Hablemos de...

¿Existe el síndrome metabólico?

Andrés de la Peña Fernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

Puntos clave

- El síndrome metabólico trata de identificar a pacientes con factores de riesgo y alteraciones metabólicas con capacidad de predecir el desarrollo de enfermedad cardiovascular y/o de diabetes mellitus tipo 2.
- Los componentes del síndrome metabólico se relacionan con la presencia de obesidad abdominal a la que se asocian otras alteraciones, como presión arterial elevada, dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y/o valores disminuidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) y trastorno del metabolismo de la glucosa.
- La base fisiopatológica del síndrome metabólico está relacionada con la resistencia insulínica, pero no parece ser el único factor causal.
- En la actualidad, no hay un tratamiento específico del síndrome metabólico, por lo que su tratamiento es el de cada uno de sus componentes.
- Clasificar a un paciente como poseedor del síndrome metabólico puede estimularle a poner en marcha de forma temprana cambios de estilo de vida cardiosaludables.

Ilustración: Roger Ballabrera

El síndrome metabólico (SM) es un término controvertido que trata de resumir la frecuente agrupación de varios factores de riesgo y alteraciones metabólicas que poseen importantes implicaciones en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular: obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia insulínica (RI), estado proinflamatorio y estado protrombótico. Descrita hace más de 30 años por Reaven[1], no es hasta 2002 cuando —a raíz de una definición operativa del panel de expertos del National Colesterol Education Program (NCEP)[2] en que se establecieron unos sencillos y asequibles criterios clínicos y bioquímicos basados en el perímetro abdominal, la presión arterial, los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la glucemia basal— comenzó su verdadera difusión práctica en el tratamiento de los pacientes con riesgo cardiovascular. Desde entonces, la polémica entre sus defensores y sus detractores se ha venido dirimiendo a través de numerosos artículos de prestigiosos expertos y líderes de opinión en la materia. Los puntos clave de esta polémica se centran en los elementos siguientes: si se trata realmente de un síndrome, si tiene una base fisiopatológica común, si su tratamiento debe ser diferente al de los factores que lo integran, si la diabetes mellitus debe ser parte integrante o consecuencia de éste y si el hecho de clasificar a un paciente dentro de esta definición aporta algún elemento diferencial[3].

Controversias sobre el síndrome metabólico

En 1988, Gerald Reaven, en la Conferencia Anual de homenaje a Frederick Banting (codescubridor de la insulina) y con el título "Papel de la resistencia a la insulina en la enfermedad humana", sugirió por primera vez que la coexistencia de 3 condiciones clínicas (diabetes mellitus tipo 2 [DM2], hipertensión arterial y enfermedad coronaria) tenía una base etiopatogénica común relacionada con la RI y el hiperinsulinismo y lo denominó "síndrome X"[1]. Desde entonces, diferentes autores han apoyado el hecho de que hay una agregación de factores de riesgo metabólico: obesidad, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertensión arterial, estados protrombóticos y proinflamatorios, que frecuentemente está asociada en la práctica clínica, que pueden estar interrelacionados a partir de una base metabólica común y que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y/o de DM-2[4]. Este conjunto de factores ha recibido denominaciones diferentes: síndrome de RI, prediabetes, SM, síndrome dismetabólico, síndrome plurimetabólico, síndrome cardiometabólico o, incluso, "cuarteto de la muerte"[5].

En 2001, los expertos del III Panel para el Tratamiento de Adultos (ATP-III, en sus siglas en inglés) del NCEP en Estados Unidos, y liderados por Scott M. Grundy, elaboraron un documento de consenso en que definieron el SM como una situación clínica de riesgo cardiovascular alto y describieron sus 6 componentes: obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, presión arterial elevada, RI ± intolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y estado protrombótico[2]. En este documento argumentaban que la identificación de este síndrome tenía implicaciones, dado que a sus poseedores se les debía prestar una mayor atención clínica por su relación con una mayor incidencia en enfermedades cardiovasculares y de DM2. La trascendente aportación de este documento de consenso fue el establecimiento de una definición operativa basada en criterios sencillos y asequibles en la práctica clínica para identificar el SM (tabla 1), lo que ha provocado que la difusión de este concepto se haya ampliado de forma considerable en los últimos años.

Posteriormente, en 2005, en otro intento de "clarificar" el concepto y universalizar su aplicabilidad clínica a otras etnias y países en el mundo, la International Diabetes Federation (IDF), a través de un nuevo documento de consenso, estableció otra definición práctica en la que se consideraba a la obesidad abdominal como un factor necesario e imprescindible y estableció diferentes puntos de corte de perímetro de cintura según los diferentes

Tabla 1. *Criterios para la identificación clínica del síndrome metabólico según la ATP-III (presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo)*

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal (perímetro de cintura abdominal)	
Varones	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
cHDL	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucosa basal	≥ 100 mg/dl

ATP-III: III Panel para el Tratamiento de Adultos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 2. *Definición de síndrome metabólico según el panel de la Federación Internacional de Diabetes*

Factores	Definición
Perímetro abdominal*	
Varones	> 94 cm
Mujeres	> 80 cm
Más 2 de los siguientes:	
Triglicéridos	> 150 mg/dl (o tratamiento específico)
cHDL	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl (o tratamiento específico)
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg (o tratamiento hipotensor)
Alteración de la glucemia basal	≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM2

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad;
DM2: diabetes mellitus tipo 2.
*Según grupos étnicos específicos (en la tabla, los valores para la raza europea). Si el índice de masa corporal es superior a 30 kg/m², no es necesaria la determinación de perímetro abdominal.

grupos raciales y el sexo. El resto de los factores de riesgo eran similares a los de la ATP-III[6] (tabla 2).
Simultáneamente a la presentación oficial del consenso anterior, la American Diabetes Association (ADA) junto con la European Association for the Study of Diabetes (EASD), liderados por Richard Kahn, publicaron un provocativo artículo de opinión en el que realizaban unas duras críticas sobre la discutible dimensión clínica de este síndrome y que resumieron en los puntos señalados en la tabla 3[3].
Desde entonces y hasta nuestros días, numerosos artículos científicos y de opinión con argumentos a favor y en contra de la existencia de este síndrome han generado un gran debate que aún a día de hoy no presenta un ganador claro[7-10].

Definición conceptual y criterios clínicos del síndrome metabólico

Hay evidencia suficiente a partir de análisis factoriales y de *clusters* que confirma que la DM-2, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, los valores bajos de cHDL u obesidad, se manifiestan todos juntos o en diferentes combinaciones con una frecuencia mayor de la esperada por azar[11]. La relación de cada uno de estos factores con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, por tanto, de su capacidad predictora de episodios cardiovasculares, también tiene suficiente respaldo científico[12,13].
Estas interrelaciones constituyen la base epidemiológica racional para asumir que este concepto clínico realmente existe. Sin embargo, parece más polémico el hecho de que este concepto sea compatible con la propia definición de "síndrome". Desde el punto de vista semántico, hay algunos autores que afirman que este concepto no reúne las condiciones necesarias para ser considerado como tal, entre otras cosas porque no está claro que haya una causa fisiopatológica única subyacente[8]. No obstante, lo que parece claro es que, lo sea o no, el término se ha introducido en el lenguaje común sin grandes problemas y que parece ser tan bueno como cualquiera de otras alternativas que se pudieran considerar.
Los diferentes criterios clínicos que componen las definiciones operativas consensuadas hasta el momento, la de la Organización Mundial de la Salud en 1998[4], la de ATP-III en 2001[2] o la de IDF en 2005[6] (tablas 1 y 2), por ser varias y distintas, han generado una confusión mayor. No obstante, a pesar de tener matices diferenciales, sus contenidos son bastante congruentes. Por otro lado, muchos de los factores de riesgo cardiovascular que definen el SM experimentan una asociación cuantitativa continua y lineal con la probabilidad de episodios, por lo que no hay una evidencia clara de que los puntos de corte establecidos de una manera más o menos arbitraria para el perímetro abdominal, la cifra de presión arterial, cHDL, triglicéridos o glucemia sean los más adecuados o puedan experimentar modificaciones con el tiempo, según aparezcan nuevas evidencias. Pero el hecho de que la definición sea mejorable no la hace necesariamente inválida.
Otros investigadores han propuesto añadir otros factores de riesgo a la definición, como por ejemplo valores de albuminuria, proteína C reactiva, adiponectina, etc., dada su asociación, más o menos consistente con este síndrome[14]. La dificultad de decidir si han de considerarse como partes integrantes se fundamenta en la incertidumbre a partir de la base etiopatogénica del síndrome o en su posible papel subrogado a otros factores de riesgo.

Tabla 3. *Resumen de las controversias sobre el síndrome metabólico descritas por R. Kahn en nombre de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes*

1. Los criterios son ambiguos e incompletos. La base racional de los puntos de corte no está bien definida
2. La validez de incluir la diabetes en la definición es cuestionable
3. La resistencia insulínica como base etiológica unificadora es incierta
4. No existe una base clara para excluir o incluir otros factores de riesgo cardiovascular
5. El riesgo cardiovascular del "síndrome" es variable y es dependiente de los factores de riesgo que estén presentes en cada caso
6. El riesgo cardiovascular asociado con el "síndrome" no parece mayor que la suma de sus partes integrantes
7. El tratamiento del "síndrome" no es diferente del tratamiento de cada uno de sus componentes
8. El valor clínico del diagnóstico del "síndrome" no está claro

¿Existe una causa unitaria subyacente?

Una de las cuestiones más polémicas es si existe una causa única subyacente que articule este síndrome. En este sentido, se han considerado 2 posibles factores causales: la RI y la obesidad[15]. Sin embargo, tan sólo el 50-65% de los pacientes con SM presentan realmente resistentes a la insulina y menos del 50% de los que tienen RI cumplen criterios de SM. Además, la relación de los diferentes componentes del SM con la RI es muy distinta: la hipertensión arterial o la dislipemia se asocian de forma mucho menos frecuente que la obesidad o la DM2, por ejemplo. Asimismo, y a pesar de que tan sólo la mitad de los obesos presenta RI, esta última se puede considerar más bien una consecuencia antes que una causa de la obesidad (aunque haya situaciones de RI hereditaria que puede provocar una remodelación del tejido adiposo y promover estados de obesidad)[1,16]. Por otro lado, se puede considerar a la obesidad como un factor subrogado de la RI, aunque la mayoría de los obesos no tienen SM y puede existir el SM en personas delgadas o con leve sobrepeso[17]. Otras alternativas apuntan al papel de un determinado tipo de tejido adiposo y las diferentes sustancias metabólicamente activas relacionados con él, con tendencia a distribuirse entre las vísceras abdominales y que parecen tener una relación más clara que la obesidad clásica con la RI y con el aumento del riesgo coronario. Las técnicas de medición de este tejido adiposo, como el perímetro abdominal, pueden no ser tan sensibles como otras técnicas menos factibles en la práctica clínica: ultrasonografía, estudios de resonancia, etc., y quizá por ello no se están clasificando de forma adecuada a muchos pacientes con este síndrome[18]. En cualquier caso, y a pesar de las controversias existentes, el concepto de SM puede ser compatible con la teoría de una base

etiológica multifactorial, con varias causas subyacentes y otros elementos precipitantes.

El síndrome metabólico como predictor de la enfermedad cardiovascular y/o la diabetes mellitus tipo 2

Numerosas evidencias afirman que, a largo plazo, el SM duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular y puede ser incluso mucho mayor si dentro de sus componentes se encuentra la DM2[12]. Sin embargo, como herramienta predictora de riesgo cardiovascular global, no hay estudios relevantes que documenten sus valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. De hecho, las ecuaciones y las tablas, como las de Framingham o Score, aportan una especificidad mayor que el SM y a un menor y previsible plazo (5 o 10 años)[3,19]. Incluso se han diseñado herramientas predictoras de riesgo que no requieren la utilización de parámetros analíticos y que con sólo elementos clínicos y antropométricos son capaces de estimar con bastante precisión el riesgo cardiovascular[20]. Por otro lado, no se puede afirmar que el riesgo asociado al SM sea mayor que la suma de sus componentes y, por ello, reclasificar al paciente con esta categoría diagnóstica parece que no confiere una gravedad clínica mayor[21]. Pero sí puede estimular la búsqueda por parte del clínico de otros factores que inicialmente no están presentes, porque no se han detectado en una valoración inicial, o sugerir la existencia de unos componentes que, a pesar de poder existir, no son medibles en la práctica clínica, como los estados protrombótico o proinflamatorios. En cualquier caso, la detección del SM, a partir de una sencilla observación clínica, puede obligar al clínico a realizar un tratamiento más preciso de su riesgo cardiovascular a través de herramientas predictoras más complejas y a realizar medidas preventivas y/o terapéuticas tempranas.

Por otro lado, el SM puede multiplicar por 5 o más el riesgo de desarrollo de DM2. Pero, de todos los componentes del SM, la glucemia basal alterada (GBA) es el que confiere indiscutiblemente el riesgo mayor. De hecho, según estudios realizados por Wilson et al[22], la GBA por sí sola tiene un riesgo muy superior de desarrollo de DM2 que la combinación simultánea de varios componentes del SM. Otros autores, como Grundy[7], incluso consideran que el diagnóstico de DM2, por sí mismo y hasta en ausencia de los demás componentes, puede considerarse dentro del espectro clínico del SM ya que, en la definición de DM2 hay un componente de RI que es también un componente del SM. Esta hipótesis, no obstante, es tremendamente controvertida.

Utilidad del síndrome metabólico en la práctica clínica

Si se asume la hipótesis del papel de la RI como factor etiopatogénico subyacente al SM, lamentablemente hasta el momento no hay una prueba diagnóstica lo suficientemente útil que permita su identificación en el ámbito clínico. Por otro lado, diferentes ensayos clínicos realizados con fármacos con el objetivo de mejorar la sensibilidad a la insulina —el estudio DREAM[23] o el estudio PROACTIVE[24], por ejemplo— no han demostrado que a través de este mecanismo se pueda evitar la incidencia de episodios cardiovasculares.

Los defensores de la existencia de este síndrome indican que su identificación puede estimular la instauración temprana de medidas de estilo de vida "cardiosaludables" por parte del clínico en un paciente mejor "sensibilizado"[7]. Además, puede invitar a afinar el diagnóstico del riesgo global mediante ecuaciones o tablas de estratificación más sofisticadas (Score o Framingham) y a descartar la existencia de una situación de diabetes subclínica a través de un test de sobrecarga a la glucosa[6]. El simple hecho de descartar el SM en pacientes con algún factor de riesgo detectado, por ejemplo en un paciente hipertenso, obligaría a descartar la existencia de los otros componentes, por lo que se realizaría un ejercicio diagnóstico más completo. Por lo demás, el tratamiento del SM, hoy por hoy, es el específico de sus componentes, es decir, el tratamiento de la hipertensión arterial, de la dislipemia, de la DM2 o de la obesidad, y en las guías de práctica clínica no hay indicaciones de que se haya de iniciar tratamiento de forma temprana en situaciones preclínicas.

Por último, no hay que olvidar las implicaciones económicas que tiene el diagnóstico del SM. En sistemas sanitarios como el estadounidense, no se obtiene la misma financiación por parte de las aseguradoras, dependiendo de si hablamos de tratar una enfermedad establecida o de prevenir un factor de riesgo. El hecho de establecer en un paciente la categoría diagnóstica de SM convierte en enfermedad lo que desde otra perspectiva puede ser simplemente una situación de riesgo, y esto no es neutro desde el punto de vista económico[9]. De hecho, el SM puede resultar tremendamente caro, sobre todo si en la actualidad no existen estudios farmacoeconómicos que puedan establecer las diferencias de costes derivados de tratar los factores de riesgo ahora o tratar sus consecuencias más tarde[25].

Conclusiones

A pesar de toda la tinta derramada por sus defensores y detractores, el SM sigue siendo un concepto muy controvertido desde el punto de vista de su definición (múltiples consensos para establecer criterios no totalmente unificados), etiopatogenia (no se ha podido demostrar que la RI sea el factor causal), consecuencias clínicas (existen elementos predictivos de DM2 o de enfermedad cardiovascular más precisos), implicaciones diagnósticas y terapéuticas (no existe un tratamiento cuyo objetivo sea el SM en sí mismo) e incluso económicas (el SM es caro, muy caro). No obstante, el conocimiento de su definición y criterios clínicos ha permitido amplificar la importancia de la obesidad y la resistencia insulínica y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular. Puede ayudar al clínico a realizar un ejercicio diagnóstico más preciso y al paciente a sensibilizarse más intensamente con su propia situación clínica, y actuar en consecuencia con modificaciones en su estilo de vida. Serán necesarios más estudios y más evidencias para poder llegar a una conclusión definitiva que permita responder de forma afirmativa o negativa al interrogante planteado en el presente artículo.

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. ●● **Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.**
2. ●● **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) final report. Circulation. 2002;106:3143-421.**
3. ●● **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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.**
4. ● **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.**
5. ● **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735-52.**
6. ● **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059-62.**
7. ● **Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care. 2006;29:1689-92.**
8. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation. 2007;115:1806-10.
9. ● **Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. Circulation. 2007;115:1812-8.**
10. Kahn R. Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness? Lancet. 2008;371:1892-3.
11. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Savage P, et al; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002;51:2642-7.
12. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. JAMA. 2006;295:819-21.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288:2709-16.
14. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; for the Conference Participants. 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;109:433-8.
15. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. Diabetes Care. 2006;29:668-72.
16. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 2003;139:802-9.
17. St Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. Diabetes Care. 2004;27:2222-8.
18. Hamdy O, Porramatikul S, Al Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr Diabetes Rev. 2006;2:367-73.
19. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165:2644-50.
20. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-53.
21. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2002;51:3069-76.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112:3066-72.
23. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1096-105.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.
25. Hedner T, Kjeldsen SE, Narkiewicz K. Health economy of the metabolic syndrome pandemic. Blood Press. 2005;14:131-2.