

El síndrome metabólico: un concepto en evolución

Carlos A. Aguilar-Salinas,* Rosalba Rojas,** Francisco J. Gómez-Pérez,* Aurora Franco,** Gustavo Olaiz,** Juan A. Rull,* Jaime Sepúlveda**

Resumen

El concepto "síndrome metabólico" pretende integrar en una enfermedad a las consecuencias biológicas de la resistencia a la insulina y de sus patologías asociadas. El objetivo de esta revisión es discutir las fortalezas y debilidades de las definiciones actuales de la enfermedad, su epidemiología y su relación con la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Las definiciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) son específicas pero poco sensibles. Además, los puntos de corte empleados debieran variar dependiendo del grupo étnico; en poblaciones no caucásicas, no existe concordancia entre las definiciones. Por ejemplo, en un estudio con muestreo poblacional Mexicano, la prevalencia fue de 13.61% para el criterio de la OMS y de 26.6% para el criterio del NCEP-III. Los sujetos diagnosticados con el criterio de la OMS tenían una forma más severa de síndrome metabólico. La EHNA es la causa más frecuente por la que se encuentran concentraciones altas de transaminasas. Comparte elementos de su fisiopatología con el síndrome metabólico; su prevalencia es significativamente mayor en el síndrome metabólico que en el resto de la población general. La EHNA parece ser la manifestación hepática del síndrome.

Palabras clave: síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, inflamación, resistencia a la insulina.

Introducción

El síndrome metabólico es el principal problema de salud en México. Sus dos complicaciones principales (la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus tipo 2) son las dos causas de muerte más frecuentes en México desde el año 2000. Además participa en la fisiopatología de otros procesos degenerativos.¹⁻³ En el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome (Figura 1). Sin embargo, varias de las características del síndrome

Summary

The concept metabolic syndrome intends to incorporate in a single disorder all biologic consequences of insulin resistance and associated conditions. The objective of this paper was to discuss strengths and limitations of current definitions of the metabolic syndrome, its epidemiology, and its association with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Definitions proposed by the World Health Organization (WHO) and the National Cholesterol Education Program (NCEP) are specific but possess low sensitivity for detecting insulin resistance. Cut-off points used in these definitions should be "but are not" adjusted for ethnicity; as a result, in non-Caucasian subjects there is lack of agreement among these. For example, in a Mexican population-based survey prevalence was 13.61% using the WHO definition and 26.6% employing NCEP-III criteria. Cases identified with WHO criteria have a more severe form of the disease. NASH is the most common cause of abnormal levels of serum aminotransferases. It shares some aspects of its pathophysiology with the metabolic syndrome and its prevalence is higher among cases with metabolic syndrome compared to with general population. NASH appears to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, Non-alcoholic steatohepatitis, Obesity, Inflammation, Insulin resistance.

no pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomendó identificar a la enfermedad como "el síndrome metabólico", en vez de síndrome de resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se define como una menor respuesta hipoglucemiantre en respuesta a la hormona. Como mecanismo de compensación, la concentración de insulina aumenta y modifica el patrón de secreción de la hormona.⁴ Estas definiciones tradicionales son insuficientes para describir la complejidad de la fisiopatología del síndrome metabólico. La insulina tiene

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Mexico D.F.

** Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Alberto Aguilar-Salinas, MD, Vasco de Quiroga 15, Mexico City 14000, Mexico, Teléfono: 52-5-5133891, FAX: 52-5-5130002, Correo electrónico:caguilarsalinas@yahoo.com

múltiples efectos que varían dependiendo el órgano en estudio. Estimula la síntesis de lípidos y proteínas en el músculo y en el hígado; a su vez reprime la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo. Además, participa en la regulación de diversos factores de coagulación, de la función del endotelio, del metabolismo de diversas lipoproteínas, de la síntesis de las hormonas sexuales y del crecimiento. En el síndrome metabólico, la gravedad de la resistencia a la insulina varía entre los tejidos. El defecto es mayor en el músculo estriado, en la grasa y en el hígado; en contraste, el ovario y la piel son sensibles a su acción. Por lo tanto, la resistencia a la insulina selectiva del síndrome metabólico causa múltiples alteraciones metabólicas además de anomalías en el metabolismo de carbohidratos.⁵ Algunas de las alteraciones son causadas por la acción insuficiente de insulina (ej. concentración elevada de glucosa o ácidos grasos libres) o por un efecto excesivo de la hormona (ej. acantosis nigricans, aumento en la síntesis de testosterona en el ovario).

La complejidad de la fisiopatología resulta en un cuadro clínico diverso y variable (Figura 1). Los componentes mayores son las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad abdominal. Otras

manifestaciones clínicas son consideradas como componentes menores por ser menos frecuentes o por existir menor evidencia de su relación con el síndrome. Estas incluyen, entre otras, a diversos cambios protrombóticos o que inhiben la fibrinolisis, inflamación crónica de bajo grado, esteatosis hepática, la hiperuricemia y al hiperandrogenismo (en las mujeres). Algunos de estos componentes pueden interrelacionarse entre sí, sin la participación de la resistencia a la insulina. Por ejemplo, la dislipidemia del síndrome metabólico puede inducir una reacción inflamatoria de bajo grado. Aún más, cualquiera de los componentes puede ser causado por mecanismos distintos de la resistencia a la insulina. Pese a su complejidad, el concepto "síndrome metabólico" es valioso porque integra los mecanismos por los que la resistencia a la insulina favorece la progresión de la ateroesclerosis y otorga al clínico una visión integral del problema.

Definición del síndrome metabólico

Resultados controversiales y contradictorios son un hallazgo común en este campo.⁶ Una posible explicación para ello son los criterios utilizados para realizar el diagnóstico. La ausencia de un marcador genético ha sido

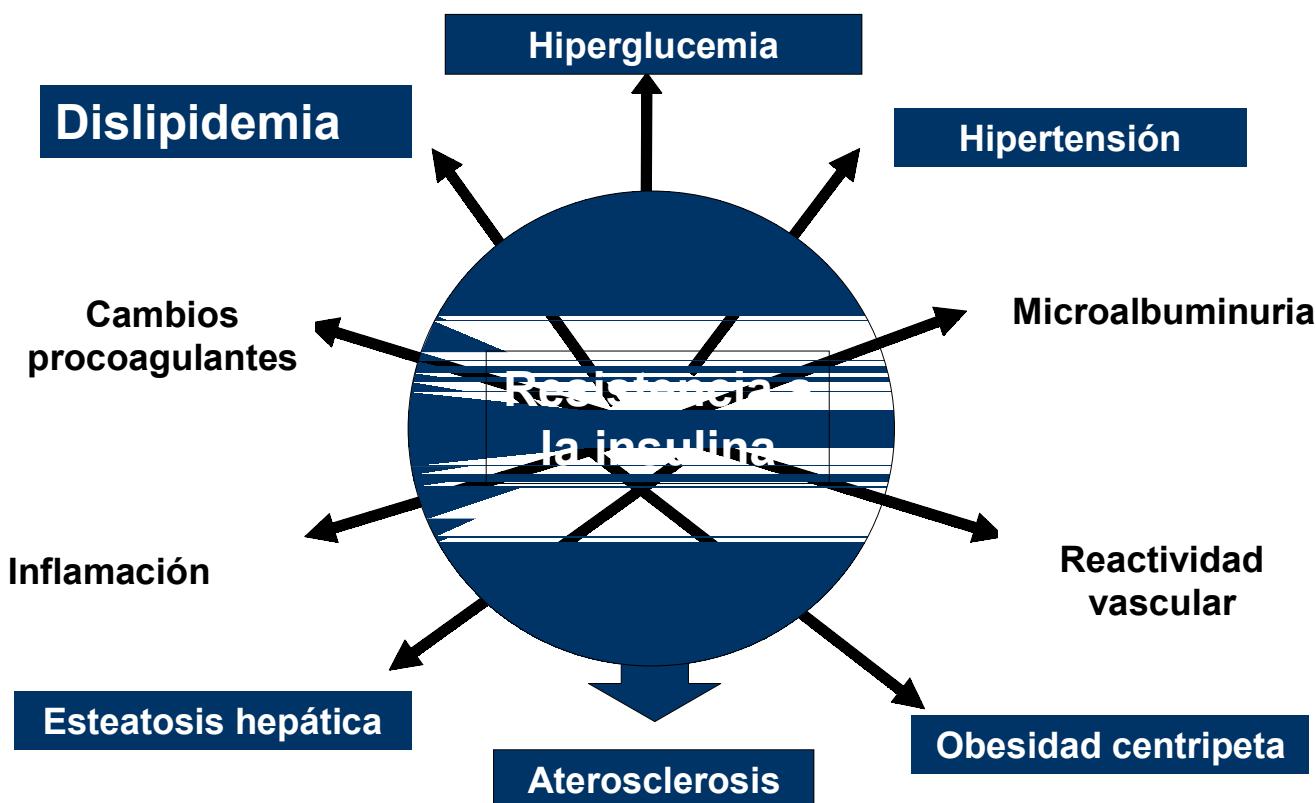


Figura 1. Relación entre la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico.

Cuadro I. Definición de la Organización Mundial de la Salud del Síndrome Metabólico.

Dos o más de los siguientes criterios:

1. Hipertensión arterial (140/90)
2. Hipertrigliceridemia ($>150 \text{ mg/dl}$) y/o colesterol HDL $<35 \text{ mg/dl}$ en hombres o $<40 \text{ mg/dl}$ en mujeres
3. Microalbuminuria $>20 \text{ microgramos/min}$
4. Obesidad: IMC $>29.9 \text{ kg/m}^2$ y/o relación cintura/cadera elevada (hombres >0.9 , mujeres >0.85)

Más la presencia de una de las siguientes condiciones:

Diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (insulina de ayuno $>$ percentila 75 de la población en estudio)

Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: 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;15:539-553.

Cuadro II. Definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol del Síndrome Metabólico.

Tres o más de las siguientes condiciones:

Obesidad	(Perímetro de cintura $>88 \text{ cm}$ en mujeres y $>102 \text{ cm}$ en hombres)
Hipertrigliceridemia	($>150 \text{ mg/dl}$)
Colesterol HDL bajo	($<40 \text{ mg/dl}$ en hombres y $<50 \text{ mg/dl}$ en mujeres)
Hipertensión arterial	($>130/85 \text{ mmHg}$ o diagnóstico previo)
Diabetes o glucosa anormal de ayuno	($>110 \text{ mg/dl}$).

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 cholesterol. JAMA 2001;285:2486-97.

sustituida por varias definiciones. Su diversidad depende de los componentes del síndrome que se incluyan, del método para evaluar cada componente y del punto de corte seleccionado para identificar los casos anormales. Dos definiciones son las más frecuentemente usados. En 1998, Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición que incluyó cuatro criterios clínicos (Cuadro I) y la demostración de intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina.⁷ La segunda fue propuesta por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-III),⁸ misma que usa criterios al alcance de cualquier médico de primer contacto (Cuadro II).

Una y otra definiciones tienen fortalezas y debilidades. La definición de la OMS incluye la demostración de la existencia de resistencia a la insulina en casos con tolerancia normal a la glucosa. Como patrón de oro tiene al clamp euglucémico, método que se encuentra lejos de poder ser aplicado a la práctica clínica. Incluye como alternativas a un valor de la insulina o de HOMA⁸ por arriba de la percentila 75 de la población en estudio. Para establecer un límite de normalidad de cualquiera de estos parámetros se requieren estudios de muestreo poblacional, los cuales existen en pocos países. En México, la

Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas demostró que la percentila 75 de la concentración de insulina en la población general corresponde a un valor mayor de 22.5 mU/ml. Sin embargo, este valor carece de aplicabilidad clínica debido a que existe una gran variabilidad en los resultados al medir la insulina en sangre, debido a problemas con los métodos de laboratorio. Para que este punto de corte sea útil, todos los laboratorios en nuestro país debieran emplear el mismo método de laboratorio que se empleo en la Encuesta, lo cual no sucede en la práctica. Por ello, la demostración de la resistencia a la insulina limita la aplicabilidad clínica de los criterios de la OMS; sin embargo, como se discutirá más adelante, la inclusión de este criterio aporta un valor predictivo mayor a la definición de la OMS para estimar el riesgo ulterior de tener diabetes y cardiopatía isquémica. Finalmente, el criterio de la OMS utiliza puntos de corte más estrictos para definir la hipertensión arterial y la dislipidemia comparado con los usados por el NCEP.

La definición del NCEP tiene limitaciones también. Estas incluyen la definición de la obesidad abdominal, el método para detectar la intolerancia a la glucosa y los puntos de corte usados para definir el colesterol HDL

bajo. El NCEP escogió los puntos de corte del perímetro de cintura descritos en sujetos caucásicos que se asocian a la existencia de comorbilidades relacionadas con la obesidad (>102 cm en el hombre y >88 cm en la mujer). Diversos estudios demostraron que estos puntos de corte son demasiado altos en poblaciones no caucásicas. De aplicarse esta definición, un alto porcentaje de los mexicanos afectados no serían considerados como anormales. Datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud⁹ demuestran que los valores correspondientes son 90 cm en el hombre y 84 cm en la mujer. El impacto en la prevalencia del síndrome causado por cambiar el umbral del perímetro de cintura en la definición del NCEP se evaluó en diversas poblaciones asiáticas; el cambio resultó en un incremento en la prevalencia de casi 50%.¹⁰ Por lo tanto, el uso de la definición del NCEP basada en datos obtenidos en caucásicos infraestima la prevalencia del síndrome en nuestra población. Un segundo problema es la inclusión del término "glucosa anormal de ayuno" para detectar los individuos con intolerancia a la glucosa. La "glucosa anormal de ayuno" es una entidad creada por la Asociación Americana de Diabetes basada en la glucemia de ayuno (110-126 mg/dl) que pretende diagnosticar la intolerancia a la glucosa sin el empleo de la curva de tolerancia oral a la glucosa. Diversos autores demostraron que estas entidades no son equivalentes.¹¹ La mayoría de los casos con intolerancia a la glucosa tiene glucemia de ayuno normal y pocos casos con glucosa anormal de ayuno tienen además intolerancia a la glucosa. Por estos datos, la Asociación Americana de Diabetes modificó a finales del 2003 su definición; disminuyó el límite inferior a 100 mg/dl.¹² Con este cambio, las prevalencias de dichas condiciones son similares, sin embargo siguen discordantes. La modificación no ha sido incorporada a la definición del NCEP. En resumen, el uso de la glucosa anormal de ayuno infraestima la contribución de la intolerancia a la glucosa a la integración del síndrome. Finalmente, el punto de corte del colesterol HDL detecta como anormales a cerca de 60% de los mexicanos que viven en zonas urbanas.¹³ Es difícil aceptar como un factor de riesgo a una condición tan prevalente. Las evidencias del NCEP para seleccionar el umbral de normalidad fueron arbitrarias porque la relación entre la concentración del colesterol HDL y la incidencia de eventos vasculares es lineal. Por lo anterior, se requieren estudios prospectivos en nuestra población que permitan identificar la concentración de colesterol HDL asociada a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Por último, la limitación mayor de la definición del NCEP es su pobre sensibilidad para detectar casos con resistencia a la insulina, defecto que se considera como base del síndrome. Los criterios del NCEP tienen sensibilidad de 20%, sin embargo son muy específicos (92%).¹⁴

Pese a los problemas antes descritos, las definiciones identifican sujetos con mayor riesgo de sufrir diabetes y complicaciones cardiovasculares.^{15,16} El riesgo relativo de tener un evento cardiovascular es de 3.4 (IC 95% 1.3-8.4) para la definición de la OMS y de 2.7 (IC 95% 1.2-6.2) para el criterio del NCEP. El riesgo relativo de tener diabetes tipo 2 es de 7.1 (IC 95% 4-12) para la definición de la OMS y de 5.9 (IC 95% 3.5-11) para el criterio del NCEP. En uno y otro casos, la definición de la OMS tiene una valor predictivo mayor. Esta característica se debe a la inclusión del requisito de demostrar la presencia de resistencia a la insulina en personas sin diabetes. Al agregar este componente a la definición del NCEP, el poder predictivo se iguala.¹⁷

Las evidencias descritas demuestran que aún hay mucho por hacer para tener una definición adecuada del síndrome metabólico. Las versiones actuales son poco sensibles y arbitrarias. El síndrome metabólico es un espectro clínico; no es una variable categórica que aparece de un día a otro. El siguiente ejemplo demuestra los problemas que resultan de su uso. Un hombre de 55 años con índice de masa corporal de 27 kg/m², con una cintura de 98 cm, es considerado como no afectado por ambas definiciones aun si tiene colesterol HDL 36 mg/dl, triglicéridos 180 mg/dl, glucemia de ayuno de 90 mg/dl, glucosa de 2h durante la curva de tolerancia a la glucosa de 180 mg/dl, una insulina de ayuno de 32 mU/ml y una presión arterial de 120/80 mmHg. El sujeto tiene resistencia a la insulina y al menos tres componentes del síndrome, sin embargo no puede ser considerado como anormal por diferencias de unos cuantos miligramos. El uso estricto de las definiciones retrasa el inicio del tratamiento. El juicio clínico debe ser aplicado en todo sujeto que tenga al menos uno de los componentes del síndrome metabólico.

Epidemiología del síndrome metabólico en México y otras poblaciones

La prevalencia de la enfermedad, con el criterio del NCEP, fue estimada en la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos. La prevalencia ajustada por edad fue de 24%.¹⁸ La alteración es más frecuente en los hombres (24.2 vs 23.5%) y en los mexicano-americanos (31.9 vs 23.8% en los caucásicos). La prevalencia aumenta con la edad variando desde 5 a 50% entre los 20 y 70 años.

Nuestro grupo informó la prevalencia del síndrome metabólico, de acuerdo a las definiciones de la OMS y del NCEP, en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas.^{19,20} Éste es un estudio comparativo, transversal que incluye individuos que vivían en 1993 en ciudades con más de 2500 habitantes. Se usó un diseño probabilístico para el muestreo. Se incluyeron adultos

entre 20 y 69 años. Se obtuvo información de 15,607 sujetos; la tasa de respuesta fue mayor a la esperada (82.5%). Sólo se incluyeron los resultados de 2 158 casos en quienes se tomó la muestra después de 9 a 12 horas de ayuno, lo que se requiere para evaluar con certeza el perfil de lípidos (14.7% de la población total). Estos casos se distribuyeron al azar entre la población sin sesgos por región o estado socioeconómico.

La población estuvo compuesta principalmente por adultos menores de 40 años; la edad y distribución de géneros son representativos de los adultos mexicanos ($n=2\,158$). Diversos factores de riesgo cardiovascular eran frecuentes en esta población. Diabetes tipo 2 fue diagnosticada en 152 casos. La prevalencia de hipertensión arterial fue 21.8%; la de obesidad de 20%, respectivamente. Tabaquismo fue reportado en 28% de la población. Casi la mitad de los casos (46%) tenían una educación máxima equivalente a la primaria. La dislipidemia más frecuente fue niveles de colesterol HDL < 35 mg/dl (46.2 % en los hombres, 28.7 % de las mujeres y 36 % en uno y otro géneros). La segunda dislipidemia en frecuencia fue la hipertrigliceridemia (31.9 % en los hombres, 18.8 % de las mujeres y 24.3 % en ambos géneros).

La prevalencia ajustada por edad fue de 13.61% con la definición de la OMS y de 26.6% con los criterios del NCEP. Al aplicar estos datos en la distribución de la población encontrada del censo del año 2000, más de 6.7 y 14.3 millones de adultos en México podrían estar afectados, respectivamente. La prevalencia aumenta con la edad; varía de 5 a 30% entre los 20 y 69 años con el criterio de la OMS y entre 10 y 50% con la definición del NCEP en el mismo rango de edades. Sin importar la definición empleada, casi el 40% de los casos afectados eran menores de 40 años. Pese al diseño transversal del estudio, se observó una mayor prevalencia de supervivientes de un evento coronario en los casos con síndrome metabólico.

No existe concordancia entre las definiciones del síndrome metabólico en nuestra población. Casi la mitad de los casos considerados como anormales con la definición del NCEP no llenan los criterios de la OMS. La causa más frecuente de la discrepancia (78.5%) fue el no llenar el requisito para ser considerado como resistente a la insulina (insulina de ayuno mayor de 22.5 μ U/ml); el umbral más estricto para definir la hipertensión arterial y la dislipidemia empleado por la OMS fue la causa de la discrepancia en el 21%. Por el contrario, la mayoría de los casos diagnosticados con el criterio de la OMS cumplen con los criterios del NCEP. La concordancia de los criterios, evaluado por el valor de kappa, fue límitrofe ($\kappa=0.507$). El mismo fenómeno ha sido descrito en mexicano-americanos en quienes el valor de kappa es aún menor ($\kappa=0.45$).²¹

El síndrome metabólico de acuerdo al NCEP está presente en 82% de los casos con diabetes tipo 2, en 64.7% de los hipertensos, en 54.5% de los hipertrigliceridémicos y en 61.5% de los individuos con microalbuminuria tienen el síndrome metabólico.

Estos datos demuestran que sin importar la definición de síndrome metabólico que se utilice, la prevalencia de este padecimiento es muy alta en población mexicana. Aun si se aceptan como válidas las estimaciones más conservadoras, no existe otra enfermedad crónica (sin tomar en cuenta los componentes del síndrome) que afecte un mayor número de adultos mexicanos. La prevalencia en nuestra población es intermedia entre la encontrada en los mexicanoamericanos (31.9%) y los sujetos caucásicos. Los mexicanoamericanos es el grupo étnico con la prevalencia más alta en Estados Unidos, lo que sugiere susceptibilidad genética para tener el padecimiento. Por ello, es esperable que el número de casos aumente en México en los años por venir. En consecuencia, el número de complicaciones del síndrome (es decir diabetes tipo 2 y eventos coronarios) seguirán la misma tendencia.

La contribución del síndrome metabólico a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

La EHNA (o NASH por sus siglas en inglés) es la causa más frecuente de concentraciones altas de las transaminasas en la población general.²² Forma parte del espectro clínico de la enfermedad hepática por acúmulo de grasa (NAFLD por sus siglas en inglés). Se caracteriza por la presencia de grados variables de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis que puede evolucionar hasta cirrosis. Su prevalencia en la población general es de 2.1-6.3%; sin embargo, es mucho mayor en individuos obesos (40%).²³ Se puede presentar en cualquier momento de la vida; un ejemplo de ello son los niños obesos (2.6% en población general en edades pediátricas, 58% en niños obesos). Su diagnóstico debe ser sospechado cuando se encuentren concentraciones altas de AST y ALT con una relación AST/ALT menor de 1 y no exista un consumo regular de alcohol mayor de 20 g/día que equivale a una cerveza de 350 ml, 120 ml de vino y 45 ml de una bebida destilada. El patrón de oro para su diagnóstico es la biopsia hepática. Los detalles del diagnóstico y tratamiento de la EHNA se discuten en detalle en otros artículos de este número.

El síndrome metabólico está presente en un alto porcentaje de los casos con EHNA. Con base en los criterios del NCEP, el síndrome coexiste en 60% de las mujeres y en 30% de los hombres con EHNA.²⁴ Algunos componentes del síndrome como la obesidad abdominal y la diabetes tipo 2 también se presentan en un alto porcentaje de los casos.

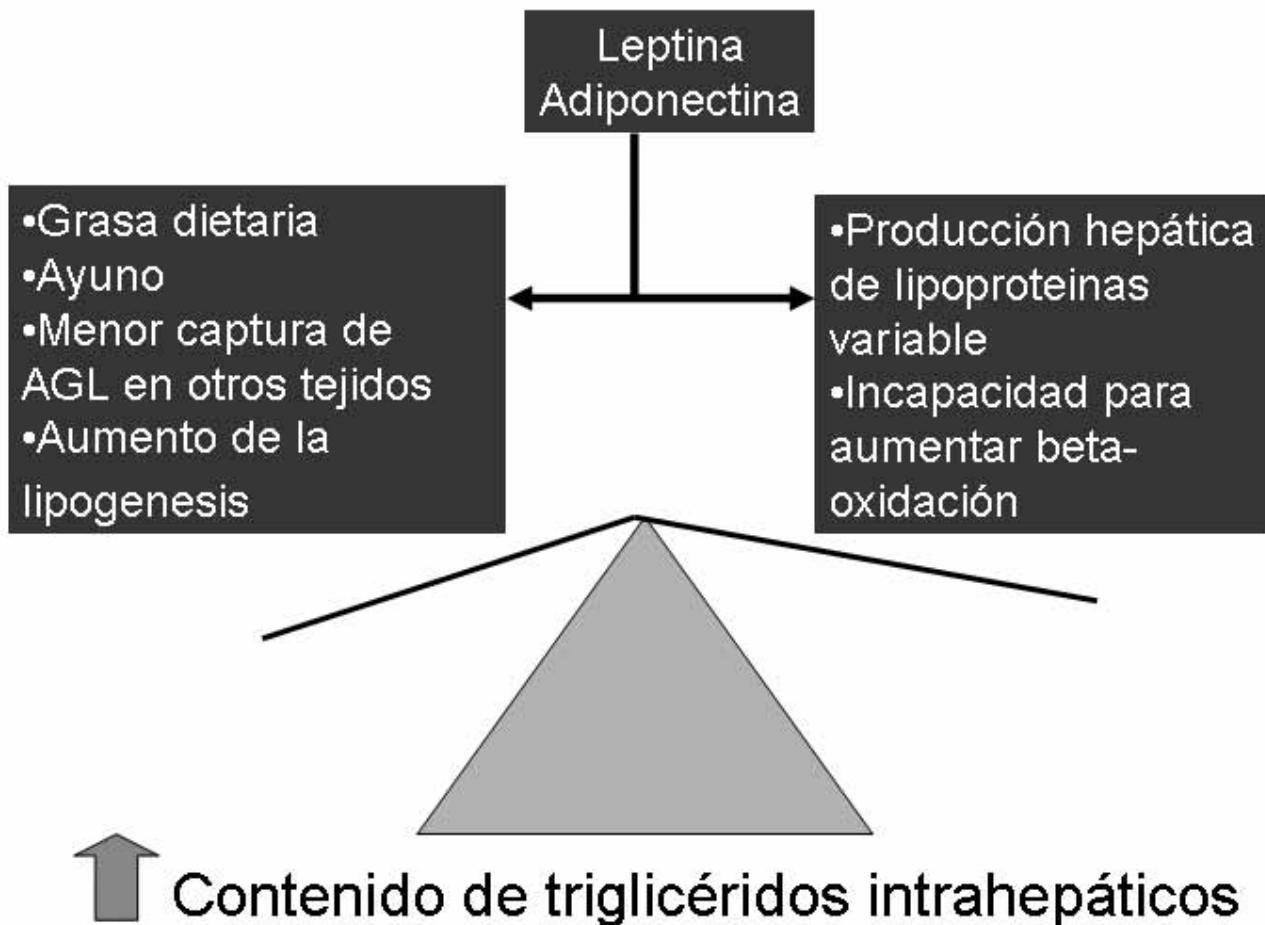


Figura 2. Determinantes de la aparición de la esteatosis hepática en el síndrome metabólico.

La esteatosis hepática puede ser un componente del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina favorece al acúmulo de triglicéridos en el interior del hepatocito.²⁵ La concentración de triglicéridos en el hígado depende de la cantidad de ácidos grasos que son captados por el hepatocito y su consumo (Figura 2). Ambas vías son anormales en el síndrome metabólico. Por ejemplo, el aporte de ácidos grasos ésta aumentado por la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo, por el consumo excesivo de grasa y por el aumento de la concentración de compuestos que incrementan. Además, la resistencia a la acción de la leptina y menor concentración de adiponectina favorecen el acumulo de triglicéridos en el hepatocito (por menor activación de los receptores PPAR alfa y la consecuente reducción en la oxidación de los ácidos grasos) y estimulan la lipogénesis (por activación de los receptores PPAR-gama).²⁶ Finalmente, el exceso de triglicéridos en el hepatocito no se acompaña de un aumento proporcional en la secreción de las lipoproteínas

de muy baja densidad. El círculo vicioso se completa al agravarse la resistencia a la insulina por la existencia de la esteatosis. Por lo tanto, son más de uno los mecanismos por los que la resistencia a la insulina favorece el exceso de triglicéridos en el hepatocito.

Los determinantes de la aparición del proceso inflamatorio y la aparición de la fibrosis se desconocen. La inflamación crónica de bajo grado, característica del síndrome metabólico es uno de los posibles mecanismos de la progresión de la enfermedad. La grasa visceral produce diversos compuestos que modulan la expresión del proceso inflamatorio. Por ejemplo, es el sitio donde se produce 30% de la interleucina 6 (IL-6), citocina que juega un papel central en la inflamación. En la grasa abdominal se producen cantidades significativas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor que regula la producción de la IL-6 en forma paracrína. Las citocinas inflamatorias, en especial el TNF-alfa, favorecen la esteatosis, favorecen la síntesis de pro-oxidantes, inducen

apoptosis de los hepatocitos y activan las células estelares hepáticas favoreciendo la aparición de fibrosis. Pese a que la información antes descrita se limita a modelos experimentales, uno o más de los componentes del síndrome deben favorecer la progresión de la enfermedad hepática porque la fibrosis es más común en sujetos con EHNA con síndrome metabólico.

Finalmente, el tratamiento del síndrome metabólico comparte efectos benéficos con la EHNA. Varias de las acciones del abordaje terapéutico del síndrome metabólico tienen efectos benéficos en la concentración de las transaminasas y en los cambios histológicos en casos con EHNA. Esto ha sido observado con la modificación de la alimentación (con o sin ejercicio), metformin, tiazolidinedionas, orlistat y algunos hipolipemiantes. Sin embargo, muchos de los estudios tienen seguimiento a corto plazo o incluyen un número pequeño de casos.²⁷ Pese a estas limitaciones, varias de estas acciones son reconocidas como parte central del tratamiento de la EHNA.

En resumen existe evidencia suficiente para relacionar al síndrome metabólico con la EHNA. La esteatosis parece ser la manifestación hepática del síndrome, el cual además favorece la progresión del daño hepatocelular.

Conclusiones

La prevalencia elevada del síndrome metabólico de nuestra población lo convierte uno de los principales problemas de salud de México. La detección correcta de los casos y su tratamiento requerirá de un gran esfuerzo del sistema de salud. Los datos presentados demuestran que las definiciones vigentes de este padecimiento tienen una concordancia poco satisfactoria en la identificación de los casos. Es mucho el trabajo por realizar en la búsqueda de una definición adecuada del síndrome metabólico. Se requieren de estudios adicionales para identificar los predictores de las complicaciones de la enfermedad. La evidencia presentada es prueba de que la esteatohepatitis no alcohólica debe ser vista como una complicación más del síndrome. Por ello, la esteatohepatitis no alcohólica debe ser tomada en cuenta al estimar las consecuencias biológicas del síndrome metabólico.

Es urgente la implementación de programas preventivos eficaces para reducir la incidencia del síndrome metabólico. Con esta estrategia no sólo disminuirá el número de casos nuevos de diabetes tipo 2. Se tendrán beneficios adicionales sobre la incidencia de la esteatohepatitis no alcohólica y de otras enfermedades crónicodegenerativas. La unión de múltiples voces en las sociedades médicas y en la comunidad será un determinante para terminar con la inercia. El número de casos continuará creciendo mientras no se afronte el problema con seriedad.

Referencias

1. **Facchini F, Hua N, Abbasi F, Reaven G.** Insulin resistance as a predictor of age related disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
2. **Sakkinen P, Wahl P, Cushman M, Lewis M, Tracy R.** Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
3. **Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP.** Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
4. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
5. **Legro R, Castracane D, Kauffman R.** Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purpose and pitfalls. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59:141-54.
6. **Groop L, Orho-Melander M.** The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-20.
7. **Alberti FGMM, Zimmet PZ**, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
8. 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 Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-97.
9. **Sánchez-Castillo C, Velázquez-Monroy O, Berber A, et al.** Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442-51.
10. **Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai E.** Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;27:1182-6.
11. **Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, López-Alvarenga JC, Guillén LE, Wong B, Rull JA.** Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-8.
12. The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-Up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
13. **Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J.** High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
14. **Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RI, Garvey WT.** Critical evaluation of the Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004;27:978-83.
15. **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;24:683-9.
16. **Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA.** Metabolic syndrome and development

- of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
- 17. **Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES.** Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
 - 18. **Ford E, Giles W, Dietz W.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
 - 19. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R , Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J.** High prevalence of the metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
 - 20. **Aguilar Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J.** Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care* 2003;26:1635.
 - 21. **Meigs J, Wilson P, Nathan D, D'Agostino R, Williams K,** Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-7.
 - 22. **Angulo P.** Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-30.
 - 23. **Neuschwander-Tetri B, Caldwell S.** Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
 - 24. **Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G.** Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004;5:27-42.
 - 25. **den Boer M, Voshol PJ, Kuipers F, Havekes LM, Romijn JA.** Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2004;24:644-9.
 - 26. **Unger R, Orci L.** Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001;15:312-21.
 - 27. **Harrison S, Di Bisceglie A.** Advances in the understanding and treatment of Non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003;63:2379-94.