

Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología

Martín Laclaustra Gimeno, Clara Bergua Martínez, Isaac Pascual Calleja y José A. Casasnovas Lenguas

Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.

En la fisiopatología del síndrome metabólico (SM) se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos.

El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica (RI), favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso. Este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática.

El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la RI, que desembocan en las alteraciones características del SM: hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL.

La hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo.

Además de las repercusiones en el desarrollo de la aterosclerosis, últimamente se han relacionado el SM y la RI con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y el síndrome del ovario poliquístico.

Palabras clave: Resistencia insulínica. Fisiopatología. Síndrome metabólico.

Metabolic Syndrome. Characteristics and Pathophysiology

The pathophysiology of metabolic syndrome involves altered glucose and lipid metabolism, and proinflammatory and prothrombotic states. All of these abnormalities appear to be linked to insulin resistance, which is associated with an increase in the free fatty acid level, usually due to obesity. This condition disturbs cellular glucose management and hepatic synthesis. In addition, lipid metabolism is also impaired by insulin resistance. In these circumstances, hypertriglyceridemia and HDL hypocholesterolemia both develop. Moreover, hypertension is related to altered insulin regulation and impaired autonomic nervous system activity. In addition to the well-demonstrated relationship with atherosclerosis, recently metabolic syndrome has also been associated with steatohepatitis and polycystic ovary syndrome.

Key words: Insulin resistance. Pathophysiology. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia esencialmente por 3 aspectos:

– Los factores de riesgo que componen el síndrome incurren con frecuencia en determinada población de forma simultánea.

– Estos factores de riesgo contribuyen de manera individual al riesgo cardiovascular. Su asociación lo incrementa más que de forma meramente adictiva.

– Diversos autores defienden un mecanismo subyacente y causal común para los diferentes componentes del síndrome.

En la actualidad se acepta el denominador común de la resistencia a la insulina (RI) para la inmensa mayoría de los casos, por lo que el grupo europeo EGIR propuso en 1999 la denominación de síndrome de RI. De hecho, hoy día tienden a utilizarse ambos términos (síndrome metabólico y síndrome de RI) como sinónimos.

Tras la selección natural producida en la antigüedad, hoy día nos encontramos paradójicamente con individuos capaces de un gran ahorro energético y una abundante reserva grasa en un ambiente de exceso de ingesta y mínimo consumo de reservas. Este ambiente «tóxico» es un medio de cultivo excelente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de grasas y glúcidos, implicadas en el desarrollo de las grandes plagas del siglo XXI: obesidad, diabetes e hipertensión, todas ellas relacionadas con el SM.

En el desarrollo de SM hay factores genéticos pre-disponentes que se ven potenciados por factores adqui-

Correspondencia: Dr. J.A. Casasnovas Lenguas.
Paseo María Agustín, 4-6, casa 4, 10 C. 50004 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jacasas@unizar.es

ridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física.

La genética del síndrome metabólico es compleja. En una revisión reciente se recogieron 44 loci asociados con la obesidad en estudios genómicos y de ligamiento. Las regiones 3p, 15p y 18q están relacionadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parece asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad.

El SM se caracteriza, por tanto, por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en un solo sujeto, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente (tabla 1)¹.

BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

En 1998, la Organización Mundial de la Salud consideró que una persona con diabetes presenta SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes²:

- Hipertensión arterial (HTA) > 160/90 mmHg.
- Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl).
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30).
- Cociente cintura-cadera > 0,9 en varones y > 0,85 en mujeres.
- Microalbuminuria.

Estos criterios predefinen la necesidad de tener cifras de glucemia elevadas. Por otra parte, el Adult Treatment Panel III (ATP-III) establece el diagnóstico de SM cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos³:

- Obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).

- Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl).
- cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones; < 50 mg/dl en mujeres).
- HTA (> 130/85 mmHg).
- Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dl).

Al basarse en criterios de fácil reconocimiento, permite la detección de un mayor número de pacientes. Uno de los inconvenientes del diagnóstico según los criterios del ATP-III es que no identifica con precisión a los pacientes con RI en la que se basa gran parte de su patología.

Como la prevalencia del SM es importante y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico precoz para iniciar una prevención eficaz.

LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Tradicionalmente, se ha considerado como hipótesis fisiopatológica subyacente al SM la RI, que se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal (fig. 1).

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa.

Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina.

TABLA 1. Anormalidades metabólicas y funcionales asociadas con la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia

Cierto grado de intolerancia a la glucosa	Metabolismo del ácido úrico anormal	Dislipemia
- Glucemia alterada en ayunas	- ↑ Concentración plasmática de ácido úrico	- ↑ Triglicéridos
- Tolerancia a la glucosa alterada	- ↓ Aclaramiento renal de ácido úrico	- ↓ cHDL
		- ↓ Diámetro de las partículas LDL
		- ↑ Lipemia posprandial
Hemodinámica	Hemostasia	Sistema reproductor
- ↑ Actividad del sistema nervioso simpático	- ↑ Inhibidor del activador del plasminógeno-1	- Síndrome del ovario poliquístico
- ↑ Retención renal de sodio	- ↑ Fibrinógeno	
- ↑ Presión arterial (≈ 50% hipertensos son insulinorresistentes)		
Disfunción endotelial		
	- ↑ Adhesión de mononucleares	
	- ↑ Concentración plasmática de moléculas de adhesión celular	
	- ↑ Concentración plasmática de dimetil-arginina asimétrica	
	- ↓ Vasodilatación dependiente del endotelio	

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad. Tomada de Reaven G¹.

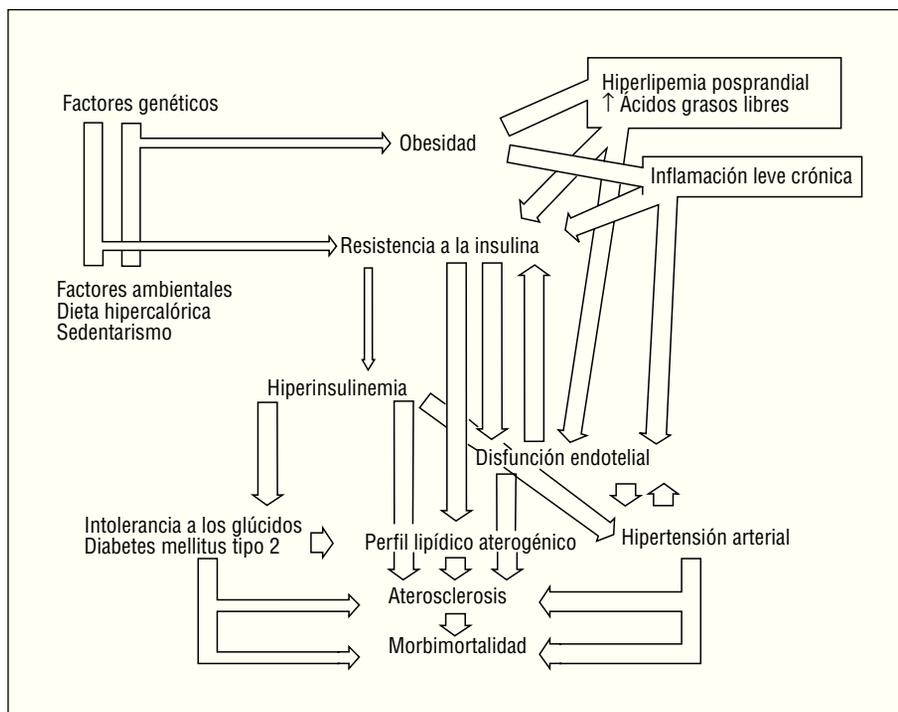


Fig. 1. Panorama fisiopatológico del síndrome metabólico.

Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas. En el hígado, en experimentación animal se ha comprobado que provocan defectos en los receptores estimulados por insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina.

En el músculo, en pacientes resistentes a la insulina, obesos y con diabetes mellitus (DM) tipo 2 se han encontrado defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos, llegando incluso a su acumulación en forma de TG.

IMPLICACIÓN DE LA OBESIDAD Y LA FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Hay una estrecha correlación de la obesidad abdominal y los factores de riesgo que definen el SM, especialmente la hipertrigliceridemia⁴, así como entre la obesidad y la RI (fig. 2).

Algunos autores consideran que el almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la RI es

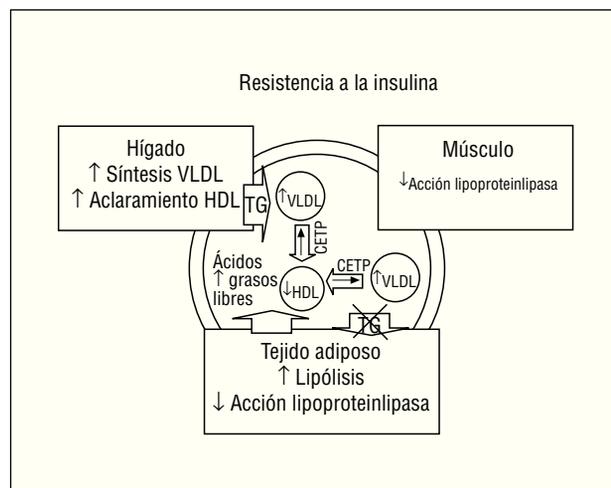


Fig. 2. Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico.

consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos (TG) (moléculas básicas de reserva energética).

La tendencia fisiológica es el almacén de T6 en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI a la insulina de dichos tejidos⁵.

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa,

síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas).

También se ha comprobado que el depósito patológico puede realizarse en adipocitos periféricos anormalmente grandes, como se demuestra en un estudio realizado en indios pima. El efecto del tamaño del adipocito en el riesgo del desarrollo de DM parece ser independiente y aditivo al efecto de la insulinoresistencia⁶.

Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertrigliceridemias severas, hígado graso y DM. Del mismo modo ocurre en los pacientes infectados por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que muestran algunas características del SM.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LÍPIDICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO

La dislipemia en el SM se caracteriza por elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad pequeñas y densas, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico⁷ (fig. 2).

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso.

En presencia de insulinoresistencia, el hiperflujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y apo B. Sin embargo en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad LPL, por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y favorece la acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*).

Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la lipoproteinlipasa (LPL).

Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas).

Las LDL pequeñas y densas también son más aterogénicas por ser más tóxicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima y buena adherencia a los

glucosaminoglicanos, y por su mayor susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores basureros de los macrófagos.

El aumento de la liberación de AGL y la síntesis de TG son los puntos clave en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TG.

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN

La RI es más prevalente entre hipertensos que en la población general y muestra una clara asociación con cifras elevadas de presión arterial, si bien esta asociación no es sencilla⁸. Ciertamente es que la RI se asocia con mayor prevalencia de HTA, pero se identifica sólo en el 50% de los pacientes con HTA esencial; no todos los pacientes con RI desarrollan HTA y no en todas las razas⁹.

Una gran mayoría de autores defiende que la RI induce daño vascular e HTA¹⁰. Pero, por otra parte, algunos estudios sugieren que la hipertensión no está fuertemente ligada al SM o que su asociación es casual¹¹.

Por último, se ha propuesto que la disfunción endotelial y la HTA consecuente son los agentes protagonistas en la génesis de la insulinoresistencia¹².

Las mayores evidencias apuntan a que aunque en la hipertensión secundaria no está presente la RI, sí lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la hipertensión es consecuencia y no causa¹³. Pero la relación causal es discutida, pues aunque la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de hipertensión futura, los pacientes con insulinomas no tienden a presentar hipertensión¹⁴.

Los primeros mecanismos sugeridos por los que la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de membrana celular y la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia el papel del Na⁺ de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular¹⁵.

La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio. Provoca un incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal renal. Asimismo, la insulina puede condicionar una elevación de la presión arterial por diferentes mecanismos¹⁶.

La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na⁺/H⁺ y un incremento de la reabsorción tubular de Na⁺¹⁷.

Estos primeros 2 mecanismos pueden no ser la única explicación para el incremento de la prevalencia de

HTA en pacientes con RI e hiperinsulinismo, aunque contribuyen a ello.

La insulina también provoca una alteración de los cationes intracelulares: son numerosos los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana que están regulados por la insulina: estimula la bomba Na^+/K^+ -ATPasa (causante del mantenimiento del balance normal del K^+ intracelular y extracelular) y también regula la bomba Ca^{++} ATPasa (que mantiene el Ca^{++} intracelular). Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca^{++} intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA¹⁸. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada a los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa.

La insulina tiene acciones vasomotoras, pero su carácter ha sido debatido y es de difícil comprobación: la infusión de insulina sistémica con glucosa para evitar hipoglucemias produce vasodilatación en los miembros, mientras que la infusión local aislada apenas tiene efecto. El hecho es que la insulina produce vasodilatación local, en especial en el músculo esquelético, dependiente de la captación de glucosa que provoca, por lo que cabe deducir que las acciones metabólicas y vasculares de la insulina están acopladas funcionalmente¹⁹.

Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncogénico *c-myc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1) se induce proliferación de las células vasculares de los músculos lisos y modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que incrementan los valores citosólicos de calcio.

La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La sensibilidad corporal total a la insulina y la producción endotelial basal de óxido nítrico presentan correlación en voluntarios sanos²⁰.

En los estados de insulinoresistencia se comprueba que la ausencia de dilatación mediada por insulina no es la que condiciona su escaso efecto metabólico en el músculo esquelético, dado que una vasodilatación farmacológica independiente del endotelio no mejora la captación de glucosa. Por otra parte, en ratas insulinoresistentes se demuestra una vasoconstricción por endotelina aumentada que contrarresta la respuesta vasodilatadora normal a la insulina²¹.

La señalización intracelular de la acción de la insulina depende de dos cascadas principalmente: una vía relacionada con el metabolismo intermediario y la otra con el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. La regulación de ambas vías puede estar disociada. En efecto, algunos datos sugieren que en la diabetes mellitus tipo 2 se altera la vía de regulación del

metabolismo intermediario, pero no la de control del ciclo celular²².

La integridad de la vía de señal de la insulina, reguladora del metabolismo celular de la glucosa, debe encontrarse íntegra para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. De esa manera, la resistencia primaria a la insulina, cuando ocurre en las células endoteliales, puede contribuir a la disfunción vascular.

Hay una relación entre la RI y las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica, que es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa. Ambos parámetros se modifican favorablemente con la administración de un fármaco sensibilizante a la insulina. La dimetil-arginina asimétrica puede contribuir a la disfunción endotelial presente en la insulinoresistencia²³.

En el sujeto sano, los efectos presor y vasodilatador se compensan, por lo que la infusión crónica de insulina apenas modifica la presión arterial. En estados fisiopatológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina)²⁴.

No está totalmente demostrado que la desaparición de la vasodilatación inducida por la insulina contribuya a la hipertensión en los estados resistentes a la insulina mediante un aumento de la resistencia vascular periférica. En la hipertensión desaparece la vasodilatación inducida por la insulina administrada en dosis suprafisiológicas, lo que no implica que con los valores de acción de insulina normales, sus variaciones modifiquen significativamente las resistencias vasculares periféricas. Todo parece apuntar hacia el hecho de que la RI deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la HTA, por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción. Los efectos presores de la hiperinsulinemia, que contribuirían entre otros a elevar la presión arterial, no se ven compensados por los múltiples efectores vasodilatadores dependientes del endotelio, entre los cuales se encuentra la propia insulina.

Contrariamente a estos razonamientos, se han formulado teorías en las que, a partir de la hipertensión o de la disfunción endotelial, el aumento de la resistencia vascular periférica crea un estado resistente a la insulina. La disminución del flujo sanguíneo a los lechos capilares nutricios podría desembocar en RI mediante la reducción del suministro de sustrato a los tejidos diana²⁵.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, además de altera-

ciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque los AGL pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar disminución de la secreción de insulina por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes.

EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN EL SÍNDROME METABÓLICO

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI: la adiponectina es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia y la resistina, directamente proporcional. La adiponectina es una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.

La leptina interviene en el control de la saciedad en el diencefalo y su defecto produce hiperfagia y obesidad. Los valores de leptina están elevados en los obesos con SM, lo que podría implicar un defecto de su actividad. El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial²⁶. Estas evidencias derivan en parte de los monocitos que residen en el tejido adiposo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO

La aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM y está relacionada con diferentes aspectos del síndrome que se esquematizan a continuación.

Las lipoproteínas que se asocian con incremento del riesgo de arteriosclerosis son las LDL elevadas, las HDL bajas y elevación de lipoproteína A y la hipertrigliceridemia. La presencia de partículas LDL pequeñas y densas típica del SM también supone mayor riesgo.

La función patogénica de las LDL se ve facilitada por el hecho de que la íntima está flanqueada por dos barreras permeables (el endotelio y la túnica media). Además, la ausencia de vasos linfáticos aumenta la permanencia de las LDL en dicho espacio, lo que implica su fácil degradación y oxidación. Los macrófagos pueden sobrepasar su capacidad de limpieza ante un flujo masivo de este tipo de LDL degradadas.

La hipertensión causa engrosamiento, tanto de la íntima como de la capa media, contribuyendo a la arteriosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hi-

perensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina.

Los estudios anatomopatológicos han revelado que la aparición de lesiones *core* ocurre solamente en arterias que sobrepasan un umbral de grosor intimal al que contribuye, como sabemos, la hipertensión.

La hiperglucemia es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno cuando reaccionan con el oxígeno molecular. También estos productos podrían favorecer la arteriosclerosis (complicación macrovascular), aunque no hay las mismas evidencias fisiopatológicas ni epidemiológicas²⁷.

Por otro lado, el estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones en cuanto a la aterosclerosis. En los últimos años se ha estudiado la implicación de mecanismos inflamatorios en la aterosclerosis y también su influencia en el estado inflamatorio general. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la inflamación crónica²⁸. Incluso se ha propuesto la leucocitosis como marcador inespecífico de inflamación crónica²⁹, que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales superóxido, aumento de la mieloperoxidasa y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL³⁰.

La evidencia de que los valores de proteína C reactiva (PCR) son un predictor de arteriosclerosis potente también confirma esta relación. Este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con otros (IL-6, IL-1 y TNF- α). Algunas de estas citocinas son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos, de ahí otra vía de influencia del SM en la aterosclerosis.

Finalmente, el endotelio arterial que regula el tono muscular y constituye una barrera permeable a los componentes sanguíneos actúa como transductor en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis. Tanto en la DM como en los individuos con aumento de AGL, la disfunción endotelial se ha documentado desde hace años. Sin embargo, la relación de la RI o la hipertrigliceridemia basal con la disfunción endotelial es controvertida, ya que sólo se ha demostrado en adultos jóvenes sanos³¹.

OTROS TRASTORNOS LIGADOS A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Hígado graso no alcohólico

Este cuadro clínico es uno de los últimos descritos en el SM. Dado que el hígado es un órgano diana para la insulina, también se ve afectado en el ambiente de RI.

Su fisiopatología no es del todo conocida y se barajan diferentes teorías. La causa de la esteatosis hepática podría estar relacionada con el aumento de la grasa abdominal y visceral, por tener estos adipocitos una gran actividad, tanto de lipólisis como de lipogénesis³². En estos pacientes, la producción y liberación de ácidos grasos por los adipocitos se encuentra aumentada, con lo que se aporta gran cantidad de AGL al hígado, lo que supone, por mecanismo competitivo, una mala utilización de la glucosa hepática.

Se ha postulado que en pacientes con peso normal o sobrepeso moderado, el contenido en grasa hepática es independiente del índice de masa corporal o de la grasa subcutánea, pero que está correlacionada significativamente con la insulina en ayunas y con la concentración de TG.

Por último, se argumenta que la obesidad incrementa el riesgo de presentar RI y dicha RI es la causante del incremento del tejido graso del hígado.

El hígado graso no alcohólico es debido, por tanto, a un incremento en la concentración de insulina plasmática circulante y de AGL, que llevará a aumentar la síntesis de TG hepáticos. Si el hígado es incapaz de incorporar los nuevos TG a las VLDL y secretarlos, se producirá un incremento en el contenido hepático de grasas.

Los valores elevados de insulina pueden aumentar la degradación de apolipoproteína B100, que impediría el transporte y la salida de TG, con lo que se acumulan en el hígado.

Síndrome del ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo femenino, debido a un exceso de andrógenos motivado por la síntesis ovárica y la aromatización de estrógenos en el tejido adiposo. Son fundamentales en su fisiopatología la RI y el hiperinsulinismo circulante, tanto endógeno como exógeno³³. Los ovarios de las afectadas son menos sensibles a la acción de la insulina. Como consecuencia de estas alteraciones hormonales se produce anovulación e infertilidad, además de riesgo aumentado de cáncer endometrial, mamario y de enfermedad cardiovascular.

El SOP es independiente de la obesidad, aunque puede agravarla, y de la diabetes, a la que se asocia con relativa frecuencia. En un estudio reciente se ha encontrado una mejoría de las alteraciones endocrinas de este síndrome tras el tratamiento con metformina³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:286-8.

2. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998;15:539-53.
3. 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*. 2001;285:2486-97.
4. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic americans. *Ann Epidemiol*. 2000;10:263-70.
5. Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:33-45.
6. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000;43:1498-506.
7. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-8.
8. Falkner B, Sherif K, Sumner AE, Kushner H. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult american blacks. *Hypertension*. 1999;34:1086-90.
9. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;(33):283-303.
10. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
11. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152:908-11.
12. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S9-13.
13. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-7.
14. Fujita N, Baba T, Tomiyama T, Kodama T, Kako N. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. *BMJ*. 1992;304:1157.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
16. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity, insulin and sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17:660-77.
17. Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; Suppl 1:538-40.
18. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87:2246-52.
19. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin-mediated vasodilation and glucose uptake are functionally linked in humans. *Hypertension*. 1999;33:554-8.
20. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation*. 1996;93:1331-3.
21. Miller AW, Tulbert C, Puskar M, Busija DW. Enhanced endothelin activity prevents vasodilation to insulin in insulin resistance. *Hypertension*. 2002;40:78-82.
22. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
23. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287:1420-6.

24. Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Raitakari M, Iida H, Kapanen J, et al. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens*. 1998;16:211-9.
25. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest*. 1995;96:786-92.
26. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
28. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:990-1003.
29. Núñez J, Fácila L, Llácer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:631-9.
30. García-Moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:615-7.
31. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101:1780-4.
32. Martínez de Morentin BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:324-33.
33. García Romero de Tejada G, Escobar Monrreal HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:363-8.
34. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabetes*. 2003;4:154-61.