6}

Tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina

El tratamiento deberá estar dirigido a mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la resistencia a la insulina.

1. Mejorar la sensibilidad a la insulina.

- a) Estilo de vida. Como se menciona anteriormente, la adiposidad y el nivel de actividad física son poderosos moduladores de la utilización de la glucosa mediada por insulina, por lo que es importante un verdadero y sincero cambio en el estilo de vida. La pérdida de peso de 5 a 10% del peso corporal en individuos con sobrepeso o con obesidad, quienes también son resistentes a la insulina, mejorará significativamente la sensibilidad a la insulina y los niveles de insulina plasmática, así como las manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina.^{5,7,10,12,13}
- b) Fármacos. Los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina, ya con utilidad establecida, son la metformina y las tiazolidinedionas, este último compuesto recientemente aprobado por la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica, para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Otros medicamentos que apoyan el proceso de reducción de peso e indirectamente influyen en mejorar la sensibilidad a la insulina y, por tanto, disminuir la resistencia a la insulina son la sibutramina y el orlistat.^{10,12-14}
- c) Alimentación. Dietas con restricción calórica son de gran utilidad, debiendo tener especial cuidado en evitar dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos, se recomienda sustituir grasas saturadas por grasas mono y poliinsaturadas, disminuir la ingesta de carbohidratos refinados e incrementar la ingesta de fibra soluble.^{10,12,13}

Conclusiones

El identificar individuos con riesgo elevado para el síndrome de resistencia a la insulina permitirá tratar aquellos sujetos que son resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos y que presentan un riesgo mayor de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Se establecen las siguientes consideraciones:

1. El síndrome de resistencia a la insulina es usado para describir un grupo de anomalías que se presentan en menor o mayor medida en individuos resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos.
2. El síndrome de resistencia a la insulina es diferente a diabetes mellitus tipo 2.
3. El IMC más que la circunferencia de la cintura, es usado como índice de obesidad y es visto como una variable

fisiológica que incrementa la resistencia a la insulina más que como un criterio para el diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina.

4. La etnicidad (pertener a un grupo étnico) es introducido como un importante factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y no el antecedente de tener ancestros de origen caucásico como un riesgo mayor para el síndrome de resistencia a la insulina.
5. Otros factores que se han identificado que incrementan el riesgo de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina incluye historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, así como historia personal de enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans y diabetes gestacional.
6. Las concentraciones de glucosa plasmática de ayuno son usadas para identificar individuos con diabetes mellitus tipo 2 y las concentraciones de glucosa plasmática dos horas posteriores a la administración de 75 gramos de glucosa anhidra por vía oral es introducida como una medida más sensible para identificar síndrome de resistencia a la insulina.

Referencias

1. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. Lancet 1994; 344: 521-4.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
3. American College of Endocrinology. Position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9(3): 236-52.
4. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2002; 285: 2486-97.
5. The Diabetes Prevention Program Research Group. Baseline characteristics of the randomized cohort. Diabetes Care 2000; 23(11): 1619-29.
6. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2002; 25(Suppl. 1): S5-S20.
7. Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. International Journal of Obesity 2002; 26(Suppl. 4): S5-S7.
8. Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. International Journal of Obesity 2002; 26(Suppl. 4): S15-S20.
9. Pi-Sunyer FX. The Obesity Epidemic: Path physiology and consequences of obesity. Obesity Research 2002; 10(Suppl. 2): S97-S104.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Drug Therapy, Obesity. N Engl J Med 2002; 346(8): 591-601.
11. American College of Endocrinology. International Diabetes Federation European Policy Group Standards for Diabetes. Endocrine Practice 2002; 8(Suppl. 1): S37-39.
12. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2002; 8(Suppl. 1): 40-65.
13. Vidal J. Updated review on the benefits of weight loss. International Journal of Obesity 2002; 26(Suppl. 4): S25-S28.
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346(6): 393-403.
15. Adler A. Obesity and target organ damage: diabetes. International Journal of Obesity 2002; 26(Suppl. 4): S11-S14.