

## EDITORIAL

## EL SÍNDROME METABÓLICO, UNA SECUENCIA PATOLÓGICA CON PUNTO DE PARTIDA EN LA OBESIDAD.\*

DR. JORGE BRAGUINSKY\*\*

\* Comentario sobre "Confirming a Biological Pathway in the Metabolic Syndrome—Insight from the NHANES 1999–2002" – Obesity (2008) 16 12, 2676–2681. doi:10.1038/oby.2008.429 – Ver resumen en página 70.

\*\* Posgrado de Nutrición - Universidad Favaloro

Carrera de Especialistas en Nutrición con orientación Obesidad – U. Favaloro – Director.

La definición y el concepto mismo del Síndrome Metabólico (SM) han sido objeto en los últimos años de numerosas objeciones, críticas y directamente negaciones. Si bien no fue el primero en describirlo, no cabe duda de que Gerald Reaven en su *Banting Lecture* del año 1988<sup>1</sup> instaló de manera firme el concepto de Síndrome Metabólico en la Medicina actual, aunque él llamó al cuadro Síndrome X, cuando otros ya lo habían descrito como SM<sup>2</sup> -. Pero fue el mismo Reaven que intentó certificarle su defunción en el célebre artículo "*Metabolic Syndrome: requiescat in Pace*"<sup>3</sup> y otros autores durante ese período de 2004-2006 publicaron artículos en el mismo tenor<sup>4</sup> . Hubo incluso una Declaración (*Statement*) de la *American Diabetes Association* y de la *European Association for the Study of Diabetes*<sup>5</sup> en la que prácticamente se le quita razón de ser al SM.

En realidad, como hemos señalado en nuestro libro sobre este tema<sup>6</sup> , el SM resulta un verdadero logro de la medicina científica que ha sabido develar, en un proceso que ha durado décadas, las relaciones íntimas entre diversas manifestaciones metabólicas, básicamente las alteraciones de la homeostasis glucosa-insulina, la dislipidemia que incluye hipertrigliceridemia, HDL bajo y aumento de apo B, hipertensión arterial e insulinoresistencia, IR, (para Reaven, la alteración central). Entender que estas vinculaciones son más que un agrupamiento (un *cluster*) sino un verdadero *síndrome* constituye un valioso hito en la historia de la medicina científica.

De hecho el muy alto número de investigaciones publicadas en los últimos cinco años referidas al tema (más de 1500 en revistas de primer nivel) muestran que "*los muertos que vos matasteis gozan de buena salud*". Una prueba más es el importante trabajo publicado en Diciembre en *Obesity* elaborado por un grupo de investigadores chinos (de la isla de Taiwán), que comentamos en esta nota. Es interesante el hecho que los autores taiwaneses trabajan sobre los datos del estudio poblacional norteamericano NHANES 1992-2004 al que han tenido amplio acceso.

Conviene recordar antes de entrar en los resultados de este trabajo que numerosas evidencias muestran que el intento de ubicar al SM como consecuencia de la insulinoresistencia no es muy consistente<sup>7</sup> . En razón de ello, en el año 2005, la *International Diabetes Federation* colocó a la obesidad central como la manifestación básica del síndrome<sup>8</sup>. Por otra parte hay apreciable consenso de que un estado crónico de inflamación de grado bajo y un estado protrombótico son características claves del cuadro. Junto con ellas, otras manifestaciones han ido incorporándose al cuadro básico inicial con todo derecho, por ejemplo la esteatosis hepática no alcohólica. En realidad, una larga serie de trastornos, tanto a nivel intracelular como a nivel clínico son reconocidos en el síndrome (a estos aspectos volveremos al final) y desde hace tiempo se intenta ver cuál es su ordenación y su interrelación, lo cual en general no se ha logrado exitosamente. Por ejemplo se ha utilizado, entre otros, el sistema factorial.<sup>9</sup> En esta oportunidad los autores utilizan otro modelo llamado en inglés *Structural Equation model (SEM)*, llamado también *causal model* que, según señalan los autores "es una técnica que asocia simultáneamente aspectos del análisis factorial, del *path analysis*, y de *regression*". El SEM utilizado en el estudio está claramente descrito en los "métodos" y es difícil de resumir porque los autores lo explican en la medida que van mostrando los resultados de su estudio. En total fueron estudiado 3.596 personas blancas con un promedio de edad de 48.4 años (hombres) y 44.9 (mujeres)

Se desprende de las ecuaciones del método SEM del trabajo que la *obesidad direcciona hacia un proceso inflamatorio que sería el precursor de la IR y la dislipidemia* (en realidad ya existen otras observaciones en este sentido, ver por ejemplo<sup>3,10</sup> ). Más precisamente se ha mostrado directamente la relación entre inflamación e IR, por ejemplo<sup>11,12</sup> . En cambio, con la hipertensión arterial (HtA), la relación con la obesidad sería más directa. La HtA de la obesidad

se relacionaría con:

- a-aumento del volumen circulante,
- b-reducida biodisponibilidad y menor producción de óxido nítrico, junto con aumento del tono vascular <sup>13</sup>,
- c-tono simpático sobre regulado, y
- d-aumento en la expresión de angiotensinógeno por el tejido adiposo.

Los análisis SEM de este trabajo excluirían la posibilidad de que la Hta y la IR estuvieran vinculadas por otro mecanismo que el de la obesidad (o sea, que la Hta no sería una consecuencia de la IR). Al mismo tiempo los resultados de este estudio transversal muestran que la obesidad tiene un impacto muy fuerte en la Hta de los pacientes con sobrepeso.

Por otra parte los autores tomaron solamente como marcador inflamatorio la PCR y no evaluaron la disfunción endotelial ni la alteración en la fibrinólisis. Como señalan los propios autores tampoco se tomaron en cuenta en este trabajo otros factores, tales como inactividad física, dietas no saludables, que por sí pueden causar alteraciones metabólicas más allá de la obesidad, pero señalan que esa data queda para próximos trabajos.

Nos importa mucho señalar que los autores concluyen su trabajo diciendo que "el perfil metabólico en el grupo NHANES es confirmatorio con el postulado de que existe un efecto secuencial (subrayado, JB) desde la obesidad a la inflamación, insulinoresistencia y dislipidemia.

Quien esto escribe ha venido señalando con insistencia que el SM puede ser considerado en la actualidad como una verdadera enfermedad (Enfermedad Metabólica <sup>4</sup>, o *Central Obesity Disease*) representada por una secuencia cuyo punto de partida es un tejido adiposo intraabdominal hipertrófico, disfuncional, hipoxémico, que tiene perturbada la captación de ácidos grasos libres que por ello se depositan ectópicamente en el músculo, el hígado, etcétera, con desregulación de la producción de adipoquinas y con estrés mitocondrial y del retículo endoplasmático. En todo este cuadro que desemboca finalmente en Diabetes tipo 2 (DMt2) y/o enfermedad cardiovascular (ECV), se agregan permanentemente nuevos actores, como el hígado graso no alcohólico, la participación de la grasa epicárdica, la apnea durante el sueño, etcétera, por lo que Barbara Hansen la consideraba *work in progress*.<sup>14</sup>

## Referencias Bibliográficas

- 1- Reaven G. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
- 2- Modan M et al. Hyperinsulinemia, a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Inv.* 1985;75:809-815.
- 3- Reaven G.- Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace?. *Clinical Chemistry* 2005;51:931-938
- 4- Meigs JB.- Insulin resistance syndrome? Syndrome X? *Am J Epidem* 2000;152:908-911
- 5- Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic Syndrome, time for a critical appraisal...etc. *Diabetes Care* 2005;28 (9): 2289-2304
- 6- Braguinsky J. y col. Síndrome Metabólico...¿o Enfermedad Metabólica?.- Ed. AWWWE, Buenos Aires, 2006
- 7- Ferranini E.- Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 2006; 38:42-51
- 8- Ford ES Prevalence of the Metabolic Syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US *Diabetes Care* 2005;2745-2749
- 9- Dandona P y col.- Metabolic Syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454
- 10- Hostamisligil GS Inflammatory pathways and insulin action.- *Int J Obes.* 2003;27:S53-S55
- 11- Ueckl K y col. (Kahn CR) Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS 1) and SOCS 3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms.- *Mol Cell Biol* 2004;24:5434-5446.
- 12- Fhanim H y col. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects. *Diabetologia* 2007; 50:278-285.-
- 13- Lin Ky y col.- Impaired nitric oxide pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase- *Circulation* 2002;106:987-992
- 14- Hansen B y col. The Metabolic Syndrome.- *Annals of the NY Academy of Science* 1999;892.