



Síndrome Metabólico

Lourdes Ibáñez
Sección de Endocrinología
Hospital Sant Joan de Déu
Universidad de Barcelona

El Síndrome Metabólico (SM, denominado también síndrome X y síndrome de resistencia a la insulina) se define como un conjunto de alteraciones asociadas a un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Aunque la entidad fue originariamente descrita en adultos (1), existen datos convincentes de que las anomalías que componen esta entidad son ya detectables durante la infancia en determinados grupos de pacientes, fundamentalmente, en individuos con sobrepeso u obesidad (2-4).

1-Prevalencia y criterios diagnósticos

No existe unanimidad en cuanto a los criterios que definen el SM. Las revisiones más destacadas son las de la World Health Organization, la International Diabetes Federation, y el Third Report of the Adult Treatment Panel (ATP III) (5,6). Estos últimos criterios se han adaptado para niños y adolescentes (*Tabla 1*). El elemento común a todos ellos es la presencia de resistencia a la insulina.

La prevalencia de SM es variable según las poblaciones estudiadas, y esto en parte es debido a los diferentes criterios utilizados para su definición. Por ejemplo, en USA, la prevalencia entre la población general de adolescentes se sitúa entre el 4 y el 12%, habiéndose observado un aumento significativo en los últimos años (2,3). Este porcentaje se incrementa significativamente en la población con sobrepeso u obesidad, llegando hasta el 30% (2,3). En nuestro país, la prevalencia del SM en niños y adolescentes obesos es del 18% (4).

Sin embargo, aunque la obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de SM, no todos los obesos lo presentan (7); asimismo, no todos los individuos con uno o más factores de riesgo cardiovascular cumplen los criterios que definen el SM (7,8).

2-Fisiopatología

La patogénesis del SM es compleja y aún poco esclarecida; sin embargo, es obvio que en ella intervienen tanto factores genéticos como ambientales, que van a actuar sobre el tejido adiposo (fundamentalmente la grasa visceral, que se asocia a riesgo cardiovascular) y sobre el sistema inmunitario, entre otros.

El equilibrio en la homeostasis glucídica depende de la interacción entre la sensibilidad a la insulina (en hígado, músculo, y tejido adiposo) y la adecuada secreción de insulina por parte de la célula β pancreática. Cuando existe resistencia a la insulina en uno o más de los órganos y tejidos mencionados, la célula β responde con una hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo compensador). La obesidad favorece la

resistencia a la insulina, que aumenta con el contenido de grasa visceral (8). El crecimiento intrauterino restringido con una recuperación rápida y exagerada postnatal se acompaña también de resistencia insulínica fundamentalmente a nivel de tejido muscular (9). En ambas situaciones el hiperinsulinismo condiciona un aumento de ácidos grasos libres, que determinan:

- un aumento de la producción de triglicéridos (que se depositan en hígado favoreciendo la esteatosis hepática);
- una disminución de HDL;
- una activación de la inmunidad innata, produciéndose en el adipocito citoquinas con acción pro-inflamatoria y protrombótica [adiponectina, interleucina-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), proteína C-reactiva (PCR), factor inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)], que a su vez actúan sobre el endotelio vascular favoreciendo la hipertensión arterial y el aumento del grosor de la carótida (8,10-12).

En individuos susceptibles, el hiperinsulinismo determina la hipersecreción de esteroides suprarrenales y gonadales, que pueden favorecer sucesivamente, una adrenarquía exagerada (aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales que ocurre entre los 6-8 años de edad), una pubertad adelantada, y en mujeres, un hiperandrogenismo ovárico (13).

3-Alteraciones asociadas

3.1. Resistencia a la insulina/hiperinsulinismo

Las alteraciones asociadas al SM son múltiples, pero el denominador común a todas ellas es la resistencia insulínica. Por este motivo, es importante la valoración de su intensidad o severidad.

La técnica más sensible para valorar al mismo tiempo la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina por la célula β es el clamp de glucosa; sin embargo, esta técnica no es asequible en la práctica diaria. Existen fórmulas para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de los valores basales en ayunas de glucemia e insulinemia (*Tabla 2*). La limitación fundamental es la gran variabilidad entre determinaciones, y la falta de sensibilidad en casos de hiperglucemia (14-16).

3.2. Dislipemia

La resistencia insulínica y el hiperinsulinismo resultante se asocian a un aumento de ácidos grasos libres, a una hiperproducción de triglicéridos y de apolipoproteína B, y a una disminución de las concentraciones de HDL (por el paso excesivo de HDL a VLDL). Las LDL presentan un aumento en la proporción de partículas pequeñas, densas y aterogénicas, que tienen mayor toxicidad endotelial (6).

3.3. Obesidad central

En la práctica diaria, el cociente de la circunferencia de cintura / perímetro abdominal es el más utilizado para la valoración de la adiposidad central. Aunque un cociente elevado es más frecuente en individuos con obesidad, en determinadas patologías, como por ejemplo el hiperandrogenismo ovárico, que se asocia a SM, el aumento de la adiposidad central puede observarse en jóvenes con índice de masa corporal (IMC) normal (17).

La valoración precisa de la grasa visceral, -que sintetiza las citoquinas y que se correlaciona con otros parámetros del SM-, requiere técnicas de imagen como la tomografía axial computerizada o la resonancia magnética.

3.4. Estado pro-inflamatorio y pro-trombótico

La adiponectina es la citoquina segregada con mayor abundancia por el adipocito. Es anti-aterogénica e insulino-mimética, y facilita la oxidación lipídica, por lo que se considera un factor de protección para el SM. Los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en el SM, y son inversamente proporcionales al grado de obesidad visceral y de resistencia a la insulina (18,19).

La PCR es un reactante de fase aguda que aumenta en los estados de inflamación crónica subclínica, favoreciendo la angiogénesis, y la apoptosis de las células endoteliales. Los niveles de PCR se encuentran elevados en adolescentes con SM, y son directamente proporcionales al número de alteraciones asociadas (10,11).

El plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis, por tanto, el aumento de la concentración de su principal inhibidor (PAI-1) aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen trombótico. En el SM, los niveles de PAI-1, producidos por la grasa visceral, se encuentran significativamente aumentados, y son proporcionales al grado de resistencia a la insulina (12,20).

3.5. Disfunción endotelial

La resistencia a la insulina puede asociarse a un aumento del grosor de la íntima carotídea incluso en niños prepuberales (21). Las alteraciones de citoquinas y de factores de la coagulación parecen jugar un papel importante en la patogénesis.

3.6. Hiperandrogenismo ovárico

Las adolescentes con hiperandrogenismo ovárico presentan una mayor prevalencia de SM que las adolescentes sin esta alteración y con similar IMC y grado de resistencia a la insulina. El número de componentes del SM aumenta con cada cuartil de aumento de la testosterona (17).

4-Individuos y situaciones de riesgo

Las condiciones que potencialmente determinan el desarrollo de SM son diversas, y pueden estar presentes desde el período prenatal hasta la edad adulta (*Tabla 3*).

La obesidad parental es un factor predisponente para la obesidad infantil, y por tanto, para la resistencia a la insulina, con un porcentaje de heredabilidad elevado. La diabetes gestacional materna y el peso elevado al nacer se consideran factores de riesgo para el desarrollo de SM (22). Asimismo, el riesgo de sobrepeso/obesidad durante la infancia, es mucho mayor en hijos de madres obesas o con sobrepeso que fueron alimentados con leche artificial (23).

El ritmo de crecimiento postnatal es también determinante: los individuos con mayor riesgo de SM y complicaciones cardiovasculares parecen ser aquellos que presentaron una ganancia rápida de peso en los primeros años de vida (24). Asimismo, las niñas que presentan un rebote adiposo precoz y excesivo (antes de los 4 años) tienen con mayor frecuencia un avance en la edad de la menarquia, y muestran el conjunto de alteraciones que componen el SM (25-27).

Los niños con antecedentes de *retraso del crecimiento intrauterino* (RCIU) que presentan una recuperación de talla, y fundamentalmente de peso, rápida y exagerada en el período postnatal, representan un grupo de riesgo para el desarrollo de SM (28). Así, al año de edad es ya detectable una resistencia a la insulina (29). Entre los 2 y los 4 años se observa un incremento de la adiposidad central, aún en ausencia de obesidad,

comparados con niños con peso al nacer adecuado para la edad gestacional y con el mismo IMC (30). Este desequilibrio se ve incrementado con el tiempo, y alrededor de los 8 años, el grado de insulino resistencia y la proporción de grasa abdominal en niños con sobrepeso y RCIU es significativamente superior que en niños con peso adecuado para la edad gestacional (AGA) con el mismo IMC (31,32). Lo mismo puede aplicarse a la adrenarquia fisiológica, que es mucho más marcada en pacientes con RCIU y recuperación postnatal exagerada (33).

En niñas, la adrenarquia exagerada puede acompañarse de pubarquia precoz, y de una pubertad adelantada rápidamente evolutiva con compromiso de talla final (34) (*Figura 1*). En estas pacientes, y en niñas RCIU que desarrollan pubertad adelantada sin antecedentes de pubarquia precoz, la administración de sensibilizantes de la insulina (metformina), es capaz de modular el inicio y grado de progresión de la pubertad, confirmando el papel fisiopatológico de la resistencia a la insulina en estas alteraciones (35,36). En adolescentes con hiperandrogenismo ovárico clínico o subclínico, acompañado de hiperinsulinismo, dislipemia, anovulación crónica, adiposidad central, y alteración de marcadores de inflamación, la metformina determina un aumento de la proporción de masa magra con disminución de la grasa abdominal, revierte el hiperandrogenismo, la dislipemia, y las alteraciones de las adipocitoquinas, y facilita la instauración de ciclos ovulatorios (37).

5-Tratamiento

Irà dirigido a las entidades específicas:

En individuos con *sobrepeso u obesidad*, los sensibilizantes de la insulina no ofrecen ventajas significativas sobre las estrategias que fomentan cambios en el estilo de vida y en la dieta (38). En adolescentes con hiperinsulinismo severo, puede estar indicada la administración de sensibilizantes de la insulina de manera concomitante (39).

En ausencia de obesidad, y en presencia de alteraciones específicas como el *hiperandrogenismo ovárico*, la administración de metformina ha demostrado ser eficaz.

6-Prevención

Las estrategias preventivas deben instaurarse en diferentes etapas, desde el período prenatal, y requieren un enfoque multidisciplinar:

- screening y tratamiento de la diabetes gestacional y de la hipertensión durante el embarazo, con especial énfasis en gestantes obesas.
- fomentar la lactancia materna y retrasar la alimentación complementaria por lo menos hasta los 6 meses de vida. En niños RCIU, intentar que la recuperación de peso sea lenta y progresiva, y hasta cierto punto “deficitaria”.
- en preescolares, evitar ganancia excesiva de peso, fomentando la actividad física.

Desde el punto de vista práctico, es importante **remidir al endocrinólogo pediatra:**

- niñas con bajo peso al nacer + recuperación postnatal con:
 1. pubarquia precoz (aparición de vello pubiano antes de los 8 años)
 2. pubertad adelantada (inicio del desarrollo mamario entre 8-9 años)

3. signos clínicos y/o biológicos de hiperandrogenismo ovárico (hirsutismo, trastornos menstruales, aumento de los andrógenos)

- adolescentes con hiperandrogenismo ovárico
- pacientes de ambos sexos con:
 1. resistencia a la insulina severa (en ausencia de obesidad no controlada)
 2. intolerancia a la glucosa

Bibliografía

1-Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome?. Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:283-303.

2-Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-827.

3-de Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494-2497.

4-López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:313-319.

5-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

6-Reaven GM. The metabolic syndrome: is the diagnosis necessary?. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1237-1247.

7-Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-2912.

8-Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopez M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-2374.

9-Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. *Diabetologia* 2005;48:547-552.

10-Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28:878-881.

11-de Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig DS, Newburger JW, Rifai N. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents. Findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Studies. *Clin Chem* 2006; 52:1325-1330.

12-De Taeye BM, Novitskaya T, Gleaves L, Covington JW, Vaughan DE. Bone marrow plasminogen activator inhibitor-1 influences the development of obesity. *J Biol Chem* 2006; Aug 23, [Epub ahead of print].

- 13-de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 86 (Suppl 1):S4-5.
- 14-Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2004; 27:314-319.
- 15-Arslanian SA. Clamp techniques in Pediatrics. What we have learned?. *Horm Res* 2005; 64(suppl 3):16-24.
- 16-Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; 61:381-388.
- 17-Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492-497.
- 18-Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, September 19, 2006; [e-pub ahead of print].
- 19-López-Bermejo A, Casano-Sancho P, Fernández-Real JM, Funahashi T, Kihara S, Rodríguez-Hierro F, Ricart W, Ibáñez L. Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. *Clin Endocrinol* 2004; 61:339-346.
- 20-Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2200-2207.
- 21-Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004; 27:2506-2508.
- 22-Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290-e296.
- 23-Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmariski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA* 2001; 285:2453-2460.
- 24-Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New Engl J Med* 2005; 353:1802-1809.

25-Taylor RW, Goulding A, Lewis-Barned NJ, Williams Sm. Rate of fat gain is faster in girls undergoing early adiposity rebound. *Obes Res* 2004; 12:1228-1230.

26-Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: The Bogalusa Heart study. *Int J Obes* 2003; 27:1398-1404.

27- Tam CS, de Zegher F, Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Aug 22; [Epub ahead of print]

28-Ong KK. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res* 2006; 65 (suppl, 3):65-69.

29-Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3645-3650.

30-Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in low birth weight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153-2158.

31-Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999; 48:2422-2429.

32-Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, Peat J K, Boulton TJ. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes Rel Metab Dis* 2001; 25:1667-1673.

33- Ong K, Potau N, Petry CJ, Ness AR, Jones R, the ALSPAC Study Team, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB. Adrenarche is paradoxically modulated by prenatal and postnatal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2647-2651.

34-Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006 117:117-121.

35-Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2888-2891.

36-Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birthweight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2068-2073.

37-Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-252.

38-Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006;117:e1111-e1118.

39-Webb E, Viner R. Should metformin be prescribed to overweight adolescents in whom dietary/behavioural modifications have not helped?. *Arch Dis Child* 2006;91:793-794.

Figura 1

Relación entre la edad de la menarquia y el peso al nacer en adolescentes con antecedentes de pubarquia precoz. Las pacientes con menarquia más temprana son las que tuvieron un peso más bajo al nacer (en rosa; el 75% tiene la menarquia antes de los 12 años); las adolescentes con peso más alto al nacer son las que presentan una menarquia más tardía (en negro; el 75% tiene la menarquia a los 12.9 años). La edad de la menarquia se sitúa entre las mencionadas en el grupo con un peso al nacer en valores intermedios (en azul).

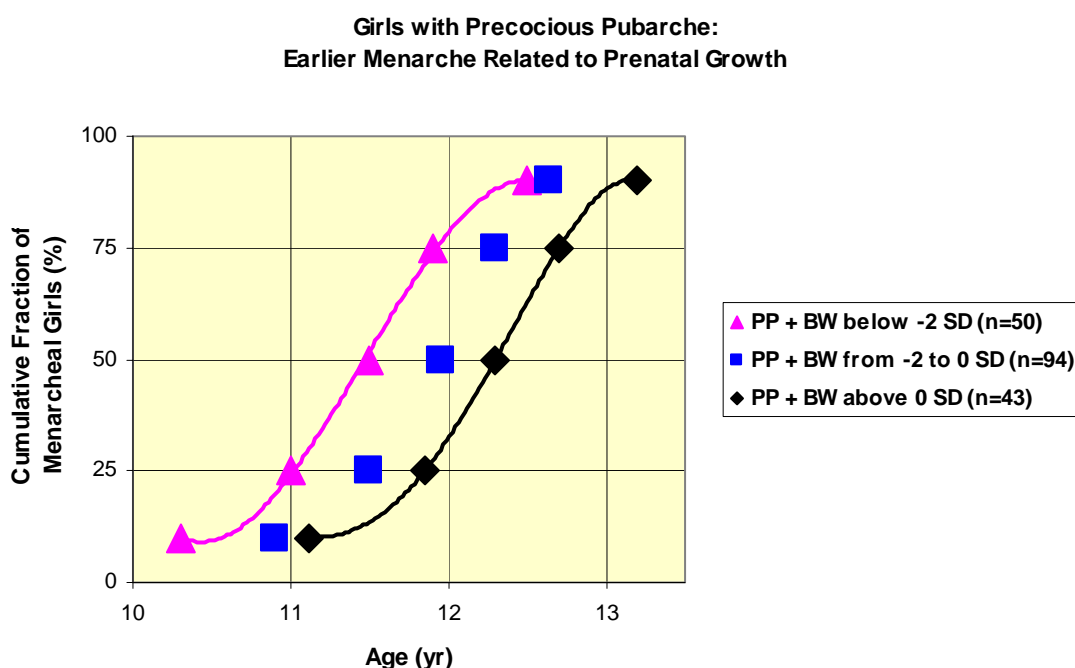


Tabla 1. Definición del Síndrome Metabólico

Criterios derivados del Adult Treatment Panel III

Adultos

Tres o más de los siguientes criterios:

- glucosa en ayunas ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)
 - Circunferencia de cintura:
 - hombres: > 102 cm
 - mujeres: > 88 cm
 - Triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
 - HDL colesterol:
 - hombres: < 1.036 mmol/L (40 mg/dL)
 - mujeres: < 1.295 mmol/L (50 mg/dL)
 - Tensión arterial $\geq 130/85$ mm Hg
-

Niños

Tres o más de los siguientes criterios:

	<u>Cook</u>	<u>de Ferranti</u>
• glucosa en ayunas	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL
• Circunferencia de cintura (cm):		
-hombres:	$> P90$	$> P75$
-mujeres:	(según edad y sexo)	
• Triglicéridos	< 110 mg/dL	> 100 mg/dL
• HDL colesterol:		
-hombres:	≤ 40 mg/dL	≤ 45 mg/dL
-mujeres:	≤ 40 mg/dL	≤ 50 mg/dL
• Tensión arterial (mm Hg):	$> P90$	$> P90$
	(según edad, sexo, y talla)	

Referencia (5)

Tabla 2

a) Métodos de estimación de la sensibilidad a la insulina a partir de los niveles basales de glucosa e insulina*

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Cociente glucosa/insulina	Glucosa (mg/dL) / insulina (μ U/mL)	<7
HOMA IS [†]	Insulina (μ U/mL) x glucosa (mg/dL) / 22.5	>3
QUICKI [#]	1 / [log insulina (μ U/mL) + log glucosa (nmol/L)]	>0.5

*en ayunas

[†] homeostasis model assessment, insulin sensitivity (referencias 14-16)

[#] quantitative insulin sensitivity check index (referencia 14)

b) Interpretación del test de sobrecarga oral de glucosa (glucosa anhidra, 1,75 gr/Kg, máximo 75 gr), con determinación de glucosa e insulina basal y a los 30, 60 y 120 minutos.

Parámetro	Valor	Interpretación
Glucemia basal (mg/dL)	>126	Diabetes tipo 2
Glucemia 120 min (mg/dL)	< 140	Normal
	140-199	Intolerancia a la glucosa
	\geq 200	Diabetes tipo 2

Tabla 3. Individuos de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico

- Historia parental de obesidad
- Recién nacidos de peso elevado para la edad gestacional
- Recién nacidos de bajo peso + “catch-up” exagerado (peso)
- Fórmula artificial + alimentación complementaria precoz
- Rebote adiposo precoz (<4 a.)
- Maduración sexual avanzada (niñas)
- Sedentarismo
- Dieta hipercalórica con escasez de nutrientes