

Una epidemia global: el síndrome metabólico

Elena Ryder¹.

Resumen: En 1988, Reaven propuso que la insulino resistencia (IR) y la hiperinsulinemia (HI) eran fenómenos asociados a la diabetes tipo 2, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. Mas tarde en 1997, Meigs y col. concluyeron en que IR e HI solas no podían explicar todos los fenómenos asociados, por lo que establecieron el término de Síndrome Metabólico. Recientemente este síndrome se ha considerado un problema de Salud Pública, pero las diferencias en el criterio diagnóstico condujeron a que en el 2001, el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* propuso una definición única para facilitar el diagnóstico y la intervención preventiva. Sin embargo, en Europa muchos estudios siguen lo establecido por la WHO/OMS o el EGIR. Su importancia radica en que se ha demostrado su asociación con el desarrollo de morbimortalidad cardiovascular. Su prevalencia es variable: en los Estados Unidos se reporta 21 al 33 %; en otros países va desde cifras bajas como 16,3 % en Marruecos, hasta cifras elevadas en aborígenes de Nueva Zelanda con 52,8 %. En el estado Zulia nosotros hemos encontrado en adultos una prevalencia de 35,3%, con predominio en las mujeres mayores de 50 años, siendo los componentes mas frecuentes la obesidad abdominal y el HDLC- bajo. En adolescentes hemos observado HI en 56% de los varones y 37% de las hembras. Además un 37% de adolescentes delgados presentaron niveles elevados de insulina, IR, elevación de TG y de la presión diastólica. Aunque existe ayuda farmacológica para tratar cada uno de los componentes de este síndrome, si ésta no se acompaña de cambios en el estilo de vida, su resultado es dudoso. *An Venez Nutr 2005; 18(1): 115-119.*

Palabras clave: insulino-resistencia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico.

A global epidemic: the metabolic syndrome

Abstract: In 1988, Reaven proposed that insulin-resistance and hyperinsulinemia were associated with type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease. In 1997, Meigs *et al.* concluded that the insulin-resistance and hyperinsulinemia alone could not explain the entire associated phenomenon, so they called it Metabolic Syndrome. Recently, this syndrome has been considered a Public Health problem, but the differences in the diagnostic criteria, led to the National Cholesterol Education program, Adult Treatment Panel III to propose a unique definition to facilitate the diagnostic and preventive intervention. However, in Europe several studies follow the WHO/OMS or the European Group of Insulin Resistance criteria. The importance of the Metabolic Syndrome resides in its association with the development of cardiovascular morbid-mortality. Its prevalence is variable: in USA 21-33%, while in other countries it goes from 16.3% in Morocco to 52.8 % in New Zealand aborigines. In the state of Zulia, we have found a prevalence of 35.3% in adults, being more predominant in women older than 50 years. Abdominal obesity and low HDL-C were found to be the more prominent components. In adolescents, we observed hyperinsulinemia in 56% of boys and 37% of girls. Moreover, 37% of lean adolescents had high levels of insulin, insulin-resistance, hypertension and high TG values. Although there are pharmaceutical options to treat each one of the components, if it is not accompanied by lifestyle changes the results cannot be successful. *An Venez Nutr 2005; 18(1): 115-119.*

Keywords: insulin-resistance, hyperinsulinemia, metabolic syndrome.

Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) es causado por una combinación de factores hereditarios y del medio ambiente, sin embargo su patogénesis no ha sido elucidada (1,2) y es por ello que algunos autores (3) han manifestado que, no siendo clara su etiología, que los

criterios diagnósticos recomendados no están basados en evidencias y no existiendo pruebas rigurosamente científicas que indiquen que el tratamiento de los diferentes componentes tengan una significancia práctica y de salud pública, consideran a este síndrome una entidad puramente “embriónica”.

A pesar de estas aseveraciones, muchos son los investigadores y asociaciones médicas, e investigadores, alrededor del mundo que están muy preocupados por el incremento en su prevalencia. De hecho, la prevalencia del SM se ha incrementado significativamente en los últimos años entre los adultos; pero quizás lo mas grave

¹Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Teléfono: 0261- 7597299
Correo Electrónico: eryder@cantv.net, emryder@cantv.net

es que lo ha hecho también entre los adolescentes obesos. Este aumento en la prevalencia pudiera conducir en un futuro a un incremento en la aparición de diabetes y de enfermedad cardiovascular.

Evolución del término Síndrome Metabólico.

En 1988, en la Conferencia Banting de la Asociación Americana de Diabetes, Gerald Reaven, propuso que la insulino-resistencia y la hiperinsulinemia son fenómenos asociados a la etiología y el curso clínico de la diabetes tipo 2, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular (4) y asoma la existencia de lo que él llamó en ese entonces Síndrome X.

En 1991, de Fronzo y Ferranini (5) hablaron de la insulina resistencia e hiperinsulinemia crónica como factores asociados a la hipertensión, hiperlipidemia y aterosclerosis y ya mencionaban que con el descubrimiento de drogas con efecto de sensibilizadores de la insulina, podrían disminuirse los valores de insulina con sus beneficiosos efectos metabólicos, puesto que no solo mejoraría la utilización de la glucosa, sino que se normalizaría el perfil lipídico y bajaría el riesgo para enfermedad cardiovascular.

En 1997, Meigs y col (6) concluyeron que solo la insulina-resistencia y la hiperinsulinemia no podían explicar todos los fenómenos asociados, por lo que ahora llamaron a este síndrome, Síndrome Metabólico.

Múltiples estudios tanto en Estados Unidos como en Europa (7-15) han demostrado una asociación entre SM y el desarrollo de morbi-mortalidad cardiovascular, de allí la importancia que se le ha dado últimamente a su diagnóstico.

A pesar de que la insulino-resistencia era el factor más importante en este síndrome, posteriormente otros factores han sido involucrados como: obesidad y sedentarismo, así que al incrementarse en el mundo la obesidad a niveles de epidemia, el SM es ahora considerado como problema de salud pública y se le ha asignado el código ICD-9-Cm code 277.7(16)

Muchos otros factores son incluidos día a día dentro del SM, como la microalbuminuria, elemento incorporado por el WHO/OMS (17) y muy recientemente, Wisse (18) agrega la inflamación del tejido adiposo como un paso crucial que contribuye a la emergencia de las características patológicas que caracterizan al SM y hasta le coloca el nombre de Síndrome Inflamatorio. Considera que tanto los adipositos como los macrófagos dentro del tejido adiposo, secretan numerosas hormonas y citoquinas que pueden contribuir a los cambios

patofisiológicos característicos del SM y la inflamación local puede ser el evento centinela responsable de la insulina-resistencia y la inflamación sistémica, dos de las características del SM.

Otros factores asociados a este síndrome serían: depósitos elevados de hierro, medidos a través de la ferritina sérica, los cuales se han encontrado asociados positivamente con la prevalencia del SM y la insulino-resistencia (19). Asimismo se ha reportado que la capacidad antioxidativa de las subfracciones pequeñas y densas del HDL, con propiedades fisicoquímicas modificadas (enriquecidas con triglicéridos y disminuidas de ésteres de colesterol), está alterada en un 24% y está a su vez asociada con estrés oxidativo elevado e insulino-resistencia (20).

Por otro lado, Furukawa y col (21) sugieren que la obesidad per se puede inducir un estrés oxidativo sistémico y que esta situación, en la grasa acumulada, es al menos en parte, la causa de la disminución de las adipocitoquinas y del desarrollo del SM. Así que proponen que el estado redox del tejido adiposo es un blanco potencialmente útil para el SM asociado a la obesidad.

También se ha agregado al SM la presencia de hígado graso no alcohólico, sobre todo en aquellos que son más insulino-resistentes (22).

Criterios diagnósticos.

Las diferencias en el criterio diagnóstico de este síndrome serían las responsables de las variaciones en la prevalencia reportada en diversos estudios, así que en el año 2001, el National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), propuso una definición única para facilitar el diagnóstico y la intervención preventiva (23).

Según el NCEP/ATP III deben estar presentes tres de los cinco factores siguientes:

1. Obesidad abdominal (> 102 cm en los hombres y > 88 cm en las mujeres)
2. Hipertensión arterial (> 130/85 mm Hg)
3. Triglicéridos elevados (> 150 mg/dL)
4. HDL-colesterol bajo (< 40 mg/dL en los hombres y < 50 mg/dL en las mujeres)
5. Hiperglicemia en ayunas (> 110 mg/dL).

Ahora bien, otras instituciones mantienen vigentes sus criterios, los cuales difieren un poco de los establecidos por el ATP III. El ATP III considera como obesidad

la medida de circunferencia abdominal, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud agrega, como indicativo de obesidad al Índice de Masa Corporal, y el Grupo Europeo para el estudio de la Insulina Resistencia (EGIR), el coeficiente cintura/cadera. En cuanto a la hiperglicemia, la OMS toma en cuenta también las cifras obtenidas a los 120 min post sobrecarga glucosada. Las consideraciones sobre presión arterial y alteraciones lipídicas son homogéneas. La OMS añade la presencia de microalbuminuria para establecer la presencia de SM y tanto la OMS como el EGIR también toman en cuenta las concentraciones de insulina o la presencia de insulino-resistencia, establecida según el cálculo HOMA-IR (24). Las diferencias se encuentran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Criterios clínicos del Síndrome Metabólico.

	ATPIII	OMS	EGIR
Obesidad			
Índice de Masa Corporal			X
Coeficiente Cintura/cadera u Obesidad abdominal	X	X	X
Hiperglicemia			
Basal	X	X	X
A los 120 min		X	
Hipertensión arterial	X	X	X
Dislipidemia			
Triglicéridos elevados o HDL.C bajo	X	X	X
Microalbuminuria		X	
Hiperinsulinemia u HOMA-IR elevado		X	X

Prevalencia del Síndrome Metabólico

Siguiendo los criterios del ATP III, los cuales son los más difundidos, en los Estados Unidos se ha reportado una frecuencia entre el 21 y el 33 % (6, 14,25)

El estudio de la prevalencia de este síndrome se ha intensificado en los últimos años y solamente en el 2004 se han publicado varios trabajos estableciendo la prevalencia en los más diversos países tales como Filipinas, 33 % (26), India, 25 % (27), Korea (29%) (28), Marruecos 16 % (29), Grecia 24 % (30), Turquía 33 % (31) y la población Maori de Nueva Zelanda con un elevado 53 % (32), entre otros.

En el Estado Zulia, un estudio asociativo entre el Instituto de Enfermedades Cardiovasculares y el de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina

de la Universidad del Zulia, realizado entre el 2000 y el 2002 en un total de 3108 individuos provenientes de todas las regiones del estado, encontró que la prevalencia del SM, siguiendo los criterios del ATP III; fue del 35 % (33). Sin embargo, esta tasa de prevalencia resultó altamente variable dependiendo de la edad, género, grupo étnico e índice de masa corporal.

Así, en relación a la edad, la prevalencia aumentaba de un 14% en la década de los 20-29 años, hasta un 46 % en los mayores de 69 años. Esto se observó en todas los grupos étnicos.

Si tomamos en cuenta estos grupos étnicos, la prevalencia fue menor entre los amerindios con un 33 % en total. Esto se debía a una prevalencia muy baja, de apenas un 5 % en la década de los 20-29 años, ya que a medida que se elevaba la edad, la prevalencia aumentaba en forma importante y en las últimas décadas alcanzaba hasta un 50%. Entre los negros, la prevalencia se mantuvo más o menos inalterable con la edad a partir de la tercera década, siendo la prevalencia total de un 36 %, similar a la encontrada entre los mezclados. La mayor prevalencia se encontró entre los blancos, con un 37%.

En relación al género, encontramos que la prevalencia del SM fue mayor entre los hombres en las primeras décadas de la vida, se igualaba alrededor de la cuarta década, para entonces prevalecer entre las mujeres después de la 5ta. década.

De los elementos del SM, los más frecuentes resultaron el HDL-C bajo (65%) y la obesidad abdominal (43 %). El menos frecuente fue la hiperglicemia basal (11%), sin embargo en un estudio posterior (aún no publicado) realizado con individuos de raza negra, la prevalencia de hiperglicemia basal entre los hombres negros alcanzó un 24%.

Un análisis de regresión logística múltiple reveló que la obesidad, el sedentarismo y la insulino-resistencia fueron factores determinantes en la aparición del SM.

Síndrome metabólico en adolescentes

El estudio NHANES realizado entre 1988 y 1992 en los Estados Unidos reveló que un 4,2% de los adolescentes presentaba SM y que esta tasa aumentó a un 6,4 % en un estudio posterior realizado por el mismo grupo entre 1999 y el 2000, siendo más prevalente entre los varones (9,1%) que entre las hembras (3,7%) (34).

El papel que juega la obesidad entre estos adolescentes ha sido establecido por Duncan y col. (35) cuando encontraron que un 32% de los adolescentes con sobrepeso (IMC > percentil 95) presentaban SM,

comparados con aquellos ubicados entre los percentiles 85 y 95, donde la presencia de SM fue solo del 7,1%. Por otro lado, Weiss y col (35) estudiaron niños entre 4 y 20 años, obesos (> percentil 97) encontrando que en aquellos moderadamente obesos, la prevalencia era de un 39% pero llegaba a un 50% en los severamente obesos. Estos investigadores no encontraron ningún caso de SM entre los normales y aquellos con ligero sobrepeso.

En otro estudio realizado en 167 adolescentes entre 14 y 17 años. de la ciudad de Maracaibo (36), se encontró que existía hiperinsulinemia en un 56% de los varones y 37 % de las hembras. Inclusive, un 37% de los adolescentes delgados (con un IMC promedio de 21,5 kg/m²) presentaron niveles elevados de insulina, insulino-resistencia (calculado por HOMA), triglicéridos elevados e hipertensión, comparados con los delgados normoinsulinémicos. Una alta ingesta de grasas saturadas y baja actividad física se encontraron en los adolescentes delgados, pero metabólicamente alterados.

El seguimiento por 15 años del *Bogalusa Heart Study* reportado por Chen y col. (37) demostró que la condición de poseer las variables de riesgo del SM en los niveles mas bajos durante la niñez, conllevaba a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto, por lo que se refuerza la idea del beneficio que trae la promoción de la salud y las modificaciones del estilo de vida en la edad temprana, para mantener un perfil de bajo riesgo en la adultez.

A pesar de existir posiciones controversiales, y diferentes criterios clínicos de diagnóstico, el Síndrome Metabólico es una entidad clínica de alta prevalencia en el mundo contemporáneo, y se ha asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Tanto en jóvenes como en adultos, la modificación en el estilo de vida juega un papel predominante en la prevención del Síndrome Metabólico.

Los profesionales de la salud tienen un papel crítico en prevenir el desarrollo de este síndrome en sus pacientes, a través del control de peso y el alcance apropiado de niveles de actividad física, ya que esta demostrado que el Síndrome Metabólico es reversible.

Aunque existe ayuda farmacológica para corregir cada uno de los componentes de este síndrome, si ésta no se complementa con cambios en el estilo de vida, su efecto es dudoso.

Referencias

1. Liese AD, Mayer-Davies EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia* 1997; 40:963-970.
2. Hong Y, Pedersen NL, Brisman K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. *Am J Human Genet* 1997; 60:143-152.
3. Vinicor F, Bowman B. The Metabolic Syndrome: the Emperor needs some consistent clothes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1243
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
5. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
6. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594-1600.
7. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12
8. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policeman Study. *Circulation* 1998; 98:398-404.
9. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14:461-469
10. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20:935-942
11. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease *N Engl J Med* 1996; 334:952-957.
12. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiological perspective *Epidemiol Rev* 1998; 20:157-172.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
14. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1177-1184.
15. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *J Am Med Assoc* 2002;288:2709-2716
16. American Association of Clinical Endocrinologists: AACE position statement on the insulin resistance syndrome. *Endrocr Pract* 2003; 9:240-252.

17. World Health Organization: definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva. World Health Org., 1999.
18. Wisse BE. The inflammatory: the role of adipose tissue cytokines in the metabolic disorders linked to obesity *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2792-2800.
19. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of metabolic syndrome in US adults *Diabetes Care* 2004; 27:2422-2428
20. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4963-4971.
21. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura L. Increased oxidative stress in obesity and its impact in metabolic syndrome *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761
22. Angelico F, DelBen M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, Dec. 14 (epub ahead of print)
23. ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001:285-2486-2497.
24. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension* 1997;30:1144-1149.
25. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
26. Aranetta MR, Barret-Connor E. Subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Filipino and white women. *Circulation* 2004; 110:2817-2823
27. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of the metabolic syndrome in an Indian urban population *Int J Cardiol* 2004; 97:257-261.
28. Kim ES, Han SM, Kim YI, Song KH, Kim MS, Park JY, Lee KU. Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea *Diabet Med* 2004; 21:1141-1143.
29. Rguibi M, Belahsen R. Metabolic syndrome among urban Sahraoui women of South Morocco *Am J Human Biol* 2004; 16:598-601
30. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Ganotakis ES, Symeonidis AN, Daskalopoulou SS, Kakafika AI, Elisaf M: METS-Greece collaborative study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1691-1701
31. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karadamir BM. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:230-234
32. Simmons D, Thompson CF. Prevalence of the metabolic syndrome among adult New Zealanders of Polynesian and European descent. *Diabetes Care* 2004; 27:3002-3004
33. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, Calmón G, Clavell E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindians and Mixed Hispanics in Zulia state, Venezuela. (accepted for publication in *Diabet Res Clin Pract* 2005).
34. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents *Diabetes Care* 2004;27:2438-2443
35. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yockel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic syndrome in Children and Adolescents *Obst Gynecol Surv* 2004; 59: 822-824.
36. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernandez V, Raleigh X, Gomez MR, Semprun-Ferreira M, Campos G, Ryder E. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr* 2003; 53: 39-46.
37. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2005; 28:138-144.