

Título: Síndrome de Insulinorresistencia (SIR) o Síndrome Metabólico

Autores:

Dr. Raúl Orlando Calderín Bouza.

Especialista de 2do. Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

Dr. Miguel Ángel Yanes Quesada.

Especialista de 2do. Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

Dra. Mercedes Adalys Rodríguez Ravelo.

Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral (MGI) y Especialista de 1er. Grado en Laboratorio Clínico.

Servicio de Medicina Interna

Email: medint@hha.sld.cu

Introducción.

El Síndrome de Insulinorresistencia (SIR) o Síndrome Metabólico (SM), describe un grupo de anomalías clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinemia compensatoria asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y riesgo Aterosclerótico que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular, con una morbilidad y mortalidad cardiovascular secundario a el acelerado proceso de la aterosclerosis elevada.

Su mejor definición es la de SIR y no SM ya que el denominador común es la IR y la hiperinsulinemia compensatoria que, si bien no explica todo el clúster o agrupamiento del síndrome, si explica la mayoría de ellos. La IR se define

como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los órganos diana, (músculo esquelético, el hígado, el tejido adiposo), además, es una variable biológica continua, un marcador y factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente. Su presencia conjuntamente con la del SIR en un paciente, incrementa el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar prediabetes y DM2, constituyendo una verdadera epidemia después del descenso del punto de corte de la glucemia de ayunas, de 6,1 a 5,6 mmol/l, aumentando la prevalencia de pacientes con glucemia en ayunas alterada (GAA). En los Estados Unidos (EEUU) la GAA es del 26% y la Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) es de un 15%, mientras que la prevalencia del SIR aumentó de un 24 % a un 34 % de la población en el 2004), más el aumento del costo por tratamiento de la prediabetes y DM2, aumentado de forma preocupante en los últimos años en la mayor parte de los países del mundo, constituyendo así, una de las principales amenazas para la salud de la población a nivel mundial. En los EU, la prevalencia de SIR según la nueva clasificación consensuada para el diagnóstico de SIR es del 36,1% de los varones y el 32,4% de las mujeres. Esto concuerda con la mayor prevalencia de obesidad general, que fue del 34% en EU en 2007-2008 y el 23% en España en 2008-2010.

Objetivos:

1. Establecer el diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para prevenir deformidades y limitaciones funcionales.
2. Lograr un manejo integrador, multidisciplinario del enfermo.

3. Reconocer tempranamente factores de mal pronóstico en estos enfermos.

Desarrollo.

Pocos conceptos clínicos como lo es el de SIR, han sido tan controvertidos durante los últimos 20 años, lo que generó que un grupo de expertos seleccionaran los mejores criterios de las clasificaciones de SIR precedentes, bajo un consenso internacional, llegando a una definición armonizada, que trajo como resultado una nueva clasificación de SIR, la Clasificación consensuada para el diagnóstico de SIR, que ha gozado de gran aceptación; y al ser aplicada la misma en estudios poblacionales, estimó la prevalencia del SIR en alrededor del 30% de la población adulta en países ricos. En posterior artículo, Simmons RK, Alberti KG y colaboradores, auspiciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), han propuesto la exclusión de los individuos que ya padecen de DM2 o ECV, porque en ellos el SIR no se puede emplear para prevención primaria; es lo que podría llamarse síndrome metabólico premórbido (SMP), cuya prevalencia e impacto en la población general no se han descrito, apareciendo así, la nueva concepción del SIR, el síndrome metabólico premórbido (SMP), donde el sujeto que padece de SM, no tiene ni DM2 ni ECV y el síndrome metabólico mórbido (SMM), donde el sujeto que padece de SM si padece de DM2 y/o ECV.

Criterio de Síndrome Metabólico (SM):

Para el diagnóstico de SM, se utilizará la nueva Clasificación Armonizada o Consensuada para el Síndrome Metabólico (SM), realizada en el 2009, por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Asociación del Americana del Corazón (la *American Heart Association*), el Instituto Nacional del Corazón,

Pulmón y de la Sangre (National Heart, Lung, and Blood Institute; la Sociedad Americana del Corazón (American Heart Association), la Federación Mundial del Corazón (World Heart Federation) la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (International Atherosclerosis Society y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Obesidad (International Association for the Study of Obesity) que luego de estudiar las diferentes clasificaciones diagnósticas del SM escogieron de manera consensuada los mejores criterios de las mismas para exponer de la nueva Clasificación Consensuada del SM.

Clasificación Consensuada para el diagnóstico de SIR o SM.

3 de los 5 criterios siguientes hacen el diagnóstico de SM:

Perímetro de cintura (PC) elevada, 94 cm Hombres y 88 cm Mujeres.

Triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/l, o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia.

Reducción de HDL-c $< 0,9$ mmol/l en H y < 1 mmol/l en M. (El Tratamiento con medicamentos para reducir el HDL –c como el ácido nicotínico es un indicador alternativo.)

Tensión arterial (TA) en el rango alto de la normalidad o hipertensión Arterial (HTA)

Tensión Arterial Sistólica (TAS) ≥ 130 mmHg y/o Tensión Arterial Diastólica (TAD) ≥ 85 mmHg) o en Tratamiento farmacológico actual con antihipertensivos.

Glucosa venosa en ayunas igual o mayor a 5,6 mmol/l o en tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes.

Criterios de Insulinorresistencia (IR): Se estima a través del cálculo del índice HOMA (Homeostatic model assessment).

HOMA: Glicemia en ayunas mmol/l x insulinemia en ayunas (micro unidades/ml)

22.5

El impacto clínico de IR e hiperinsulinemia compensatoria y el SIR, va más allá del riesgo metabólico y aterosclerótico, ya que está asociado además, a la etiopatogenia de las siguientes entidades:

I. Dislipidemia aterogénica:

- Aumento de los triglicéridos plasmáticos.
- Disminución de la HDL-c.
- Disminución del diámetro de la partícula pequeña densa de las LDL.
- Aumento de la acumulación de triglicéridos en el estado postprandial.
- LDL pequeña y densa elevada.
- Apo B elevada.
- LDL-c normal o alta.

II. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

A) La Prediabetes que incluye:

- La Glucemia en Ayunas Alterada (GAA) que es la elevación de la glucosa plasmática en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l y < 7 mmol/l.
- La Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) que es la concentración de glucosa plasmática a las 2 horas elevada, después de una sobrecarga de glucosa de 75 g en una prueba de PTG-O en presencia de una glucosa plasmática en ayunas < 7 mmol/l. Valores entre $\geq 7,8$ mmol/l y $< 11,1$ mmol/l.

- La Prediabetes Mixta o combinada que es la presencia en un mismo sujeto de GAA y TGA.

B) La presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

III. Disfunción endotelial:

- Aumento de la adhesión de las células mononucleares.
- Aumento de la concentración en el plasma de las moléculas de adhesión.
- Aumento de la concentración plasmática de la dimethylarginina asimétrica.
- Disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio.

IV. Factores procoagulantes.

- Aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.
- Aumento del fibrinógeno.

V. Cambios hemodinámicos:

- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.
- Aumento de la retención de sodio renal.
- Aumento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa.
- Aumento del contra transporte de Na e H.
- Aumento de la actividad Ca-ATPasa.
- Estimula factores de crecimiento (hiperplasia en las células musculares lisas de las arterias y arteriolas) por estimulación de la hiperinsulinemia resultante de la insulinoresistencia a un factor parecido a la hormona del crecimiento: el IGF-I.

VI. Marcadores de inflamación:

- Aumento de la proteína C reactiva.
- Aumento del factor de Von Willebrand.

VII. Metabolismo anormal del ácido úrico:

- Aumento de la concentración de ácido úrico.

VIII. Aumento de la secreción de testosterona ovárica.

IX. Poliquistosis ovárica asociada con IR e hiperinsulinemia compensatoria.

- Aumento de la mortalidad cardiovascular en las pacientes que presentan poliquistosis ovárica con IR/hiperinsulinemia compensatoria.

X. Hipertensión arterial esencial (HTA).

- Condición non dipper en los pacientes HTA.

XI. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. (SAOS).

XII. Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral.

XIII. Hígado Graso No Alcohólico.

- Hígado Graso Simple.
- Esteatohepatitis no alcohólica.
- Cirrosis Hepática.

XIV. Ciertas formas de cáncer (mama, páncreas, colon y próstata)

XV. Síndrome derivado del trastorno en el metabolismo del hierro.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONFIRMATORIAS

En la consulta, después de recibir y examinar al paciente y obtener el consentimiento informado para participar en el estudio, se les llenará el modelo de recolección de los datos primarios (MRDP), A todos los pacientes se les realizará prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-oral) con dosificación de insulinemia basal siguiendo las normas de la American Diabetes Association [ADA], cuantificación de HDL-c, triglicéridos, LDL-c y

colesterol total con un analizador Cobas 501 (Hitachi, Japón) y determinación de microalbuminuria (MA), además de cuantificación de creatinina y perfil hepático (ALAT, y GGT).

Se les realizará el cálculo del índice HOMA, del Índice de Masa Corporal, del índice de cintura cadera y del Filtrado Glomerular.

Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) a todos los pacientes con SIR e HTA.

Se realizará también electrocardiograma, ecocardiograma, doppler carotídeo.

Los pacientes con SIR y SAOS, después de una valoración previa con el Servicio de Otorrinolaringología, deben realizarse una Polisomnografía diagnóstica del SAOS.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS.

La principal arma de tratamiento para los pacientes con SIR es su rápido diagnóstico, recomendando una intervención intensiva sobre en el estilo de vida, una dieta mediterránea, modificada, reduciendo el porcentaje de carbohidratos, enfatizando una modesta pérdida del peso corporal (de 5 a 10%) y actividad física de intensidad moderada, con ejercicios aeróbicos, ejemplo caminar (aproximadamente entre 30 a 45 minutos diarios) como el tratamiento de elección, no fumar, no alcohol, que tiene un favorable perfil de seguridad y otros efectos beneficiosos como disminución la IR, la HTA, la dislipidemia y otros FRCV.

Teniendo en cuenta que un sujeto con SIR, desde el momento de su diagnóstico ya tiene 2 o más FRCV, se recomienda además de los cambios en el estilo de Vida, el uso de la Metformina. Es bueno señalar que la **Metformina**, es la 1era. Droga que se demostró efectividad en las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en los pacientes con DM2 y en los estados Prediabéticos.

Se ha observado que este medicamento tiene más beneficios cuando se utiliza en sujetos jóvenes y sobrepesos. Es una droga barata, tiene una larga historia de uso, no demostrando virtualmente efectos colaterales a largo plazo, sobre todo cuando se usa con una indicación correcta, y tiene una baja prevalencia de efectos adversos. La combinación de ambos tratamientos, cambios en el estilo de vida y metformina, es la combinación de tratamiento ideal en los sujetos con SIR y sobrepeso, en los sujetos con SIR y Prediabetes, y en los sujetos con SIR y DM2 establecida.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) en el SIR.

Tratamiento integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de Vida. No fumar. No alcohol. Reducción de la sal < de 6 gramos al día. Utilizar tratamiento con hipotensores que disminuyan la IR, aumentando la sensibilidad de la insulina como los IECAS y ARA II o medicamentos de efectos neutros sobre la sensibilidad a la insulina como los Bloqueadores de los canales del Calcio (BCC).

Recomendamos que en el 1er escalón de tratamiento del paciente HTA estadio 1 con SIR a los IECAS o ARA II. No utilizar diurético pues este último grupo empeora la IR y la hiperuricemia. El estudio STAR (The Study of Trandalopril/Verapamil-SR and Insulin Resistance) mostró Resultados adversos con los diuréticos en el SIR incluso con dosis bajas de los mismos (diuréticos y Lozartan)

En el HTA estadio 2, recomendamos IECA o ARA II más un BCC.

Se puede añadir un diurético tiacídico (hidroclorotiacida o clortalidona) a dosis bajas, 12,5 mg a 25 mg al día, o la indapamida, diurético de elección por no alterar el perfil lipídico, si no se logra control con IECAs o ARA II más BCC.

Objetivo a lograr = Control estricto de la TA < de 130 y 80 mm de Mercurio.

No recomendamos utilizar betabloqueadores (BB), ya que empeoran la sensibilidad a la insulina, incrementando la IR, llevando a la célula beta a su fallo y desarrollando la aparición precoz de la prediabetes y DM2, además de que los BB empeoran el perfil lipídico que acompaña a él SIR.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. IECAs.		
Fármacos	Rango de Dosis (mg/día)	Intervalo de Dosis (horas)
Benazepril	10 - 40	12 - 24
Captopril	25 - 100	8 - 12
Cilazapril	1 - 5	12 - 24
Enalapril	5 - 40	12 - 24
Espirapril	3 - 6	24
Fosinopril	10 - 40	24
Lisinopril	5 - 40	24
Perindopril	2 - 8	12 - 24
Quinapril	10 - 80	24
Ramipril	1,25 - 20	24
Trandalopril	0,5 - 4	24
Zofenopril	15 - 30	24
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina. ARA II.		
Fármacos	Rango de Dosis (mg/día)	Intervalo de Dosis (horas)
Candesartán	8 - 32	24
Eprosartán	600 - 1200	12 - 24
Irbersartán	25 - 100	12 - 24
Lozartán	25 - 100	12 - 24
Olmersartán	20 - 40	24
Telmisartán	40 - 80	24
Valsartán	80 - 324	24
Bloqueadores de los Canales del Calcio. BCC		

Fármacos	Rango de Dosis (mg/día)	Intervalo de Dosis (horas)
Dihidropiridínicos		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	12-24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
No dihidropiridínicos		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamilo	120-480	12-24

Tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica en el SIR.

Criterio de dislipidemia: Triglicéridos plasmáticos ≥ 1.7 mmol/l. HDL- c < 0.9

mmol/l en los hombres y $<$ de 1.0 mmol/l en las mujeres. Colesterol total

plasmático $\geq 4,5$ mmol/l. Tratamiento Integral, individual e intensivo del paciente.

Cambios en el estilo de Vida, no fumar, no alcohol.

Después de 6 meses de cambios en el estilo de vida, se evalúa al paciente y si no tuvo mejoría de su perfil lipídico, debemos utilizar análogos del ácido fibrico, cuando los niveles de triglicéridos (Tg) sean $\geq 2,2$ mmol/L, la HDLc sea $< 0,8$ mmol/L, pero con un valor de la LDLc $< 3,4$ mmol/L.

Análogos del ácido fibríco		
subdosis		
Gemfibrozil (Lopid)	600 – 1800 mg/ d.	1 a 2
Fenofibrato (Secalip)	200- 400 mg/d.	1 a 2
Benzofibrato (Becalit)	400 mg/d.	1 a 2
Ciprofibrato (Hiperlipen)	100 – 200 mg /d.	1 a 2

No recomendamos el uso del Ácido Nicotínico Retard ya que empeora la IR.

Metas de tratamiento: Tg < 1.7 mmol/l. Aumentar el HDL-c y que el Colesterol total sea < 4,5 mmol/l.

Recomendamos el uso de Estatinas, con seguimiento clínico y de laboratorio, para lípidos y función hepática, si la LDL-c es $\geq 3,4$ mmol/L, después de mantener un tiempo no menor de 6 meses con cambios en el estilo de vida.

Estatinas. Mecanismo: Inhibir la HMG-CoA reductasa.			
Nombre genérico	Nombre comercial	Rango de dosis	Horario de tomarlas.
Rosuvastatina	Crestor	20-80 mg	Al acostarse
Atorvastatina	Lipitor	20-80 mg	Al acostarse
Fluvastatina	Lescol	20-80 mg	Al acostarse
Simvastatina	Zocor	20-80 mg	Al acostarse
Pravastatina	Pravachol	20-80 mg	Al acostarse
Lovastatina	Mevacor	20-80 mg	En la comida

Tratamiento del Estado Protrombótico e inflamatorio en el SIR.

Tratamiento Integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de Vida, no fumar, no alcohol. La Sociedad Americana del Corazón (American Heart Association) recomienda la utilización de Aspirina o Ácido Acetil Salicílico (ASA) en aquellos pacientes con riesgo coronario mayor del 10% en 10 años.

Criterios de ingreso para el paciente con SIR.

- Descontrol de una de las enfermedades y/o síndromes asociados al SIR (ejemplo HTA).
- Síndrome Metabólico Mórbido (SMM).
- Para realización de investigaciones como el estudio de cardiopatía Isquémica (Coronariografía u otro proceder), la realización de la Polisomnografía en el SAOS, la biopsia hepática en la esteatohepatitis no alcohólica y la Cirrosis en el HGNA.

Se controlará al paciente con intervalos trimestrales. Parámetro evaluables, Peso e IMC, control de la Tensión Arterial.

Los estudios básicos o de seguimiento son:

- Glucemia, cada 3 meses.
- Perfil lipídico mínimo (triglicéridos, HDL-c, colesterol total y LDL-c) cada 6 meses.
- Realización de PTG-O con dosificación de Insulinemia en ayunas, anualmente.
- Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) anualmente.

Indicadores

<u>Indicadores de estructura</u>		<u>Estándar</u>
Recursos humanos	% disponible del personal: Internista y personal con entrenamiento para aplicar el PA	100%
Recursos materiales	% del instrumental y de equipos médicos según PA	> 95%
	% de los medicamentos expuestos en el PA	> 95%
	% de los recursos para aplicación de investigaciones	> 95%
Recursos organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	> 95%
	% No. de local de consulta externa disponible (1 x semana)	100%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de planillas ingresadas en la base de datos	100%

<u>Indicadores de procesos</u>		<u>Estándar</u>
% de consultas especializadas de SIR-C a ser realizadas		100%
% de pacientes que concluyan sus estudios como sospechosos de SIR		>50%
% de pacientes a los que se les indica las investigaciones suficientes para el diagnóstico		>80%

<u>Indicadores de resultados</u>		<u>Estándar</u>
% de pacientes con SIR-C mejorados con el tratamiento indicado		>30%
% de pacientes con reingresos por SIR-C en 1 año		<15%
% de pacientes con SIR-C con disminución de complicaciones cardiovasculares		>30%

Bibliografía.

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Intern Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 120:1640–5.

American Diabetes Association. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. (2017). 40 (1): s1-s132

Calderín Bouza RO, Yanes QMA, Yanes QM, Lugones BM. (2009). “Síndrome de insulinoresistencia y Síndrome de ovarios poliquísticos, ¿existe relación entre ambos?”. *Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 35(1): pp.1-8.

Calderín Bouza RO, Dominguez AC, Velbes MPE, Pérez BLA, Cabrera RE, Orlandi GN. (2009). “Insulinoresistencia e Hígado Graso no Alcohólico, ¿Existe relación causa-efecto entre ambas condiciones?”. *Rev Cubana de Endocrinol*. 20(1): pp.1-20.

Calderín Bouza, RO; Yanes QM; Yanes QMA, Adalys RM; Prieto VM; Carrasco MB; Hernández YA. (2011). “Síndrome metabólico y prediabetes”. *Rev Cubana de Endocrinol*. 22(1): pp.1-7.

Cebollada J, Gimeno JA. (2012). Ácido Úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 29(2): 36-43

Ford ES, Li C, Zhao G. (2010). Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2:180- 93.
Simmons RK, Alberti KG, Gale AM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q. (2010). The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? *Diabetologia*. 53:600–5.

Fuentes-Pastor J, Pellejero P, Ortiz I, Ramírez-Backjaus M, Marrugo C, Gómez-Ferrer A. (2016). Asociación del Síndrome Metabólico con el cáncer de próstata y su agresividad. *Actas Urol Esp.*3(2):3-13

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb CD, Handler J, et al. (2014). Evidence- Based Guideline for the Management of High Blood Pressure en Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 311: 507-520.

Kaur J. (2014). A comprehensive review on metabolic síndrome. *Cardiol Res Pract* 2014 . 9: 43-162.

Madonna R, De Caterina R. (2012). Aterogénesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. *RevEspCardiol.* 65(4):309–313

Ochoa Montes LA, Yong Medina CA, **Calderín Bouza RO**, González Lugo M, Miguélez Nodarse R, Vilches Izquierdo E, Díaz Londres H. (2011). Factores de riesgo del síndrome metabólico en la muerte súbita cardíaca. *Revista Cubana de Medicina.*; 50(4):1-12

Pollak F .(2016). Resistencia a la insulín: Verdades y Controversias. *Rev Med Clin Condes.* 27(2):171-178

Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapeinas J. (2015). II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y diabetes sobre Resistencia a la insulín. *Rev Med Chile.* 143: 637-650

Simmons RK, Alberti KG, Gale AM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q. (2010). The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? *Diabetologia.* 53:600–5.

