

Criterios de clasificación y significación clínica del síndrome metabólico

A. Corbatón Anchuelo y M. Serrano Ríos

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

El síndrome metabólico (SM) es una situación clínica multifactorial (genes y ambiente) cuya prevalencia e incidencia han aumentado notablemente en los últimos 5 años en paralelo con las de la diabetes mellitus (DM) tipo 2, obesidad visceral («diabesidad») y enfermedad cardiovascular. Es en los países desarrollados donde están proliferando con más fuerza hábitos dietéticos y de vida poco saludables (dieta rica en grasas saturadas, ingesta excesiva de alcohol, tabaquismo e inactividad entre otros). En estas circunstancias han surgido criterios de definición del SM impulsados por diversas sociedades científicas. Los más recientes son fáciles de aplicar en la práctica clínica, pero difieren en determinados subgrupos poblacionales, por lo que todavía es necesario un consenso que defina unos criterios universalmente aceptados.

Corbatón Anchuelo A, Serrano Ríos M. Criterios de clasificación y significación clínica del síndrome metabólico. Rev Clin Esp. 2006; 206(9):447-50.

El síndrome metabólico (SM) es actualmente una inquestionable realidad clínica. A pesar de la reciente controversia sobre el mismo¹, es indudable la agregación de determinadas «enfermedades» (fig. 1), tal como adelantó ya hace casi un siglo el profesor G. Marañón², que conllevan un elevado riesgo cardiovascular, mayor que el de la suma de sus componentes individuales. Las más recientes evidencias derivadas de observaciones clínicas, fisiopatológicas, de ciencias básicas y epidemiológicas han promovido esta realidad clínica heterogénea que incluye «diferentes grados de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, dislipemia aterogénica, obesidad visceral y estados protrombótico y proinflamatorio»². Este complejo síndrome tiene por núcleo fundamental, según las últimas pruebas, el binomio resistencia a la insulina-hiperinsulinemia compensadora, vínculo común pero quizás no el único entre los componentes metabólicos y no metabólicos (hipertensión arterial, estados protrombótico-hipofibrinolítico y proinflamatorio).

Correspondencia: M. Serrano Ríos.
C./Profesor Martín Lagos, s/n.
Hospital Clínico San Carlos.
28040 Madrid.
Correo electrónico: medint2.hcsc@salud.madrid.org
Aceptado para su publicación el 5 de junio de 2006.

Classification criteria and clinical significance of the metabolic syndrome

The metabolic syndrome (MS) is a multifactorial entity (genetic and behavioral). Its incidence and prevalence have risen dramatically, especially in Western countries, where lifestyle is changing (high caloric intake of mostly saturated fat, heavy alcohol consumption, smoking and little physical activity). It results from the striking increase prevalence of obesity and is an increasingly recognized factor for cardiovascular risk. The MS is defined in various ways. The most recent NCEP and IDF definitions are simple and easy to use in clinical practice. Nevertheless, a unique worldwide definition is still needed, as these definitions show significant differences in some ethnic groups.

La importancia de este síndrome asienta en su impparable desarrollo en la sociedad occidental, derivado en gran medida de la globalización de estilos de vida nada saludables (alimentación errónea en calidad y cantidad, sedentarismo y otros malos hábitos) incidiendo sobre unos genes «candidatos» y sus dramáticas consecuencias respecto a la morbimortalidad e impacto socioeconómico. La prevalencia en la población europea y española se sitúa alrededor del 15%, si bien existen diferencias geográficas importantes³. Nuestro grupo ha encontrado en la provincia de Segovia, sobre población rural y urbana, una prevalencia global del 17% siguiendo criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP III)⁴. En Estados Unidos la situación es aún peor, con cifras en torno al 20%-25%⁵.

Distintas variables influyen en la prevalencia encontrada de SM. Así, el reparto por sexos es similar en la mayoría de estudios, aunque en algunos se han encontrado diferencias significativas como en el ya mencionado de Segovia, en el que la prevalencia resultó mayor en mujeres que en varones (18,1% frente al 15,7%) y aumentando con la edad, que es otro determinante claramente demostrado en múltiples estudios^{5,6}. Asimismo, cada vez se inicia a edades más tempranas⁷. También es distinta la prevalencia por razas. Así, en EE.UU., el SM es más frecuente en mexicanos-americanos y menor en personas de raza ne-

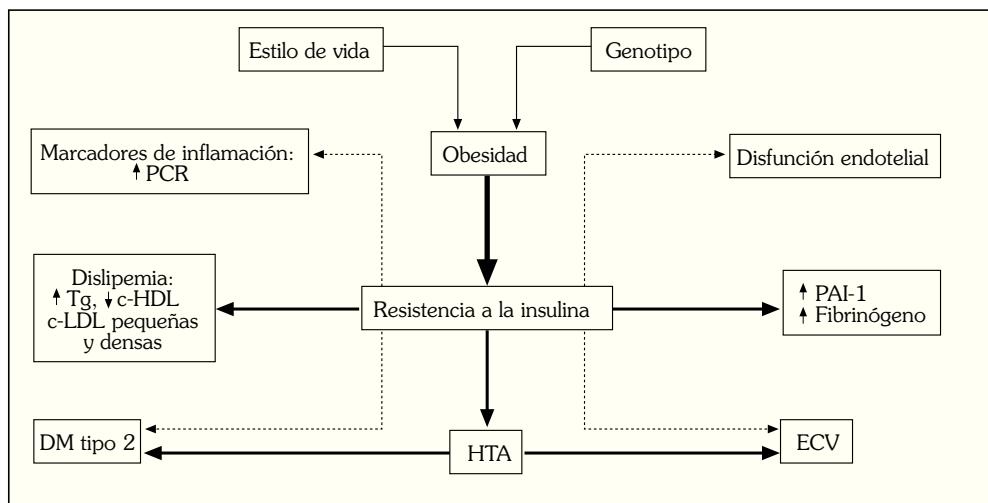


Fig. 1. Componentes del síndrome metabólico. DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

gra, a pesar de que la población negra en EE.UU. tiene mayor prevalencia de resistencia a la insulina, mayor mortalidad por enfermedad coronaria y mayor incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 2⁸. Respecto a la obesidad, es el principal determinante del incremento de prevalencia del SM (39%) frente al 25% de las alteraciones del perfil lipídico, 11% de la hipertensión arterial y 10% de la intolerancia a la glucosa⁹. Finalmente, la definición de SM empleada conlleva diferencias en la prevalencia encontrada, aunque en la mayoría de poblaciones no divergen de forma significativa. En conjunto se ha demostrado que coinciden en el diagnóstico en el 80%-85% de casos¹⁰. La primera definición (tabla 1) la realizó la Organización Mundial de la Salud (del inglés, WHO, *World Health Organization*) en 1998¹¹, si bien fue modificada al año siguiente. Exige la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) y una medición exacta de la resistencia a la insulina mediante la técnica del clamp euglucémico. Como esta técnica es imprácticable en clínica, la mayoría de los estudios epidemiológicos han empleado la hiperinsulinemia como determinación alternativa. La definición europea (*European Group for the Study of Insulin Resistance [EGIR]*) también está basada en la definición WHO de 1998, aunque introduce algunos cambios. Así, se excluye a los sujetos diabéticos, se utiliza la hiperinsulinemia como determinante de resistencia insulínica (niveles elevados de insulina basal, correspondientes al cuartil superior de la población, excluyendo a los sujetos diabéticos) y se establece el perímetro de la cintura (PC) como marcador de obesidad (que se correlaciona mejor con el grado de adiposidad visceral). Tampoco hace necesarias la prueba de SOG ni la microalbuminuria, por los costes e inconvenientes en la práctica clínica.

Con la finalidad del diagnóstico sencillo y rápido, es decir, con las herramientas clínicas disponibles en una consulta de Atención Primaria, fueron dictados los criterios del *National Cholesterol Education Program-ATP III* (NCEP). Con posterioridad fue revisado el punto de corte para la glucemia plasmática en ayunas ($\geq 100 \text{ mg/dl}$)¹². Mientras que los criterios WHO hacen una valoración

mucho más directa y claramente explícita de la resistencia insulínica (RI), los del ATP III hacen una valoración indirecta de ésta al contabilizar factores que están

TABLA 1
Criterios de síndrome metabólico según cada organización

Criterios WHO

Se considera que existe SM si se dan los siguientes criterios: intolerancia a la glucosa, DM tipo 2 o resistencia a la insulina junto con 2 o más de las siguientes alteraciones

Presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$

Dislipemia: definida por hipertrigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dl}$ o descenso del c-HDL ($\delta 35 \text{ mg/dl}$; $\varnothing 39 \text{ mg/dl}$)

Obesidad central o visceral

Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina $\geq 20 \text{ µg/min}$ o cociente albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$)

Criterios EGIR (aplicados a población general no diabética)

Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas (superior al percentil 75) y 2 o más de las siguientes alteraciones

Hiperglucemias (glucemia en ayunas $\geq 110 \text{ mg/dl}$, pero no en el rango diabético)

Presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o estar recibiendo tratamiento para hipertensión

Dislipemia (triglicéridos $\geq 180 \text{ mg/dl}$ o c-HDL $< 40 \text{ mg/dl}$)

Obesidad central (cociente cintura/cadera $\delta \geq 94 \text{ cm}$; $\varnothing \geq 80 \text{ cm}$ o IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$)

ATP III

Presencia de tres o más de los siguientes criterios

Obesidad abdominal: perímetro de la cintura $> 102 \text{ cm}$ en δ y $> 88 \text{ cm}$ en \varnothing

Hipertrigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dl}$

c-HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ en δ o $< 50 \text{ mg/dl}$ en \varnothing

Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$

Glucemia basal $\geq 100 \text{ mg/dl}$

Glucemia tras sobrecarga oral de glucosa (2 h) $\geq 140 \text{ mg/dl}$

Otros factores de riesgo: historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad coronaria, síndrome de ovario poliquístico, sedentarismo, edad avanzada, historia personal de DM tipo 2 o de enfermedad coronaria, pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo

en mayor o menor grado asociados a la RI. La comparación de los criterios ATP III con los previos de la WHO ha arrojado prevalencias similares de SM, excepto para determinados subgrupos como los varones afroamericanos¹⁰. La misma comparación en otro estudio ha arrojado un mayor valor predictivo de mortalidad cardiovascular para los criterios ATP III respecto de los WHO, especialmente para sujetos de riesgo bajo¹³. Los criterios ATP III han sido los más recomendables en la práctica clínica hasta la aparición de los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹⁴, también de aplicación sencilla. Estos criterios consideran por primera vez la presencia de obesidad central como requisito imprescindible. Al igual que los criterios ATP III utilizan como medida antropométrica principal el «PC, sencillo de medir en la práctica clínica aunque variable según raza y sexo». Por otro lado, la SOG deja de ser un criterio necesario, a pesar de ser recomendable para un mejor estudio del sujeto, especificando además una serie de criterios adicionales, que aunque no son necesarios para el diagnóstico, sí son interesantes para completar el estudio del individuo. Los criterios de la IDF (tabla 2) son los primeros que incluyen el tratamiento como criterio diagnóstico. Por otra parte, ha subrayado una serie de parámetros que parecen estar relacionados con el SM, que deberían ser incluidos en estudios de investigación para ayudar a determinar el poder predictivo de desarrollo de DM o enfermedades cardiovasculares. La inclusión de estos factores adicionales en futuras investigaciones permitiría más adelante la modificación de la definición de SM y la validación de la nueva definición en diferentes grupos étnicos. La reciente aportación de la Asociación Americana del Corazón (del inglés, *American Heart Association*)¹⁵ se basa en que los criterios ATP III están contrastados por múltiples estudios y se pueden aplicar fácilmente en la práctica clínica, por lo que no ven necesario el cambio. Las diferencias se basan en dos aspectos: en primer lugar, la IDF requiere la presencia de obesidad abdominal como un factor imprescindible, y en segundo lugar, establece valores más bajos para la obesidad abdominal que los que se usan en EE.UU. Sin embargo, muchos sujetos con PC (varones/mujeres) > 94/80 cm más dos factores de riesgo (IDF) tienen en realidad 3 factores (ATP III). Por este motivo, en EE.UU. la mayoría de los individuos serían identificados igualmente¹⁶. Por último, la Asociación Americana de Endocrinólogos¹⁷ propuso en el año 2002 unos criterios más académicos que prácticos, incluyendo componentes de la RI, como el síndrome del ovario poliquístico, la esteatosis de origen no alcohólico o la Acantosis nigricans, así como la medición de la insulinenemia como criterio mayor. En nuestra opinión estos criterios no aportaron nada nuevo, ni desde el punto de vista de la investigación ni de la clínica.

En definitiva, y en base a las múltiples evidencias aportadas en los últimos años, no es posible negar la existencia del SM, y lo que es más importante, su impacto sobre la morbilidad cardiovascular. Con los criterios de diagnóstico actuales es posible identificar a la mayoría de sujetos y tratarlos de forma más agresiva que aquellos con un riesgo cardiovascular global similar

TABLA 2

Criterios para la definición de síndrome metabólico y criterios accesorios aplicables en el campo de la investigación y como coadyuvantes para determinar de forma individualizada el riesgo de enfermedad cardiovascular o de diabetes. Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF)

Obesidad central (perímetro de la cintura ≥ 94 cm para varones europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas) junto con 2 o más de los siguientes criterios

- Elevación de triglicéridos >150 mg/dl o tratamiento específico para dicha alteración lipídica
- c-HDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres) o estar en tratamiento específico para esta anomalía lipídica
- Hipertensión arterial (PAS ≥ 130 o PAD ≥ 85) o estar en tratamiento o previamente diagnosticado de hipertensión arterial
- Glucemia basal alterada ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2. Si hay alteración de la glucemia basal es recomendable realizar una sobrecarga oral de glucosa, pero no es imprescindible para definir la presencia del SM

Criterios metabólicos adicionales para la investigación

- Distribución anormal de la grasa corporal
- Distribución general de la grasa corporal
- Distribución central
- Biomarcadores del tejido adiposo: leptina, adiponectina
- Hígado graso
- Dislipemia aterogénica (además de la elevación de triglicéridos y el descenso de HDL)
 - ApoB (o colesterol no c-HDL)
 - Partículas LDL pequeñas
- Intolerancia hidrocarbonada
- Sobrecarga oral de glucosa (SOG)
- Resistencia insulínica (diferente de la glucemia basal alterada)
 - Elevación de los niveles de insulina/proinsulina en ayunas
 - HOMA-IR
 - Resistencia insulínica según el BMM (*Bergman Minimal Model*)
 - Elevación de ácidos grasos libres (en ayunas y durante una SOG)
- Alteración en la regulación vascular (diferente de la hipertensión arterial)
 - Medición de la disfunción endotelial
 - Microalbuminuria
- Estado proinflamatorio
 - Elevación de la PCR ultrasensible
 - Elevación de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6, etc.)
 - Disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina
- Estado protrombótico
 - Factores fibrinolíticos (PAI-1, etc.)
- País/grupo étnico

Perímetro de cintura	Cm
Europeos	
♀	≥ 80
♂	≥ 94
Asiáticos del sur (basado en chinos, malasios e indios asiáticos)	
♀	≥ 80
♂	≥ 90
Chinos	
♀	≥ 80
♂	≥ 90
Japoneses	
♀	≥ 85
♂	≥ 90
Americanos del norte y americanos del sur	
Utilizando datos del sur de Asia hasta que se disponga de datos más específicos	
Africanos subsaharianos	
Utilizando datos europeos hasta que se disponga de datos más precisos	
Mediterráneo oriental y Oriente Medio	
Utilizando datos europeos hasta que se disponga de datos más precisos	

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SM: síndrome metabólico; LDL: lipoproteínas de baja densidad; SOG: sobrecarga oral de glucosa; PCR: proteína C reactiva; TNF: interferón; IL: interleucina; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

pero sin SM. Sin embargo, es necesario todavía unificar los criterios diagnósticos, si bien parece imprescindible establecer subespecificaciones para cada etnia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
2. Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, Gutiérrez Fuentes JA, editores. The metabolic syndrome at the beginning of the XXIth century. A genetic and molecular approach. Elsevier Fundación Lilly España; 2005.
3. Hu G, Qiao A, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
4. Martínez Larrad MT, Fernández Pérez C, González Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Ríviriego J, et al for the Segovia (Primary Care), Insulin Resistance Study Group. Prevalencia del Síndrome Metabólico (criterios del ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:481-6.
5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
6. Corbatón Anchuelo A, Cuervo Pinto R, Serrano Ríos M. Síndrome Metabólico. Una gran epidemia en el anciano. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P, editores. La diabetes mellitus tipo 2: Un problema geriátrico en alta. Clínicas Geriátricas. Madrid: Editores Médicos; 2004. p. 45-62.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
8. Pérez Jiménez F, Mora Navarro G, Díez Espino J. Epidemiología. Impacto del síndrome metabólico en la salud pública en España. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2006;7:8-12.
9. Martínez de Morentín BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:324-33.
10. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26:575-81.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
12. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFrongo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
13. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP, San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program vs. World Health Organization metabolic syndrome in relation to all- cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;21:383-7.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome -a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JL, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association; conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-38.
16. Orozco Beltrán D, Suárez Fernández C, Serrano Ríos M. Definición y concepto del síndrome metabólico. Diferencias y similitudes en el diagnóstico y la práctica clínica. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2006;7:2-7.
17. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.