UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

# Prevalencia del Síndrome Metabólico y su relación con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en el municipio de Telde, Gran Canaria

Mauro Boronat Cortés

Directores

Pr. Francisco Javier Nóvoa Mogollón
Pr. Pedro Saavedra Santana

*A Sonia, por su paciencia y comprensión*

# Agradecimientos

Mi primer y principal agradecimiento debe ir dirigido por igual a los dos directores de esta tesis:

Al Profesor Francisco Javier Nóvoa, compañero y amigo, a quien sin duda debo el ánimo y el apoyo que necesitaba para embarcarme en este trabajo. Ha sido el promotor fundamental del Estudio Telde, un gran proyecto de investigación en el que me brindó la oportunidad de participar, y gracias al cual hoy puedo escribir estas páginas.

Al Profesor Pedro Saavedra, porque sólo con sus conocimientos ha sido posible dotar a este trabajo de un soporte estadístico de la complejidad y rigor metodológico como el que finalmente creo, con sinceridad, hemos conseguido. Me consta que este logro es fruto de la gran cantidad de tiempo que él dedicó a la planificación, la ejecución y la interpretación de este estudio.

Así mismo, deseo reconocer también la inestimable ayuda de otras personas:

Al Dr. Valois Francisco Varillas, que realizó la investigación de campo, a la enfermera Angelines Jiménez, que se encargó de las extracciones sanguíneas, y a los profesionales de los servicios de Bioquímica y Hematología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, que procesaron los análisis de laboratorio. Todos ellos contribuyeron de manera decisiva en el Estudio Telde.

Al Profesor Ricardo Chirino, por sus aportaciones intelectuales al diseño del estudio, y porque su estímulo y optimismo fueron claves en mi decisión de iniciar este proyecto.

# Prevalencia del síndrome metabólico y su relación con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en el municipio de Telde, Gran Canaria

# Índice de contenidos

**Introducción** .....17
1. El concepto del Síndrome Metabólico y su evolución a través de la historia .....19
2. Definición del Síndrome Metabólico .....26
3. Etiopatogenia .....37
4. Consecuencias clínicas .....66
5. La relación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular .....79

**Objetivos** .....95
1. Objetivos principales .....97
2. Objetivos secundarios .....98

**Material y métodos** .....99
1. Diseño y procedimientos del estudio .....101
2. Estudios de laboratorio .....108
3. Análisis estadístico .....110

**Resultados** .....119
1. Prevalencia del Síndrome Metabólico .....121
2. Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular .....134

**Discusión** .....147
1. Prevalencia del Síndrome Metabólico .....149
2. Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular .....175

**Conclusiones** .....197
1. Prevalencia del Síndrome Metabólico .....199
2. Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular .....200

**Bibliografía** .....203

# Índice de tablas

1. Términos utilizados para designar el Síndrome Metabólico .....25
2. Definición del Síndrome Metabólico según la OMS .....27
3. Definición del Síndrome Metabólico según el EGIR.....29
4. Definición del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III .....30
5. Definición del Síndrome Metabólico según la AACEE.....31
6. Definición del Síndrome Metabólico según la IDF .....33
7. Criterios diagnósticos de obesidad abdominal, según origen étnico, de acuerdo con la definición de Síndrome Metabólico de la IDF.....33
8. Definición del Síndrome Metabólico según el NCEP-ATP III, actualizada según el NHLBI y la AHA .....36
9. Estudios prospectivos de mortalidad y morbilidad cardiovascular en sujetos con el Síndrome Metabólico publicados hasta diciembre de 2006 .....68
10. Estudios prospectivos de incidencia de diabetes en individuos con Síndrome Metabólico.....73
11. Características demográficas de la muestra, por sexo .....122
12. Factores de riesgo cardiovascular en el conjunto de la muestra, por sexo.....123
13. Medidas de examen físico en el conjunto de la muestra, por sexo .....123
14. Determinaciones de laboratorio en el conjunto de la muestra, por sexo .....124

15. Prevalencia del Síndrome Metabólico, según la definición de la IDF, por sexo y grupos de edad.....125
16. Prevalencia del Síndrome Metabólico, según la definición de la IDF, por sexo y grupos de edad, considerando los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa .....126
17. Prevalencia del Síndrome Metabólico según el estado del metabolismo de la glucosa, por sexo .....128
18. Prevalencia de los componentes individuales del síndrome metabólico, por sexo .....128
19. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición de la OMS .....130
20. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición del EGIR .....130
21. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición original del NCEP-ATP III .....131
22. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición revisada del NCEP-ATP III.....131
23. Concordancia entre la definición de Síndrome Metabólico según la IDF y el resto de criterios diagnósticos establecidos .....133
24. Factores tradicionales de riesgo cardiovascular en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico .....135
25. Factores tradicionales de riesgo cardiovascular ajustados por edad, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico.....136
26. Nuevos factores de riesgo cardiovascular, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico .....137
27. Nuevos factores de riesgo cardiovascular ajustados por edad, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico .....138

28. Variables independientemente asociadas con el Síndrome Metabólico en el estudio de regresión multivariante .....139
29. Matriz de correlaciones de las variables incluidas en el análisis factorial .....141
30. Análisis de componentes principales con los rasgos esenciales del Síndrome Metabólico .....142
31. Análisis factorial confirmatorio sobre modelo de un factor.....143
32. Análisis de componentes principales incluyendo PAI-1 y $HbA_{1c}$ ..144
33. Prevalencia mundial del Síndrome Metabólico en estudios, basados en población general, que han utilizado la definición de la IDF.....152
34. Prevalencia del Síndrome Metabólico en estudios españoles, basados en población general, que han utilizado la definición de la IDF.....154

# Introducción

Prevalencia del Síndrome Metabólico y su relación
con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular
en el municipio de Telde, Gran Canaria

# 1 El concepto del Síndrome Metabólico y su evolución a través de la historia

El síndrome metabólico es quizás la entidad clínica cuyo estudio ha experimentado un mayor auge en el seno de la comunidad médica durante el transcurso de los últimos años. Una sencilla búsqueda en *PubMed* permite apreciar que la investigación en torno a este campo se ha incrementado de manera exponencial: la introducción de los términos del *Medical Subjects Headings* "*metabolic syndrome*", "*syndrome X*" o "*insulin resistance syndrome*" ofrece tan sólo 1420 artículos con fecha de publicación entre los años 1970 y 1999. Este registro asciende a 5200 publicaciones cuando los criterios de búsqueda se circunscriben al periodo comprendido entre los años 2000 y 2005. Del mismo modo, mientras hace unos años ni tan siquiera era objeto de mención en los manuales de Endocrinología, las ediciones más recientes de algunos de los más prestigiosos libros de texto[1, 2] y los mejores recursos de consulta médica disponibles en formato digital[3] dedican ahora capítulos monográficos al síndrome metabólico. Además, revistas tan prestigiosas como *Diabetes Care*[4], órgano de la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), han incorporado a sus contenidos una sección fija íntegramente dedicada al estudio del síndrome metabólico, y en los últimos años han nacido publicaciones[5] y congresos científicos[6] cuyo objetivo reside exclusivamente en profundizar acerca de la investigación sobre el mismo.

Sin duda, la principal razón del interés hacia el síndrome metabólico nace del ingente crecimiento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus en las sociedades desarrolladas, junto con el previsible impacto sobre la salud pública que a medio y largo plazo originarán las morbilidades asociadas a las mismas, particularmente la enfermedad cardiovascular[7]. El síndrome metabólico representa el nexo de unión entre la obesidad y la diabetes y es, por tanto, una condición especialmente idónea para la prevención de la enfermedad cardiovascular, así como un campo de investigación de gran potencial para la industria farmacéutica.

Sin embargo, aún siendo un área de estudio de candente actualidad, el síndrome metabólico no es, en absoluto, un concepto nuevo. La existencia de un síndrome caracterizado por la asociación de diferentes factores que predisponen a la arteriosclerosis se reconoció hace mucho tiempo y, como se verá a continuación, su comprensión ha ido evolucionando lentamente a lo largo de la historia.

## El primer antecedente

La primera descripción de un paciente con síndrome metabólico e hipertrigliceridemia tal vez corresponda a Nicolaes Tulp (1593-1674). Sin lugar a dudas, este cirujano y anatomista holandés ha pasado a la historia fundamentalmente por haber posado para Rembrandt en su magistral lienzo "Lección de Anatomía del doctor Tulp", expuesto en el Museo Mauritshuis de La Haya. Sin embargo, en 1641 Tulp describió la sangre lechosa (lipémica) de un paciente y estableció la relación entre este fenómeno y el consumo de grasas, la obesidad, y la tendencia al "sanguinamiento" (tal vez hipertensión arterial). Más aún, sugirió una aproximación terapéutica correcta indicando que el problema se podría resolver mediante una reducción en el consumo de grasas[8].

## La relación entre la obesidad abdominal y el riesgo cardiovascular

Hace aproximadamente 250 años, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), en el ocaso de su vida, escribió "*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*", obra que sentó las bases de la anatomía patológica moderna como fundamento de la patología y la clínica. En ella describió por primera vez el incremento de la grasa omental y mediastínica en la obesidad abdominal. También advirtió de la asociación entre la obesidad visceral, la hipertensión, la gota y la arteriosclerosis[9]. Los descubrimientos aportados por Morgagni no trascendieron a los médicos de su época, y no volvió a considerarse la importancia de la acumulación de la grasa intraabdominal hasta mucho tiempo después.

En concreto, a mediados del siglo XX, Jean Vague (1911-2003), en la Universidad de Marsella, describió dos distintos patrones de obesidad, dependiendo de la distribución de la grasa corporal: androide y ginoide. Vague usó las medidas de los pliegues grasos en distintas localizaciones del cuerpo para cuantificar la distribución de la adiposidad en lo que él denominó el "Índice de diferenciación masculina", y subrayó la relación entre éste índice de obesidad androide y la diabetes, la gota y la arteriosclerosis[10]. Los trabajos de Vague, sin embargo, no alcanzaron la difusión que merecían hasta su publicación, años después, en lengua inglesa[11].

Durante las décadas siguientes algunas aportaciones puntuales contribuyeron a establecer la asociación entre la distribución de la grasa corporal y la hipertrigliceridemia o la intolerancia a la glucosa[12, 13]. Sin embargo, la demostración definitiva de la importancia de la obesidad abdominal llegó con los estudios epidemiológicos suecos que introdujeron el índice cintura/cadera como un método mucho más sencillo de medir la obesidad abdominal que el sistema ideado por Vague. Estos trabajos confirmaron que el índice cintura/cadera era un factor pronóstico independiente de mortalidad cardiovascular[14].

## La asociación entre la diabetes, la obesidad, la hipertensión y la hiperlipemia

Durante los primeros años de la segunda década del pasado siglo dos figuras de la incipiente Endocrinología europea establecieron, trabajando por separado, pero de manera simultánea, la relación entre la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial. Eskil Kylin (1889-1975), desde Goteburgo, y Gregorio Marañón (1887-1960), desde Madrid, aportaron, en la misma revista, y con el mismo título[15-17], casuísticas de enfermos que, además de tener la presión arterial elevada, presentaban obesidad y, o bien intolerancia a la glucosa, o bien diabetes.

Dos años después de su primera publicación, Kylin, en un artículo que frecuentemente es citado como la primera descripción del síndrome metabólico, propuso la existencia de un síndrome de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia[18].

Por su parte, la aportación más llamativa de Marañón en este campo se centró en destacar la existencia de lo que él denominó estados prediabéticos, anteponiéndose en mucho tiempo a la definición de la regulación alterada a la glucosa, tal y como hoy la aceptamos, y de la relación que éstos tenían con la hipertensión arterial, la obesidad y la hiperuricemia[17]. Curiosamente, después de haber sido prácticamente abandonado durante mucho tiempo, el término "prediabetes" vuelve a gozar hoy de máxima actualidad[6, 19].

Estos investigadores pioneros, sin embargo, todavía no hicieron referencia a uno de los componentes claves del síndrome, la hiperlipemia. Fue a finales de los años 60 cuando Pietro Avogaro y sus colaboradores hicieron una descripción sistemática de todos los elementos integrantes del proceso (obesidad, diabetes, hiperlipemia e hipertensión)[20]. Además, estos autores italianos demostraron que todas las condiciones podían tratarse con éxito mediante una dieta hipocalórica pobre en hidratos de carbono, confirmando una relación estrecha entre cada uno de los desórdenes metabólicos[20].

Durante los años subsiguientes, y hasta el final de la década posterior, la investigación en este campo fue liderada por varios grupos de diabetólogos alemanes, cuyo trabajo probablemente no ha sido justamente reconocido. Aportaron datos epidemiológicos y bioquímicos de la asociación de los componentes del síndrome[21-23], y a ellos corresponde la idea original de denominarlo "síndrome metabólico"[22].

## La resistencia a la insulina y su asociación con otros factores de riesgo vascular

El concepto de la resistencia a la insulina fue introducido por el británico Harry Himsworth (1905-1993). Fue el primero en advertir que había diabéticos que eran insensibles al tratamiento con insulina y, en un artículo trascendental publicado en *The Lancet*[24], distinguió entre diabetes insulino-sensible y diabetes insulino-insensible. Los trabajos de Himsworth no se limitaron a la exposición de observaciones clínicas. También desarrolló un sistema de prueba de tolerancia glucosa-insulina para confirmar sus hipótesis, y fue, por tanto, el precursor de las técnicas de *clamp*. Finalmente, notó que sólo la diabetes "insulino-insensible" se agregaba a la obesidad y la hipertensión[25].

El siguiente paso clave en el conocimiento de la insulinorresistencia fue el descubrimiento del radioinmunoensayo para medir la insulina por parte de Rosalynd Yalow y Solomon Berson (1918-1972), en 1960[26], gracias al cual la primera recibió el premio Nobel de Medicina, cinco años después de la prematura muerte de Berson. Esta técnica permitió observar elevadas concentraciones de insulina en individuos con obesidad y diabetes, y confirmó las teorías de Himsworth al demostrar que la diabetes no insulinodependiente era un estado de resistencia a la insulina en el cual la administración de la hormona no producía los mismos efectos que en sujetos con sensibilidad normal a la misma[27].

La investigación en el terreno de la resistencia a la insulina experimentó un notable progreso con el descubrimiento de la técnica del *clamp* de glucosa,

introducida por Ralph DeFronzo, que proporcionó un método preciso para medir la sensibilidad a la insulina in vivo[28].

Las técnicas de *clamp*, por otra parte, son notablemente exigentes desde el punto de vista de su complejidad técnica, por lo que no eran útiles para su aplicación clínica o epidemiológica. Esto potenció la implantación de ecuaciones matemáticas basadas únicamente en las determinaciones basales de glucosa e insulina, entre las cuales destaca el modelo HOMA (*homeostasis model assessment*), introducido por Matthews[29], como un método para medir la resistencia a la insulina en estudios poblacionales.

## El concepto actual del síndrome metabólico

Como se ha mencionado anteriormente, a principios de los años 80 se sabía que distintos factores de riesgo vascular frecuentemente tendían a concurrir en los mismos individuos, pero el papel de la resistencia a la insulina como mediador de este fenómeno no estaba establecido. La relación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la obesidad[30, 31], la hipertensión[31, 32] y la hiperlipemia[33] se documentó justo a partir de entonces, gracias fundamentalmente al desarrollo de las técnicas para medir la sensibilidad a la insulina.

Basándose en todos estos antecedentes, Gerald M. Reaven formuló su teoría sobre el papel de la resistencia a la insulina como agente causal de la diabetes, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular en la *Banting Lecture* de la reunión anual de la ADA de 1988. En esta conferencia, reproducida en la revista *Diabetes*[34], Reaven sugirió la existencia de un síndrome –el síndrome X– caracterizado por resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión, elevadas concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoprotein*, HDL)[34]. Sorprendentemente, Reaven rehusó incluir la obesidad como uno de los componentes del síndrome, argumentando que era posible encontrar individuos insulinorresistentes no obesos.

En los años inmediatos a la publicación de Reaven, otros autores hicieron referencia al mismo síndrome, si bien introduciendo algunas variaciones, y utilizando diferentes nomenclaturas para designarlo. Aunque en la literatura científica se puede encontrar una auténtica pléyade de términos distintos (Tabla 1), tal vez merezca la pena destacar que DeFronzo y Ferrannini acuñaron el nombre de "síndrome de resistencia a la insulina" para definir la asociación de diabetes no insulinodependiente, obesidad, hipertensión, dislipemia y enfermedad cardiovascular arteriosclerótica[35]. Kaplan empleó el título de "cuarteto de la muerte" a la conjunción de obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión[36]. Zimmet trató de completar la definición de Reaven y lo designó síndrome X-plus[37], añadiendo a la descripción original la obesidad abdominal, la hiperuricemia, la inactividad física y el envejecimiento.

| Tabla 1. Términos utilizados para designar el Síndrome Metabólico |
|---|
| Síndrome metabólico |
| Síndrome de resistencia a la insulina |
| Síndrome X |
| Síndrome plurimetabólico |
| Síndrome cardiometabólico |
| Síndrome dismetabólico |
| Síndrome de Reaven |
| Cintura hipertrigliceridémica |
| El cuarteto de la muerte |
| El fenómeno 4 H |

En 1998, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) promulgó que el nombre más apropiado debería ser el de síndrome metabólico[38], desechando hacer mención directa a la resistencia a la insulina debido a la evidencia previa de que ésta no podía explicar la agregación de factores de riesgo vascular en la totalidad de los casos[39]. A partir de este momento la denominación de síndrome metabólico se impuso de manera definitiva, fundamentalmente porque también fue acogida por todas las sociedades y organizaciones científicas relevantes.

Desde su revisión del año 2002, el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (*Center of Disease Control and Prevention*, CDC) del Departamento de Salud de los Estados Unidos incluyó un código específico para el síndrome metabólico en su clasificación de las enfermedades, bajo el epónimo "síndrome X dismetabólico/síndrome metabólico" (ICD 277.7), circunstancia que sin duda ha contribuido a la consolidación del síndrome metabólico como una entidad nosológica firme y universalmente aceptada.

# 2 Definición del Síndrome Metabólico

Después de la publicación del trabajo de Reaven[34] empezaron a recogerse abundantes datos epidemiológicos concernientes al síndrome metabólico, que fue objeto de análisis en cohortes tan significativas como las reunidas para el *San Antonio Heart Study* (SAHS)[40], el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC)[41] o el *Framingham Offspring Study*[39], entre otras. Sin embargo, aunque Reaven había establecido las bases conceptuales del síndrome, no existían unos criterios concretos que permitieran identificar individualmente a los sujetos afectos. Se puede decir que cada estudio utilizaba su propia definición de síndrome metabólico, con lo que la comparación de sus resultados se hacía muy difícil. Ante esta problemática, distintas organizaciones científicas propusieron definiciones de consenso que permitieran diagnosticar el síndrome metabólico y establecer contrastes entre distintas poblaciones.

## La definición de la OMS

La primera definición formal del síndrome metabólico fue propugnada por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la OMS en 1998[38]. En realidad, esta primera recomendación no pretendió dar una definición exacta, sino más bien introducir una aproximación de trabajo, que pudiera ser modificada cuando se dispusiera de más información. El documento de la OMS consideró que, siendo la resistencia a la insulina el elemento más característico

del síndrome, era imprescindible documentar la existencia de alguna alteración del metabolismo de la glucosa, o de la propia resistencia a la insulina, para poder establecer el diagnóstico. De acuerdo con esta propuesta, la resistencia a la insulina quedaría definida, en condiciones de euglicemia hiperinsulinémica, por una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior de la población investigada. Además del primer requisito, se exigía la presencia de, al menos, otras dos anormalidades, de entre las siguientes: obesidad central, hipertensión, dislipemia y albuminuria. Al año siguiente, la OMS modificó su propuesta inicial (Tabla 2)[42], actualizando los criterios de microalbuminuria y de hipertensión arterial, éstos últimos de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión que se encontraban vigentes en aquel momento (el umbral para el diagnóstico de hipertensión se redujo de 160/90 mmHg a 140/90 mmHg)[43].

El grupo de expertos de la OMS también señaló que el síndrome metabólico asociaba otros desórdenes, tales como la hiperuricemia y la hipercoagulabilidad, aunque no los estimó necesarios para el diagnóstico.

| Tabla 2. Definición del Síndrome Metabólico según la OMS[42] |
|---|
| Diabetes, glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina*, más dos de las siguientes: |
| 1. Obesidad: índice de masa corporal > 30 kg/m$^2$ o índice cintura/cadera >0,9 (varones) ó >0,85 (mujeres)<br>2. Dislipemia: triglicéridos ≥150 mg/dl o colesterol HDL <35 mg/dl (varones) ó <40 mg/dl (mujeres)<br>3. Hipertensión arterial: presión arterial ≥140/90 mmHg, o tratamiento farmacológico<br>4. Microalbuminuria: excreción urinaria de albúmina ≥20 μg/min |

* En condiciones de euglicemia hiperinsulinémica, captación de glucosa por debajo del $P_{25}$ de la población no diabética

Esta primera definición de síndrome metabólico planteaba dos dificultades evidentes. En primer lugar, hacía aconsejable la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucosa, para detectar intolerancia a la glucosa. En segundo lugar, y de manera más importante, obligaba a la realización

de la técnica de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, para poder asegurar el diagnóstico de resistencia a la insulina. Como ya se ha comentado, las dificultades técnicas inherentes a esta prueba, en la práctica, hacían imposible el diagnóstico de síndrome metabólico en el ámbito de estudios poblacionales, y fuera de centros con alta capacitación técnica.

## La definición del EGIR

Con el objeto de superar las dificultades que planteaba, el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinorresistencia (*European Group for the Study of Insulin Resistance*, EGIR), lanzó una serie de alternativas para mejorar la definición de la OMS. El EGIR, que seguía manteniendo la resistencia a la insulina como el elemento distintivo principal, expuso las siguientes consideraciones[44]:

En primer lugar sugirió la utilización del término "síndrome de resistencia a la insulina", en lugar de "síndrome metabólico", argumentando que el síndrome incluye características no metabólicas.

Dado que, en individuos no diabéticos, existe una buena correlación entre los niveles de insulina basal y la sensibilidad a la insulina medida mediante técnicas de *clamp*, propuso utilizar la determinación de insulina basal para el diagnóstico de resistencia a la insulina, definiendo como resistentes a la insulina a aquellos sujetos no diabéticos cuyos valores de insulinemia se encontraran por encima del percentil 75 ($P_{75}$) de la población de referencia. Puesto que la insulinemia no es un método fiable para analizar la sensibilidad a la insulina en individuos con diabetes, esta nueva definición no era aplicable a sujetos con esta condición.

Se aconsejó el uso de la cintura como indicador de obesidad abdominal, por su mayor simplicidad, y mejor correlación con la grasa intraabdominal que el índice cintura/cadera.

Se propusieron nuevos puntos de corte para la dislipemia, concordantes con las guías de la Sociedad Europea para la Prevención Coronaria[45].

Se excluyó a la microalbuminuria de entre los criterios diagnósticos, dado que no se relaciona universalmente con la resistencia a la insulina.

De acuerdo con estas premisas, el EGIR propugnó los criterios diagnósticos que figuran en la Tabla 3.

| Tabla 3. Definición del Síndrome Metabólico según el EGIR[44] |
|---|
| Resistencia a la insulina*, más dos de las siguientes: |
| 1. Obesidad central: cintura ≥94 cm (varones) ó ≥80 cm (mujeres)<br>2. Dislipemia: triglicéridos >180 mg/dl y/o colesterol HDL <40 mg/dl y/o tratamiento farmacológico para esta dislipemia<br>3. Hipertensión arterial: presión arterial ≥140/90 mmHg, o tratamiento farmacológico<br>4. Glucemia basal ≥110 mg/dl |

* Valores de insulina basal por encima del $P_{75}$ de la población no diabética

## La definición del NCEP-ATP III

Dos años después de la aparición de la versión revisada de la definición de la OMS, el tercer informe del panel de expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel*, NCEP-ATP III) de Estados Unidos estableció unas nuevas guías para el diagnóstico del síndrome metabólico[46].

Sus autores elaboraron una definición simple, diseñada para ser fácilmente adaptable al ámbito clínico. En ese sentido, evitaron la imposición de obtener cualquier medida específica de sensibilidad a la insulina, todas las cuales no son de uso rutinario en la práctica médica habitual. De hecho, a diferencia del criterio de la OMS y el EGIR, el NCEP-ATP III dejó de admitir que la alteración del metabolismo glucídico fuese una condición sine qua non para el diagnóstico, otorgándole un valor equiparable al de cualquier otro componente del síndrome (Tabla 4).

El NCEP-ATP III reconoció que el síndrome se acompañaba de un estado proinflamatorio y protrombótico, aunque no hizo mención a la posible incorporación de estas variables dentro de la definición.

Sin duda, gracias a su sencillez, esta definición ha sido la que ha ganado más popularidad, y ha contribuido a facilitar la investigación clínica relacionada con el síndrome. Por contra, ha sido objeto de crítica a causa de la constatación de que un número importante de los individuos que presentan resistencia a la insulina dentro de una población seleccionada no reúnen estos criterios diagnósticos. Por ejemplo, un estudio realizado sobre 74 voluntarios sanos encontró que menos del 50% de los individuos con resistencia la insulina confirmada mediante *clamp* euglicémico hiperinsulinémico cumplían los requisitos para el diagnóstico de síndrome metabólico del NCEP-ATP III[47].

| Tabla 4. Definición del Síndrome Metabólico según el NCEP-ATP III[46] |
|---|
| Tres o más de las siguientes: |
| 1. Obesidad central: cintura >102 cm (varones) ó >88 cm (mujeres) |
| 2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥150 mg/dl |
| 3. Descenso del colesterol-HDL: <40 mg/dl (varones) ó <50 mg/dl (mujeres) |
| 4. Hipertensión arterial: presión arterial ≥130/85 mmHg, o tratamiento farmacológico |
| 5. Glucemia basal ≥110 mg/dl |

## La definición de la AACE

En el año 2003 la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*, AACEE) publicó su posición oficial sobre el síndrome metabólico[48]. En ella se proponía una modificación de los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III.

Si bien se aceptaban, sin apenas cambios, los criterios de dicho organismo respecto a la dislipemia, la hipertensión y el metabolismo de la glucosa,

dejó de considerarse a la obesidad como un criterio propiamente dicho, para convertirse tan sólo en uno de los posibles factores de riesgo para el desarrollo del síndrome (Tabla 5).

Adicionalmente, la AACEE insistió en dos aspectos ya resaltados por el EGIR: la sugerencia de utilizar el término de "síndrome de resistencia la insulina", y la exclusión de la diabetes como uno de sus componentes, en este caso aduciendo que la diabetes es, en realidad, una consecuencia, y no una característica del síndrome[48].

| Tabla 5. Definición del Síndrome Metabólico según la AACEE[48] |
|---|
| Presencia de al menos uno de entre los siguientes factores de riesgo: |
| 1. Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica o acantosis nigricans<br>2. Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular<br>3. Historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa<br>4. Raza no caucásica<br>5. Estilo de vida sedentario<br>6. Índice de masa corporal >25 kg/m$^2$ y/o cintura >101,5 cm (varones) ó >89 cm (mujeres)<br>7. Edad >40 años |
| Más, al menos, dos de los siguientes criterios: |
| 1. Triglicéridos >150 mg/dl<br>2. Colesterol HDL <40 mg/dl (varones) ó <50 mg/dl (mujeres)<br>3. Presión arterial >130/85 mmHg<br>4. Glucosa basal 110-125 mg/dl, o glucosa 2 horas después de sobrecarga oral entre 140 y 200 mg/dl |

## La definición de la IDF

Con el objeto de subsanar la confusión creada por la existencia de varias definiciones, y la gran variación en la prevalencia del síndrome metabóli-

co, dependiendo de la utilización de unos u otros criterios para su diagnóstico, la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) reunió un grupo de consenso formado por algunos de sus miembros más significativos de todo el mundo, así como por representantes de distintas organizaciones, incluidas las que habían elaborado las definiciones anteriores. El objetivo principal fue idear una definición que fuese unánimemente aceptada, y que se pudiera emplear de manera universal (Tabla 6)[49].

Esta nueva propuesta tuvo en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la obesidad abdominal es común a todos los componentes del síndrome, y que un incremento de la misma puede ser, en sí misma, un excelente correlato de resistencia a la insulina[50]. Por esa razón, el aumento del perímetro de la cintura, el mejor y más sencillo indicador de adiposidad abdominal, se consideró el requisito imprescindible para establecer el diagnóstico. No obstante, debido a que se ha demostrado que los grados de obesidad a partir de los cuales comienza a elevarse el riesgo de otras complicaciones son distintos en diferentes razas[51], la IDF estableció distintos valores umbrales de circunferencia de cintura, dependiendo del origen étnico de los individuos estudiados (Tabla 7).

Por lo demás, el resto de los componentes del síndrome fueron considerados del mismo modo que en la definición del NCEP-ATP III, a excepción de la alteración del metabolismo de la glucosa, para el cual se aceptó como patológica una cifra de glucemia basal mayor o igual a 100 mg/dl, tal y como recomienda actualmente la ADA[52].

| Tabla 6. Definición del Síndrome Metabólico según la IDF[49] |
|---|
| Obesidad central: incremento del perímetro de la cintura (con especificidad según grupo étnico)* |
| Más dos de los siguientes: |
| 1. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento para esta alteración lipídica |
| 2. Descenso del colesterol HDL: <40 mg/dl (varones) ó <50 mg/dl (mujeres), o tratamiento farmacológico para esta alteración lipídica |
| 3. Hipertensión arterial: presión arterial sistólica ≥130 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥85 mmHg, o tratamiento farmacológico para la hipertensión |
| 4. Alteración del metabolismo de la glucosa: glucemia basal ≥100 mg/dl, o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada† |

* Si el índice de masa corporal es >30 kg/m$^2$, se puede asumir que hay obesidad central, y no es necesario medir la cintura

† Para uso clínico es aceptable también incluir la intolerancia a la glucosa como criterio, pero los datos de prevalencia deben referirse sólo a glucemia basal y prevalencia de diabetes previamente conocida

| Tabla 7. Criterios diagnósticos de obesidad abdominal, según origen étnico, de acuerdo con la definición de Síndrome Metabólico de la IDF[49] | |
|---|---|
| Grupo étnico | Perímetro de la cintura (como parámetro de obesidad central) |
| Europeos | Varones ≥ 94 cm |
| | Mujeres ≥ 80 cm |
| Asiáticos del Sur | Varones ≥ 90 cm |
| | Mujeres ≥ 80 cm |
| Chinos | Varones ≥ 90 cm |
| | Mujeres ≥ 80 cm |
| Japoneses | Varones ≥ 85 cm |
| | Mujeres ≥ 90 cm |

## La polémica en torno al concepto de Síndrome Metabólico y su definición

Pocos meses después de la presentación del consenso de la IDF, la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD) publicaron un documento conjunto[53] sobre síndrome metabólico. En dicho documento no sólo hicieron un análisis crítico de las definiciones de la OMS y el NCEP-ATP III, sino que también pusieron objeciones a la propia existencia del síndrome como tal.

Los autores subrayaron que la elección de los criterios diagnósticos y los puntos de corte elegidos para cada uno de ellos eran arbitrarios y discordantes entre las dos definiciones. Así mismo, notaron que eran inexactos y susceptibles de ser interpretados de diferente manera (por ejemplo, no se indicaba si el criterio de hipertensión arterial requería elevación de la presión arterial sistólica [PAS] y de la diastólica [PAD], o si bastaba con que una de ambas estuviese elevada). También recordaron, según se ha comentado anteriormente, la escasa capacidad de la definición del NCEP-ATP III para identificar individuos con resistencia a la insulina[47], pese a ser precisamente este el objetivo para el que se había creado la definición.

Por otro lado, el documento también cuestionó el valor del diagnóstico del síndrome metabólico como un factor pronóstico de enfermedad cardiovascular. Recalcó los estudios que habían observado cómo la presencia del síndrome metabólico dejaba de conferir un riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular cuando se realizaban análisis multivariantes en los que se ajustaba por elementos individuales del síndrome[54]. Es decir, desde el punto de vista pronóstico, el síndrome metabólico podría no ser más que la suma de cada una de sus partes, lo cual implicaría que su definición y diagnóstico no aportarían un rendimiento añadido al de sus componentes individuales. Además, en algunos trabajos[55] (aunque no en todos[56]), el síndrome metabólico no sumaba ningún valor adicional a la predicción del riesgo cardiovascular calculado mediante las

tablas de Framingham, el instrumento mejor validado para pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular a nivel individual.

Finalmente, se ponía en duda que existiera un síndrome como tal, entendiendo que para ello era necesario admitir un mecanismo fisiopatológico común a todos sus componentes. Para argumentar este punto, el análisis de la ADA y la EASD revisó detalladamente los estudios estadísticos de análisis factorial que se habían publicado sobre el síndrome metabólico hasta entonces. Los análisis de factores son correlaciones multivariantes que buscan explicar la relación entre distintas variables como el resultado de uno o más factores subyacentes (en este caso las variables serían la obesidad abdominal, la hipertensión, la hiperglucemia y la dislipemia, y el factor común latente sería el propio síndrome metabólico). Varios autores, tal y como se revisa en el documento de la ADA/EASD, habían observado que la relación entre los distintos elementos del síndrome se explicaba por la presencia de más de un factor, generalmente entre tres y cuatro. Dicho de otro modo, parecía que más de un proceso fisiopatológico subyacía a la expresión clínica del síndrome metabólico, lo cual se opondría a la idea de que el síndrome existe como un ente individual.

La publicación de este comunicado suscitó una acalorada polémica en la prensa médica, tanto impresa como digital. Sin duda, destaca la reacción de los promotores de la definición de la IDF, que, en el portal digital *Medscape*[57], defendieron el síndrome metabólico como un concepto viable y útil para la medicina clínica, y argumentaron que su nueva propuesta superaba las imprecisiones de las que adolecían las anteriores. Más aún, estos autores sugirieron que, habiendo generado el síndrome metabólico una gran expectación entre especialistas no dedicados a la diabetes (fundamentalmente dentro del campo de la Cardiología), las críticas de las sociedades americana y europea de diabetes escondían un intento por evitar la intromisión de otras especialidades médicas en un campo hasta ahora reservado a los diabetólogos.

Del mismo modo, inmediatamente después de las críticas de la ADA y la EASD, la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*,

AHA) y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, NHLBI) de Estados Unidos, dos de las más significativas organizaciones que componen el NCEP, actualizaron la definición del NCEP-ATP III, aclarando ciertos puntos de la definición que las asociaciones de diabetes habían tildado de imprecisas (Tabla 8)[58].

Tabla 8. Definición del Síndrome Metabólico según el NCEP-ATP III, actualizada según el NHLBI y la AHA[58]

Tres o más de las siguientes:

1. Obesidad central: cintura ≥102 cm (varones) ó ≥88 cm (mujeres)*
2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos >150 mg/dl o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia†
3. Descenso del colesterol HDL: <40 mg/dl (varones) ó <50 mg/dl (mujeres) o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo†
4. Hipertensión arterial: presión arterial sistólica ≥130 mmHg o presión arterial diastólica ≥85 mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial
5. Glucemia basal ≥100 mg/dl o tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus

* Se aconseja un punto de corte más bajo para el perímetro de la cintura (≥90 cm en hombres y ≥80 cm) en personas de origen asiático

† Los tratamientos comúnmente utilizados para tratar la hipertrigliceridemia o los niveles bajos de colesterol HDL son los fibratos y el ácido nicotínico

En la actualidad, después de haber sobrepasado ya su punto más álgido, el debate sobre el síndrome metabólico sigue abierto, y la prensa médica[59, 60] parece seguir con expectación una sostenida contienda. La ADA sigue defendiendo sus posiciones[61], y su postura se ha visto reforzada por autoridades de tanto prestigio como el propio Reaven, para quien el síndrome metabólico está ya muerto y enterrado[62]. En el extremo opuesto, el influyente NCEP, por medio de uno de sus más significativos miembros, Scott Grundy, ha respondido a todas estas acometidas[63, 64], y sigue defendiendo la existencia y la utilidad del síndrome.

Entre tanto, cabe reseñar que algunas nuevas investigaciones parecen contribuir a consolidar la credibilidad del síndrome como una entidad clínica.

Un estudio japonés realizado sobre más de 119.000 adultos de población general observó que la concurrencia de tres o más factores del síndrome metabólico, definidos según el criterio del NCEP-ATP III, era más frecuente de la que podría ocurrir por azar, basándose en la probabilidad calculada de todas las posibles combinaciones de tres o más factores[65].

Adicionalmente, un estudio de análisis factorial que utilizó una metodología diferente a la mayor parte de los realizados hasta ese momento, también apoyó la existencia del síndrome metabólico[66]. Básicamente, existen dos tipos de análisis de factores. Los análisis exploratorios buscan descubrir el número de factores comunes que influyen sobre una serie de variables, sin ninguna teoría a priori sobre la estructura de esas variables. Los análisis de tipo confirmatorio determinan si un modelo de factores, previamente establecido, sirve para explicar las medidas de una serie de variables. La mayor parte de los estudios previos habían utilizado análisis de factores de tipo exploratorio. En este nuevo trabajo se examinó, mediante un análisis confirmatorio, la hipótesis de que las variables del síndrome metabólico obedecen a un solo factor. Los autores demostraron, analizando datos de dos poblaciones étnicamente distintas, que un modelo de un único factor podía explicar todos los componentes centrales del síndrome metabólico (obesidad central, resistencia a la insulina, presión arterial, y medidas lipídicas)[66].

# 3 Etiopatogenia

La resistencia a la insulina, como ya se ha comentado, es el determinante clave de la asociación entre la obesidad y todos demás componentes del síndrome metabólico, y actualmente se acepta que constituye el sustrato fisiopatológico sobre el que se desarrolla el síndrome.

## La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal

La resistencia a la insulina podría definirse como un estado caracterizado por una respuesta disminuida a niveles circulantes normales de insulina.

Tradicionalmente, su definición y su diagnóstico se han establecido sobre los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, durante los últimos años, y siguiendo la terminología utilizada por McGarry[67], el concepto de la resistencia a la insulina ha ido evolucionando desde esta visión "glucocéntrica", hacia la consideración de que se trata de un proceso de naturaleza originalmente "lipocéntrica".

Esta línea de pensamiento se forjó al constatarse que la resistencia a la insulina se haya invariablemente asociada a distintos trastornos del metabolismo lipídico, a menudo reflejados en la elevación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos, promoviendo el excesivo depósito de estos últimos en diferentes tejidos de la economía, entre ellos el músculo esquelético, el hígado y el páncreas. Este fenómeno ha venido en llamarse "síndrome de almacenamiento ectópico de la grasa", y es una de las claves del síndrome de resistencia a la insulina. Adicionalmente, el papel del tejido adiposo ha cobrado más relevancia al conocerse su capacidad para secretar distintas proteínas que parecen regular el balance energético, y cuyo desequilibrio podría ser clave para el desarrollo de la resistencia a la insulina.

## El papel de los ácidos grasos libres y los lípidos intramiocelulares

La concentración de ácidos grasos libres en el plasma resulta del balance entre su liberación a partir de la lipólisis y su captación en los tejidos. La lipólisis se produce por medio de la hidrolización de los triglicéridos del tejido adiposo y la de las lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL y los remanentes de ambos). Por su parte, la captación tiene lugar en el músculo, el corazón, el hígado y otros tejidos, para su oxidación, y en el tejido adiposo y el hígado para su reesterificación.

Sin embargo, diferentes circunstancias pueden dar lugar a un incremento en la cantidad de ácidos grasos libres circulantes, favoreciendo su depósito en otros tejidos, diferentes al tejido adiposo, fundamentalmente en el mús-

culo esquelético. Hallazgos de diferentes tipos indican que estas situaciones desembocan en resistencia a la insulina:

1. Estudios epidemiológicos transversales y prospectivos han demostrado que la elevación plasmática de los ácidos grasos libres constituye un factor independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2[68].
2. Experimentalmente, la elevación aguda de ácidos grasos libres produce resistencia a la insulina, cuantificada por técnica de *clamp* euglicémico, en el músculo esquelético en un plazo de 3 a 6 horas. Paralelamente, su descenso mediante medidas farmacológicas normaliza o mejora la sensibilidad a la insulina[67, 69].
3. Trabajos, tanto de observación, como de intervención en animales y humanos, han demostrado una clara asociación entre el contenido de lípidos intramiocelulares y la resistencia a la insulina[67, 69]. Esta línea de investigación ha cobrado relevancia gracias a la posibilidad de cuantificar el contenido intramiocelular de triglicéridos mediante resonancia espectroscópica magnética. Se trata de una técnica que, además de ser incruenta, permite diferenciar de manera precisa si los lípidos presentes en el tejido muscular son intra o extramiocelulares, aspecto clave para poder determinar el verdadero papel de la acumulación de triglicéridos dentro de los miocitos[70].
4. Relacionando los dos puntos anteriores, se sabe que el incremento agudo de ácidos grasos libres provoca una acumulación de triglicéridos intramiocelulares en el músculo de voluntarios sanos. Este proceso tarda unas horas en ocurrir, y coincide en el tiempo con la aparición de la insulinorresistencia inducida por los ácidos grasos, lo que sugiere que ésta última es finalmente debida a la síntesis (o posterior metabolismo) de los lípidos en el interior de los miocitos[67].

## Mecanismos que conducen a la acumulación de lípidos intramiocelulares

Un primer planteamiento lógico es pensar que la acumulación de lípidos intramiocelulares sea debida a un incremento en la liberación y posterior

captación de ácidos grasos libres, a una insuficiente oxidación de los mismos, o a un incremento en la síntesis dentro del propio músculo.

*Incremento en el aflujo de ácidos grasos al músculo*

La consideración de un incremento en la liberación de ácidos grasos libres como causa para su acumulación en el músculo tiene su primer apoyo en la demostrada asociación entre la resistencia a la insulina y determinadas condiciones que favorecen el flujo de ácidos grasos libres desde el compartimiento adiposo a la circulación:

1. Las lipodistrofias. En los individuos afectos por enfermedades lipodistróficas, tanto congénitas como adquiridas, un defecto primario en el tejido adiposo, en este caso expresado como la escasez o ausencia de adipocitos, impide que los triglicéridos se acumulen en el compartimiento graso y fuerza su depósito en otros lugares de la economía. Este concepto se ha demostrado, por ejemplo, en estudios realizados en individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que han desarrollado lipodistrofia secundaria al empleo de terapia antirretroviral altamente activa. En ellos se ha comprobado un incremento del contenido lipídico intramiocitatario[71]. Esta sería la razón por la cual los individuos afectos por este tipo de trastornos desarrollan resistencia a la insulina, frecuentemente grave, y síndrome metabólico[71, 72].
2. La obesidad. El contenido de lípidos intramiocelulares se correlaciona positivamente con el porcentaje de grasa corporal[73]. Hay que tener en cuenta que, más allá de cualquier potencial defecto intrínseco a los adipocitos, la liberación de ácidos grasos a la circulación es tanto mayor cuanto mayor sea el volumen de tejido adiposo[74]. La obesidad se caracteriza por un proceso progresivo de hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, en respuesta al exceso de energía. Una vez el tejido adiposo haya agotado su capacidad de expandirse, tendrá lugar la acumulación "ectópica" de grasa en otros órganos. Es probable que el tejido adiposo de cada individuo tenga un potencial genéticamente determinado para adaptarse al excesivo aporte calórico.

Aquellos individuos que están genéticamente limitados para diferenciar nuevos adipocitos serán los más susceptibles a la aparición de resistencia a la insulina. En ellos la grasa se acumularía en grandes adipocitos, hasta que estos fueran insuficientes y se desencadenara la resistencia a la insulina. Esto se ha relacionado con la evidencia de que, entre los indios Pima, aquellos con adipocitos de mayor tamaño tienen más riesgo de desarrollar diabetes[75].

3. La obesidad abdominal. Además de su relación con el volumen total de grasa, la resistencia a la insulina de los individuos obesos depende en gran medida de la distribución de la misma entre los distintos compartimentos corporales. Hay una estrecha relación entre el depósito de grasa intraabdominal y la insulinorresistencia. Las razones para este fenómeno pueden encontrarse en las diferencias metabólicas entre el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo. Los adipocitos viscerales son menos sensibles a los efectos antilipolíticos y de reesterificación de los ácidos grasos libres de la insulina que los adipocitos de la grasa subcutánea. Por el contrario, y al menos en parte debido a una mayor expresión del receptor $\beta_3$ adrenérgico, son más sensibles a los efectos lipolíticos de las catecolaminas[76]. Además, las células viscerales presentan mayor expresión de receptores glucocorticoides y en ellas es mucho mayor la actividad de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, lo que facilita una mayor conversión de cortisona a cortisol que en el tejido subcutáneo. Ambas cosas favorecen la actividad glucocorticoide en el tejido graso visceral y, por tanto, una mayor tendencia a la lipólisis[77].

Sin embargo, con independencia de que coexista cualquiera de las condiciones arriba citadas, los sujetos con resistencia a la insulina presentan mecanismos defectuosos en el control de la lipólisis. Esto se puso de manifiesto a finales de la pasada década por medio de varias investigaciones que compararon familiares de primer grado de diabéticos tipo 2 que tenían tolerancia normal a la glucosa, con sujetos controles de la misma edad y peso:

1. Por una parte, se comprobó que los descendientes delgados de diabéticos tipo 2, con disminución de la sensibilidad a la insulina, tienen

un mayor contenido de lípidos intramiocitarios que sujetos controles con igual edad, peso, porcentaje de grasa corporal e índice cintura/cadera[78].

2. Adicionalmente, los familiares de los diabéticos presentaban menor inhibición de la lipólisis mediada por insulina[79], así como un mayor incremento de la concentración plasmática postprandial de ácidos grasos libres[80] que los controles. Esto indica que, con independencia de la grasa corporal, los sujetos con historia familiar de diabetes tienen defectos tanto en el control de la liberación de los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, como en la captación y reesterificación de aquellos que proceden de la ingesta.

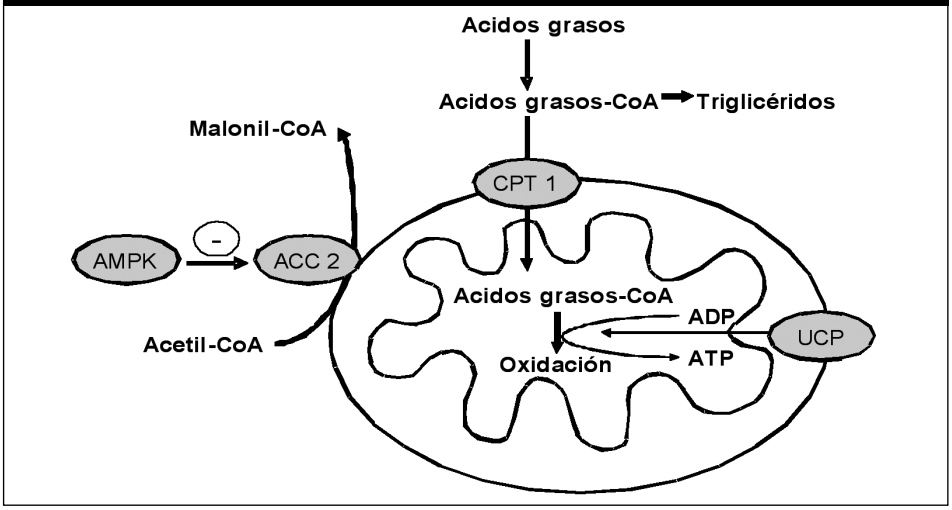
*Disminución de la oxidación de los ácidos grasos intramiocitarios*

Desde hace varios años, distintos autores, utilizando diferentes métodos, han coincidido en la observación de que, en los sujetos con obesidad y resistencia a la insulina, la capacidad del músculo esquelético para la utilización de ácidos grasos es defectuosa[81, 82].

Existen varias líneas de investigación que tratan de dilucidar cuales son los mecanismos moleculares que conducen a la deficiente oxidación de los ácidos grasos:

1. Se ha sugerido, desde hace ya tiempo, la posible implicación de la enzima carnitina-palmitoil-transferasa-1[74]. Se trata de la enzima que regula la transferencia del metabolito activo de los ácidos grasos, el acil-CoA de cadena larga (*Long Chain Acyl-CoA*, LCACoA), al interior de la mitocondria, para su posterior oxidación (Figura 1). Como se verá más adelante, la acumulación de este metabolito puede ser clave en la interferencia con la señalización de la insulina. Se ha observado en animales de experimentación que la resistencia celular a la insulina se correlaciona con un incremento del malonil-Coa, que es precisamente un inhibidor alostérico de la carnitina-palmitoil-transferasa-1. De hecho, la inhibición farmacológica de la enzima que genera malonil-CoA (la acetil-CoA carboxilasa 2), aumenta la sensibilidad a la insulina en los roedores de experimentación.

Figura 1. Metabolismo de los ácidos grasos libres en el músculo




AMPK: protein kinasa AMP-activada. ACC 2: acetil-CoA carboxilasa 2. CPT 1: carnitina-palmitoil-transferasa-1. UCP: proteína desacoplante

2. Recientemente también se está prestando gran importancia al papel de la enzima proteina kinasa AMP-activada (*AMP-activated protein kinase*, AMPK)[83]. Se trata de una enzima citosólica que actuaría como detector de energía, de modo que, cuando la célula sufriera una depleción de ATP, esta enzima pondría en marcha diferentes mecanismos para la producción y la utilización de nuevo ATP. Entre otras cosas, la activación de la AMPK inhibiría la acetil CoA carboxilasa 2, impidiendo la producción de malonil-CoA (Figura 1). En definitiva, la activación de la AMPK resultaría en un aumento de la oxidación de los ácidos grasos, efecto al que se sumarían otros procesos dirigidos a la obtención de ATP, tales como la captación de glucosa muscular y la glucólisis cardiaca. Actualmente se está investigando la posibilidad de que una desregulación de la AMPK pueda ser causante del depósito de triglicéridos intramusculares[83].
3. Otra posibilidad se centra en una posible distorsión del metabolismo oxidativo intramitocondrial. Recientemente se ha obtenido una comprobación experimental de que el incremento de los lípidos intramiocelulares puede tener su origen en una disfunción mitocondrial[84].

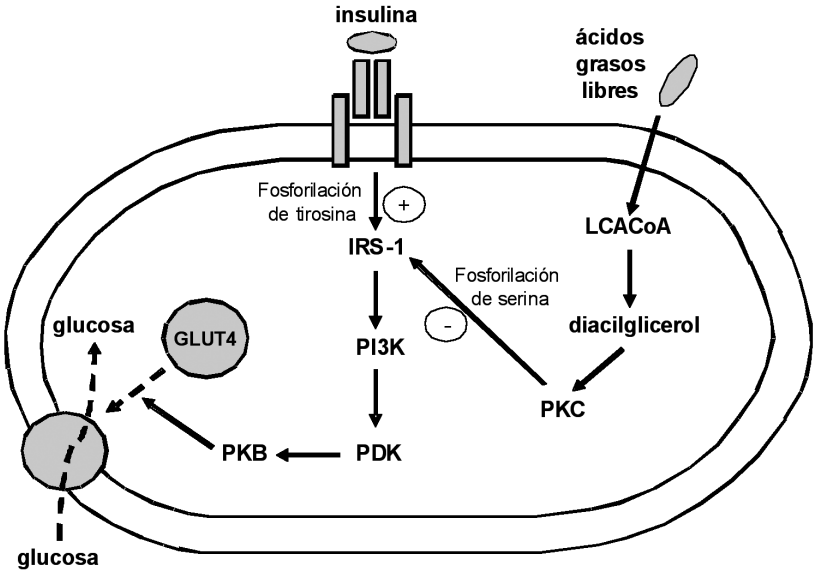
En un estudio que comparó a descendientes de diabéticos tipo 2, sin sobrepeso, pero con resistencia a la insulina, con sujetos controles, los autores midieron la síntesis de ATP como índice de actividad de fosforilación oxidativa mitocondrial mediante una sofisticada técnica de resonancia espectroscópica magnética con $^{31}P$, y observaron que la producción de ATP mitocondrial era un 30% menor en los individuos insulinorresistentes que en los controles[84]. A diferencia de lo observado en trabajos citados anteriormente[79, 80], en este estudio los índices de lipólisis no fueron mayores en los sujetos con resistencia a la insulina que en los controles, lo que restaría papel al mayor aflujo de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo como mecanismo patogénico inicial de la resistencia a la insulina, y dejaría a la defectuosa oxidación de los ácidos grasos como su núcleo patogénico principal.

## Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina mediada por los lípidos intramiocelulares

Durante muchos años se admitió la teoría de que los ácidos grasos libres provocaban resistencia a la insulina por medio del ciclo de Randle. Esto, básicamente, implicaría que la captación de glucosa por la célula se reduciría cuando las demandas titulares de energía pudieran ser cubiertas con ácidos grasos libres. Desde el punto de vista bioquímico, el ciclo de Randle asumía que el incremento en acetil-CoA y NADH, derivado de la oxidación de sustratos lipídicos, produciría una inactivación de la enzima piruvato deshidrogenasa. Esto, a su vez, induciría un aumento en los niveles de citrato, conduciendo a la inhibición de fosfofructokinasa y la acumulación de glucosa-6-fosfato. Puesto que la glucosa-6-fosfato inhibe la actividad hexokinasa, esto resultaría en una acumulación intracelular de glucosa y una disminución de la captación de la misma[85]. Más adelante, sin embargo, se demostró que la infusión aguda de ácidos grasos va seguida de una caída (y no un aumento) en el contenido muscular de glucosa-6-fosfato[86], por lo que la hipótesis de Randle no puede aceptarse como una explicación al descenso en la captación celular de glucosa.

Aunque la presencia de triglicéridos intramiocelulares constituye un marcador de resistencia a la insulina, parece dudoso que sean los propios triglicéridos quienes directamente interfieran sobre la acción de la insulina y la captación celular de glucosa. En su lugar, se atribuye este papel a otros productos derivados de los ácidos grasos, y, más en concreto, al LCACoA[67].

Figura 2. Mecanismo potencial de la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos libres




IRS-1: sustrato 1 del receptor de insulina, LCoA: acil-CoA de cadena larga, PI3K: fosfatidilinositol 3-kinasa, PDK: fosfatidil-dependiente kinasa, PKB: protein kinasa B, PKC: proteinkinasa C

Para poder entender de qué modo sucede este fenómeno, es necesario tener presente la cascada de señalización que se pone en marcha tras la unión de la insulina con su receptor, y que culmina con la translocación del transportador de glucosa GLUT4 desde el citoplasma hasta la membrana celular, para finalmente facilitar la entrada de glucosa al interior de la célula (Figura 2). Este proceso conlleva una secuencia de reacciones de fosforilación, que se inician en la autofosforilación de residuos de tirosina del dominio intracelular del receptor, lo que, a su vez, promueve la fosforilación de otras proteínas, entre las que destaca el sustrato 1 del receptor

de insulina (*Insulin Receptor Substrate-1*, IRS-1). Esto pone en marcha la activación en cadena de las enzimas fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K), fosfatidil-dependiente kinasa (PDK) y protein kinasa B (PKB), también conocida como Akt. Esta última es la que regula la captación de glucosa facilitada por GLUT4, además de afectar a otros procesos metabólicos, como la síntesis de glucógeno, y activar otros mediadores que son capaces de adentrarse en el núcleo celular y poner en marcha la trancripción de determinados genes[87]. Actualmente se mantiene la teoría de que el LCACoA genera diacilglicerol, y que éste activa ciertas isoformas de proteinkinasa C (PKCθ y PKCβ). Estas proteinkinasas disparan una cascada de fosforilación en residuos de serina del IRS-1, que interfieren con su capacidad para reclutar y activar la PI3K. El efecto neto de este proceso es que se impide la translocación del GLUT4 a la superficie celular y se inhibe la captación de glucosa[67, 87] (Figura 2).

## El papel de los ácidos grasos libres en el metabolismo hepático de la glucosa

Además de producir una resistencia a la captación muscular de glucosa mediada por insulina, el síndrome de acumulación ectópica de la grasa también contribuye a la resistencia a la insulina en el hígado, en concreto afectando a la producción hepática de glucosa.

La producción hepática de glucosa está regulada por un número de factores, entre los que destacan la insulina (la inhibe) y el glucagón y los ácidos grasos libres (la estimulan). En concreto, los ácidos grasos libres son potentes activadores de enzimas limitantes de la gluconeogénesis, y también parecen favorecer la liberación hepática de glucosa controlando la glucogenolisis[88].

En la obesidad, especialmente abdominal, el incremento de ácidos grasos libres provocaría un aumento de su captación hepática, su posterior oxidación y, en consecuencia, la acumulación de acetil-CoA. El acetil CoA sería el promotor de las enzimas claves de la gluconeogénesis (piruvato carboxilasa) y de la liberación de glucosa desde los hepatocitos (glucosa-6-

fosfatasa), todo ello culminando en el aumento de la producción hepática de glucosa.

Los mecanismos moleculares de la resistencia hepática a la insulina no se han estudiado tan detalladamente como los de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Sin embargo, en consonancia con los hallazgos observados en el músculo, también se ha comprobado que la infusión de ácidos grasos libres, en condiciones de *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, inhibe la acción de la insulina en el hígado tras un intervalo de 1-2 horas. Este proceso se asocia con un incremento hepático de diacilglicerol y una mayor actividad de PKC, a través de la acción de ciertas isoformas con capacidad para fosforilar residuos de serina y treonina, que podrían interferir con el normal proceso de fosforilación del IRS-1, tal como sucede en los miocitos[89]. Adicionalmente, estos eventos se acompañan de la activación de ciertas vías proinflamatorias (factor nuclear -κB) y de la expresión de citocinas inflamatorias, todo lo cual podría resultar en el desarrollo de esteatohepatitis[89].

## Condicionamiento genético para el depósito extra-adiposo de lípidos

### La hipótesis del genotipo "ahorrador"

La asociación entre adiposidad y resistencia a la insulina en el mundo desarrollado es tan estrecha, que su existencia hace pensar que, más que un proceso intrínsicamente patológico, es una respuesta normal al exceso calórico causado por el aumento de la ingesta y la inactividad física. Este es el razonamiento a partir del cual Neel propuso, hace ya más de 40 años, la hipótesis del genotipo "ahorrador" (*thrifty genotype*)[90]. Esta teoría se basa en la lógica suposición de que, antes de la aparición de la agricultura, el hombre del Paleolítico, cuyo medio de vida era la caza y la recolección, alternaba épocas de hambruna con periodos en los que la disponibilidad de comida era mayor. Durante ese periodo, sería razonable pensar que la evolución de la especie seleccionó a aquellos individuos genéticamente

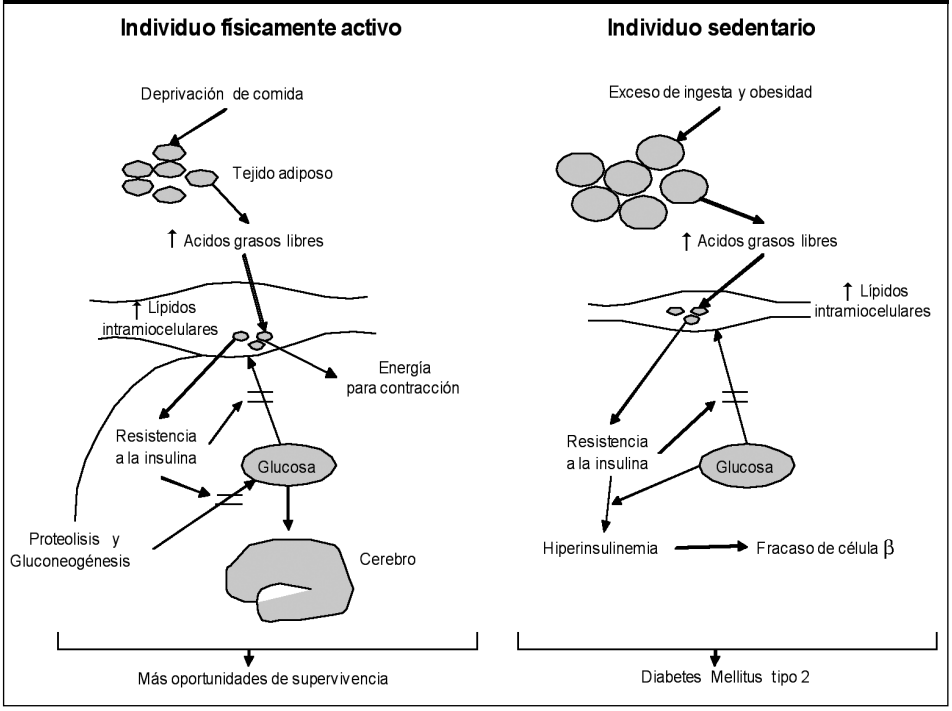
más predispuestos a la acumulación de energía en periodos de abundancia. Este genotipo ahorrador, sin embargo, podría tener impactos negativos con la llegada del estilo de vida moderno, facilitando la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2.

En la actualidad, y con los sucesivos aportes de la investigación básica sobre el proceso de la acumulación intramiocitaria de lípidos, es posible dar un cuerpo fisiopatológico a esta teoría, cuyo origen fue puramente teleológico.

En buena parte, ello ha sido posible gracias a los estudios realizados en atletas, asumiendo que los resultados obtenidos en ellos podrían asimilarse a los esperables en un hombre primitivo, obligado al ejercicio físico extenuante en su actividad de cazador-recolector. Los individuos físicamente entrenados se caracterizan por una elevada sensibilidad a la insulina, y sin embargo tienen un elevado contenido de lípidos intramiocelulares[91]. Esta aparente paradoja se relaciona con el fenómeno, conocido desde hace años, por el cual el entrenamiento deportivo incrementa la capacidad del músculo de utilizar lípidos durante el ejercicio[91]. Su explicación subyace en el hecho de que la actividad física regular promueve el depósito de triglicéridos intramiocelulares, que se convierten en sustrato energético utilizado por el músculo durante el ejercicio.

En una situación completamente opuesta, el hombre de nuestros tiempos, que habría heredado los genes "ahorradores" de sus ancestros, también utiliza los ácidos grasos libres para almacenar lípidos intramiocelulares. Sin embargo, ahora, los ácidos grasos libres no sólo están aumentados cuando hay ayuno, sino que están permanentemente aumentados como consecuencia del exceso de adiposidad. Estos lípidos intramusculares conducen a una inadecuada vía metabólica, dirigida a proteger la presencia de glucosa circulante, que se perpetúa ante la ausencia de ejercicio físico que obligue al músculo a su consumo (Figura 3)[91].

Figura 3. Potenciales efectos del genotipo "ahorrador" en individuos físicamente activos durante el ayuno (izquierda) y sobre individuos sedentarios y obesos (Modificado de S.R. Standard y N.A. Jonson[91])




En la actualidad se están realizando intensos esfuerzos para identificar cuales son los genes "ahorradores" que promueven el depósito de lípidos en tejidos no adiposos.

## Genes reguladores de la lipólisis

Todos los genes implicados en el mecanismo de liberación y captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo podrían ser, teóricamente, responsables de la mayor predisposición genética de ciertos individuos al incremento de ácidos grasos libres y resistencia ala insulina.

Entre los más estudiados se encuentran el gen de la lipoprotein-lipasa, un candidato excelente, puesto que esta enzima hidroliza los triglicéridos

transportados en los quilomicrones y las VLDL, lo que la convierte en una llave para la liberación de ácidos grasos libres al músculo y el tejido adiposo. Ciertos haplotipos de este gen ya se han relacionado con propensión a la resistencia insulínica en distintas poblaciones[92].

También se ha descrito un polimorfismo protector del gen que codifica la proteína transportadora de ácidos grasos de los adipocitos (*fatty acid transport protein*, FATP), implicada en la captación celular de ácidos grasos libres en estas células. Los portadores de la variante de este gen se caracterizaron por menor índice de masa corporal (IMC) y niveles más bajos de triglicéridos y medidas de HOMA[93].

Finalmente destacan los estudios efectuados sobre la perilipina A. Se trata de una proteína del adipocito que envuelve las gotitas de lípidos. Su fosforilación, y la de la lipasa hormona-sensible (*hormone sensitive lipase*, HSL) conduce a la translocación de ésta última desde el citoplasma a la superficie de las gotas de lípidos, y permite así la hidrolización de los triglicéridos y la liberación de ácidos grasos libres[94]. Variantes alélicas del gen de la perilipina A confieren mayor riesgo de obesidad y se asocian a un mayor perímetro de la cintura. Su relación directa con las medidas de resistencia a la insulina aún no se conoce[95].

## Genes reguladores de la adipogénesis

Como se mencionó anteriormente en este capítulo, la capacidad de expansión del tejido graso de cada individuo puede estar genéticamente determinada. En aquellos casos en los que el potencial de desarrollo del tejido adiposo no baste para almacenar el exceso de ácidos grasos, la resistencia a la insulina aparecerá antes. Por esa razón, los genes que regulan la adipogénesis son unos de los principales candidatos para explicar la predisposición hereditaria a la resistencia a la insulina.

De hecho, las lipodistrofias hereditarias, es decir, aquellas enfermedades con patrón de herencia mendeliana que se caracterizan por una pérdida

completa o localizada del tejido adiposo, cursan con formas extremas de resistencia a la insulina[72]. Sin embargo, las lipodistrofias son trastornos muy raros, que carecen de relevancia desde el punto de vista epidemiológico, cuando consideramos la elevada prevalencia de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 en la población general.

Por su trascendencia patogénica, no obstante, conviene detenerse en la lipodistrofia secundaria a mutaciones en el gen del receptor activado-proliferador de peroxisomas γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* γ, PPARγ). El PPARγ es el tercer miembro de un subgrupo de receptores nucleares, que incluye también al PPARα y al PPARδ. Su nombre proviene de la observación de que la activación del PPARα, el primero que llegó a ser clonado, incrementaba el tamaño y el número de peroxisomas en el hígado de los roedores[96].

Las acciones del PPARγ se producen tras la unión con sus ligandos endógenos (ácidos grasos poliinsaturados y eicosanoides) o exógenos (tiazolidindionas), y están mediadas por dos distintas isoformas (PPARγ1 y PPARγ2), derivadas de alternativas transcripciones del gen[97]. Mientras que la primera se expresa de manera ubicua, la segunda es exclusiva del tejido adiposo. La activación del PPARγ promueve su dimerización con el receptor retinoide X, forma en la cual se une a determinados elementos de respuesta del ADN que activan la transcripción de sus genes diana. La expresión de estos genes conduce a la diferenciación de los adipocitos y el depósito de grasa en el tejido adiposo, mientras se produce una inhibición de la lipólisis[97].

La lipodistrofia hereditaria debida a alteraciones genéticas del gen del PPARγ ocurre como consecuencia de mutaciones puntuales del gen, con efecto negativo dominante, que lo inactivan por completo. Hasta el momento se han descrito menos de una decena de mutaciones. Los portadores presentan atrofia de la grasa de tronco y extremidades (pero no de la grasa subcutánea abdominal ni de la grasa visceral), resistencia a la insulina e hipertensión[97].

En el extremo opuesto, se conoce una muy rara mutación puntual (sustitución de prolina por glicina en posición 112), que produce una activación constitucional del gen del PPARγ. De manera característica, los individuos con esta mutación son obesos mórbidos, pero tienen concentraciones de insulina basal dos veces más bajas que sujetos obesos control, lo que sugiere que su grado de sensibilidad a la insulina es mayor del esperable por su obesidad[97].

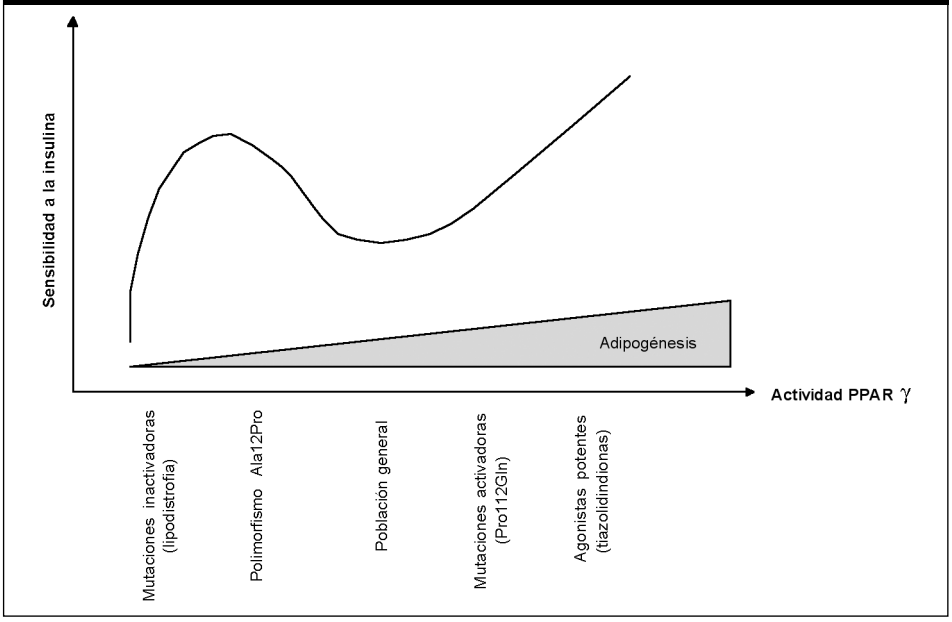
La importancia epidemiológica del gen del PPARγ, sin embargo, no reside en estos infrecuentes fenómenos genéticos. La mutación más frecuente del gen del PPARγ es la sustitución de alanina por prolina en el codón 12 (Pro12Ala), que sólo afecta al PPARγ2. Este polimorfismo está presente en todos los grupos étnicos analizados, con una prevalencia del alelo Ala que oscila entre el 23 % de la población de hispanos en Estados Unidos, a un 3 % entre los japoneses[97]. El alelo Ala se ha relacionado con menor IMC y mayor sensibilidad a la insulina, mientras que la homozigosidad para el alelo Pro podría incrementar el riesgo de diabetes. Aunque los resultados de algunos estudios han sido discordantes, un meta-análisis confirmó una modesta pero significativa asociación del riesgo de diabetes con el alelo Pro, de tal modo que, si una población entera llevara el alelo Ala, la prevalencia global de diabetes se reduciría en un 25 %[98].

Distintos trabajos han observado que el efecto de este polimorfismo puede hacerse patente ante la presencia de diferentes factores medioambientales. Entre otros, el estudio finlandés para la prevención de la diabetes (*Finnish Diabetes Prevention Study*), cuyo objetivo era prevenir el desarrollo de diabetes entre individuos de alto riesgo, demostró que la intervención intensiva del estilo de vida (dieta y ejercicio) era mucho más efectiva en los portadores del alelo Ala que en los portadores del alelo Pro[99]. Dicho de otro modo, es posible que el alelo Ala proteja al individuo de ciertos agentes medioambientales perjudiciales, como la falta de ejercicio físico o la dieta rica en grasas.

Es de reseñar que, aunque no se conoce con exactitud cuales son los efectos de la sustitución Ala12 sobre la estructura del PPARγ2, su presencia

parece resultar en una menor afinidad por los elementos de respuesta del ADN, por lo que se trata de una mutación parcialmente inactivadora[97]. Esta circunstancia se ha tratado de explicar asumiendo que una reducción moderada de la actividad del PPARγ puede favorecer la sensibilidad a la insulina gracias al menor IMC y volumen del tejido adiposo que en la población general, pero no hasta el punto de permitir el depósito de grasa en otros órganos. Gurnell et al[96] han formulado una hipótesis para explicar esta compleja asociación entre actividad del PPARγ y sensibilidad a la insulina, basada en un modelo de relación sinusoidal entre ambas variables (Figura 4).

Figura 4. Representación de la relación entre la activación del PPARγ, la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina, según la hipótesis de Gurnell et al.[96]




## Genes reguladores del metabolismo lipídico en el músculo

Como se ha mencionado previamente, la resistencia a la insulina parece estar ligada a un defecto genético en la fosforilación oxidativa mitocondrial[84].

Varios genes contenidos en el ADN nuclear parecen interactuar con el ADN mitocondrial para mantener el normal funcionamiento de la célula. Uno de ellos es el PGC-1, que, además de ser necesario para la activación del PPARγ, también controla la transcripción de genes implicados en la termogénesis dentro del músculo esquelético y el tejido adiposo pardo. Adicionalmente, el PGC-1 también interactúa con el PPARα para regular la expresión de genes que codifican enzimas necesarias para la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos en el propio tejido adiposo pardo, el corazón y el hígado. Por esta razón, se ha propuesto que el PGC-1 podría ser el gen responsable de la acumulación de los lípidos intramiocelulares en los individuos con resistencia a la insulina[84].

Otro elemento clave en la normal oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres es el factor nuclear respiratorio 1 (*Nuclear Respiratory Factor 1*, NRF1), un factor de transcripción que actúa sobre genes nucleares que codifican componentes de la cadena respiratoria mitocondrial. Recientemente, dos haplotipos comunes del gen NRF1 se asociaron con diabetes mellitus en un estudio realizado en Corea[101].

Finalmente se está prestando gran atención al gen de la proteína desacoplante 2 (*uncoupling protein 2*, UCP-2), un transportador que desacopla el paso de protones del de electrones a través de la membrana interna mitocondrial, y la síntesis de ATP a partir de ADP, favoreciendo por tanto que la célula genere calor, y no energía (Figura 1). El polimorfismo -866A/A del promotor del gen UCP-2 parece incrementar su trancripción y podría predisponer a la resistencia a la insulina[102].

## El papel de las adipocitocinas

El tejido adiposo ha sido tradicionalmente considerado como un reservorio energético pasivo, útil para almacenar la energía sobrante del consumo alimentario en forma de triglicéridos. Sin embargo, estudios realizados durante los últimos años han revelado que el tejido adiposo secreta numerosas proteínas, que parecen intervenir en la regulación del balance

energético y cuyo desequilibrio podría guardar relación con el desarrollo de obesidad y de las morbilidades asociadas a la misma. Aunque, en sentido estricto, algunas de estas sustancias no se ajustan a la definición clásica de citocinas, todas ellas han sido bautizadas con el nombre de adipocitocinas.

## La adiponectina

La adiponectina es una hormona peptídica compuesta por 244 aminoácidos y producida exclusivamente en el adipocito. Estructuralmente está constituida por la unión de tres monómeros. Estos trímeros se asocian, a su vez, para formar hexámeros de bajo peso molecular, ó 16-18-ámeros de elevado peso molecular, siendo ambos los productos de secreción de los adipocitos, y las dos principales formas circulantes de adiponectina[103]. La adiponectina es muy abundante en el plasma, donde constituye el 0,01% del total de las proteínas. Se han descubierto dos receptores para la adiponectina. En los roedores el receptor tipo 1 (AdipoR1) se expresa abundantemente en el músculo esquelético, mientras que el AdipoR2 lo hace principalmente en el hígado[103].

Puesto que es producida exclusivamente en el tejido adiposo, no es sorprendente que su concentración sérica dependa de la masa grasa corporal. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de adipocitocinas, los niveles de adiponectina están disminuidos en la obesidad, y su correlación con el IMC y la masa grasa es inversa. De hecho, se ha comprobado que la pérdida de peso inducida por medidas dietéticas o cirugía bariátrica resulta en un incremento significativo de las concentraciones circulantes de adiponectina[103].

Existen distintas evidencias que relacionan, de un modo más o menos directo, a la adiponectina y, más en concreto a la hipoadiponectinemia, con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico:

1. La concentración de adiponectina no sólo varía de acuerdo con la cantidad de grasa corporal, sino que depende mucho de su distribución. La adiponectina se relaciona, inversamente, con las medidas

de acumulación de grasa intraabdominal (circunferencia de la cintura, índice cintura/cadera, medidas cuantitativas de la grasa intraabdominal)[104, 105].

2. Las lipodistrofias congénitas o asociadas a la infección por virus de inmunodeficiencia humana, ligadas como ya se comentó anteriormente a un estado de grave insulinorresistencia, se asocian con hipoadiponectinemia[106].
3. Estudios in vitro e in vivo han establecido una fuerte correlación entre la adiponectina y la sensibilidad periférica a la insulina y la producción hepática de glucosa[103-105, 107, 108].
4. En sujetos no diabéticos las concentraciones de adiponectina se correlacionan negativamente con los triglicéridos, el índice aterogénico (colesterol total/colesterol HDL) y las apolipoproteínas B y E, y positivamente con el colesterol HDL y la apolipoproteína A-1[105, 109].
5. Estudios realizados en poblaciones de diferentes etnias han demostrado que las concentraciones bajas de adiponectina predicen, de manera independiente, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2[110].
6. Los niveles plasmáticos de adiponectina son más bajos en sujetos con diabetes tipo 2 y en mujeres con diabetes gestacional que en individuos control[104, 111]. Además, dentro de la población diabética, la adiponectina no sólo se correlaciona negativamente con las concentraciones de HDL colesterol y positivamente con los triglicéridos y la apoproteína B, sino que también mantiene una relación inversa con la $HbA_{1c}$, la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno[112].

La relación entre adiponectina y resistencia a la insulina está adicionalmente apoyada por distintos estudios genéticos. El gen de la adiponectina se localiza en el cromosoma 3q27, una región que había sido relacionada con la diabetes mellitus tipo 2 en estudios de análisis genómico. Los individuos portadores de la mutación I164T presentan valores muy bajos de adiponectina, y se caracterizan por asociar hipertensión, hiperlipemia, alteración del metabolismo de la glucosa y enfermedad aterosclerótica[113]. Por otra parte, dos polimorfismos frecuentes (uno en el exón 2 y otro en el intrón 2) del gen de la adiponectina y un polimorfismo de la región pro-

motora del gen se han asociado con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes en diferentes poblaciones[114]. Finalmente, ciertas variantes genéticas de los receptores AdipoR1 y AdipoR2 se han relacionado con el riesgo de diabetes[115].

Aún no se han aclarado cuales son los mecanismos a través de los cuales la adiponectina podría incrementar la sensibilidad a la insulina. Existen algunas líneas de investigación en este campo. Por una parte, la adiponectina favorece el catabolismo lipídico intracelular a través de la estimulación de la enzima AMPK[103], o bien mediante el incremento de la expresión de determinados genes que aumentan la oxidación de ácidos grasos libres[116]. Esto podría conducir a una reducción de los ácidos grasos libres circulantes y de los ácidos grasos intracelulares, cuyo papel en la resistencia a la insulina se ha comentado anteriormente.

Por otro lado, las tiazolidindionas, fármacos con potente efecto agonista PPARγ, provocan una elevación de los niveles circulantes de adiponectina. Esta acción es específica de las tiazolidindionas, ya que no tiene lugar con otras drogas que facilitan la acción de la insulina, como la metformina. Actualmente se está investigando si el incremento en la secreción de adiponectina promovida por las tiazolidindionas es un mero reflejo de la diferenciación de los adipocitos o si en realidad es uno de los efectos mediante los cuales estos fármacos ejercen sus efectos de sensibilización a la insulina[103].

## La leptina

La leptina es otra hormona peptídica, de 167 aminoácidos, derivada exclusivamente de los adipocitos, fundamentalmente del tejido adiposo subcutáneo[117]. Por lo que se sabe hasta el momento, ejerce sus efectos fundamentalmente en el cerebro, tras la unión a su receptor específico (Ob-R), del que se conocen cinco isoformas. La leptina reduce el apetito y aumenta el gasto energético mediante la activación de neuronas del hipotálamo lateral, núcleo arcuato y núcleo paraventricular[118].

Los dos principales reguladores de la secreción de leptina son la ingesta y la insulina. La secreción de leptina se reduce con el ayuno prolongado, mientras que la sobrealimentación conduce a un incremento de sus niveles circulantes. Por otro lado, la insulina promueve un aumento en la expresión de leptina, en tanto que ésta disminuye considerablemente en los estados de deficiencia de insulina[117].

La leptina aumenta exponencialmente con el aumento de la masa grasa corporal. Los individuos obesos presentan concentraciones de leptina mucho más altas que los no obesos[117, 119], de modo que la leptina actuaría en el cerebro como un indicador de los depósitos corporales de grasa. Esta observación ha conducido a la hipótesis de que la obesidad supone un estado de insensibilidad a la producción endógena de leptina. Se ha postulado que podría existir resistencia a la leptina, como resultado de la saturación del sistema de entrada de la leptina al sistema nervioso central, que está mediado por un transportador[120].

Los ratones transgénicos deficientes de leptina (ratones ob/ob) se caracterizan por obesidad, hiperfagia, resistencia a la insulina, diabetes e infertilidad. También en muy raros casos de seres humanos con mutaciones del gen de la leptina y deficiencia completa de la hormona se ha observado obesidad mórbida, hipogonadismo hipogonadotrópico y resistencia a la insulina, aunque no diabetes[121]. El tratamiento con leptina mejora la resistencia a la insulina en estos casos[121]. Al margen de estos fenómenos, la posible asociación entre leptina y resistencia a la insulina se fundamenta en estudios que han encontrado una relación entre niveles séricos de leptina y medidas de resistencia a la insulina, incluso después de ajustar por IMC y medidas de obesidad abdominal[122].

## La resistina

La resistina es un péptido secretado por el tejido adiposo, recientemente tipificado a partir de la búsqueda de genes expresados durante la diferenciación de los adipocitos, y reprimidos por agonistas del PPARγ. En modelos de experimentación animal, induce resistencia a la insulina, en

tanto que la exposición a anticuerpos anti-resistina tiene el efecto opuesto[123, 124].

Aunque estos datos inicialmente indujeron a adjudicarle el papel del mediador de la resistencia a la insulina promovida por el aumento del tejido adiposo, su papel en humanos es menos claro. Varios estudios han demostrado que las concentraciones plasmáticas de resistina no se relacionan con la resistencia a la insulina ni los componentes del síndrome metabólico[125, 126].

## El factor de necrosis tumoral-alfa y la interleucina 6

El factor de necrosis tumoral-alfa (*Tumor Nechrosis Factor-alpha*, TNF-α) y la interleucina 6 (Il-6) son citocinas pleiotrópicas con una variedad de funciones dirigidas a promover una respuesta inflamatoria hacia infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias, así como hacia la necrosis de tumores específicos. Ambas citocinas conducen a una respuesta en fase aguda induciendo la producción hepática de PCR.

Aunque mayoritariamente secretadas por macrófagos, monocitos y linfocitos, se ha observado que los adipocitos secretan Il-6 y TNF-α, contribuyendo hasta en un 30-35 % de sus niveles[127-129]. De hecho, las concentraciones plasmáticas de TNF-α e Il-6 son proporcionales a la masa grasa, y las personas obesas tienen incrementada la expresión de mRNA de TNF-α en el tejido adiposo y muestran mayores niveles circulantes de TNF-α e Il-6. Característicamente, la grasa visceral produce hasta 2 y 3 veces más de estas adipocitocinas que la grasa subcutánea. Esto conduce al planteamiento de que la obesidad, especialmente la obesidad de predominio abdominal, supone un estado crónico de inflamación de bajo grado.

Adicionalmente, el TNF-α y la Il-6 también se han correlacionado con medidas indirectas y directas de resistencia a la insulina y con los componentes del síndrome metabólico[129-131]. Más aún, algunos estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que los niveles altos de Il-6[132, 133] y TNF-α[132] son marcadores del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Nuevamente, ciertas variantes genéticas de los genes que codifican tanto al TNF-α como la Il-6, favorecen una mayor secreción de estas adipocitocinas y parecen conferir un mayor riesgo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. En concreto, comparado con el genotipo G-308G, el alelo -308A del gen del TNF-α duplica su trancripción y, por lo tanto, se asocia con una mayor concentración plasmática de TNF-α y con el doble de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus[134]. Por otro lado, el polimorfismo -174G del promotor de la Il-6 se ha asociado con diabetes mellitus y las características del síndrome metabólico en muchos, aunque no todos, los estudios realizados[129]. Posiblemente, este genotipo puede acentuar el riesgo de diabetes entre los portadores del alelo -308A del gen del TNF-α[134]. Recientemente también se han asociado ciertas variantes genéticas del receptor de la Il-6, que podrían amplificar su respuesta, con el IMC y ciertas características del síndrome metabólico entre individuos de población española[135].

Los mecanismos fisiopatogénicos de la resistencia a la insulina inducida por TNF-α e Il-6 están siendo motivo de investigación en la actualidad. En ambos casos se ha podido demostrar que inhiben la fosforilación del receptor de la insulina y del IRS-1, incrementan la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y reducen la síntesis de adiponectina[129].

## La resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico

### Hipertrigliceridemia

Como se mencionó repetidamente antes, los adipocitos liberan ácidos grasos libres a la circulación, que son captados por el músculo, el hígado y otros órganos. En el hígado, salvo una pequeña proporción que se destina para su oxidación, la mayor parte de ácidos grasos se reesterifica para formar triglicéridos. Por tanto, existe un continuo intercambio de triglicéridos y ácidos grasos libres entre el tejido adiposo y el hígado. Si este proceso se

desequilibra a favor de la salida de ácidos grasos libres desde el tejido graso, como sucede en los individuos con resistencia a la insulina y aumento de la lipólisis, se produce una acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado. Esto origina un incremento en la síntesis hepática de apoproteína B y VLDL y, por tanto, un incremento de la concentración sérica de triglicéridos[136, 137].

Junto a este mecanismo principal, se postula que, en estados de resistencia a la insulina, la degradación hepática de apoproteína B mediada por insulina puede estar disminuida, lo que contribuiría a una mayor génesis de partículas de VLDL[137].

## Descenso del colesterol HDL

En general, se admite que el descenso del colesterol HDL que se asocia a la resistencia a la insulina es una consecuencia del aumento de la secreción hepática de VLDL. Esta es la razón por la cual la hipertrigliceridemia y el descenso del colesterol HDL están tan estrechamente ligados. Las VLDL, durante su paso por la circulación, intercambian sus triglicéridos por ésteres de colesterol procedentes de las HDL y las lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoproteins*, LDL), por la acción de proteína transferidora de ésteres de colesterol (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*, CETP). La mayoría de los ésteres de colesterol que reciben las VLDL finalmente retornan al hígado dentro de los remanentes de las VLDL. Por otro lado, las HDL enriquecidas en triglicéridos sufren lisis por la enzima lipasa hepática, mecanismo a través del cual se convierten en partículas más pequeñas. Las HDL más pequeñas, a su vez, se aclaran de la circulación con más rapidez, lo que resulta en un descenso de la concentración de colesterol HDL y de apoproteína A-1[136, 137].

Sin embargo, esta teoría no permite explicar la situación, no infrecuentemente observada en sujetos con resistencia a la insulina, en la que el colesterol HDL se encuentra en concentraciones bajas, a pesar de que los niveles séricos de triglicéridos son normales. En los últimos años nuevas líneas de

investigación señalan diferentes vías a través de las cuales podría justificarse un descenso del colesterol HDL en el síndrome metabólico:

1. Una posibilidad es que, incluso en aquellos casos en los cuales las concentraciones basales de triglicéridos fueran normales, los individuos con resistencia a la insulina tuvieran una inadecuada respuesta postprandial tras la ingesta de grasa, y que el intercambio de lípidos realizado por la CETP tuviese lugar sólo en situación postprandial[137].
2. Muchos trabajos actuales están prestando gran atención al transporte inverso de colesterol. Las HDL "nacientes" o pre-β-HDL son formas precursoras de HDL, pobres en lípidos, que se secretan en el hígado o se forman en tejidos periféricos a partir de HDL. Las células de los tejidos periféricos derivan colesterol a las HDL nacientes por medio del transportador de membrana ABC-A1 (*ATP-Binding Cassette-A1*). Ese colesterol es subsiguientemente esterificado para formar HDL maduras, lo cual evita la rápida degradación de estos precursores de las HDL[138]. En estos momentos se investigan posibles efectos de *down regulation* de la resistencia a la insulina sobre la función del ABC-A1 como parte del espectro de alteraciones moleculares causantes de la dislipemia aterógena y, en particular, de una reducida producción de HDL.

Por el mismo mecanismo que las HDL, es decir, lisis por la lipasa hepática, las partículas de LDL también se van haciendo más pequeñas, y más densas, debido a una mayor proporción de proteínas respecto a lípidos (LDL fenotipo B). Aunque todas las LDL son aterogénicas, varios estudios prospectivos han demostrado que los niveles elevados de LDL pequeñas y densas predicen un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria[139]. Mediante ensayos in vitro se ha demostrado que estas partículas de LDL son resistentes a la unión con su receptor, atraviesan con mayor facilidad la pared arterial, se unen más ávidamente a proteoglicanos y son más susceptibles a la oxidación[140].

## Hipertensión arterial

La elevación de la presión arterial está incluida en todas las definiciones del síndrome metabólico. Sin embargo, su relación con el síndrome y con la resistencia la insulina es controvertida, y no está bien definida. Por ejemplo, la mayoría de los análisis de factores sobre el síndrome metabólico tienden a separar a la hipertensión como un factor independiente del resto de los componentes del síndrome[141].

Entre los distintos mecanismos por los que se ha tratado de explicar la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial se hallan los siguientes:

1. La insulina estimula la vasodilatación dependiente del endotelio, permitiendo la síntesis de óxido nítrico. En concreto, se sabe que en estados de resistencia a la insulina los niveles de tetrahidrobiopterina, el cofactor necesario para la enzima oxido nítrico-sintetasa, son deficientes. Esto da lugar a una reducción en la producción de óxido nítrico, y también a una mayor generación de superóxido en las células endoteliales[142].
2. La hiperinsulinemia fisiológica disminuye la excreción renal de sodio en las porciones distales de la nefrona. Esta acción de la insulina podría estar preservada en sujetos que, sin embargo, presentan resistencia a los efectos de la hormona sobre el metabolismo glucídico[143].
3. La insulina incrementa el tono simpático y en individuos no diabéticos con resistencia a la insulina (familiares de diabéticos tipo 2) existe un predominio de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático sobre el parasimpático[144]. Evidencias recientes sugieren que la activación simpática asociada con la resistencia a la insulina puede estar mediada por el incremento en la secreción de leptina desde el tejido adiposo de los individuos obesos.
4. Se admite que en individuos obesos con resistencia a la insulina existe una mayor activación del eje renina-angiotensina. Esta activación podría ser la consecuencia del propio incremento del tono simpático

sobre el aparato yuxtaglomerular, o de la secreción de angiotensinógeno y de su posterior transformación en angiotensina II dentro del tejido adiposo[145].

## Hiperglucemia y diabetes mellitus

La instauración de la hiperglucemia y la diabetes mellitus tipo 2 requiere la coexistencia de dos fenómenos: la resistencia a la insulina y la secreción defectuosa de la misma hormona por parte de la célula beta pancreática. Sin embargo, está bien establecido que, hasta la aparición de la diabetes, tiene lugar un periodo de resistencia a la insulina durante el cual se mantiene la tolerancia normal a la glucosa, gracias a un efecto compensador en la secreción de insulina[146]. Esta fase inicial de la evolución del trastorno se caracteriza por la hiperinsulinemia y, de hecho, se acompaña de un incremento en la masa total de células beta. Posteriormente tiene lugar un proceso por el cual se produce una disfunción progresiva y una reducción en su número. Este cuadro empieza con la elevación de las cifras de glucemia basal hasta valores próximos a 100 mg/dl, circunstancia que se corresponde experimentalmente con la pérdida de la secreción de insulina inducida por un estímulo con glucosa intravenosa[146], y más adelante da paso a la intolerancia a la glucosa y la diabetes.

Se ha implicado a un gran número de factores patogénicos en el deterioro de la secreción de la insulina. Probablemente, todos ellos puedan actuar interfiriendo con el mecanismo a través del cual las células beta se hayan en un equilibrio dinámico entre apoptosis y regeneración celular a partir de células del endotelio ductal del páncreas exocrino[147]. Entre ellas se encuentran los siguientes:

1. La lipotoxicidad. Además de su ya comentado papel como mediadores clave de la insulinorresistencia, los ácidos grasos libres pueden también disminuir la secreción de insulina. Esto les conferiría un doble papel en la patogénesis del síndrome metabólico y, eventualmente, de la diabetes mellitus tipo 2. Se sabe que, a corto plazo, la

exposición de las células beta a incrementos fisiológicos de ácidos grasos libres estimula la secreción de insulina[148]. Es incluso posible que la elevación crónica de ácidos grasos libres sea uno de los mecanismos que posibilitan la hiperinsulinemia compensadora en individuos obesos con resistencia la insulina. Sin embargo, parece que este fenómeno no es universal, y en ciertos individuos supone una desventaja. En concreto, en sujetos genéticamente predispuestos a diabetes tipo 2 (familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad), el incremento sostenido en los niveles de ácidos grasos libres no sólo no aumenta, sino que deteriora la secreción de insulina[149]. Los ácidos grasos libres podrían favorecer la acumulación de acil-CoA, conduciendo a la formación de ceramidas y la apoptosis celular[150]. Otro posible mecanismo es el incremento en la expresión de proteína desacoplante 2 (*Uncoupling Protein-2*, UCP-2), que daría lugar a un descenso en la síntesis de ATP y, con ello, una disminución en la secreción de insulina[151].

2. La glucotoxicidad. La hiperglucemia no puede ser, en sí misma, la causa original del descenso de la secreción de insulina, pero se acepta la teoría de que sí puede contribuir a acelerar el daño sobre las células beta. En ellas, el metabolismo oxidativo de la glucosa conducirá a la formación de especies reactivas de oxígeno, normalmente detoxificadas por catalasas y super-óxido dismutasa. Se ha propuesto que la hiperglucemia origine grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, con el subsiguiente daño a distintos componentes celulares[152].
3. El depósito de polipéptido amiloide pancreático (amilina). La amilina es un producto normal de la secreción de las células beta, que se almacena junto con la insulina en sus gránulos secretores. Aunque su función fisiológica todavía no está bien establecida, su acumulación en el páncreas, en forma de fibras de amiloide, puede jugar un papel importante en la pérdida de células beta. Estudios en animales han demostrado que la formación de amiloide en los islotes pancreáticos tiene lugar antes de la aparición de la hiperglucemia, por lo que este fenómeno puede ser un elemento precursor de la alteración

del metabolismo glucídico, y no sólo un resultado de la diabetes. De hecho, la extensión de los depósitos de amiloide se asocia con la pérdida de la masa de células beta, lo que sugiere su papel causal en la hiperglucemia[153].

# 4 Consecuencias clínicas

## Enfermedad cardiovascular

El objetivo principal de introducir la definición del síndrome metabólico es disponer de una herramienta para identificar individuos con un incremento del riesgo cardiovascular[42, 46]. Antes de los consensos para establecer una definición estándar, algunos estudios prospectivos ya determinaron que la agregación de variables asociadas a la resistencia a la insulina podía ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis[154, 155]. Sin embargo, ha sido a partir de entonces cuando el riesgo se ha podido cuantificar de una manera más precisa. Después de la implementación de los criterios de la OMS y del NCEP-ATP III, un número considerable de estudios prospectivos, en población general, en población de riesgo, o con enfermedad cardiovascular establecida, han examinado el papel del síndrome metabólico en la incidencia de enfermedad cardiovascular (Tabla 9)[54, 56, 156-192]. De todos ellos se puede extraer la conclusión de que los individuos con síndrome metabólico, después de ajustar por el efecto de otros factores de riesgo tradicionalmente aceptados, pero no incluidos en la definición, como la edad, el tabaquismo o las concentraciones de colesterol LDL, tienen un riesgo aproximadamente entre 1,5 y 2 veces mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular que los individuos sin síndrome metabólico. Estas son también, en líneas generales, las conclusiones a las que llegó un reciente meta-análisis[193] de 21 estudios prospectivos que habían examinado la asociación entre el síndrome metabólico, definido por los criterios del NCEP-ATP III o la OMS, y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Según este estudio, entre los individuos con síndrome metabólico, el riesgo relativo de mortalidad global es de 1,35, el de muerte por enfermedad cardiovascular de 1,74, el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular de 1,53, el de desarrollar enfermedad coronaria 1,52, y el de sufrir un ictus 1,76

La definición de la OMS pareció tener un mejor valor pronóstico en unos estudios, y la del NCEP-ATP III en otros, probablemente reflejando la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. Hasta la fecha, sólo un número muy limitado de trabajos han evaluado el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con síndrome metabólico de acuerdo con la definición IDF. De nuevo, los resultados parecen ser dispares, coexistiendo datos de que su capacidad de predecir eventos cardiovasculares puede ser inferior[194, 195, 196], similar[178, 187, 192] o superior[186] a la definición NCEP-ATP III.

Tabla 9. Estudios prospectivos de mortalidad y morbilidad cardiovascular en sujetos con el Síndrome Metabólico publicados hasta diciembre de 2006

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Botnia Study*[156] | Finlandia | 2001 | 3606 individuos de 35-70 años, procedentes de familias con diabetes | 6,9 | Mortalidad cardiovascular | 1,81 (1,24-2,65) | |
| *Kuopio Study*[157] | Finlandia | 2002 | 1209 hombres de 40-62 años, sin enfermedad cardiovascular | 11,9 | Mortalidad cardiovascular | 2,63 (1,37-5,05) | 2,52 (1,10-5,78) |
| Onat et al.[158] | Turquía | 2002 | 2398 individuos mayores de 28 años | 3 | Eventos coronarios | | 1,71 (1,18-2,47) |
| *Bruneck Study*[159] | Italia | 2003 | 888 individuos de 40-79 años, de un estudio poblacional | 5 | Eventos coronarios | 2,3 (1,2-4,3) | |
| *Strong Heart Study*[160] | EEUU | 2003 | 2283 indios americanos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular | 7,6 ± 1,8 | Eventos cardiovasculares | | NS |
| WOSCOPS[54] | Reino Unido | 2003 | 6447 hombres en un ensayo de prevención primaria con pravastatina | 4,9 | Eventos coronarios | | 1,3 (1,00-1,67) |
| DECODE[161] | Varios países europeos | 2004 | 11.512 individuos de 30-89 años, procedentes de 11 cohortes prospectivas europeas combinadas | 9 | Hombres: 2,26 (1,61-3,17) Mujeres: 2,78 (1,57-4,94) | | |
| ACLS[162] | EEUU | 2004 | 19.923 hombres de 20-83 años | 10,2 | Mortalidad cardiovascular | | NS |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SAHS[163] | EEUU | 2004 | 2815 individuos de 25-64 años | 12,7 | Mortalidad cardiovascular | Hombres: NS Mujeres: 2,83 (1,55-5,17) | Hombres: 1,82 (1,14-2,91) Mujeres: 4,65 (2,35-9,21) |
| NHANES II[164] | EEUU | 2004 | 6255 individuos de 30-75 años, de un estudio poblacional | 13,3 | Mortalidad cardiovascular | | 2,02 (1,42-2,89) |
| *Intermountain Heart Collaborative Study*[165] | EEUU | 2004 | 3128 individuos sometidos a coronariografía | 2,8 ± 2,3 | Muerte o infarto agudo de miocardio | | NS |
| WISE[166] | EEUU | 2004 | 755 mujeres de 21-86 años, sometidas a coronariografía por sospecha de cardiopatía isquémica | 4 | Eventos cardiovasculares | | 4,93 (1,02-23,76) |
| 4S[56] | Noruega y Suecia | 2004 | 2223 individuos asignados a placebo en un ensayo clínico de prevención secundaria con simvastatina | 5,4 | Eventos coronarios mayores | | 1,46 (1,20-1,79) |
| AFCAPS/TexCAPS[56] | EEUU | 2004 | 3301 individuos asignados a placebo en un ensayo clínico de prevención primaria con lovastatina | 5 | Eventos coronarios mayores | | 1,4 (1,04-1,89) |
| *Verona Diabetes Complications Study*[167] | Italia | 2004 | 946 individuos con diabetes mellitus tipo 2 | | Eventos cardiovasculares | 4,89 | |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Casale Monferrato Study*[168] | Italia | 2004 | 1565 individuos de 68,9 ± 10,7 años con diabetes mellitus tipo 2 | 11 | Mortalidad cardiovascular | NS | |
| PIUMA[169] | Italia | 2004 | 1742 individuos de 50 años, sin enfermedad cardiovascular previa | 4,1 | Eventos cardiovasculares | | |
| *Tanno and Sobetsu Study*[170] | Japón | 2004 | 808 hombres de 60,3 ± 11,9 años sometidos a chequeos de salud | 6 | Enfermedades cardiacas | | 2,23 (1,14-4,34) |
| Gimeno Oma et al.[171] | España | 2004 | 318 individuos con diabetes, de 64,6 años de edad | 4,6 | Eventos cardiovasculares | NS | |
| *Framingham Offspring Study*[172] | EEUU | 2005 | 3323 individuos de 22-81 años sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, de un estudio poblacional | 8 | Eventos cardiovasculares | | Hombres: 2,88 (1,99-4,16) Mujeres: 2,25 (1,31-3,88) |
| ARIC[173] | EEUU | 2005 | 12.089 individuos de 45-64 años | 11 | Eventos coronarios | | Hombres: 1,46 (1,23-1,74) Mujeres: 2,05 (1,59-2,64) |
| *Cardiovascular Health Study*[174] | EEUU | 2005 | 2175 individuos mayores de 65 años | 4 | Eventos cardiovasculares | NS | 1,38 (1,07-1,79) |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Hoorn Study*[175] | Holanda | 2005 | 1364 sujetos de 50-75 años, sin diabetes ni enfermedad cardiovascular | 10 | Eventos cardiovasculares | Hombres: 1,44 (1,01-2,04) Mujeres: NS | Hombres: 1,64 (1,11-2,44) Mujeres: NS |
| JDCS[176] | Japón | 2005 | 1425 individuos de 40-70 años, con diabetes mellitus tipo 2 | 8 | Eventos cardiovasculares | Hombres: 1,6 (1,0-2,6) Mujeres: 3,2 (1,6-6,5) | Hombres: 1,8 (1,1-2,8) Mujeres: NS |
| Saely et al[177] | Austria | 2005 | 750 individuos sometidos a coronariografía | 2,3 | Eventos cardiovasculares | | 2,74 (1,71-4,39) |
| BWHHS[178] | Reino Unido | 2005 | 3589 mujeres de 60-79 años, sin cardiopatía isquémica | 4 | Eventos coronarios | NS | NS |
| *British Regional Heart Study*[179] | Reino Unido | 2005 | 5128 hombres de 40-59 años, sin diabetes ni cardiopatía isquémica | 20 | Eventos coronarios mayores | | 1,64 (1,41-1,90) |
| MRFIT[180] | EEUU | 2006 | 10.950 hombres de 35-57 años con varios factores de riesgo vascular | 6 | Mortalidad cardiovascular | | 1,49 (1,35-1,64) |
| CASS[181] | Canadá | 2006 | 24.958 individuos de 52,9 ± 9,3 años con enfermedad coronaria sospechada o confirmada | 12,5 | Mortalidad cardiovascular | 1,55 (1,40-1,71) | 1,22 (1,14-1,31) |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Guzder et al.[182] | Reino Unido | 2006 | 428 individuos de 30-74 años con diabetes tipo 2 de nuevo diagnóstico | 5 | Eventos cardiovasculares | | 2,05 |
| CVD-FACTS[183] | Taiwan | 2006 | 3453 individuos mayores de 20 años de una población general | 10,4 | Ictus | | 5,15 (1,86-14,28) |
| *Framingham Offspring Study*[184] | EEUU | 2006 | 2097 individuos de 50-81 años, sin ictus previo, de una población general | 14 | Ictus | | 2,10 (1,37-3,22) |
| Sundström et al.[185] | Suecia | 2006 | 2322 hombres de 50 años, de una población general | 20-32 | Mortalidad cardiovascular | 1,35 (1,06-1,73) | 1,59 (1,29-1,95) |
| *Health ABC*[186] | EEUU | 2006 | 3075 individuos de 70-79 años de una población general | 6 | Eventos coronarios | | 1,56 (1,28-1,91) |
| *Beijing Project*[187] | China | 2006 | 541 individuos de 51,2 ± 9.5 años, de una población general | 5 | ECG con signos de enfermedad coronaria | NS | NS |
| Monami et al[188] | Italia | 2006 | 882 diabéticos de 65,3 ± 10,9 años, de una Unidad Geriátrica | 2,6 | Mortalidad | | 2,38 (1,18-4,76) |
| Rancho Bernardo[189] | EEUU | 2006 | 2118 individuos de 40-94 años, de una población general | 20 | Mortalidad cardiovascular | | 1,65 (1,25-2,18) |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WIZARD[190] | Multinacional | 2006 | 3319 individuos de 62 ± 11 años con infarto agudo de miocardio previo | 3 | Muerte o eventos cardiovasculares | | 1,33 (1,15-1,53) |
| Cabrera et al.[191] | Brasil | 2006 | 516 mujeres de 60-84 años de una clínica geriátrica | 6,6 | Eventos cardiovasculares | | 1,66 (1,11-2,47) |
| DECODE[192] | Varios países europeos | 2006 | 10.269 individuos de 30-89 años, procedentes de 9 cohortes prospectivas europeas | 6,6-16 años | Mortalidad cardiovascular | Hombres: 2,09 (1,59-2,76) Mujeres: 1,60 (1,01-2,51) | Hombres: 1,74 (1,31-2,30) Mujeres: N.S. |

Tabla 10. Estudios prospectivos de incidencia de diabetes en individuos con Síndrome Metabólico

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Kuopio Study*[199] | Finlandia | 2002 | 958 hombres de 42-60 años, sin enfermedad cardiovascular | 4 | | | 6 (3,4-11,0) |
| WOSCOPS[54] | Reino Unido | 2003 | 5947 hombres participantes en un ensayo clínico de prevención primaria con pravastatina | 4,9 | | | 3,51 (2,47-4,98) |

| Estudio | País | Año | Población | Seguimiento (años) | Objetivo principal | OR/RR Criterio OMS | OR/RR Criterio NCEP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Strong Heart Study*[160] | EEUU | 2003 | 2283 indios americanos no diabéticos sin enfermedad cardiovascular | 7,6 ± 1,8 | | | 1,95 (1,63-2,33) |
| SAHS[200] | EEUU | 2003 | 1734 individuos entre 25-68 años, de una población general | 7,5 | | | 3,3 (2,27-4,80) |
| *Mexico City Diabetes Study*[201] | México | 2004 | 1353 individuos de 35-64 años, de una población general | 6,3 | | | 2,63 (1,80-3,85) |
| IRAS[202] | EEUU | 2005 | 1625 individuos entre 40-69 años, de una población general | 5,2 | | 3,68 (2,48-5,45) | 4,14 (2,79-6,16) |
| *Beijing Project*[187] | China | 2006 | 541 individuos de 51,2 ± 9.5 años, de una población general | 5 | | NS | NS |

Algunas cuestiones que rodean este tema han generado gran polémica. En primer lugar, como subrayó Ford en una revisión de los principales estudios publicados hasta Febrero de 2005[197], llama la atención que el riesgo relativo atribuible al síndrome es muy discreto, a pesar de estar definido por una serie de componentes que, en si mismos, ya comportan un incremento de la enfermedad cardiovascular.

En este sentido, debe destacarse el hecho de que individuos que no reúnen los criterios de síndrome metabólico, pero presentan uno o dos de sus componentes, también tienen un riesgo cardiovascular más elevado que los sujetos sin ningún componente[54, 173, 175, 179, 180]. Estos subgrupos de individuos han sido considerados dentro de los grupos control (sin síndrome metabólico), lo que puede haber contribuido a reducir las diferencias con respecto a sujetos con síndrome metabólico.

Sin embargo, varios estudios han observado que el riesgo cardiovascular asociado al síndrome deja de ser significativo cuando éste se incluye en modelos de regresión logística junto con sus distintos componentes considerados individualmente[54, 163, 172, 173, 198]. En algunos casos, la magnitud de la asociación de algunos de sus elementos individuales con los *end-points* analizados fue, de hecho, mayor que la del propio síndrome[177]. Esto podría implicar que, como marcador de riesgo cardiovascular, el síndrome metabólico no añadiría nada a la identificación de sus componentes, tal y como señalaron la EASD y la ADA en su documento conjunto[53]. Finalmente, y abundando en esta argumentación, a excepción del los estudios *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) y *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS)[56], la mayor parte de los trabajos que han comparado el valor pronóstico del síndrome metabólico frente al cálculo de riesgo vascular mediante las tablas de Framingham, han demostrado la superioridad de éstas últimas para predecir la aparición de eventos cardiovasculares futuros[163, 172, 178, 199].

## Diabetes mellitus

Las definiciones propuestas por la OMS, el NCEP-ATP III y la IDF asumen que la diabetes es uno de los elementos que conforman el síndrome metabólico. Sin embargo, en opinión de distintos autores, y también de la propia AACEE, la diabetes establecida debería considerarse una consecuencia, y no una característica del síndrome metabólico[48].

En este sentido, varios estudios prospectivos han evaluado si la presencia del síndrome metabólico predice la aparición de diabetes en individuos no diabéticos (Tabla 10)[54, 160, 187, 199-202]. En todos los casos se comprobó que el síndrome metabólico es un fuerte predictor de diabetes, con un poder estadístico claramente más contundente que en el caso de la enfermedad cardiovascular. Aunque todos los estudios utilizaron la definición de síndrome metabólico del NCEP-ATP III, uno de ellos también certificó que las definiciones de la OMS y de la IDF confieren un riesgo de diabetes similar a la del NCEP-ATP III[202].

## Enfermedad hepática grasa no-alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se considera, en la actualidad, una condición asociada a la resistencia a la insulina. Bajo este término se incluyen distintos cuadros patológicos, que abarcan desde aquellos en los que sólo se detecta la presencia de grasa en más de un 5% de los hepatocitos (esteatosis), hasta otros en los que el depósito graso se acompaña de injuria hepatocelular y cambios necroinflamatorios sustanciales (esteatohepatitis). Un porcentaje no desdeñable de estos últimos puede derivar en cirrosis hepática y, de hecho, en estos momentos se acepta que la esteatohepatitis no alcohólica es la causa más frecuente de cirrosis hepática[203].

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha relacionado fuertemente con medidas indirectas de resistencia a la insulina[204], y, a mayor número de componentes del síndrome metabólico, mayor es el daño histológico en el hígado[203 205].

El aumento de la lipólisis y el mayor aflujo de ácidos grasos libres desde la grasa intraabdominal, vía sistema portal, hacia el hígado, conducirían al depósito de triglicéridos en los hepatocitos, siendo éste el principal mecanismo fisiopatogénico que relacionaría la esteatosis hepática con la resistencia a la insulina. Los eventos posteriores, responsables de la aparición de cambios inflamatorios, no están bien aclarados, pero se ha especulado con un posible papel de las adipocitocinas y de endotoxinas bacterianas, y a una posible disfunción hepática mitocondrial como consecuencia de la propia resistencia a la insulina[206].

## Síndrome de ovario poliquístico

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada a la misma son también reconocidas como importantes factores patogenéticos del síndrome de ovario poliquístico, particularmente en mujeres obesas[207]. De hecho, los estudios que han examinado la sensibilidad a la insulina por medio de diferentes técnicas, han demostrado una disminución de la sensibilidad a la insulina en mujeres con este trastorno. La insulina interactúa sinérgicamente con la LH sobre las células de la teca ovárica para activar a la enzima P450c17$\alpha$, clave en la síntesis de andrógenos ováricos. Además la insulina es capaz de abortar el crecimiento de los folículos ováricos a los 5-10 mm de desarrollo, contribuyendo a la anovulación, y amplifica los pulsos hipofisarios de LH[207, 208].

Desde hacía tiempo, múltiples estudios habían indicado que las mujeres con este proceso soportaban un mayor riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial y arteriosclerosis[207]. Algunos trabajos más recientes han usado los criterios del NCEP-ATP III para estimar la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y han observado porcentajes superiores al 40%, inusitadamente altos en mujeres jóvenes como las analizadas[209]. Como consecuencia de la resistencia a la insulina, la presencia del síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se acompaña de una mayor elevación de las concentraciones séricas de

testosterona libre y menores niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales[209], y, por lo tanto, puede ser un factor que agrave las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo propias de la enfermedad.

## Cáncer

Numerosos estudios epidemiológicos han constatado que la obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de endometrio y el cáncer de mama (especialmente después de la menopausia), el cáncer colorrectal, de esófago y de riñón. Adicionalmente, existen evidencias no tan contundentes sobre la asociación entre obesidad y cáncer de cérvix, cáncer gástrico de localización en cárdias, cáncer de páncreas, vesícula biliar, carcinoma hepatocelular y linfoma no-Hodgkin[210]. Algunos estudios también han sugerido un modesto incremento en el riesgo de carcinoma prostático avanzado con el aumento del IMC[210].

Uno de los posibles mecanismos etiopatogénicos del efecto cancerígeno de la obesidad podría surgir de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia comúnmente ligada a ella. De hecho, la obesidad de distribución central parece conferir un riesgo particularmente alto para el desarrollo de cáncer de mama[211] y, probablemente, también para el cáncer de colon, al menos en mujeres. Igualmente, la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un mayor riesgo de neoplasias malignas de colon, páncreas, endometrio y mama[212].

La insulina podría tener efectos carcinogénicos actuando directamente sobre sus receptores en células (pre)neoplásicas, o podría inducir la secreción de otros potenciales mediadores del cáncer. Por ejemplo, promoviendo la síntesis y la actividad biológica del factor de crecimiento relacionado con la insulina (*Insulin Growth Factor-1*, IGF-1), péptido que regula la proliferación celular y que puede estar implicado en la génesis de distintos tipos de neoplasias[210]. Por otro lado, el desequilibrio en la homeostasis de las adipocitocinas (incremento de adipocitocinas proinflamatorias y dis-

minución de adiponectina) se ha postulado como un posible mecanismo carcinogenético por medio de diferentes acciones, entre ellas la promoción de la angiogénesis, la proliferación celular y las metástasis[213].

# 5 La relación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

Desde hace más de 30 años, la predicción del riesgo cardiovascular se ha basado en la presencia o ausencia de hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes mellitus. El papel de estos factores de riesgo tradicionales se estableció fundamentalmente a partir del Estudio Framingham[214], y su interacción con la edad y el sexo se plasmaron en las tablas de Framingham para el cálculo de riesgo de enfermedad coronaria[215].

Sin embargo, se sabe que la quinta parte de todos los eventos vasculares suceden en individuos no expuestos a los factores tradicionales de riesgo vascular. Además, existe un amplio grupo de individuos que presentan valores intermedios para estos factores convencionales, y en ellos es necesario buscar nuevas herramientas para estratificar el riesgo. Por esta razón, durante los últimos años se ha prestado gran importancia a la identificación de nuevas variables que puedan mejorar la predicción global de enfermedad cardiovascular. Como se verá a continuación, muchos de estos factores emergentes podrían encontrarse estrechamente relacionados con el síndrome metabólico.

## Los marcadores de inflamación sistémica

En los últimos años ha quedado claramente establecido que la inflamación es un elemento clave en la génesis de la arteriosclerosis, desde sus estadios más iniciales hasta la ruptura de la placa arteriosclerótica. De hecho, las

lesiones de la arteriosclerosis representan una serie de respuestas celulares y moleculares altamente específicas que pueden describirse, en conjunto, como una enfermedad inflamatoria[216]. Esta interpretación se ve apoyada por la observación de que los pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas[217] o infecciones indoloras crónicas no tratadas, tales como la enfermedad periodontal[218], presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En este sentido, se ha analizado el papel de distintos indicadores de inflamación sistémica como potenciales marcadores de riesgo. Sin duda, de entre todos ellos, los mejor estudiados son la PCR y, en menor medida, el fibrinógeno. Ambos son reactantes de fase aguda que aumentan durante la respuesta inflamatoria a la injuria tisular o la infección.

Un número importante de estudios prospectivos ha demostrado que la PCR predice la recidiva de eventos vasculares y la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo[219] o ictus[220], y es un indicador de mal pronóstico en individuos que se someten a revascularización quirúrgica o percutánea[221, 222].

Pero de manera quizás más importante, la PCR también ha resultado ser un marcador de riesgo cardiovascular en estudios de prevención primaria. Ridker et al observaron, estudiando a más de 28.000 mujeres postmenopáusicas sanas pertenecientes al *Women's Health Study* (WHS), que la PCR tenía un valor pronóstico superior al del colesterol LDL para la predicción de eventos cardiovasculares, valor que se mantenía en todos los niveles de riesgo calculados mediante la puntuación de Framingham[223, 224]. En un meta-análisis de 14 estudios prospectivos se estimó que los individuos con una concentración de PCR en el tercil superior de la población tenían un riesgo relativo de 1,9 de sufrir un infarto de miocardio no fatal o de morir por enfermedad coronaria[225].

El CDC y la AHA publicaron, conforme a esta información, las primeras guías de uso de la PCR como herramienta para el cribaje de individuos en riesgo cardiovascular, sugiriendo que cifras de PCR de <1, 1-3 y >3 mg/l

podían interpretarse como de bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular[226]. Con respecto al fibrinógeno, un reciente meta-análisis de estudios prospectivos a largo plazo demostró una moderadamente fuerte asociación entre el fibrinógeno y el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y mortalidad global y de origen cardiovascular[227]. En un grupo de pacientes con enfermedad ya establecida y un alto riesgo de nuevos eventos vasculares, el fibrinógeno permaneció como un factor de riesgo de mortalidad significativo incluso después de ajustar por la puntuación de Framingham[228].

Como se mencionó anteriormente, el tejido adiposo, fundamentalmente el tejido adiposo visceral, es una fuente importante de adipocitocinas, algunas de las cuales, tales como la Il-6 y el TNF-α, son importantes mediadores inflamatorios, y regulan la síntesis hepática de la PCR, el fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda. En relación a esto, un importante cúmulo de datos avala la hipótesis de que la arterioclerosis y la inflamación podrían estar interrelacionadas por medio de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico:

1. Numerosos estudios epidemiológicos transversales han comprobado que existe una fuerte asociación entre los marcadores de inflamación sistémica y las medidas indirectas de resistencia a la insulina (niveles de insulina, proinsulina y HOMA)[229-236]. El *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) proporcionó una evidencia formalmente más contundente de este fenómeno, al relacionar las concentraciones de PCR y fibrinógeno, así como el recuento leucocitario, con la sensibilidad a la insulina calculada mediante el test de tolerancia intravenosa a la glucosa según el análisis del modelo mínimo, una técnica que permite medir la resistencia a la insulina de manera mucho más precisa que la fórmula del HOMA[237]. Adicionalmente, el estudio IRAS permitió comprobar que la PCR y el fibrinógeno se incrementan en sujetos prediabéticos que se caracterizan por resistencia a la insulina, pero no en aquellos en los que predomina la deficiencia en la secreción de la célula beta[238].
2. También un gran número de observaciones han demostrado una llamativa correlación entre los marcadores inflamatorios y cada uno

de los componentes individuales que definen el síndrome metabólico[229-237, 239]. En consonancia, los individuos que reúnen los criterios del síndrome, diagnosticado por cualquiera de las definiciones actualmente propuestas, se caracterizan por presentar un incremento en los mediadores de la inflamación[233, 235, 236, 239- 242].

3. Hasta diez estudios prospectivos han reportado que los niveles de PCR predicen la aparición de diabetes mellitus tipo 2. Aunque algunos de ellos parecían sugerir que esta asociación se explicaba mayormente por la relación entre la PCR y la obesidad[243-245], en otros el efecto de la PCR se mantuvo significativo incluso tras ajustar por el IMC o la circunferencia de la cintura[132, 246-249]. Igualmente, si bien no con tanta consistencia, también otros marcadores de inflamación sistémica, como el recuento leucocitario, la Il-6, el ácido siálico y el orosomucoide fueron predictores de la incidencia de diabetes en otros estudios prospectivos[132, 133, 247, 251-253].
4. En dos de las cohortes citadas arriba también se analizó si la PCR podría ser un marcador del futuro desarrollo del propio síndrome metabólico. En el *Mexico City Diabetes Study*, pero sólo entre las mujeres, los niveles de PCR en el tercil superior de la población conferían un riesgo relativo de 4,0 para el desarrollo de síndrome metabólico[244]. En el estudio Kuopio la PCR fue un predictor de síndrome metabólico, pero la asociación entre ambos se atenuó de manera importante al ajustar por otros factores relacionados con la resistencia a la insulina, y dejó de ser significativa al hacerlo por el valor de la circunferencia de la cintura[250].
5. En el WHS, un valor de PCR de más de 3 mg/l tuvo idéntico valor pronóstico que la evaluación diagnóstica del síndrome metabólico en términos de predecir la supervivencia libre de eventos cardiovasculares. Más aún, la PCR añadía información pronóstica al síndrome metabólico: el riesgo de sufrir un futuro evento cardiovascular fue máximo cuando la presencia del síndrome metabólico coincidía con un valor de PCR >3 mg/l, intermedio cuando sólo ocurría una de ambas cosas, y mínimo cuando ninguna de ellas estaba presente[254]. El estudio *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) también proporcionó resultados muy similares acerca de la interacción

entre PCR y síndrome metabólico, de modo que un valor inicial de PCR por encima o por debajo de 3 mg/l era altamente predictivo de la incidencia de eventos vasculares, después de estratificar por la presencia o ausencia de síndrome metabólico[54].

A tenor de todos estos hallazgos, se ha sugerido que la medida de PCR podría añadirse a la lista de criterios para definir el síndrome metabólico, y es posible que sea incluída en futuras definiciones[255].

## Los marcadores de diátesis trombótica

### El PAI-1 y la hipofibrinolisis

El inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 (*Plasminogen Activator Inhibitor type 1*, PAI-1) es el inhibidor predominante de la fibrinolisis, el mecanismo que participa primariamente en la lisis de los trombos intravasculares. El PAI-1 se une al activador tisular del plasminógeno (*tissular Plasminogen Activator*, t-PA), formando un complejo inactivo que es eliminado de la circulación por el hígado. Esto impide la lisis de los trombos, ya que el t-PA permite la formación de plasmina a partir del plasminógeno, y la plasmina es capaz de degradar la fibrina insoluble de los trombos.

Durante los últimos años, diferentes estudios han examinado el papel de determinados biomarcadores de la fibrinolisis, entre ellos la medida de la actividad o del propio antígeno t-PA, los complejos plasmina-$\alpha_2$-antiplasmina o el inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina, un nuevo inhidor de la fibrinolisis descubierto recientemente. Sin embargo, de entre todos ellos, el que ha cobrado más relevancia es el PAI-1. Ha sido evaluado como un posible marcador de enfermedad cardiovascular, y en la actualidad, existen evidencias consistentes de que los niveles plasmáticos elevados de PAI-1 constituyen un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica y el ictus[256].

Aunque el incremento en su concentración se considera fundamentalmente como indicativa de una disfunción de la fibrinolisis, es necesario tener presente que el PAI-1 es también un reactante de fase aguda, que aumenta ante la inflamación y, por tanto, puede compartir ciertas propiedades con otros marcadores de inflamación sistémica. Además, la alteración de la fibrinolisis es una de las características de la disfunción del endotelio[257], que, por si misma, y como se verá más adelante, es también uno de los mecanismos que pueden subyacer en la etiología de la enfermedad cardiovascular.

Distintos estudios han confirmado que el PAI-1 se expresa en el tejido adiposo. De hecho, cuanto mayor es la masa de tejido graso, y mayor el tamaño de los adipocitos, más importante resulta la contribución del tejido adiposo a los niveles circulantes de PAI-1. Aunque hay datos controvertidos, parece, además, que la secreción de PAI-1 es mayor en los adipocitos del tejido graso visceral que en los del tejido graso subcutáneo[258]. Por tanto, se admite que el PAI-1 forma parte del amplio grupo de adipocitocinas. Esta es una de las razones por las cuales, junto a los marcadores de inflamación sistémica, el PAI-1 es el parámetro bioquímico que parece estar ligado con más fuerza al síndrome de resistencia a la insulina:

1. Tanto el PAI-1 como el t-PA se asociaron, en numerosos estudios transversales, a la insulinemia y a las medidas indirectas de insulinorresistencia[259-262], así como a la resistencia a la insulina cuantificada mediante técnica del modelo mínimo[263-265] o el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico[266].
2. Los niveles de PAI-1 están fuertemente asociados con los elementos que definen el síndrome metabólico[262, 267, 268], y son más altos en individuos que reúnen sus criterios diagnósticos, según sus varias definiciones[268-270].
3. Cuatro estudios han evaluado prospectivamente la relación entre el PAI-1 y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. En el estudio *Northern Sweden MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)*[271], la incidencia de diabetes se incrementó linearmente según los cuartiles de actividad de PAI-1 y

t-PA al inicio del estudio. La asociación entre desarrollo de diabetes y PAI-1 dejó de ser significativa al ajustar por otras variables relacionadas con el síndrome metabólico, pero la del t-PA se mantuvo significativa. En el *Health, Aging, and Body Composition Study*[272] y en el *Framingham Offspring Study*[273] los niveles iniciales de PAI-1 fueron predictivos del desarrollo de diabetes después de ajustar por los componentes del síndrome metabólico y varios marcadores de resistencia a la insulina. Resultados similares fueron también observados en el estudio IRAS[274]. Sin embargo, de este último hay que señalar dos aportaciones adicionales. En primer lugar, fue el único que incluyó conjuntamente el PAI-1 y la PCR en el análisis estadístico, demostrando que sólo el primero mantenía significación como predictor de diabetes. En segundo lugar, permitió observar que, además del valor de una determinación aislada de PAI-1, la progresiva elevación de sus niveles a lo largo del tiempo constituía un factor de riesgo para la aparición de diabetes[275].

## El factor de von Willebrand y la disfunción endotelial

El endotelio, mucho más allá de servir como mero revestimiento de los vasos sanguíneos, tiene importantes acciones que regulan la función vascular. Esta vasoregulación ocurre como resultado de un equilibrio entre la liberación de factores relajadores y constrictores. Los efectos relajadores se producen a través de la síntesis de agentes vasodilatadores, como la prostaciclina y el óxido nítrico, que, además, tienen efectos inhibitorios sobre la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y la proliferación del músculo liso vascular. Entre los agentes vasoconstrictores destaca la endotelina. Adicionalmente, el endotelio mantiene un equilibrio entre factores pro y anticoagulantes, y promueve la fibrinolisis[276].

El daño endotelial puede ser evaluado mediante pruebas funcionales o parámetros bioquímicos. Entre las primeras, se utiliza la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse en respuesta a estímulos (dilatación dependiente del endotelio). La prueba incruenta más utilizada a tal efecto

es la medición de la reactividad de la arteria braquial ante la isquemia transitoria, mediante técnica ultrasonográfica[277]. Los parámetros de laboratorio resultan más fáciles de medir, y pueden utilizarse para estudiar grandes poblaciones. Se han usado los distintos productos de secreción de las células endoteliales, algunos de los cuales han pasado a considerarse como factores de riesgo cardiovascular.

Uno de ellos es el factor de von Willebrand, mediador clave de la agregación y la adhesión de las plaquetas en zonas donde se produce alguna disrupción de la pared endotelial. Numerosas investigaciones sugieren que los niveles elevados de factor de von Willebrand en plasma reflejan daño o disfunción del endotelio[276], aunque hay que tener presente que también es un reactante de fase aguda y está implicado en el proceso hemostático. Las concentraciones altas de factor de von Willebrand son un indicador de mal pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo[278], y predicen el desarrollo de cardiopatía isquémica[279], ictus[280] y mortalidad global y cardiovascular en estudios de población general[281, 282]. Un meta-análisis de estudios prospectivos entre población general inicialmente sana atribuyó un odds ratio de 1,5 a los niveles de factor de von Willebrand en el tercil superior de la población[282].

Otros marcadores de creciente relevancia son la endotelina[283] y la trombomodulina[279], que se han asociado con arteriosclerosis avanzada y eventos cardiovasculares, y las moléculas de adhesión celular, implicadas en el reclutamiento de células inflamatorias de la circulación, y de su migración transendotelial. Entre ellas, destacan las selectinas, las moléculas de adhesión intercelular (*Intercellular Adhesion Molecules*, ICAMs) y las moléculas de adhesión a células vasculares (*Vascular Cell Adhesion Molecules*, VCAM-1). Hay cada vez mayor evidencia de un papel predictivo del desarrollo de eventos cardiovasculares de las ICAMs en personas inicialmente sanas, y de las VCAM-1 en pacientes de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular ya previamente establecida[284].

Desde un punto de vista fisiopatológico, hay una relación recíproca entre resistencia a la insulina y disfunción endotelial, que explica que ambos

fenómenos tiendan a retroalimentarse[285]. Como ya se mencionó anteriormente, además de sus efectos sobre la disposición de glucosa en la célula, la cascada de señalización intracelular, promovida por la unión de la insulina a su receptor, conduce a la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa y a la producción de óxido nítrico en las células endoteliales[142]. Es posible que la resistencia a la insulina empareje, por tanto, una disminución de la entrada de glucosa al interior de las células junto a una disminución del flujo sanguíneo. A su vez, la hipoperfusión tisular puede conducir a una disminución de la llegada de glucosa e insulina al tejido muscular, fomentando, por tanto, una mayor resistencia a la insulina. Adicionalmente, la hiperinsulinemia compensadora podría activar otras vías moleculares estimuladas por la insulina, distintas a la empleada para la translocación de GLUT-4 y la síntesis de óxido nítrico. Estas vías podrían favorecer otros efectos de la insulina sobre las células endoteliales, entre ellos la secreción de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina[285].

Sean estos o no los mecanismos que lo justifiquen, se dispone de buenas evidencias de la asociación entre resistencia a la insulina y disfunción endotelial in vivo:

1. Hace ya más de 10 años que se comprobó que los individuos con resistencia a la insulina, determinada formalmente mediante técnica de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, se caracterizan por un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio[286].
2. Una reciente publicación ha señalado que los individuos con síndrome metabólico (definido según el NCEP-ATP III) se caracterizan por un deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio, siendo la circunferencia de la cintura y la presión arterial los componentes del síndrome que determinan esta relación[287].
3. En un estudio realizado en indios Pima, caracterizados por su alto índice de obesidad central, insulinorresistencia y diabetes, las medidas de factor de von Willebrand y e-selectina se incrementaron proporcionalmente con la resistencia a la insulina cuantificada mediante *clamp* euglicémico hiperinsulinémico[288].

4. Aunque se han publicado trabajos con resultados opuestos[289], los estudios epidemiológicos más relevantes también parece indicar que existe una buena correlación entre marcadores de disfunción endotelial y medidas indirectas de resistencia a la insulina. Por ejemplo, un análisis transversal del *Framingham Offspring Study* evidenció que los niveles de factor de von Willebrand incrementaban a lo largo de los quintiles de insulinemia basal entre individuos con tolerancia a la glucosa normal y entre hombres (pero no entre mujeres) con intolerancia a la glucosa[261]. También en el estudio ARIC[290] el factor de von Willebrand se asoció positivamente con distintos componentes del síndrome metabólico, como el índice cintura/cadera, la insulinemia y las concentraciones de triglicéridos.
5. Entre los trabajos que han utilizado las definiciones de síndrome metabólico, Lim et al[291] demostraron que el factor de von Willebrand se asociaba, de manera independiente, con la presencia de síndrome, tanto por la definición de la OMS como por la del NCEP-ATP-III, en una cohorte de 161 pacientes con hipertensión. Tras un seguimiento de cuatro años, no obstante, los niveles basales de factor de von Willebrand no guardaron relación con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico entre aquellos sujetos que no lo presentaban al inicio[291]. Sin embargo, otros dos estudios, realizados sobre población general, reportaron resultados discrepantes a éste. En uno de ellos[232] el factor de von Willebrand se asoció significativamente con la presencia del síndrome metabólico definido por los criterios de la OMS, pero no cuando se utilizaban los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III. En el segundo[233] no existió relación entre factor de von Willebrand y el síndrome metabólico definido por la OMS.
6. Tres estudios han analizado prospectivamente el papel predictivo del factor de von Willebrand en la aparición de diabetes mellitus. En el *Framingham Offspring Study*[273] los valores basales de factor de von Willebrand confirieron un riesgo independiente para el desarrollo de diabetes, mentras que en el estudio ARIC[292] y en la población de indios Pima[246] el efecto del factor de von Willebrand perdió significación al ajustar por otros factores de riesgo.

## Los factores de coagulación

Durante la pasada década varios estudios analizaron el posible papel de distintos factores hemostásicos como marcadores de riesgo vascular. En algunos casos, los resultados fueron positivos. Por ejemplo, el *Northwick Park Heart Study-II* (NPHS-II) reveló que niveles subtrombóticos de activación de varios pasos de las vías intrínseca, extrínseca y común de la hemostasia eran un factor de riesgo en hombres de mediana edad[293]. Sin embargo, otros estudios posteriores no confirmaron estos datos[294, 295]. En los últimos años nuevos trabajos han vuelto a insistir sobre la significación de los parámetros hemostáticos. Junto a la importancia del fibrinógeno, el PAI-1 y el factor de von Willebrand, cuyo papel ya ha sido mencionado arriba, ciertos marcadores de la activación de la coagulación, como el dímero D, han cobrado relevancia gracias a estos últimos estudios[296, 297].

También existen datos sobre la posible interacción entre el síndrome de resistencia a la insulina y distintos biomarcadores de la coagulación. Utilizando estudios de análisis factorial, dos trabajos encontraron que varios factores vitamina K-dependientes (factor VII, factor IX y factor X) se agregaban con una (triglicéridos)[267] o varias[264] características del síndrome metabólico. En este sentido, un mayor número de observaciones parecen apoyar la asociación entre los niveles de factor VII y las características de resistencia a la insulina[233, 265, 289] o el propio síndrome metabólico[233, 235].

# La homocisteína

La homocisteína es un aminoácido no proteico derivado del metabolismo de la metionina. Las células remetabolizan la homocisteína por diferentes vías, las cuales utilizan vitaminas del grupo B (ácido fólico, vitamina $B_{12}$ y piridoxina) como sustratos o cofactores[298].

El papel de la homocisteína como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se descubrió a partir de los años 60, cuando

se describieron diferentes enfermedades hereditarias que se originaban como consecuencia de errores innatos en el metabolismo de la homocisteína. Estos procesos, denominados homocistinurias, se caracterizan por la presencia de niveles de homocisteína extremadamente altos, tanto en sangre como en orina, y, entre sus distintas manifestaciones clínicas, asocian trombosis venosas y arteriales a edades precoces[298].

Más adelante empezó a postularse la teoría de que elevaciones más moderadas de homocisteína presentes en grupos más amplios de individuos dentro de la población general, pudieran también predisponer a la arteriosclerosis. Por ejemplo, una mutación en el gen de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, responsable de una de las vías catabólicas de la homocisteína, conduce a incrementos de la homocisteinemia del orden del 25%, y, en forma homozigota, está presente hasta en el 15% de la población caucásica[298, 299]. Otros condicionantes no genéticos, como la edad, el sexo masculino, el consumo de tabaco, alcohol y café, la insuficiencia renal y la hipertensión arterial son también determinantes de mayores niveles de homocisteína[298, 299].

Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos que han analizado la relación entre homocisteína y enfermedad cardiovascular. De acuerdo con los meta-análisis más recientes[300], la asociación parece demostrada, siendo más potente para el desarrollo de recidivas en individuos con enfermedad cardiovascular previamente conocida, que para la aparición de un primer evento[301].

Actualmente el carácter de marcador de riesgo de la homocisteína parece estar fuera de discusión. Sin embargo, si bien existen trabajos experimentales que han proporcionado mecanismos teóricos de daño vascular inducido por la homocisteína (fundamentalmente el incremento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial)[302], el papel causal de la homocisteína en la génesis de la arteriosclerosis no está establecido. Este debate se ha reabierto después de la reciente publicación de ensayos clínicos que han demostrado que la suplementación con ácido fólico, vitamina $B_{12}$ y vita-

mina $B_6$, a pesar de reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de homocisteína, no tiene ningún impacto en la reducción de eventos cardiovasculares[303].

Ante el hecho de que la resistencia a la insulina y la hiperhomocisteinemia comparten su capacidad para producir lesión vascular a través de la disfunción del endotelio, distintos autores han examinado también la posible relación entre ambas:

1. Fonseca et al.[304] demostraron, usando técnica de clamp euglicémico hiperinsulinémico, que la infusión aguda de insulina reduce los niveles de homocisteína en sujetos sanos, pero no en diabéticos, lo que podría sugerir que la resistencia a la insulina favorece la hiperhomocisteinemia. Utilizando este mismo procedimiento, un pequeño estudio holandés demostró una asociación entre homocisteína y resistencia a la insulina en voluntarios sanos[305]. Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados en un trabajo posterior, de similares características[306], ni por otros donde la resistencia a la insulina se calculó mediante una variante de la técnica del *clamp*, la prueba de supresión de insulina con octreótide[307] o mediante la técnica del modelo mínimo[308, 309]. De hecho, en algunos casos, se observó que la homocisteína se correlacionaba con una mayor sensibilidad a la insulina[307, 309].
2. Una controversia similar se desprende de los estudios transversales que han analizado la relación entre homocisteína y marcadores indirectos de resistencia a la insulina o rasgos del síndrome metabólico. En el *Framingham Offspring Study* se encontró una asociación entre hiperhomocisteinemia e hiperinsulinemia, y ciertas características fenotípicas del síndrome metabólico[310], hallazgos que son apoyados por los trabajos de un grupo español en grupos reducidos de adultos[311] y niños prepuberales[312] con obesidad. Sin embargo, en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)[313] no existió ninguna asociación consistente entre homocisteína e insulinemia basal, péptido C, ni otros marcadores bioquímicos ni antropométricos de resistencia a la insulina. Del mismo modo, un

estudio prospectivo realizado sobre una pequeña cohorte de individuos en Israel[314] encontró, incluso, una correlación negativa entre insulina y homocisteína.

## La hemoglobina glicada

Aunque no existen dudas de que la diabetes mellitus constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis[315], el impacto de la hiperglucemia *per se* sobre el riesgo cardiovascular no está enteramente establecido, especialmente teniendo en cuenta que, en la diabetes mellitus tipo 2, la hiperglucemia se suele acompañar de los distintos factores de riesgo cardiovascular que conforman el síndrome metabólico. Entre los datos que avalan la posible relación de la hiperglucemia y la arteriosclerosis cabe citar los datos del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), que han demostrado que el control más estricto de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 1 puede, a largo plazo, reducir el espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida[316]. En la diabetes mellitus tipo 2 los análisis de cuantiosos datos epidemiológicos también sugirieron que el control glucémico guarda relación con el riesgo de sufrir un evento isquémico coronario[317], aún cuando no se ha podido demostrar que el tratamiento intensivo de la enfermedad repercuta en una reducción del riesgo cardiovascular[318].

Más allá de su papel en la diabetes mellitus, otros estudios han sugerido que la hiperglucemia, basal o postprandial, puede constituir un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con "prediabetes"[319]. Queda por determinar si, incluso dentro del rango actualmente considerado normal, el nivel de glucemia puede tener carácter de marcador pronóstico. En este contexto es donde podría plantearse la utilidad de la hemoglobina glicada ($HbA_1$) como marcador de riesgo vascular en la población general.

La $HbA_1$ constituye una fracción de la hemoglobina A normal del adulto, y es el producto de una reacción de glucosilación no enzimática que ocu-

rre durante toda la vida del eritrocito. Dentro de la $HbA_1$ existen varias fracciones, siendo la más abundante y la de mayor trascendencia clínica la denominada 1c ($HbA_{1c}$). El porcentaje de $HbA_{1c}$ es proporcional a la glucemia del individuo, y su determinación supone un índice integrado de la glucosa plasmática durante un periodo que se extiende retrospectivamente a los últimos 3 meses. En el estudio EPIC-Norfolk[320], sobre más de 10.000 personas de más de 45 años seleccionadas de la población general, cada incremento de la $HbA_{1c}$ de un 1% se asoció con un aumento en el riesgo de muerte, después de ajustar por otros factores de riesgo establecidos. Sin duda, el hallazgo más llamativo de este estudio es que este efecto permanecía siendo significativo cuando se excluía a los individuos con diabetes, y que el mayor impacto de la $HbA_{1c}$ sobre la mortalidad tenía lugar entre la población de individuos con cifras de $HbA_{1c}$ en rango normal (5-6,9%). Otros estudios han obtenido resultados similares[321], confirmando así el potencial de la $HbA_{1c}$ como marcador de riesgo cardiovascular en la población general.

Hay muy pocos estudios dirigidos a analizar de qué modo se relacionan los niveles de $HbA_{1c}$ con los elementos integrantes del síndrome metabólico. En un estudio de sujetos afroamericanos, familiares de primer grado de diabéticos tipo 2, pero con normoglucemia, aquellos que presentaban cifras de $HbA_{1c}$ en el tercil superior presentaron ciertos rasgos del síndrome metabólico. En concreto, se caracterizaron por un mayor índice de resistencia a la insulina (cuantificada por el modelo mínimo), mayor valor de HOMA y mayor presión arterial que los individuos con niveles de $HbA_{1c}$ dentro de los dos terciles más bajos[322].

# Objetivos

Prevalencia del Síndrome Metabólico y su relación
con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular
en el municipio de Telde, Gran Canaria

# I Objetivos principales

El presente trabajo se planteó para profundizar en los conocimientos sobre la epidemiología del síndrome metabólico en la población adulta de las Islas Canarias, así como para clarificar cual es el papel de los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en su relación con el síndrome. Para ello se plantearon dos objetivos principales:

1. Estimar la prevalencia del síndrome metabólico según la más reciente definición propugnada por la IDF en la cohorte reclutada para el Estudio Telde, uno de los principales estudios realizados en Canarias en los últimos años en el campo de la epidemiología de la diabetes mellitus.
2. Identificar, de entre un amplio grupo de nuevos marcadores de riesgo vascular, aquellos que mantienen una relación propia con el síndrome metabólico entre la población no diabética, de modo que su valoración pudiera ser utilizada como criterio complementario para el diagnóstico clínico del síndrome.

# 2 Objetivos secundarios

Para cada uno de los dos propósitos principales del estudio se planificaron una serie de objetivos secundarios.

Con respecto a la estimación de la prevalencia del síndrome metabólico, se consideraron los siguientes aspectos:

1. Determinar el impacto de la realización de la prueba de sobrecarga oral de glucosa en la prevalencia del síndrome metabólico.
2. Estimar la prevalencia de cada uno de los componentes individuales del síndrome.
3. Estimar la prevalencia del síndrome según el estado del metabolismo de la glucosa del individuo.
4. Comparar la estimación ofrecida por la definición de la IDF con la de otros criterios establecidos para el diagnóstico del síndrome metabólico, y examinar cual es el grado de concordancia que presenta con dichos criterios.

Los objetivos secundarios formulados en lo concerniente a la investigación sobre los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular fueron:

1. Identificar si otros factores de riesgo vascular, tradicionalmente aceptados como tales, y que no forman parte de la definición del síndrome metabólico, guardan también una relación independiente con éste.
2. Explorar si, tanto los componentes ya conocidos del síndrome, como los biomarcadores identificados durante el estudio, son expresión de un único factor común subyacente y, en consecuencia, manifestación del propio síndrome como mecanismo fisiopatológico fundamental.

# Material y métodos

# I Diseño y procedimientos del estudio

El Estudio Telde es un estudio transversal de índole poblacional, dirigido primariamente a estimar la prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la población adulta del municipio de Telde (Las Palmas). La metodología del estudio, aunque ya publicada con anterioridad de manera resumida[323], se describe a continuación.

## Tamaño de la muestra

El universo del estudio lo constituyeron todos los individuos de 30 ó más años de edad, censados en la localidad de Telde. Este municipio está situado en el Este de la isla de Gran Canaria, cuenta con una superficie de 102,43 $km^2$ y, según el padrón de 1998, su población con edad mayor o igual a 30 años ascendía a 42.451 personas, de entre un total de 83.733 habitantes[324].

El cálculo del tamaño muestral se realizó en función del objetivo con el que se concibió inicialmente el estudio; es decir, la estimación de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2. De este modo, el tamaño muestral $n$ se seleccionó en orden a estimar la prevalencia global de diabetes con una cota de error del 2% y una probabilidad del 95%. Si representaremos por $p$ la prevalencia global de diabetes en el municipio de Telde y por $\hat{p}_n$ su estimación basada en una muestra de tamaño $n$ seleccionada aleatoriamente, la precisión buscada (**P**) se expresaría por:

$$P\left(\left| \hat{p}_n - p \right| < 0.02\right) = 0.95$$

Para ello se consideró que la prevalencia real de diabetes era inferior al 15% y que el tamaño de la población (habitantes del municipio de Telde con edad igual o superior a 30 años) era de 40.000 habitantes. Estas condiciones fueron satisfechas con un tamaño muestral $n$ = 1188 personas. El número final de individuos seleccionados para el estudio fue de 1193 personas.

## Selección de la muestra

La selección de los participantes se realizó aleatóriamente, por sexo y estratos etarios de 10 años (30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 ó más), de tamaño proporcional a los del censo poblacional. La aleatorización corrió a cargo del Instituto Canario de Estadística, que suministró los nombres y las direcciones de los potenciales participantes. En previsión de eventuales incorrecciones en el censo (fallecimientos, cambios de domicilio, etc.), se seleccionaron hasta dos sustitutos para cada individuo, de su mismo sexo y grupo de edad, y cuyo domicilio se encontrase lo más cercano posible al del candidato inicialmente elegido.

El estudio se publicitó mediante una campaña de anuncios en una emisora radiofónica local. Posteriormente, se remitieron dos cartas personalizadas a cada uno de los ciudadanos seleccionados, en las que se exponían los objetivos del estudio y se les invitaba a participar. Una de las cartas llevaba el epígrafe del Ayuntamiento de Telde, y la otra el del Hospital Universitario Insular. Si las cartas eran devueltas por dirección errónea, se reemplazaba al candidato inicial por el primer suplente y, si las señas del segundo tampoco eran ciertas, por el segundo suplente.

Seguidamente, los candidatos recibieron en su domicilio la visita de un investigador de campo, quien les detalló los objetivos y procedimientos de la investigación. Los individuos que aceptaban tomar parte en el proyecto firmaban un documento de consentimiento informado, y rellenaban un

cuestionario, que incluía un teléfono de contacto. Así mismo, se les concertaba una cita para un examen físico y una extracción de muestras de sangre, a realizar en el Centro de Salud de San Gregorio (Telde) o en la Sección de Endocrinología del Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria. Si el invitado no acudía a la cita, se le requería, mediante llamada telefónica, para una segunda o hasta una tercera convocatoria, tratando de proporcionarle la máxima flexibilidad en las fechas, para facilitar su asistencia.

## Cuestionario

El cuestionario de recogida de datos se diseñó específicamente para la elaboración del estudio y fue cumplimentado siempre por un único investigador de campo. Junto a sus datos de filiación, comprendía distintos aspectos de la historia médica de los participantes, haciendo especial énfasis en los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, así como los de los factores de riesgo para el desarrollo de la misma. También registraba el consumo de tabaco y alcohol, la práctica de ejercicio físico y el uso habitual de fármacos por parte de los encuestados.

De entre todos los ítems incluidos en el cuestionario, los que se enumeran a continuación se utilizaron para la elaboración del presente trabajo:

1. Nivel de formación académica. Se clasificó a los participantes, dependiendo de su grado de formación académica, en cuatro grupos: sin estudios, con estudios de nivel primario, de nivel secundario, o con estudios superiores.
2. Actividad física habitual. A cada sujeto se le interrogó sobre el tiempo que diariamente dedicaba a la práctica de ejercicio físico, tanto en su actividad laboral como en su tiempo de ocio, usando una adaptación del *International Physical Activity Questionnaire*[325]. Se computó el tiempo semanal, contabilizado en minutos, durante el cual el individuo realizaba ejercicio de intensidad moderada o vigorosa. Finalmente, siguiendo recomendaciones actuales sobre la práctica de ejercicio físico[326], se agrupó a los participantes como físicamente

activos si dedicaban un mínimo de 150 minutos semanales a hacer ejercicio, y sedentarios en caso contrario.

3. Tabaquismo. Se cuestionó a los individuos sobre el consumo actual o pasado de tabaco. Se definió como exfumadores a aquellos sujetos que habían dejado de fumar desde hacía, como mínimo, seis meses antes de su incorporación al estudio. Los exfumadores y los sujetos que nunca habían fumado fueron clasificados conjuntamente como no fumadores, y el resto como fumadores.
4. Consumo de alcohol. El consumo de alcohol se cuantificó en gramos por día, preguntando sobre la ingesta habitual de distintas bebidas alcohólicas. Siguiendo a otros autores que han evaluado la importancia del consumo de alcohol en el desarrollo de diabetes mellitus[327], se clasificó a los participantes en tres categorías: no bebedores, bebedores en grado leve o moderado (ingesta de alcohol de hasta 30 g diarios) y bebedores en grado elevado (ingesta de más de 30 g diarios).
5. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Se consideró que un individuo tenía antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular cuando existía certeza de infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria, ictus o amputación no traumática de miembros inferiores entre alguno de sus familiares de primer grado (padre, madre o hermanos).
6. Antecedentes familiares de diabetes mellitus. El cuestionario recogía los antecedentes conocidos de diabetes entre familiares de primera y segunda línea de cada participante. Se consideró que un individuo tenía antecedentes familiares positivos si existía certeza de que al menos uno de sus familiares de primer grado habían recibido el diagnóstico de la enfermedad.
7. Antecedentes personales de diabetes mellitus. Se consideró que un individuo presentaba diabetes mellitus conocida cuando realizaba tratamiento con algún fármaco hipoglucemiante en el momento de su entrada en el estudio.
8. Antecedentes personales de hipertensión arterial. Se consideró que un individuo presentaba hipertensión arterial conocida cuando realizaba tratamiento con algún fármaco antihipertensivo en el momento de su entrada en el estudio.

9. Hiperlipemia en tratamiento farmacológico. Bajo esta categoría se incluyeron todos los pacientes que realizaban tratamiento con inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa, fibratos o resinas intercambiadoras de aniones en el momento de su participación en el estudio.

## Exploración física

Todos los participantes se sometieron a un examen físico general completo y sistematizado, llevado a cabo por un único investigador. Los resultados del mismo se transcribieron a unas hojas de recogida de datos, que se adjuntaron a los correspondientes cuestionarios. Por lo que interesa al presente trabajo, se analizaron los siguientes datos de la exploración física:

1. Peso y talla, que se midieron sin calzado, y con ropa ligera.
2. Perímetro de la cintura, medido a la altura del punto medio entre la cresta ilíaca y el borde inferior de la parrilla costal.
3. Perímetro de la cadera, medido a la altura de los trocánteres.
4. Índice cintura/cadera, calculado como el cociente de las dos medidas anteriores.
5. Presión arterial. Se midió la PAS y PAD con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, con el individuo en sedestación, siguiendo los procedimientos estandarizados para el proyecto MONICA de la OMS[328]. Se tomaron dos medidas distintas, espaciadas por un intervalo diez minutos. A efectos del estudio, los valores de PAS y PAD asignados a cada individuo se calcularon como la media aritmética de cada una de las dos medidas.

## Extracción de muestras de sangre

La toma de muestras sanguíneas se realizó inmediatamente antes de proceder a la exploración física, y corrió a cargo de dos enfermeras experimentadas en técnica de venopunción. Según habían sido advertidos, los participantes acudieron a la cita tras un mínimo de diez horas de ayuno.

Después de la extracción, todos los individuos se sometieron a una determinación de glucemia en sangre capilar, utilizando un glucómetro *Optium Medisense* (*Abbott Científica*, Madrid, España).

Posteriormente, y a excepción de aquellos que presentaban diabetes mellitus ya conocida, o cuya determinación de glucemia capilar hubiese resultado en un valor ≥180 mg/dl, se procedió a la administración de una sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa, para la realización de un test estándar de tolerancia a la glucosa.

Todas las muestras de sangre fueron centrifugadas después de su obtención. El suero fue separado por las mismas enfermeras que realizaron la venopunción, para ser almacenado en cajas con hielo, y transportado inmediatamente a los laboratorios de Bioquímica y Hematología del Hospital Universitario Insular.

## Definición del síndrome metabólico

El síndrome metabólico se definió de acuerdo con los criterios de la IDF[49] (Tabla 6). De este modo, se aceptó que un individuo tenía síndrome metabólico cuando presentaba obesidad abdominal (perímetro de la cintura ≥94 cm en los varones y ≥80 cm en las mujeres), junto a, al menos, dos de las siguientes características:

1. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥150 mg/dl, o tratamiento con fibratos.
2. Descenso del colesterol HDL: colesterol HDL <40 mg/dl (varones) ó <50 mg/dl (mujeres).
3. Hipertensión arterial: PAS ≥130 mmHg y/o PAD ≥85 mmHg, o antecedentes de hipertensión arterial conocida.
4. Alteración del metabolismo de la glucosa: glucemia basal ≥100 mg/dl, o antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.

Sin embargo, tal y como los promotores de la definición reconocen, estos criterios puede dejar escapar un número sustancial de individuos con intolerancia a la glucosa y glucemia basal normal. De hecho, aconsejan proporcionar la prevalencia del síndrome incorporando los resultados de la sobrecarga oral de glucosa, cuando estos estén disponibles, como un dato adicional[49]. A tal efecto, por tanto, también se computó la prevalencia del síndrome metabólico aceptando que el cuarto criterio diagnóstico, es decir, la alteración del metabolismo de la glucosa, sería satisfecho por aquellos individuos que presentaran diabetes mellitus, ya fuera previamente conocida o diagnosticada durante el estudio, así como aquellos otros que presentaran glucemia alterada de ayunas y/o intolerancia a la glucosa. Para ello se tomaron como referencia las actuales directrices de la ADA, que definen estas categorías del siguiente modo[329]:

1. Glucemia alterada de ayunas: glucemia basal ≥100 mg/dl y <126 mg/dl, junto con glucemia a las 2 horas de la administración de sobrecarga oral de glucosa <200 mg/dl.
2. Intolerancia a la glucosa: glucemia basal <126 mg/dl, junto con glucemia a las 2 horas de la administración de sobrecarga oral de glucosa ≥140 mg/dl y <200 mg/dl.
3. Diabetes mellitus: glucemia basal ≥126 mg/dl y/o glucemia a las 2 horas de la administración de sobrecarga oral con glucosa ≥200 mg/dl.

Finalmente, de manera complementaria, y con el objeto de poder establecer comparaciones entre nuestros resultados y los obtenidos en otras poblaciones, también se utilizaron las definiciones de síndrome metabólico de la OMS[42] (Tabla 2), el EGIR[44] (Tabla 3) y el NCEP-ATP III[46, 58] (Tablas 4 y 8), por ser las más comúnmente usadas en estudios previos.

## Otras definiciones

Hipertensión arterial. De acuerdo con la OMS[330], la hipertensión arterial se definió por cifras de PAS ≥ 140 mmH, PAD ≥ 90 mmHg o uso habitual de algún fármaco antihipertensivo.

Obesidad. Conforme a los criterios de la OMS[331], valores de IMC entre 25 y 29,9 kg/m$^2$ se utilizaron para definir sobrepeso, y valores de IMC ≥30 kg/m$^2$ para definir obesidad.

Hipercolesterolemia. La hipercolesterolemia se definió como una cifra de colesterol LDL ≥160 mg/dl[46] y/o el uso habitual de fármacos comercializados para la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol durante la ejecución del estudio (inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa y resinas intercambiadoras de aniones).

## 2 Estudios de laboratorio

Los análisis de laboratorio realizados para el presente estudio incluyen la determinación de los parámetros bioquímicos necesarios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico (concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos y colesterol HDL), así como la de distintos biomarcadores que pueden informar de la situación de otros factores de riesgo vascular, la mayor parte de ellos vinculados anteriormente con la resistencia a la insulina.

Los siguientes parámetros se analizaron en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Insular:

1. Las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se midieron por medio de espectrofotometría mediante el autoanalizador *Dimension RxL* (*Dade-Behring*, Newark, Estados Unidos). A partir de los resultados de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se calculó el valor de la concentración de colesterol LDL, mediante la fórmula de Friedewald[332]:

   Colesterol LDL = Colesterol total – Colesterol HDL – (Triglicéridos/5)

   No se aplicó la fórmula de Friedewald en aquellos casos en los que los triglicéridos superaban un valor de 400 mg/dl, manejándose en este caso la variable colesterol LDL como "caso perdido".

2. La PCR y la lipproteína(a) [Lp(a)] se midieron utilizando el mismo dispositivo autoanalizador, en este caso mediante técnica de nefelometría.
3. La concentración plasmática de insulina se determinó también mediante un sistema automatizado, usando un analizador *Elecsys 2010* (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza). La insulina sirvió para establecer una estimación indirecta de la resistencia a la insulina. Para ello se utilizó el cálculo del valor HOMA, según la fórmula original de Matthews et al.[29]:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina (mU/l)} \times \text{Glucosa (mmol/l)}/22{,}5$$

4. La $HbA_{1c}$ se midió por medio de cromatografía líquida de alta resolución, con el sistema *HA-8140* (*Menarini Diagnostics-Arkray*, Kioto, Japón).

Por su parte, el Laboratorio de Hematología del Hospital Universitario Insular se encargó de llevar a cabo las técnicas restantes:

1. El PAI-1 se midió en plasma estabilizado con citrato, mediante técnica de ELISA (*Imubind*, *American Diagnostica*, Greenwich, Estados Unidos).
2. El fibrinógeno también se midió en plasma citratado, utilizando el procedimiento modificado de Clauss (*STA fibrinogen*, *Diagnostica Stago*, Milán, Italia).
3. El factor de von Willebrand se midió mediante ELISA, usando reactivos de *bioMérieux*, Lyon, Francia (*Vidas von Willebrand*).
4. La homocisteína en plasma se determinó mediante inmunofluorescencia (*Abbott Diagnostics*, Abbott Park, Estados Unidos).

# 3 Análisis estadístico

## Características de la muestra

Las características generales de la muestra se expresaron globalmente, y por grupos de sexo. Las variables categóricas se resumieron en porcentajes, las variables numéricas con distribución normal en medias y desviaciones estándar (DS), y las variables numéricas sin distribución normal en medianas y percentiles 5 ($P_5$) y 95 ($P_{95}$). La exploración de la normalidad se llevó a cabo mediante diagramas de cajas y barras, medidas de asimetría y curtosis y, finalmente, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones por sexo se realizaron mediante la prueba de $\chi^2$ para las variables categóricas y el t-test o la prueba de U de Mann-Whitney para las variables numéricas, dependiendo de la normalidad de la distribución de sus datos.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes

La prevalencia cruda del síndrome metabólico y de sus componentes individuales se estimó dentro de distintos estratos de población (estratos de edad, sexo, y estatus del metabolismo de la glucosa), así como en el conjunto global de la muestra. De este modo, para el conjunto de estratos $C_1,...C_k$ que se consideren, representando por $n_i$ el tamaño muestral de $C_i$ y por $d_i$ el número de los que tienen síndrome metabólico, la prevalencia en el estrato $C_i$ se estimaría por:

$$\hat{p}_i = d_i / n_i$$

Y el error estándar correspondiente a este cálculo sería:

$$\mathrm{SE}_i = \left\{ \hat{p}_i \left(1 - \hat{p}_i\right) / n_i \right\}^{1/2}$$

La prevalencia global bruta supondría el sumatorio de la prevalencia en cada estrato, y vendría dada por:

$$\hat{P}_{global} = \sum_{i=1}^{k} d_i \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i$$

A su vez, el error estándar de esta estimación se derivaría de:

$$\left\{ \hat{P}_{global} \left(1 - \hat{P}_{global}\right) \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i \right\}^{1/2}$$

Adicionalmente al cálculo de las prevalencias crudas, y con objeto de corregir cualquier desviación de la muestra respecto a la población diana del estudio (la población de Telde de 30 ó más años de edad), también se estimó la prevalencia del síndrome metabólico ajustada a la población. En este caso, para una distribución poblacional considerada

$$\left\{ \pi_i : i = 1, \cdots, k \right\} \left( \sum_{i=1}^{k} \pi_i = 1 \right)$$

sobre el conjunto de estratos $C_1,...,C_k$ (la propia distribución poblacional del municipio de Telde), la prevalencia ajustada se obtiene por:

$$\hat{P}_{fit} = \sum_{i=1}^{k} \hat{p}_i \cdot \pi_i$$

A esta estimación le corresponde un error estándar que viene dado por la expresión:

$$\left\{ \sum_{i=1}^{k} \pi_i^2 \cdot \mathrm{SE}_i^2 \right\}^{1/2}$$

## Concordancia entre criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico

Las concordancias entre la prevalencia del síndrome metabólico según la IDF y otros diferentes criterios de síndrome metabólico fueron evaluadas utilizando el estadístico *kappa* (κ). De acuerdo con Landis y Koch[333] hemos considerado que la concordancia es moderada cuando el valor del

estadístico κ está comprendido entre 0,41 y 0,60, buena cuando está entre 0,61 y 0,80, y finalmente muy buena si el valor κ es superior a 0,8.

## Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

Para evaluar la posible relación del síndrome metabólico con los nuevos biomarcadores de riesgo cardiovascular, se excluyó a los participantes con diabetes mellitus, tanto los diabéticos previamente conocidos, como aquellos diagnosticados durante el estudio. Esta estrategia, que ya ha sido adoptada en otros estudios epidemiológicos que han abordado este tipo de análisis[234, 236, 237, 261, 267], se basó en varias consideraciones. En primer lugar, asumimos la idea de que, aunque incluida como uno de los posibles criterios diagnósticos del síndrome, la diabetes es, en realidad, una de las consecuencias finales del mismo, tesis sostenida por la AACEE[48], la ADA y la EASD[53], y apoyada recientemente por distintas autoridades en la materia[334]. De hecho, actualmente existe acuerdo casi unánime de que la diabetes comporta un riesgo de eventos cardiovasculares similar al que presentan los individuos que ya tienen enfermedad cardiovascular establecida[335], por lo que la detección del síndrome metabólico como instrumento para la evaluación del riesgo cardiovascular tiene un valor más limitado entre los individuos con diabetes. Finalmente, los diabéticos están expuestos a múltiples factores que, según se ha demostrado, pueden influir sobre distintos marcadores de inflamación sistémica o trombofilia, con independencia de la existencia de resistencia a la insulina o el síndrome metabólico. Entre ellos cabe destacar la propia hiperglucemia[336], el control metabólico global de la enfermedad[337], la mayor o menor concentración plasmática de productos avanzados de glicación[338], la frecuente coexistencia de procesos infecciosos subclínicos asociados[339], la arteriosclerosis avanzada[340], la microalbuminuria[341], la neuropatía diabética[342], o la toma de fármacos destinados al control de la hiperglucemia[343].

Entre todos los sujetos no diabéticos se establecieron dos grupos, definidos por la presencia o ausencia de síndrome metabólico, según los criterios

diagnósticos de la IDF pero, tal y como se advirtió anteriormente, tomando en consideración los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

En cada uno de los dos grupos las variables categóricas se resumieron como porcentajes y se compararon con la prueba de $\chi^2$. Entre estas se incluyeron el sexo, la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y diabetes, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sedentarismo y la presencia de concentraciones séricas elevadas de PCR. Respecto a esta última, su consideración como variable categórica obedeció a que sus datos no se ajustaban a una distribución normal, ni tan siquiera después de su transformación a escala logarítmica. Se tomaron dos puntos de corte para decidir si la concentración de PCR era elevada. En primer lugar, simplemente se tuvo en cuenta si esta proteína se presentaba en niveles suficientes para ser detectados por el ensayo del laboratorio. Adicionalmente, siguiendo las guías de la CDC y la AHA[226], de acuerdo con las cuales valores de PCR de 1 mg/l ya comportan un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, se analizó si los individuos presentaban niveles de PCR $\geq$1 mg/l.

Las variables continuas se expresaron como medias ± DS, o como mediana ($P_5 - P_{95}$), y se compararon mediante el t-test o el test de Wilcoxon, respectivamente, según se cumplieran o no supuestos de normalidad.

Puesto que el grupo de participantes con síndrome metabólico presentaba mayor edad que el grupo sin síndrome metabólico, se estimaron también medias y proporciones ajustadas por edad mediante intervalos de confianza al 95% utilizando modelos de análisis de la covarianza y de regresión logística. Cuando fue preciso por exigencia de los modelos, las variables numéricas se analizaron en escala logarítmica y los resultados se expresaron en medias geométricas. La comparación de los parámetros ajustados por edad se realizó mediante el test de Wald.

Una vez realizado el análisis comparativo entre ambos grupos, se procedió a identificar los factores asociados con el síndrome metabólico de manera independiente. Para ello se utilizaron modelos de regresión logística en los

que se introdujeron inicialmente todas aquellas variables que habían mostrado diferencias estadísticas entre ambos grupos con un *p*-valor inferior a 0,1. La selección de variables se llevó a cabo mediante un procedimiento retrospectivo basado en el test estadístico de razón de verosimilitudes. Se exploró la posibilidad de obtener un modelo por grupos de sexo, pero dado que los efectos eran similares, se optó por uno global. Una vez obtenido el modelo logístico lineal, se exploraron posibles efectos no lineales de las covariables numéricas sobre la prevalencia de síndrome metabólico a través de los modelos aditivos. La comparación del modelo lineal ordinario con el aditivo se realizó a través del criterio de Akaike (AIC). Cuando la relación de una variable numérica con la prevalencia del síndrome resultó ser no lineal, ésta se expresó gráficamente y para el resto de variables, la asociación se expresó a través de las correspondientes odd-ratios, las cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%.

## Análisis factorial

Como se mencionó en la *Introducción*, los análisis factoriales son técnicas estadísticas que se usan para revelar la estructura de la interrelación entre una serie de variables. Utilizando esta información, calculan un conjunto de variables latentes (no observables), conocidas como factores, que buscan explicar dichas interrelaciones. Básicamente, existen dos tipos de análisis factoriales. En los análisis de factores exploratorios no se sabe a priori cual es el número de factores subyacentes, y es la aplicación empírica del propio análisis la que determina ese número. Por el contrario, en los análisis confirmatorios se establece de antemano cual es el número de factores que mejor explica al conjunto de las variables, y se utilizan contrastes de hipótesis para corroborarlo.

En nuestro caso el análisis de factores se usó para explorar la relación existente entre los distintos componentes del síndrome metabólico y los biomarcadores más fuertemente correlacionados con el mismo dentro de la población no diabética del Estudio Telde.

Siguiendo a Pladevall et al[66], para el análisis factorial se decidió resumir en una sola medida a cada uno de los rasgos que componen el síndrome según las definiciones internacionalmente aceptadas. Específicamente, la circunferencia de la cintura se usó como medida de obesidad abdominal, el cociente triglicéridos/colesterol HDL (ambos medidos en mg/dl) fue la variable utilizada para medir la dislipemia, el HOMA para la resistencia a la insulina/hiperglucemia y la presión arterial media (PAM) para la hipertensión arterial. La PAM se definió según la siguiente fórmula[344]:

$$PAM = (PAS + 2 \times PAD)/3$$

Respecto a los nuevos factores de riesgo cardiovascular, sólo se incluyeron en el análisis factorial a aquellos que habían demostrado una asociación independiente con el síndrome metabólico en los estudios de regresión múltiple.

Aquellas variables cuyos datos no se ajustaban a una distribución normal fueron transformadas a escala logarítmica.

Como paso previo, se analizó si la matriz de correlaciones de las variables a estudio era apropiada para realizar un análisis factorial, calculando coeficientes de correlación bivariada de Pearson.

Se realizaron dos estudios con diferente número de variables. En primer lugar se realizó un análisis sólo considerando los cuatro elementos que se usan para definir formalmente el síndrome metabólico (cintura, cociente triglicéridos/colesterol HDL, PAM y HOMA). Posteriormente se repitieron los análisis incluyendo también los factores de riesgo emergentes asociados al síndrome.

## Análisis factorial exploratorio

Se utilizó el método de componentes principales para determinar el número de factores que subyace en la relación existente entre las variables que

determinan el síndrome metabólico. Este sistema produce el mínimo número de factores que retienen, tanto como sea posible, la varianza de las variables originales. Para el cálculo del número de factores a extraer se utilizó el criterio de Kaiser (sólo se consideraron los factores con un autovalor ≥1).

## Análisis factorial confirmatorio

Los análisis confirmatorios se usaron para comprobar la hipótesis de que todos los elementos del síndrome metabólico, e incluso también los biomarcadores asociados al mismo, son manifestaciones de un mismo factor común. En este caso, y para obtener una información más precisa del ajuste del modelo de un factor a la población, éste se aplicó no sólo al conjunto global de la muestra, sino también separadamente por género.

Para un conjunto de variables $X_1,\cdots,X_p$, el modelo con un único factor común considerado tiene la forma:

$$X_i = \alpha_i \cdot F + U_i : i = 1,\cdots,p$$

donde $F$ es el factor subyacente, $\text{var}(F) = 1$ y $U_1,\cdots,U_p$ son los factores únicos, los cuales son incorrelados entre sí e incorrelados con el factor común $F$. Si las variables $X_1,\cdots,X_p$ se consideran tipificadas ($E[X_i] = 0$ y $\text{var}(X_i) = 1$), se obtiene la relación $1 = \alpha_i^2 + \text{var}(U_i) : i = 1,\cdots,p$. De esta forma, valores de los coeficientes $\alpha_i$ próximos a la unidad indicarán que la correspondiente variable $X_i$ se explica aceptablemente por el factor $F$, mientras que valores próximos a cero indicarán que la varianza del factor único ($\text{var}(U_i)$) es aproximada a la de $X_i$, y de esta forma, el factor explicará pobremente tal variable.

La congruencia entre el modelo supuesto y los datos empíricos de la muestra se evaluó mediante el contraste de razón de verosimilitudes. Sin embargo, este test es altamente sensible y a menudo resulta en diferencias estadísticamente significativas, pero empíricamente triviales. Por ello, para

examinar el ajuste del modelo seguimos recomendaciones recientes, que sugieren la conveniencia de emplear múltiples indicadores de ajuste[345]. Se utilizaron otras dos medidas para aprobar los modelos: el índice de bondad de ajuste (*Goodness Fit Index*, GFI) y el error cuadrático medio de aproximación (*Root Mean-Square Error of Approximation*, RMSEA). El índice GFI puede variar entre 0 y 1, con 0 indicando ausencia de ajuste y 1 ajuste máximo. Valores del GFI inferiores a 0,90 indican malos ajustes, mientras que valores de 0,95 o superiores indican un excelente ajuste del modelo a los datos. El índice RMSEA indica un ajuste adecuado cuando sus valores son menores de 0,1 y un buen ajuste cuando son inferiores a 0,06[345].

## Software

La prevalencia cruda del síndrome metabólico, la comparación entre criterios diagnósticos, las comparaciones entre grupos con y sin síndrome metabólico, el modelo de regresión logística lineal para determinar su asociación con los nuevos factores de riesgo vascular y el análisis de componentes principales se efectuaron con la versión 13.0 del paquete informático SPSS. El programa gratuito R 2.1.1 (http://www.r-project.org/) se usó para calcular los intervalos de confianza para las prevalencias ajustadas del síndrome metabólico, para la construcción de los modelos aditivos generalizados y para la ejecución del análisis factorial confirmatorio, que se realizó a través del paquete *Structural Equation Models*).

# Resultados

Prevalencia del Síndrome Metabólico y su relación
con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular
en el municipio de Telde, Gran Canaria

# I Prevalencia del Síndrome Metabólico

## Caracteríticas de la muestra

La muestra final estuvo constituida por 1030 sujetos (448 hombres y 582 mujeres). El porcentaje global de participación, por tanto, alcanzó el 86,3%, siendo significativamente mayor entre las mujeres (89,5%) que entre los hombres (82,5%) ($p$ <0,001).

Las tablas 11, 12, 13 y 14 detallan las características demográficas, los hallazgos del examen físico y los resultados de los estudios de laboratorio según el sexo de los participantes, así como en el conjunto global de la cohorte. Es destacable que la media de edad de los varones fue estadísticamente mayor que la de las mujeres, evidenciando que el menor porcentaje de participación entre la población masculina afectó predominantemente a los estratos más jóvenes.

Con respecto a la información recogida a través de los cuestionarios, el estudio reveló un bajo índice de tabaquismo y de ingesta habitual de alcohol, pero el porcentaje de sedentarismo fue muy elevado. Entre esta muestra, representativa de la población de edad media y avanzada del municipio de Telde, el grado de formación académica fue claramente mayor entre los varones. Los hombres se caracterizaron también por su mayor consumo de tabaco y alcohol, mientras su nivel de actividad física fue superior al de las mujeres.

Con respecto al resto de los principales factores de riesgo cardiovascular, los varones presentaron concentraciones séricas más desfavorables de triglicéridos y colesterol HDL. Del mismo modo, sus mediciones de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y sus determinaciones de glucemia basal, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa y HOMA fueron más altos que los de las mujeres. En consonancia con estos datos, el porcentaje de individuos con criterios de diabetes mellitus e hipertensión arterial fue significativamente mayor entre los participantes de sexo masculino. Es de reseñar que la proporción de sujetos con antecedentes previamente conocidos de diabetes y de hipertensión arterial fue similar en ambos grupos (Tabla 11). Por tanto, las diferencias entre sexos sustancialmente se debieron al mayor número de nuevos casos de diabetes y de hipertensión que se detectaron entre la población masculina durante la realización del propio estudio. La prevalencia de cada uno de los más significativos factores de riesgo cardiovascular se resume en la Tabla 12.

Tabla 11. Características demográficas de la muestra, por sexo

| | Total N = 1030 | Hombres n = 448 | Mujeres n = 582 | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Edad (años) | 48,0 ± 11,9 | 49,1 ± 12,1 | 47,2 ± 11,8 | 0,008 |
| Grado de formación académica (%) | | | | <0,003 |
| Educación primaria o menor | 36,0 | 31,0 | 39,9 | |
| Educación secundaria o superior | 64,0 | 69,0 | 60,1 | |
| Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (%) | 31,2 | 27,2 | 34,3 | 0,042 |
| Antecedentes familiares de diabetes (%) | 40,2 | 42,6 | 38,3 | N.S. |
| Sedentarismo (%) | 49,8 | 43,5 | 54,6 | <0,001 |
| Tabaquismo (%) | 24,2 | 28,6 | 20,8 | 0,004 |
| Ingesta de alcohol (%) | | | | <0.001 |
| Moderada | 26,9 | 44,2 | 13,6 | |
| Alta | 6,5 | 13,8 | 0,9 | |
| Hipertensión arterial conocida (%) | 20,3 | 19,6 | 20,8 | N.S. |
| Diabetes mellitus conocida (%) | 6,4 | 7,4 | 5,7 | N.S. |
| Hiperlipemia bajo tratamiento farmacológico (%) | 16,1 | 19,2 | 13,8 | 0,012 |

| Tabla 12. Factores de riesgo cardiovascular en el conjunto de la muestra, por sexo | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Total N = 1030 | Hombres n = 448 | Mujeres n = 582 | *p* |
| Obesidad (%) | | | | <0,001 |
| Sobrepeso | 40,7 | 49,1 | 34,2 | |
| Obesidad | 33,4 | 32,1 | 34,4 | |
| Hipertensión arterial (%) | 31,6 | 34,8 | 29,0 | 0,048 |
| Alteración del metabolismo de la glucosa (%) | | | | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 12,5 | 16,5 | 9,5 | |
| Intolerancia a la glucosa | 10,4 | 11,4 | 9,6 | |
| Glucemia alterada de ayunas aislada | 3,1 | 3,3 | 2,9 | |
| Hipercolesterolemia (%) | 32,4 | 36,7 | 29,1 | N.S. |

| Tabla 13. Medidas del examen físico en el conjunto de la muestra, por sexo | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Total N = 1030 | Hombres n = 448 | Mujeres n = 582 | *p* |
| Talla (cm) | 165,0 ± 8,9 | 171,7 ± 7,0 | 159,9 ± 6,4 | <0,001 |
| Peso (kg) | 77,0 ± 15,4 | 84,0 ± 14,3 | 71,6 ± 13,9 | <0,001 |
| IMC (kg/m$^2$) | 28,2 ± 5,0 | 28,4 ± 4,2 | 28,1 ± 5,5 | N.S. |
| Cintura (cm) | 96,8 ± 13,5 | 101,6 ± 11,4 | 93,1 ± 13,9 | <0,001 |
| Índice cintura/cadera (cm) | 0,93 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | <0,001 |
| PAS (mmHg) | 118,7 ± 16,5 | 121,6 ± 16,0 | 116,5 ± 16,5 | <0,001 |
| PAD (mmHg) | 73,3 ± 10,5 | 74,9 ± 10,8 | 72,1 ± 10,2 | <0,001 |

| Tabla 14. Determinaciones de laboratorio en el conjunto de la muestra, por sexo | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Total N = 1030 | Hombres n = 448 | Mujeres n = 582 | *p* |
| Colesterol total (mg/dl) | 212,3 ± 37,7 | 213,4 ± 37,6 | 211,6 ± 37,7 | N.S. |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 134,0 ± 32,1 | 136,2 ± 31,4 | 132,3 ± 32,5 | N.S. |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 54,3 ± 12,5 | 49,9 ± 10,2 | 57,6 ± 13,0 | <0,001 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 104 (49 – 295) | 120 (55 – 320) | 94 ( 46 – 215) | <0,001 |
| Glucosa (mg/dl) | 91 (75 – 151) | 94 (77 – 176) | 88 (74 – 135) | <0,001 |
| Glucosa tras sobrecarga oral (mg/dl) | 100 (63 – 195) | 102 (62 – 216) | 99 (64 – 176) | 0,026 |
| HOMA | 1,66 (0,52 – 5,87) | 1,77 (0,59 – 6,26) | 1,58 (0,48 – 5,66) | 0,003 |
| Insulina (µUI/ml) | 7,2 (2,5 – 20,4) | 7,3 (2,7 – 20,8) | 7,1 (2,4 – 20,4) | N.S. |
| PCR detectable (%) | 23,0 | 20,1 | 25,3 | N.S. |
| PCR ≥1 mg/l (%) | 4,7 | 4,5 | 4,8 | N.S. |
| Fibrinógeno (mg/dl) | 3,20 ± 0,65 | 3,08 ± 0,64 | 3,30 ± 0,65 | <0,001 |
| Factor de von Willebrand (UI/dl) | 108,7 ± 38,1 | 104,3 ± 38,8 | 112,1 ± 37,3 | 0,001 |
| PAI-1 (ng/ml) | 25,1 (5,6 – 60,4) | 27,9 (6,4 – 66,9) | 23,3 (5,3 – 58,4) | <0,001 |
| Homocisteína (µmol/l) | 10,7 (5,4 – 18,7) | 11,8 (6,5 – 21,0) | 10,0 (5,0 – 17,6) | <0,001 |
| Lp(a) (mg/dl) | 13,8 (2,4 – 71,4) | 15,1 (2,4 – 71,5) | 13,2 (2,4 – 71,8) | N.S. |
| $HbA_{1c}$ (%) | 5,5 (4,3 – 6,8) | 5,0 (4,3 – 7,5) | 4,9 (4,2 – 6,4) | <0,001 |

Los resultados se expresan como media ± DS, o como mediana ($P_5$ - $P_{95}$), para variables sin distribución normal

Por lo que respecta a los nuevos biomarcadores de riesgo vascular, el PAI-1 y la homocisteína resultaron más altos entre los hombres, y el fibrinógeno y el factor de von Willebrand lo fueron entre las mujeres.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico

Un total de 325 sujetos reunía los criterios diagnósticos de la IDF, lo que significa que la prevalencia cruda del síndrome metabólico fue del 31,6% en el conjunto de la muestra. Entre los varones la prevalencia fue del 34,4% y entre las mujeres del 29,4%, porcentajes cuyas diferencias rozaron la significación estadística ($p = 0,051$).

La Tabla 15 desglosa estas cifras por grupos etarios y género, y permite apreciar que la frecuencia del síndrome se incrementa progresivamente

con la edad de la población, tanto en hombres como en mujeres. El síndrome metabólico fue claramente más frecuente en el sexo masculino en los dos estratos más jóvenes de edad, mientras que, a partir de los 50 años, la prevalencia fue equiparable.

Tabla 15. Prevalencia del Síndrome Metabólico, según la definición de la IDF, por sexo y grupos de edad

| | Síndrome metabólico n (%) | | |
|---|---|---|---|
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (311) | 45 (14,5) | 23 (18,7) | 22 (11,7) |
| 40-49 (288) | 75 (26,0) | 41 (31,5) | 34 (21,5) |
| 50-59 (236) | 103 (43,6) | 41 (41,4) | 62 (45,3) |
| 60-69 (142) | 73 (51,4) | 34 (50,0) | 39 (52,7) |
| ≥70 (53) | 29 (54,7) | 15 (53,6) | 14 (56,0) |
| Global (1030) | 325 (31,6) | 154 (34,4) | 171 (29,4) |
| Global ajustada | 31,4 (29,4 – 33,3) | 33,3 (29,0 – 37,5) | 30,2 (26,4 – 33,9) |

Tomando como referencia los datos del padrón municipal de 1998, la prevalencia ajustada del síndrome metabólico en la población de Telde prácticamente coincide con la prevalencia cruda, situándose en el 31,4% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 29,4 – 33,3). La prevalencia ajustada fue del 33,3% en varones (95% IC: 29,0 – 37,5) y del 30,2% en mujeres (IC 95%: 26,4 – 33,9).

## Prevalencia del Síndrome Metabólico incorporando los resultados de la sobrecarga oral de glucosa

Si para el cómputo del criterio de la alteración del metabolismo glucídico se aceptaran también los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa, un grupo adicional de 31 individuos cumpliría los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico. En estos 31 casos, todos ellos, por tanto, no conocidos como diabéticos y con una glucemia basal <100 mg/dl, la sobrecarga oral de glucosa detectó intolerancia a la glucosa en 26, y diabetes mellitus en cinco.

Resulta interesante señalar que, en el conjunto del Estudio Telde, de entre los 732 participantes sin diagnóstico previo de diabetes y cuya glucemia basal era menor de 100 mg/dl, la sobrecarga oral de glucosa fue patológica en sólo 70 (11 con diabetes y 59 con intolerancia a la glucosa). Treinta y uno de estos casos presentaban obesidad central junto con un criterio adicional de síndrome metabólico, y otros 20 presentaban obesidad central junto a dos o más criterios (es decir, síndrome metabólico). De todo esto resulta que, si entre los individuos con una glucemia basal <100 mg/dl, sólo se hubiese realizado la sobrecarga oral de glucosa a aquellos que presentaran obesidad central junto a, al menos, otro criterio adicional de síndrome metabólico (un total de 341 individuos), se hubiesen detectado 51 de los 70 casos con resultado patológico evaluando a tan sólo 235 participantes (sensibilidad 72,9%, especificidad 96,2%).

Tabla 16. Prevalencia del Síndrome Metabólico, según la definición de la IDF, por sexo y grupos de edad, considerando los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa

| | Síndrome metabólico n (%) | | |
|---|---|---|---|
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (311) | 47 (15,1) | 24 (19,5) | 23 (12,2) |
| 40-49 (288) | 81 (28,1) | 44 (33,8) | 37 (23,4) |
| 50-59 (236) | 109 (46,2) | 46 (46,5) | 63 (46,0) |
| 60-69 (142) | 82 (57,7) | 39 (57,4) | 43 (58,1) |
| ≥70 (53) | 37 (69,8) | 20 (71,4) | 17 (68,0) |
| Global (1030) | 356 (34,6) | 173 (38,6) | 183 (31,4) |
| Global ajustada | 34,9 (33,0 – 36,9) | 37,6 (33,4 – 41,8) | 33,0 (29,3 – 36,7) |

Utilizando los datos del test de tolerancia oral a la glucosa, la prevalencia global cruda del síndrome metabólico ascendería a 34,6%, y la prevalencia global ajustada a 34,9% (IC 95%: 33,0 – 36,9). La modificación de este criterio influiría más sensiblemente en la población de edad avanzada (17 de los 31 individuos incorporados al grupo con síndrome metabólico superaban los 60 años) y de sexo masculino. En concreto, entre los hombres la prevalencia cruda ascendería al 38,6% (diferencia de 4,2%) y la ajustada al 37,6% (IC 95%: 33,4 – 41,8), mientras que entre las mujeres

la prevalencia cruda quedaría en 31,4% (diferencia de 2%) y la prevalencia ajustada en 33,0% (IC 95%: 29,3 – 36,7). Aceptando estos supuestos, el contraste en la proporción de individuos afectados por síndrome metabólico en cada grupo de sexo sería estadísticamente significativa ($p = 0{,}016$).

La Tabla 16 recoge la prevalencia del síndrome metabólico considerando los datos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, por género y por estratos de edad.

## Prevalencia del síndrome metabólico según el estado del metabolismo de la glucosa

La determinación de la glucemia post-carga nos permitió clasificar de modo preciso a los participantes en función del estado de su metabolismo hidrocarbonado, y establecer la prevalencia del síndrome metabólico dentro de cada una de las posibles categorías diagnósticas que reconoce la ADA.

Un total de 128 participantes presentaban diabetes mellitus ya conocida o fueron diagnosticados de diabetes durante el procedimiento del estudio. Entre ellos, hasta 111 cumplían criterios de síndrome metabólico, lo que implica que la prevalencia del mismo entre la población diabética fue del 86,7%.

Con respecto a la regulación alterada de la glucosa, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 77,6% entre los 107 individuos con intolerancia a la glucosa (con o sin glucemia alterada de ayunas) y del 57,6% entre los 132 individuos con glucemia alterada de ayunas aislada. Entre los participantes normoglucémicos la prevalencia del síndrome metabólico fue del 13,0%. La Tabla 17 ofrece estos datos divididos por género, junto con las proporciones de individuos con síndrome metabólico en cada uno de los distintos subgrupos que presentaban regulación alterada de la glucosa.

# Prevalencia de los componentes del Síndrome Metabólico

La presencia de obesidad abdominal, condición sine qua non para el diagnóstico del síndrome metabólico de acuerdo con la definición de la IDF, fue el más frecuente de los componentes del síndrome, y alcanzó proporciones ciertamente epidémicas, involucrando al 82,8% de las mujeres y al 77,7% de los hombres.

Tabla 17. Prevalencia del Síndrome Metabólico según el estado del metabolismo de la glucosa, por sexo

| | Síndrome metabólico n (%) | | |
|---|---|---|---|
| Categoría del metabolismo de la glucosa (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| Diabetes mellitus (128) | 111 (86,7) | 60 (81,1) | 51 (94,4) |
| No diabetes mellitus (902) | 245 (27,2) | 113 (30,2) | 132 (25,0) |
| Regulación alterada de la glucosa (239) | 159 (66,5) | 80 (65,0) | 79 (68,1) |
| Intolerancia a la glucosa y Glucemia alterada de ayunas (48) | 40 (83,3) | 20 (80,0) | 20 (87,0) |
| Intolerancia a la glucosa aislada (59) | 43 (72,9) | 21 (80,8) | 22 (66,7) |
| Glucemia alterada de ayunas aislada (132) | 76 (57,6) | 39 (54,2) | 37 (61,7) |
| Normoglucemia (663) | 86 (13,0) | 33 (13,1) | 53 (12,4) |

Tabla 18. Prevalencia de los componentes individuales del Síndrome Metabólico, por sexo

| Componente | Total n (%) | Hombres n (%) | Mujeres n (%) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Obesidad central | 829 (80,6) | 348 (77,7) | 481 (82,8) | 0,040 |
| Hipertensión arterial | 413 (40,1) | 207 (46,2) | 206 (35,4) | <0,001 |
| Colesterol HDL bajo | 220 (21,4) | 57 (12,7) | 163 (28,0) | <0,001 |
| Hipertrigliceridemia | 250 (24,3) | 143 (31,9) | 107 (18,4) | <0,001 |
| Hiperglucemia basal o diabetes conocida | 308 (29,9) | 171 (38,2) | 137 (23,5) | <0,001 |
| Regulación alterada de la glucosa o diabetes* | 367 (35,6) | 197 (44,0) | 170 (29,2) | <0,001 |

*Considerando los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa para el diagnóstico del síndrome

Junto a la obesidad abdominal, la presencia de bajos niveles de colesterol HDL también ocurrió con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. De hecho, entre estos, dicho criterio sólo fue satisfecho por el 12,7% de los participantes, lo que supuso que se convirtiera en el menos prevalente de los componentes del síndrome metabólico en el conjunto de la población.

La hipertensión arterial, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia ocurrieron en un mayor número de hombres y, como sucedió con el resto de componentes, las diferencias entre ambos sexos fueron estadísticamente significativas. Respecto a la hiperglucemia, la utilización de la sobrecarga oral de glucosa y el consiguiente diagnóstico de intolerancia a la glucosa permitirían identificar a un número adicional de 61 individuos con alteración del metabolismo de la glucosa, incrementando la prevalencia de este rasgo del síndrome en 5,7 puntos.

Las prevalencia de cada uno de los componentes, global y por género, se muestra en la Tabla 18.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según otros criterios diagnósticos

Con el objeto de permitir la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios poblacionales realizados antes de la promulgación de la nueva definición de consenso de la IDF, se calculó la prevalencia cruda y ajustada del síndrome metabólico conforme a las definiciones de la OMS, el EGIR y el NCEP-ATP III (Tablas 19, 20 y 21).

La prevalencia según el criterio de la OMS se realizó sin contemplar el criterio de microalbuminuria, cuya determinación no se llevó a cabo en el Estudio Telde. El diagnóstico de resistencia a la insulina, necesario para el uso de esta definición, se estableció en aquellos individuos cuya medida de HOMA superaba el percentil 75 ($P_{75}$) de la población no diabética, valor que se cifró en 2,36.

Con respecto a los criterios del EGIR, es conveniente recordar que no se admite su aplicación a individuos con diabetes, por lo que la prevalencia utilizando esta propuesta está calculada después de excluir a los 128 participantes con esta condición. En este caso, y siguiendo las recomendaciones de dicho organismo, se aceptó que un individuo presentaba resistencia a la insulina si su insulinemia basal superaba el valor del $P_{75}$ de la población no diabética, que, en nuestro caso, se situó en 11 μUI/ml.

Del mismo modo que sucede con la definición de la IDF, los criterios diagnósticos de la OMS y el NCEP-ATP III coinciden en demostrar un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico según aumenta la edad de la población. Por el contrario, el criterio EGIR proporciona un progresivo incremento en la frecuencia del síndrome hasta la sexta década de la vida, observándose un descenso entre los grupos de edad más avanzada.

Tabla 19. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición de la OMS

| | Síndrome metabólico n (%) | | |
|---|---|---|---|
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (311) | 36 (11,6) | 23 (18,7) | 13 (6,9) |
| 40-49 (288) | 59 (20,5) | 34 (26,2) | 25 (15,8) |
| 50-59 (236) | 93 (39,4) | 40 (40,4) | 53 (38,7) |
| 60-69 (142) | 71 (50,0) | 34 (50,0) | 37 (50,0) |
| ≥70 (53) | 27 (50,9) | 16 (57,1) | 11 (44,0) |
| Global (1030) | 286 (27,8) | 147 (32,8) | 139 (23,9) |
| Global ajustada | 27,7 (25,8 – 29,6) | 32,0 (27,8 – 36,2) | 24,3 (20,8 – 27,9) |

Tabla 20. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición del EGIR

| | Síndrome metabólico n (%) | | |
|---|---|---|---|
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (303) | 25 (8,3) | 14 (11,9) | 11 (5,9) |
| 40-49 (271) | 33 (12,2) | 20 (16,7) | 13 (8,6) |
| 50-59 (197) | 46 (23,4) | 16 (20,5) | 30 (25,2) |
| 60-69 (94) | 18 (19,1) | 6 (15,0) | 12 (22,2) |
| ≥70 (37) | 4 (10,8) | 2 (11,1) | 2 (10,5) |
| Global (902) | 126 (14,0) | 58 (15,5) | 68 (12,9) |
| Global ajustada | 13,5 (11,9 – 15,1) | 14,9 (11,3 – 18,6) | 12,5 (9,5 – 15,5) |

| Tabla 21. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición original del NCEP-ATP III | | | |
|---|---|---|---|
| | Síndrome metabólico n (%) | | |
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (311) | 29 (9,3) | 11 (8,9) | 18 (9,6) |
| 40-49 (288) | 53 (18,4) | 28 (21,5) | 25 (15,8) |
| 50-59 (236) | 73 (30,9) | 23 (23,2) | 50 (36,5) |
| 60-69 (142) | 58 (40,8) | 26 (38,2) | 32 (43,2) |
| ≥70 (53) | 24 (45,3) | 13 (46,4) | 11 (44,0) |
| Global (1030) | 237 (23,0) | 101 (22,5) | 136 (23,4) |
| Global ajustada | 23,2 (21,3 – 25,0) | 22,0 (18,3 – 25,6) | 24,0 (20,4 – 27,6) |

Mientras que no existieron diferencias globales por sexos para el resto de las definiciones, el síndrome metabólico diagnosticado por la propuesta de la OMS resultó ser significativamente más común entre los hombres que entre las mujeres ($p$ = 0,002).

La Tabla 22 muestra la prevalencia del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III, pero aceptando la modificación sugerida por el NHLBI y la AHA en el año 2005, cuya innovación más significativa fue la reducción en el umbral para la definición de hiperglucemia basal. Como se puede observar, esta modificación implica, en nuestra población, un incremento de cinco puntos porcentuales en la prevalencia del síndrome metabólico.

| Tabla 22. Prevalencia del Síndrome Metabólico, por sexo y grupos de edad, según la definición revisada del NCEP-ATP III | | | |
|---|---|---|---|
| | Síndrome metabólico n (%) | | |
| Grupo de edad (n) | Total | Hombres | Mujeres |
| 30-39 (311) | 38 (12,2) | 19 (15,4) | 19 (10,1) |
| 40-49 (288) | 65 (22,6) | 35 (26,9) | 30 (19,0) |
| 50-59 (236) | 92 (39,0) | 32 (32,3) | 60 (43,8) |
| 60-69 (142) | 71 (50,0) | 32 (47,5) | 39 (52,7) |
| ≥70 (53) | 28 (52,8) | 14 (50,0) | 14 (56,0) |
| Global (902) | 294 (28,5) | 132 (29,5) | 162 (27,8) |
| Global ajustada | 28,6 (26,7 – 30,5) | 28,7 (24,6 – 32,8) | 28,8 (25,1 – 32,4) |

## Comparación y concordancia entre la definición de la IDF y otros criterios para diagnosticar el Síndrome Metabólico

La Figura 5 permite establecer una comparación entre los resultados obtenidos a partir del uso de los diferentes criterios diagnósticos disponibles. Como se puede apreciar, la definición de la IDF es la que obtiene una prevalencia más elevada de síndrome metabólico, tanto en hombres como en mujeres.

Sin embargo, mientras la inmensa mayoría de los sujetos diagnosticados de síndrome metabólico por el criterio NCEP-ATP III, en cualquiera de sus dos versiones, fueron también diagnosticados por el criterio de la IDF, las definiciones de la OMS y el EGIR identificaron a distintos individuos (Tabla 23).

Así, sólo hubo seis personas que reunían los criterios del NCEP-ATP III sin hacer lo propio con los de la IDF. Por el contrario, el 23% de los 286 individuos con síndrome metabólico según la definición de la OMS y el 31% de los 126 individuos con síndrome metabólico según la definición del EGIR no cumplían los criterios diagnósticos de la IDF. Inversamente, la definición de la IDF reconoció con síndrome metabólico al 14% y al 17% de los individuos que no lo presentaban según la OMS y el EGIR, respectivamente.

El grado de concordancia entre la propuesta diagnóstica de la IDF y las propuestas de la OMS y el EGIR fue, respectivamente, bueno ($\kappa = 0{,}603 \pm 0{,}027$; $p < 0{,}001$) y moderado ($\kappa = 0{,}397 \pm 0{,}037$; $p < 0{,}001$). Con respecto al criterio del NCEP-ATP III, la concordancia entre su versión original y la definición de la IDF fue buena, y superior a la de la OMS ($\kappa = 0{,}758 \pm 0{,}022$; $p < 0{,}001$), y la concordancia entre su versión actualizada y la definición de la IDF fue muy buena ($\kappa = 0{,}901 \pm 0{,}015$; $p < 0{,}001$).

Figura 5. Prevalencia ajustada (IC 95%) del Síndrome Metabólico, en hombres y mujeres, según los criterios diagnósticos de la OMS, el EGIR, el NCEP-ATP III, el NCEP-ATP III revisado por la AHA y el NHLBI, la IDF y la IDF considerando el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa

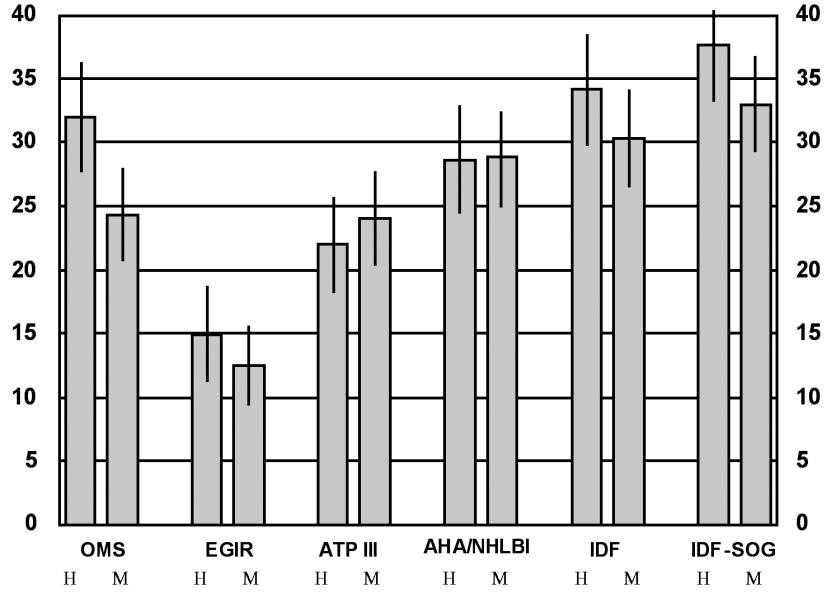



Tabla 23. Concordancia entre la definición de Síndrome Metabólico según la IDF y el resto de criterios diagnósticos establecidos

| | | Síndrome metabólico OMS | | Síndrome metabólico EGIR | | Síndrome metabólico NCEP-ATP III | | Síndrome metabólico NCEP-ATP III revisado | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Síndrome metabólico IDF | Sí | 220 | 105 | 87 | 132 | 231 | 94 | 288 | 37 |
| | No | 66 | 639 | 39 | 644 | 6 | 699 | 6 | 699 |

# 2 Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

El estudio de los nuevos factores de riesgo cardiovascular, y por las razones enumeradas en la sección de *Material y Métodos*, se realizó excluyendo a los individuos con diabetes mellitus, por lo que los análisis subsiguientes sólo atañen al subgrupo de 902 individuos libres de esta patología. Conviene recordar también que, por lo que respecta a todo este capítulo de *Resultados*, el diagnóstico del síndrome metabólico se basó en la aplicación de las guías de la IDF, pero siempre valorando los datos de la prueba de sobrecarga oral de glucosa para el cómputo del criterio de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

## Asociación entre el Síndrome Metabólico y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular

La Tabla 24 refleja la situación de los más importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular entre los participantes con y sin síndrome metabólico. Así mismo, presenta también la frecuencia de antecedentes familiares positivos de diabetes mellitus, los cuales no pueden considerarse como un factor de riesgo cardiovascular propiamente comprobado, si bien sí se ha observado que su presencia se asocia con grados más avanzados de arteriosclerosis, cuantificada como la medida del grosor de la capa íntima-media en la arteria carótida[346].

Como es obvio, todos los factores que denotan la presencia del síndrome metabólico (indicadores de obesidad, hipertensión arterial, elevación de los triglicéridos, descenso del colesterol HDL e hiperglucemia basal) fueron claramente más altos entre los individuos que reunían los criterios diagnósticos del síndrome. Adicionalmente, este grupo también se caracterizó por su mayor edad, por presentar niveles de colesterol total y colesterol

LDL más elevados que los participantes sin síndrome metabólico y, finalmente, por haber referido tener antecedentes de diabetes mellitus en su familia con una frecuencia significativamente mayor que la del grupo sin síndrome metabólico.

Tabla 24. Factores tradicionales de riesgo cardiovascular en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico

| | Síndrome metabólico | | |
|---|---|---|---|
| | Sí | No | *p* |
| | N = 245 | N = 657 | |
| Edad | 51,8 ± 11,6 | 44,5 ± 10,6 | <0,001 |
| Sexo masculino (%) | 46,1 | 39,7 | N.S. (0,083) |
| Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (%) | 32,0 | 29,4 | N.S. |
| Antecedentes familiares de diabetes (%) | 44,1 | 36,5 | 0,038 |
| Tabaquismo (%) | 24,1 | 26,6 | N.S. |
| Consumo de alcohol (%) | | | N.S. |
| Moderado | 26,9 | 27,7 | |
| Elevado | 6,5 | 6,4 | |
| Sedentarismo (%) | 51,4 | 47,8 | N.S. |
| IMC (kg/m$^2$) | 30,9 ± 4,5 | 26,7 ± 4,4 | <0,001 |
| Cintura (cm) | 103,9 ± 11,2 | 92,1 ± 12,4 | <0,001 |
| Índice cintura/cadera (cm) | 0,96 ± 0,08 | 0,91 ± 0,08 | <0,001 |
| Obesidad (%) | | | <0,001 |
| Sobrepeso | 25,3 | 22,2 | |
| Obesidad | 54,3 | 20,7 | |
| PAS (mmHg) | 127,2 ± 14,1 | 113,4 ± 23,8 | <0,001 |
| PAD (mmHg) | 78,0 ± 10,8 | 70,4 ± 9,3 | <0,001 |
| Hipertensión arterial (%) | 59,2 | 14,8 | <0,001 |
| Colesterol total (mg/dl) | 219,8 ± 36,5 | 208,7 ± 36,2 | <0,001 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 137,6 ± 30,6 | 132,3 ± 31,6 | 0,028 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 49,5 ± 10,6 | 56,9 ± 12,4 | <0,001 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 154,0 (64,0 – 314,6) | 87,0 (46,0 – 175,2) | <0,001 |
| Glucosa basal (mg/dl) | 97,4 ± 11,2 | 87,4 ± 9,4 | <0,001 |
| Regulación alterada de la glucosa (%) | 64,9 | 12,2 | <0,001 |

Los resultados se expresan como porcentajes, media ± DS, o mediana ($P_5$ - $P_{95}$), para variables sin distribución normal

Tabla 25. Factores tradicionales de riesgo cardiovascular ajustados por edad, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico

| | Síndrome metabólico | | |
|---|---|---|---|
| | Sí<br>N = 245 | No<br>N = 657 | *p* |
| Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (%) | 34,0 (28,1 - 40,4) | 28,5 (25,1 - 32,2) | N.S. |
| Antecedentes familiares de diabetes (%) | 47,6 (41,1 - 54,1) | 35,0 (31,3 - 38,8) | 0,001 |
| Tabaquismo (%) | 26,6 (21,2 - 32,9) | 24,9 (21,6 - 28,4) | N.S. |
| Consumo elevado de alcohol (%) | 6,4 (3,9 - 10,3) | 6,5 (4,8 - 8,6) | N.S. |
| Sedentarismo (%) | 52,2 (45,7 - 58,6) | 47,5 (43,7 - 51,4) | N.S. |
| IMC (kg/m$^2$) | 30,8 (30,0 - 31,6) | 26,9 (26,4 - 27,5) | <0,001 |
| Cintura (cm) | 102,9 (100,2 - 105,7) | 92,9 (92,0 - 93,8) | <0,001 |
| Índice cintura/cadera (cm) | 0,96 (0,94 - 0,97) | 0,91 (0,90 - 0,92) | <0,001 |
| Obesidad (%) | 51,8 (45,3 - 58,3) | 21,1 (18,1 - 24,5) | 0,001 |
| PAS (mmHg) | 124,9 (122,8 - 127,0) | 112,9 (111,3 - 114,5) | <0,001 |
| PAD (mmHg) | 78,3 (76,1 - 80,5) | 71,7 (70,6 - 72,7) | <0,001 |
| Hipertensión arterial (%) | 51,9 (45,0 - 58,7) | 14,2 (11,6 - 17,3) | <0,001 |
| Colesterol total (mg/dl) | 219,4 (214,2 - 224,6) | 212,2 (208,4 - 215,9) | 0,010 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 133,9 (129,1 - 138,7) | 134,8 (131,4 - 138,3) | N.S. |
| Colesterol HDL (mg/dl)* | 47,1 (45,5 - 48,7) | 55,8 (54,4 - 57,2) | <0,001 |
| Triglicéridos (mg/dl)* | 155,0 (142,9 - 168,0) | 90,6 (84,8 - 96,9) | <0,001 |
| Glucosa basal (mg/dl) | 97,8 (96,4 - 99,3) | 88,7 (87,7 - 89,7) | <0,001 |
| Regulación alterada de la glucosa (%) | 63,2 (56,6 - 69,3) | 12,4 (10,0 - 15,2) | <0,001 |

Los resultados se expresan como porcentajes o medias (IC 95%).

*Las variables analizadas en escala logarítmica se presentan como medias geométricas

Dado que la edad de los participantes con síndrome metabólico fue estadísticamente mayor que la de aquellos no afectados por el mismo, y teniendo en cuenta el previsible deterioro en la mayor parte de los factores de riesgo tradicional con el envejecimiento, también se hizo una comparación entre ambos grupos previo ajuste de los factores por edad. Como se desprende de la Tabla 25, este análisis reveló que los valores ajustados de colesterol LDL dejaron de ser significativamente distintos en función de la presencia o ausencia del síndrome metabólico. Respecto al resto de parámetros analizados, el estudio no modificó sustancialmente los resultados del análisis no ajustado.

# Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

Las tablas 26 y 27 muestran, respectivamente, las medias crudas y ajustadas por edad de cada uno de los nuevos factores de riesgo cardiovascular analizados en los grupos con y sin síndrome metabólico.

Los valores de HOMA, fibrinógeno, PAI-1, $HbA_{1c}$, factor de von Willebrand y homocisteína resultaron mayores entre los individuos con el síndrome, aunque las diferencias con respecto a los dos últimos perdieron significación estadística tras ajustar por la edad.

Tabla 26. Nuevos factores de riesgo cardiovascular, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico

| | Síndrome metabólico | | |
|---|---|---|---|
| | Sí<br>N = 245 | No<br>N = 657 | *p* |
| HOMA | 2,4 (1,0 – 5,7) | 1,3 (0,5 – 3,6) | <0,001 |
| PCR detectable (%) | 31,0 | 16,7 | <0,001 |
| PCR ≥1 mg/l (%) | 4,5 | 3,1 | N.S. |
| Fibrinógeno (mg/dl) | 3,2 (2,4 – 4,4) | 3,0 (2,2 – 4,2) | <0,001 |
| Factor von Willebrand (UI/dl) | 107,0 (50,1 – 184,4) | 101,0 (53,8 – 168,0) | 0,049 |
| PAI-1 (ng/ml) | 34,8 (10,2 – 68,9) | 20,7 (4,6 – 52,6) | <0,001 |
| Homocisteína (μmol/l) | 11,1 (6,0 – 20,4) | 10,5 (5,2 – 18,2) | 0,026 |
| Lp(a) (mg/dl) | 14,4 (2,4 – 70,9) | 13,8 (2,4 – 72,2) | N.S. |
| $HbA_{1c}$ (%) | 5,1 (4,4 – 5,8) | 4,8 (4,2 – 5,5) | <0,001 |

Los resultados se expresan como porcentajes o medianas ($P_5$ - $P_{95}$)

Con objeto de demostrar si la asociación entre el síndrome metabólico y cada uno de estos parámetros era independiente de otras variables, todos ellos se introdujeron en un modelo de regresión multivariante, en el que la variable dependiente era la presencia del síndrome metabólico.

Tabla 27. Nuevos factores de riesgo cardiovascular ajustados por edad, en individuos no diabéticos, según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico

| | Síndrome metabólico | | |
|---|---|---|---|
| | Sí<br>N = 245 | No<br>N = 657 | *p* |
| HOMA* | 2,4 (2,2 - 2,7) | 1,3 (1,2 - 1,3) | <0,001 |
| PCR detectable (%) | 30,2 (24,6 - 36,5) | 16,9 (14,2 - 20,0) | <0,001 |
| PCR ≥1 mg/l (%) | 3,9 (2,1 - 7,3) | 3,1 (2,0 - 4,7) | N.S. |
| Fibrinógeno (mg/dl)* | 3,2 (3,1 - 3,2) | 3,0 (3,0 - 3,1) | 0,009 |
| F. von Willebrand (Ul/dl) | 106,1 (101,5 - 110,8) | 106,6 (103,8 - 109,3) | N.S. |
| PAI-1 (ng/ml) | 34,8 (31,7 - 38,0) | 22,7 (20,1 - 25,4) | <0,001 |
| Homocisteína (μmol/l)* | 10,6 (10,0 - 11,2) | 10,3 (9,9 - 10,7) | N.S. |
| Lp(a) (mg/dl)* | 12,3 (10,7 - 14,2) | 14,1 (12,9 - 15,3) | N.S. |
| $HbA_{1c}$ (%) | 5,1 (5,0 - 5,1) | 4,9 (4,9 - 4,9) | <0,001 |

Los resultados se expresan como porcentajes (IC 95%) o medias (IC 95%).

*Las variables analizadas en escala logarítmica se presentan como medias geométricas

Junto al HOMA, el fibrinógeno, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$, también incluimos en el análisis a aquellos factores que, tras ajuste por edad, habían demostrado una relación con el síndrome, aun estadísticamente marginal ($p$ <0,1). No se introdujeron en el modelo las variables que ya forman parte de la propia definición del síndrome (marcadores de obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL e hiperglucemia basal), pero sí se incluyó el valor HOMA, puesto que, aunque se admite que la resistencia a la insulina es el principal proceso subyacente al síndrome metabólico, la definición de la IDF no hace uso directo de ningún indicador de la misma para establecer el diagnóstico. Por tanto, y como se desprende de las tablas 25 y 27, el conjunto final de variables seleccionadas para el estudio se compuso de: edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes, colesterol total, HOMA, fibrinógeno, PAI-1, y $HbA_{1c}$.

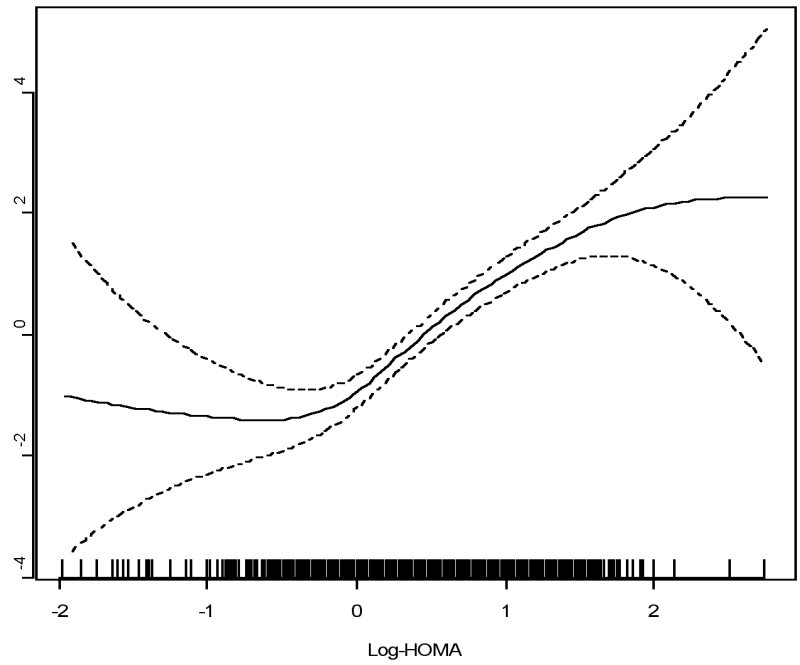
Tabla 28. Variables independientemente asociadas con el Síndrome Metabólico en el estudio de regresión multivariante

| | Modelo | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Lineal AIC = 790,5 | | Aditivo AIC = 787,1 | |
| | *p* | OR (IC 95) | *p* | OR (IC 95%) |
| Edad (1 año) | <0,001 | 1,06 (1,04 - 1,08) | <0,001 | 1,06 (1,04 - 1,08) |
| Antecedentes familiares de diabetes | 0,011 | 1,60 (1,11 - 2,30) | 0,013 | 1,59 (1,00 - 2,29) |
| Log-HOMA | <0,001 | 4,86 (3,42 - 6,92) | <0,001 | No lineal |
| $HbA_{1c}$ | 0,043 | 1,61 (1,02 - 2,55) | 0,049 | 1,59 (1,00 - 2.52) |
| PAI-1 | <0,001 | 1,02 (1,01 - 1,03) | <0,001 | 1,02 (1,01 - 1,03) |

Entre todos ellos, el estudio identificó una asociación independiente del síndrome metabólico con la edad, los antecedentes familiares de diabetes, el HOMA, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$. La forma de la influencia de estos factores sobre el síndrome se exploró no sólo mediante modelos logísticos, sino también haciendo uso de modelos aditivos generalizados (Tabla 28). El criterio de Akaike (valor AIC más bajo) indicó que el modelo aditivo era ligeramente superior al modelo lineal. De acuerdo con el modelo aditivo, los efectos de los antecedentes familiares de diabetes, la edad, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$ fueron lineales, mientras que el log-HOMA mostró una evidente influencia no lineal sobre la probabilidad del síndrome metabólico.

Como se puede apreciar en la representación gráfica "*spline cubic*" (Figura 6), la asociación entre HOMA y síndrome metabólico empieza a partir de un valor de log-HOMA de alrededor de 0, que se correponde a una cifra de HOMA = 1, e incrementa progresivamente de modo casi lineal hasta llegar al valor log-HOMA de 2 (aproximadamente HOMA = 7,4). A partir de ese punto, la gráfica muestra una clara inflexión, indicando la menor repercusión de superiores elevaciones del HOMA sobre la aparición del síndrome.

Figura 6. Representación gráfica del ajuste no paramétrico de la relación entre el valor HOMA y la probabilidad del Síndrome Metabólico




## Análisis factorial

El análisis factorial se utilizó para examinar la correspondencia existente entre los distintos componentes del síndrome metabólico y, finalmente, comprobar si todos ellos son expresión de un único factor común. Primero se evaluaron sólo los rasgos ya establecidos como propiamente inherentes al síndrome. Según se detalló en la sección de *Material y Métodos*, los parámetros escogidos para representar dichos rasgos fueron la circunferencia de la cintura (obesidad abdominal), la PAM (hipertensión arterial), el cociente triglicéridos/colesterol HDL (dislipemia) y el HOMA (resistencia a la insulina/hiperglucemia basal). Posteriormente se repitió el estudio incluyendo también el PAI-1 y la $HbA_{1c}$, los dos biomarcadores que

los modelos multivariantes seleccionaron por estar independientemente asociados al síndrome metabólico.

La Tabla 29 muestra la matriz de correlaciones entre las seis variables utilizadas para los análisis factoriales. Todas ellas mostraron un alto grado de correlación, lo que confirma que son apropiadas para los estudios subsiguientes.

Tabla 29. Matriz de correlaciones de las variables incluidas en el análisis factorial

| | Cintura | HOMA | Triglicéridos/ Colesterol HDL | PAM | PAI-1 | HbA1c |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cintura | | 0,549 | 0,446* | 0,451* | 0,367* | 0,260* |
| Log-HOMA | | | 0,437* | 0,334* | 0,400* | 0,228* |
| Log-Triglicéridos/ | | | | | | |
| Colesterol HDL | | | | 0,257* | 0,343* | 0,175* |
| PAM | | | | | 0,225* | 0,203* |
| PAI-1 | | | | | | 0,110* |

*$p$ <0,001

## Análisis factorial con los componentes esenciales del Síndrome Metabólico

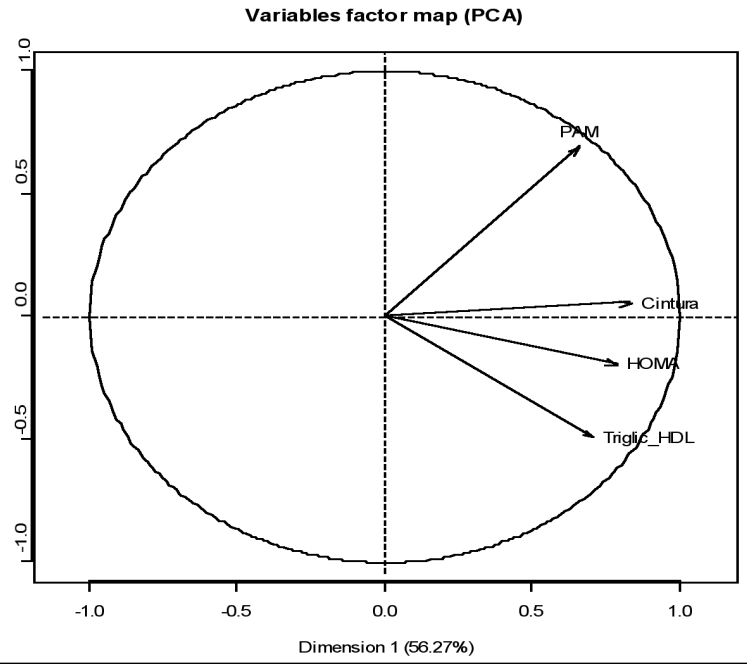
El método de los componentes principales sólo identificó un factor con un autovalor ≥1, que explicaba el 56,27% de la varianza de las cuatro variables originales del síndrome metabólico (Tabla 30).

La Figura 7 ofrece una representación gráfica de estos hallazgos, y permite observar que la cintura y el HOMA son las dos variables que tienen una mayor carga hacia el factor identificado (presumiblemente el síndrome metabólico).

Tabla 30. Análisis de componentes principales con los rasgos esenciales del Síndrome Metabólico

| | Autovalores iniciales | | |
|---|---|---|---|
| Componentes | Total | % de la varianza | % acumulado |
| 1 | 2,251 | 56,272 | 56,272 |
| 2 | 0,760 | 19,010 | 75,282 |
| 3 | 0,562 | 14,061 | 89,342 |
| 4 | 0,426 | 10,658 | 100 |

Figura 7. Representación gráfica del análisis de componentes principales con los rasgos esenciales del Síndrome Metabólico




La Tabla 31 (A) resume el análisis factorial confirmatorio dirigido a evaluar si las cuatro variables que definen el síndrome metabólico pueden explicarse por un solo factor subyacente. Para la totalidad de la muestra, los dos índices de bondad de ajuste analizados fueron relativamente robustos, lo que indica que el modelo de un factor logra reproducir adecuadamente los datos. En concreto, el GIF, cuyo valor se aproximó a 1, indicó

un buen ajuste, mientras que el RMSEA, que se situó entre 0,05 y 0,1, indicó un ajuste aceptable.

Tabla 31. Análisis factorial confirmatorio sobre modelo de un factor

| | Total | | Hombres | | Mujeres | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 900 | | 374 | | 526 | |
| A. Modelo incluyendo sólo los componentes esenciales del síndrome metabólico | | | | | | |
| $X^2$[gl] (*p*) | 13,2 [2] (0,001) | | 12,4 [2] (0,002) | | 12,2 [2] (0,002) | |
| GIF | 0,992 | | 0,98357 | | 0,98798 | |
| RMSEA (IC 90%) | 0,079 (0,042 - 0,122) | | 0,118 (0,061 - 0,185) | | 0,099 (0,051 - 0,155) | |
| | Coeficiente | *p* | Coeficiente | *p* | Coeficiente | *p* |
| Cintura | 0,807 ± 0,035 | <0,001 | 0,781 ± 0,060 | <0,001 | 0,772 ± 0,445 | <0,001 |
| Log-Triglicéridos/ Colesterol HDL | 0,569 ± 0,035 | <0,001 | 0,385 ± 0,059 | <0,001 | 0,631 ± 0,045 | <0,001 |
| Log-HOMA | 0,689 ± 0,035 | <0,001 | 0,749 ± 0,059 | <0,001 | 0,724 ± 0,045 | <0,001 |
| PAM | 0,522 ± 0,035 | <0,001 | 0,474 ± 0,057 | <0,001 | 0,507 ± 0,046 | <0,001 |
| B. Modelo incluyendo PAI-1 y $HbA_{1c}$ | | | | | | |
| $X^2$[gl] (*p*) | 31,7 [9] (0,0002) | | 26,9 [9] (0,001) | | 18,4 [9] (0,03) | |
| GIF | 0,98758 | | 0,97495 | | 0,988 | |
| RMSEA | 0,053 (0,034 - 0,074) | | 0,073 (0,042 - 0,106) | 0,045 | (0,014 - 0,074) | |
| | Coeficiente | *p* | Coeficiente | *p* | Coeficiente | *p* |
| Cintura | 0,778 ± 0,033 | <0,001 | 0,733 ± 0,053 | <0,001 | 0,760 ± 0,042 | <0,001 |
| Log-Triglicéridos/ Colesterol HDL | 0,587 ± 0,034 | <0,001 | 0,419 ± 0,056 | <0,001 | 0,641 ± 0,044 | <0,001 |
| Log-HOMA | 0,716 ± 0,033 | <0,001 | 0,795 ± 0,053 | <0,001 | 0,730 ± 0,042 | <0,001 |
| PAM | 0,514 ± 0,035 | <0,001 | 0,449 ± 0,057 | <0,001 | 0,509 ± 0,046 | <0,001 |
| PAI-1 | 0,506 ± 0,035 | <0,001 | 0,503 ± 0,055 | <0,001 | 0,494 ± 0,046 | <0,001 |
| $A_{1c}$ | 0,320 ± 0,036 | <0,001 | 0,140 ± 0,058 | <0,001 | 0,424 ± 0,046 | <0,001 |

Por sexos, el RMSEA indicó que el modelo de un factor era más consistente entre las mujeres (RMSEA = 0,099) que entre los varones (RMSEA = 0,118).

En congruencia con los resultados del análisis de componentes principales, el examen de los coeficientes de regresión estandarizados de los ítems con el factor latente, estimados por máxima verosimilitud, permite observar que la cintura y, en menor medida, el HOMA son aquellos en los que la carga del factor es más alta.

## Análisis factorial incluyendo nuevos biomarcadores asociados al Síndrome Metabólico

Tras la introducción del PAI-1 y la $HbA_{1c}$, el análisis de componentes principales volvió a extraer un solo factor con un autovalor superior a 1, factor que retenía el 44,4% de la varianza de las seis variables (Tabla 32). Dicho de otro modo, también en esta ocasión el análisis concluyó que un único factor latente explica adecuadamente la interrelación, no sólo entre los rasgos que se acepta definen al síndrome, sino también la que éstos mantienen con el PAI-1 y la $HbA_{1c}$.

Tabla 32. Análisis de componentes principales incluyendo PAI-1 y $HbA_{1c}$

| | Autovalores iniciales | | |
|---|---|---|---|
| Componentes | Total | % de la varianza | % acumulado |
| 1 | 2,664 | 44,407 | 44,407 |
| 2 | 0,929 | 15,480 | 59,887 |
| 3 | 0,773 | 12,889 | 72,777 |
| 4 | 0,656 | 10,925 | 83,702 |
| 5 | 0,552 | 9,207 | 92,910 |
| 6 | 0,425 | 7,090 | 100 |

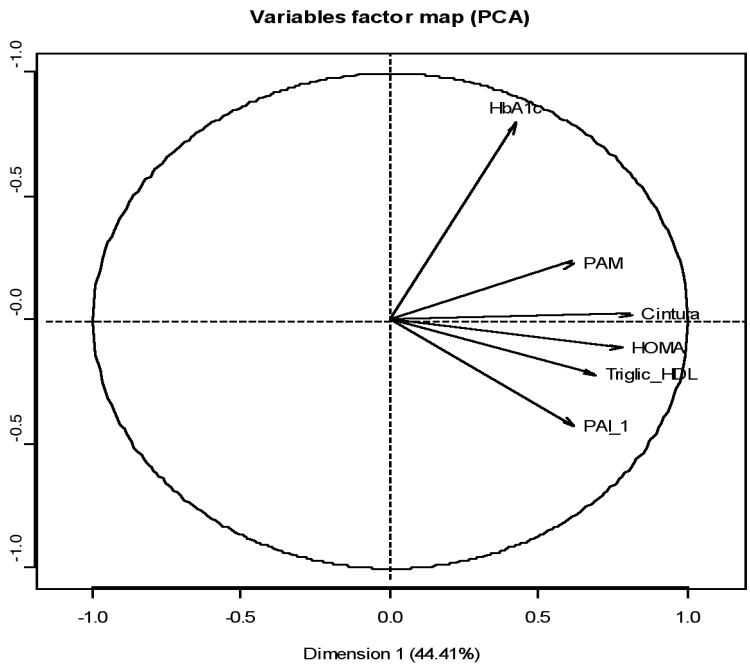
Como queda ilustrado en la Figura 8, la $HbA_{1c}$ fue, de entre las seis consideradas, la variable que mostró una carga más baja sobre el factor extraído.

Los resultados del análisis factorial confirmatorio para evaluar el ajuste de los datos de las seis variables a un modelo de un factor se resumen en la Tabla 31 (B).

De acuerdo con el índice GFI, que fue muy próximo a 1, el grado de ajuste entre el modelo y los datos fue muy alto, de modo similar a lo previamente observado en el modelo con cuatro variables. En comparación a éste, sin embargo, el valor del RMSEA indicó un mejor ajuste para el modelo ampliado con el PAI-1 y la $HbA_{1c}$ situándose en un valor inferior a 0,06, cifra que marca buenos niveles de ajuste. Las diferencias fueron aún más notorias en lo que respecta al ajuste de los datos por grupos de sexo. Mientras en el

modelo con cuatro variables los valores RMSEA fueron subóptimos en las mujeres, y claramente deficientes en los varones, en el modelo con seis variables el RMSEA señaló un excelente ajuste para las mujeres y un ajuste aceptable para los hombres.

Figura 8. Representación gráfica del análisis de componentes principales incluyendo PAI-1 y $HbA_{1c}$



# Discusión

# I Prevalencia del Síndrome Metabólico

## Características de la muestra

Una de las principales dificultades de todo estudio epidemiológico radica en conseguir que la muestra seleccionada sea lo más representativa posible de la población diana de la investigación. Puesto que el Estudio Telde se diseñó con un objetivo inicial (la estimación de la prevalencia de diabetes mellitus) diferente al que motivó la realización del presente trabajo, algunas de las limitaciones de la muestra son inevitables. Entre las más sustantivas cabe citar la exclusión de individuos menores de 30 años. Este procedimiento ha sido una práctica común entre distintos estudios dirigidos a conocer la prevalencia de la diabetes tipo 2[347], fundamentalmente por ser ésta considerada, hasta hace poco tiempo, como una enfermedad de rara aparición por debajo de este límite de edad. Sin embargo, existen sólidas evidencias de que la prevalencia del síndrome metabólico es elevada entre población joven y adolescente de otros países occidentales[348], y la evaluación de estos grupos de edad hubiese resultado de gran interés, tanto por lo que respecta al conocimiento de datos puramente epidemiológicos, como por la posibilidad de desvelar posibles efectos de la edad sobre la interrelación entre el síndrome metabólico y los distintos factores emergentes para la predicción del riesgo cardiovascular.

Otra evidente limitación del estudio es su ámbito local. El municipio de Telde reúne varias peculiaridades que lo pueden distinguir como un modelo,

a pequeña escala, del conjunto de la comunidad canaria, siendo ésta una de las razones que propiciaron su elección para el proyecto[323]. En primer lugar, desde un punto de vista cuantitativo, se trata del cuarto municipio más populoso de la comunidad autónoma. Por otro lado, su amplia superficie abarca distritos con muy variadas características sociodemográficas y topográficas, incluyendo tanto zonas rurales como urbanas, y suburbios de reciente expansión. Por tanto, cubre grupos poblacionales con diferentes sistemas de organización social, tipos de ocupación laboral y hábitos de vida. En consonancia con estas premisas, es notable la concordancia entre algunas de las características de nuestra muestra con las observadas en otros estudios epidemiológicos elaborados sobre el conjunto de la población canaria, por ejemplo en lo referente a la práctica de ejercicio físico o la prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular[349]. Dicho todo esto, no deja de ser cierto que la extrapolación de nuestros resultados al resto de la comunidad no puede ir más allá de lo meramente especulativo.

No obstante, frente a sus carencias, conviene reseñar diferentes datos que resaltan la solidez de la cohorte del Estudio Telde. Su tamaño muestral destaca por ser uno de los más altos de entre todos los estudios realizados en España para evaluar la prevalencia de diabetes mellitus y, con gran diferencia, es el que presenta una muestra más amplia en relación al universo del estudio[347]. A ello contribuyó el elevado porcentaje de participación. Nuestros resultados, que denotan una casi imperceptible desviación entre los datos crudos de prevalencia de síndrome metabólico, y la prevalencia ajustada a los datos del censo municipal, claramente confirman la concordancia entre la composición de la muestra final y la población diana. En este sentido, la planificación del muestreo incluyó varias estrategias para conseguir un mayor índice de respuesta. Cabe citar la selección de candidatos alternativos a los inicialmente seleccionados, en previsión de posibles errores en el censo, el envío de cartas informativas con las credenciales de las organizaciones promotoras del estudio, y el contacto telefónico con los participantes, que facilitó su visita para la extracción de muestras sanguíneas. Se ha comprobado que algunas de estas medidas contribuyen favorablemente a fomentar la participación en estudios epidemiológicos[350, 351].

## Prevalencia del Síndrome Metabólico en relación con otros países

Durante los últimos años se han publicado una gran cantidad de datos acerca de la prevalencia del síndrome metabólico en distintas poblaciones de todo el mundo. Sin embargo, la gran mayoría de ellos se obtuvieron antes de la promulgación de los criterios de la IDF, y la información disponible respecto al impacto de la aplicación de la nueva definición todavía es escasa.

La Tabla 33 reúne todos los estudios que han calculado la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios de la IDF en poblaciones de los cinco continentes, publicados hasta Diciembre de 2006[178, 192, 196, 202, 352-369]. La comparación entre sus resultados y los aquí presentados conlleva cierta dificultad, fundamentalmente debido a las diferencias en la edad de los participantes. Puede servir como ejemplo el examen del estudio *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE)[192]. En este trabajo, combinando información procedente de 10.269 individuos de entre 30 y 88 años de edad, pertenecientes a nueve cohortes de distintos países europeos (Italia, Finlandia, Holanda, Reino Unido, Polonia y Suecia), los autores registraron una prevalencia global de síndrome metabólico del 35,9% entre los varones y del 34,1% entre las mujeres, cifras, por tanto, aparentemente mayores que las recogidas por nosotros en Telde. Sin embargo, la publicación disponible sobre el DECODE[192] no suministra los índices de prevalencia por grupos etarios y, aunque el rango de edad del conjunto de los participantes fue muy similar al nuestro, su media de edad fue de 56 años; es decir, ocho años por encima de la del Estudio Telde. Si tenemos en cuenta el acentuado incremento en la difusión del síndrome con el envejecimiento de la población, es más que probable que, en contra de lo que sugiere la interpretación de los datos crudos, la prevalencia ajustada por la edad en Telde sea, en realidad, más alta que la observada en las cohortes del citado estudio europeo. En definitiva, sin la posibilidad de examinar la prevalencia por grupos de edad, resulta imposible establecer una comparación rigurosa con otros estudios.

## Tabla 33. Prevalencia mundial del Síndrome Metabólico en estudios, basados en población general, que han utilizado la definición de la IDF

| | | N (H/M) | Edad (años) | IDF | | | NCEP | | | NCEP revisada | | | OMS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | País | | | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total |
| Europa | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Athyros et al.[352] | Grecia | 4.738/4.931 | ≥18 | | | 43,4 | 24,5 | 24,8 | 24,2 | | | | | | |
| BWHHS[178] | Reino Unido | 0/3.589 | 60-79 | | 47,5 | | | 29,8 | | | | | | 20,9 | |
| KORA[353] | Alemania | 711/662 | 55-74 | 57 | 46 | | 28 | 24 | | | | | 50 | 38 | |
| *Császár et al.[354] | Hungría | 6.322/7.061 | ≥20 | 14,9 | 8,6 | 11,5 | 6,7 | 9,8 | 8,3 | | | | | | |
| Gustiene et al.[355] | Lituania | 192/241 | 38,8 ± 0,3 | 28,1 | 16,6 | 21,7 | | | | | | | | | |
| Hirsso et al.[356] | Finlandia | 438/554 | 55 | 19 | 31 | | 15 | 17 | | | | | 24 | 19 | |
| *DECODE[192] | Varios países | 4.715/5.554 | 30-88 | 35,9 | 34,1 | 34,9 | 25,9 | 23,4 | 24,5 | 32,2 | 28,5 | 30,2 | 27,0 | 19,7 | 23,0 |
| Mikkola et al.[357] | Finlandia | 1099/0 | 19 | 6,8 | | | 3,5 | | | | | | | | |
| Asia | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Korean NHANES[358] | Corea | 3.057/3.767 | 20-80 | 14,2 | 26,6 | | | | | 25,7 | 31,9 | | | | |
| He et al.[359] | China | 943/1.391 | ≥60 | 34,8 | 54,1 | 46,3 | 17,6 | 39,2 | 30,5 | 23,2 | 46,1 | 36,8 | | | |
| Ko et al.[360] | Hong Kong | 910/603 | 18-66 | 6,8 | 8,3 | 7,4 | | | 9,6 | | | | | | 13,4 |
| *TwSHHH.[361] | Taiwan | 2815/3121 | 20-80 | 16,1 | 13,3 | 14,3 | | | | 18,3 | 13,6 | 15,7 | | | |
| CURES[362] | India | 1096/1254 | ≥20 | 23,1 | 28,2 | 25,8 | 17,1 | 19,4 | 18,3 | | | | 27,3 | 19,7 | 23,2 |
| *†DECODA[363] | China | 2768/3051 | 25-74 | 12,0 | 15,0 | | 7,9 | 10,3 | | | | | | | |
| *†DECODA[363] | Japón | 766/1068 | 35-74 | 13,8 | 2,5 | | 5,1 | 5,6 | | | | | | | |
| *†DECODA[363] | Mauricio (indios) | 2448/2810 | 25-74 | 12,8 | 17,0 | | 10,7 | 13,9 | | | | | | | |
| *†DECODA[363] | India | 595/716 | 25-74 | 13,2 | 20,3 | | 12,6 | 15,4 | | | | | | | |
| *Lao et al.[364] | China | 3.035/7.291 | 50-85 | 15,6 | 30,3 | 25,8 | 9,2 | 17,9 | 15,6 | | | | | | |

*Prevalencias ajustadas por edad

†Prevalencias estimadas sobre población no diabética

## Tabla 33. Prevalencia mundial del Síndrome Metabólico en estudios, basados en población general, que han utilizado la definición de la IDF (continuación)

| | | N (H/M) | Edad (años) | IDF | | | NCEP | | | NCEP revisada | | | OMS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | País | | | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total |
| América | | | | | | | | | | | | | | | |
| *NHANES 1999-2002[365] | EEUU | 1825/1.776 | ≥20 | 40,7 | 37,1 | 39,1 | | | | 34,4 | 34,5 | 34,6 | | | |
| †IRAS[202] | EEUU | 822 | 40-69 | | | 39,5 | | | 34,4 | | | | | | 27,5 |
| ACLS[196] | EEUU | 20.789/0 | ≥20 | 30 | | 19,7 | | | | 27 | | | | | |
| *†SAHS (mejicano--americanos)[366] | EEUU | 643/507 | 35-69 | 45,8 | 39,3 | | | | | 32,0 | 34,2 | | | | |
| *†SAHS (blancos)[366] | EEUU | 400/923 | 35-69 | 37,3 | 25,7 | | | | | 28,5 | 22,7 | | | | |
| *†*Mexico City Diabetes Study*[366] | México | 821/1.169 | 35-69 | 55,6 | 64,0 | | | | | 32,6 | 59,2 | | | | |
| *†PIRS[366] | Perú | 104/242 | 35-69 | 26,1 | 30,0 | | | | | 11,6 | 27,3 | | | | |
| Guerrero Romero et al[367] | México | 472/228 | 44,7 ± 1,8 | | | 22,3 | | | 22,6 | | | | | | 15,4 |
| Oceanía | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adams et al.[368] | Australia | 4.060 (total) | ≥18 | 26,4 | 15,7 | 22,8 | | | | 19,4 | 14,4 | 15,0 | | | |
| África | | | | | | | | | | | | | | | |
| Harzallah et al.[369] | Túnez | 343/520 | ≥40 | 30,0 | 55,8 | 45,5 | 14,6 | 30,8 | 24,3 | | | | 25,7 | 30,8 | 28,7 |

*Prevalencias ajustadas por edad

†Prevalencias estimadas sobre población no diabética

## Tabla 34. Prevalencia del Síndrome Metabólico en estudios españoles, basados en población general, que han utilizado la definición de la IDF

| | | N (H/M) | Edad (años) | IDF | | | NCEP | | | NCEP revisada | | | OMS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Origen | | | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total | H | M | Total |
| *†SIRS[366] | Varias ciudades de pequeño y mediano tamaño | 1134/1406 | 35-69 | 27,3 | 31,7 | | | | | 22,0 | 28,8 | | | | |
| Delgado et al.[370] | Asturias | 700 (total) | 36-82 | 40,8 | 26,6 | 31,2 | 33,4 | 24,5 | 27,1 | | | | 42,2 | 22,9 | 30,6 |
| Catalá et al.[371] | Comunidad Valenciana | 370/429 | ≥18 | 45,4 | 44,1 | 44,7 | 30,5 | 29,6 | 30,0 | | | | | | |
| ENCA[372] | Islas Canarias | 257/338 | 18-74 | 30,1 | 29,8 | 29,9 | 24,5 | 24,3 | 24,4 | | | | 25,7 | 19,5 | 22,1 |
| *Estudio Telde | Telde (Gran Canaria) | 448/582 | ≥30 | 34,2 | 30,3 | 31,9 | 22,0 | 24,0 | 23,2 | 28,7 | 28,8 | 28,6 | 32,7 | 23,5 | 28,0 |

*Prevalencias ajustadas por edad

†Prevalencias estimadas sobre población no diabética

En todo caso, tomando en consideración aquellos trabajos que informaron de los resultados por estratos de edad, nuestra prevalencia fue muy superior a la observada en un estudio de ámbito nacional efectuado en Hungría[354], y a la registrada en la ciudad lituana de Kaunas[355]. Comparando con estudios que evaluaron cohortes con un rango de edad más restringido, el 44% de nuestros participantes con una edad comprendida entre los 50 y 59 años reunieron criterios de síndrome metabólico, cifra también mucho más alta que aquella encontrada entre 992 individuos nacidos Finlandia en 1955, y que contaban con 55 años en el momento de su evaluación[356] (Tabla 33). En población mayor de 55 años, la prevalencia entre la población masculina de Telde fue similar a la del estudio Kora[353], en el Sur de Alemania. Sin embargo, en el caso de las mujeres nuestros registros fueron claramente superiores a los alemanes, así como a los del *British Women's Heart and Health Study*[178] en mujeres mayores de 60 años del Reino Unido.

Así pues, la prevalencia en Telde parece ser superior a la comunicada en distintos países europeos. La única excepción inequívoca a esta tendencia corresponde a un estudio multicéntrico realizado en el conjunto de Grecia. El *MetS-Greece Multicenter Study*[352] concluyó que el 43,4% de los adultos griegos de más de 18 años presentan síndrome metabólico de acuerdo con la definición de la IDF, porcentaje mucho más elevado que el aquí presentado y, en general, mucho más alto que el observado en cualquier otra población europea.

Con respecto a los Estados Unidos, la prevalencia del síndrome fue sólo discretamente mayor que la nuestra en el *Aerobics Centre Longitudinal Study* (ACLS)[196]. Sin embargo, y considerando sólo los subgrupos de población de raza blanca, las diferencias con respecto a nuestros datos fueron mucho más amplias en el caso de la población no diabética del SAHS[366] y en la población global del NHANES 1999-2002[365], donde el síndrome afectó al 41,9% de los varones y al 36,9% de las mujeres de 20 años de edad en adelante. Los datos del NHANES 1999-2002[365] permiten apreciar con gran nitidez la mayor predisposición de ciertos grupos étnicos al desarrollo del síndrome. De este estudio se desprende que, en Estados Unidos, la prevalencia es máxima entre los participantes de origen mejicano-americano,

intermedia en los blancos, y más baja en los afroamericanos[365]. Los elevados índices encontrados entre la comunidad hispana reclutada para el SAHS[366], así como aquellos otros obtenidos en el *Mexico City Diabetes Study*[366], confirman una gran expansión del síndrome entre individuos cuyos ancestros pertenecieron a los pobladores nativos del Norte de América.

Al margen de la raza, la edad y el género son los dos factores demográficos que, de manera más evidente, condicionan la presencia del síndrome metabólico. Al igual que el nuestro, todos los estudios que proporcionan resultados a lo largo de un amplio rango de edad[352, 354, 360, 363, 365, 368] coinciden en demostrar un progresivo incremento en la prevalencia conforme envejece la población. Respecto al sexo, aunque no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas, nuestros resultados reafirman los hallazgos de otros trabajos realizados en Europa[192, 354-356], Estados Unidos[365, 366] y Australia[368], que demuestran que el síndrome metabólico es más frecuente entre los hombres que entre las mujeres en comunidades constituidas principal o exclusivamente por individuos de ascendencia europea. Como se puede apreciar en la Tabla 33, esta tendencia deja de ser cierta, y de hecho se invierte, cuando se analizan poblaciones de otras etnias.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico en relación con el resto de España

Por el momento sólo se ha publicado un estudio que utilizó la definición de la IDF para estimar la prevalencia del síndrome metabólico en España[366], aunque recientemente se han presentado comunicaciones de nuevos trabajos en congresos científicos, de los que es posible acceder a los resúmenes[370, 371], y disponemos de datos adicionales de una tesis doctoral[372] (Tabla 34).

El primero de ellos corresponde a un análisis *ad hoc* de parte de la cohorte reunida para el *Spanish Insulin Resistance Study* (SIRS), un trabajo cuyos participantes fueron reclutados entre 1995 y 1998 en distintos municipios de pequeño y mediano tamaño de varias comunidades autónomas

españolas. Los autores, excluyendo deliberadamente de su análisis a los individuos con diabetes, compararon los resultados del SIRS con los procedentes de diferentes estudios epidemiológicos realizados en el continente americano, para investigar la variación en la prevalencia del síndrome entre distintas regiones geográficas[366]. Los autores encontraron que, entre 2540 individuos de entre 35 y 69 años de edad, el 31% tenían síndrome metabólico. Pese a estar disponibles en el SIRS[373], en esta publicación no se contemplaron los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa para establecer el diagnóstico de diabetes ni de intolerancia a la glucosa, probablemente para facilitar la comparación con el resto de cohortes analizadas. Si se siguiesen estas mismas pautas, la prevalencia del síndrome metabólico entre nuestra población no diabética bajaría al 25,3%, menor, por tanto, que en el SIRS.

Otros dos trabajos, al igual que el nuestro, fueron concebidos para estimar la prevalencia de diabetes mellitus en dos comunidades españolas. El primero de ellos corresponde a una reevaluación de los participantes en un estudio poblacional realizado en el Principado de Asturias entre los años 1998 y 1999, sobre una muestra inicial de 1034 personas[374]. Cinco años después, Delgado et al[370] estimaron una prevalencia global del síndrome metabólico del 31% entre los 700 individuos que tomaron parte en un segundo examen, cifra que prácticamente coincide con la observada en Telde. Teniendo en cuenta, sin embargo, que casi una tercera parte de la cohorte inicial no acudió a la segunda evaluación, parece factible que se produjera un sesgo de selección, debido a la previsible disposición a participar por parte de aquellos individuos con mayor conciencia de riesgo de desarrollar diabetes mellitus y, por extensión, síndrome metabólico. Es posible, por tanto, que estos resultados representen una sobreestimación de la prevalencia real en Asturias.

El segundo estudio, de base poblacional, se encuadra en el Plan de Diabetes de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana[370]. Respecto al síndrome metabólico, la prevalencia global encontrada, para el conjunto de dicha comunidad, se aproximó al 45%, lo que probablemente constituye la cifra más elevada reportada hasta ahora en Europa. Hay que tener en cuen-

ta, no obstante, que estos datos se refieren a una muestra de un subgrupo de 799 personas, en el contexto de un estudio más amplio para estimar la prevalencia de diabetes, por lo que estos resultados pueden no ser definitivos.

Finalmente, y ya dentro del ámbito de nuestra comunidad autónoma, la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA)[372], elaborada en los años 1997 y 1998, estimó la prevalencia de síndrome metabólico en una muestra de 595 habitantes de entre 18 y 74 años de edad, representativa de todo el archipiélago. Lamentablemente, no disponemos de los índices de prevalencia del síndrome metabólico por grupos de edad según los criterios diagnósticos de la IDF. No obstante, considerando el rango de edad de sus participantes, su prevalencia global, del 29,9%, puede considerarse igual o discretamente superior a la observada en el Estudio Telde entre individuos mayores de 30 años.

A modo de conclusión general, se puede decir que, de acuerdo con la nueva definición de la IDF, la prevalencia del síndrome metabólico en Telde se sitúa dentro del rango observado para otras comunidades autónomas españolas. En un contexto más amplio, nuestro país se encuentra, junto a otras naciones del Sur de Europa, tales como Grecia, entre aquellas con los más altos índices del continente, exhibiendo cifras que se aproximan a otros países no europeos, que, como Estados Unidos, detentan una alta prevalencia de obesidad y diabetes.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico incorporando los resultados de la sobrecarga oral de glucosa

En su propuesta para definir el síndrome metabólico, la IDF no exigió la realización de la prueba de sobrecarga oral de glucosa como requisito para el diagnóstico. No obstante, esta organización reconoció que su definición, al igual que la del NCEP-ATP III, podía dejar escapar un número no determinado de individuos con intolerancia a la glucosa. De hecho, sus

representantes aconsejaron que, para la comunicación de estudios epidemiológicos, los autores incluyeran los resultados de la sobrecarga oral de glucosa, cuando estuvieran disponibles, como un resultado suplementario[49].

Más recientemente, la IDF ha hecho pública una nueva redacción de sus criterios, disponible en su página web[375], en la cual la sobrecarga oral de glucosa queda integrada dentro de un listado de parámetros bioquímicos, que podrían ser utilizados para detectar posibles criterios diagnósticos adicionales. El uso de estos parámetros quedaría dentro del campo de la investigación, especialmente en lo que se refiere a su poder como instrumentos para la predicción de la enfermedad cardiovascular y la diabetes.

Lo cierto es que, en nuestro conocimiento, hasta la fecha no hay ningún estudio de base poblacional que haya reportado datos de prevalencia del síndrome metabólico conforme a los criterios de la IDF, aportando también resultados de sobrecarga oral de glucosa. En nuestra población la realización de esta prueba incrementó la prevalencia del síndrome en un 3%. Como referencia, en el NHANES III, el impacto de añadir la prueba de tolerancia oral a la glucosa sobre la prevalencia del síndrome metabólico, utilizando los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III, fue de aproximadamente un 5%[376]. Esto pone de manifiesto que hay un grupo no desdeñable de individuos con anormalidades del metabolismo de la glucosa que no son identificados por las actuales definiciones de síndrome metabólico. En contraposición a la suposición de la IDF, en nuestro caso este grupo no sólo estuvo compuesto por sujetos con intolerancia a la glucosa, sino que también integró un pequeño número de diabéticos.

En este momento, la única recomendación establecida acerca del uso del test de tolerancia oral a la glucosa en la práctica clínica proviene del Comité de Expertos en Diabetes de la OMS[38], que aconseja su utilización en aquellas personas que presentan glucemia alterada de ayunas, con el objeto de descartar diabetes mellitus. Sin embargo, está demostrado que esta estrategia deja sin diagnosticar un grupo considerable de individuos con diabetes mellitus o con intolerancia a la glucosa, pero con glucemia basal normal[377], siendo así incluso después de la reducción en el punto de

corte para el diagnóstico de glucemia alterada en ayunas hasta 100 mg/dl[378, 379]. Esta situación se reproduce igualmente en la muestra del Estudio Telde, en la que 11 sujetos con diabetes y 34 con intolerancia a la glucosa tenían una glucemia basal normal. Resulta de interés, por ello, que, entre todos nuestros participantes con glucemia basal <100 mg/dl, la realización del test de tolerancia oral a la glucosa sólo en aquellos casos que exhibieran obesidad abdominal y uno o más de los criterios adicionales de síndrome metabólico de la IDF, hubiese detectado el 72,9% de los casos con una sobrecarga patológica, sometiendo a la misma a tan sólo el 32% de la población con glucemia basal normal. Estos hallazgos están en consonancia con una investigación previa, que demostró la utilidad de determinar los rasgos del síndrome metabólico (según el NCEP-ATP III) como herramienta para seleccionar candidatos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa[380], aunque dicho estudio no analizó específicamente su valor entre sujetos con glucemia basal normal.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según el estatus del metabolismo de la glucosa

La prevalencia del síndrome metabólico se incrementa de manera progresiva según avanza el deterioro en el metabolismo de la glucosa. Así se ha demostrado en el NHANES III[381] y en el IRAS[382], utilizando los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III, y en el estudio Botnia[156], en el Estudio Finlandés para la Prevención de la Diabetes[383] y en el propio IRAS[382], utilizando los criterios de la OMS. Nuestro trabajo proporciona estos datos valiéndose, por vez primera, de los criterios diagnósticos de la IDF, aunque las conclusiones son, globalmente, similares a las ya conocidas. Como en otras cohortes basadas en la población general[156, 380, 382] y en series de pacientes con diabetes mellitus[168, 384] el síndrome metabólico afectó en Telde a más del 80% de los pacientes con diabetes. Sólo en grupos raciales con bajos índices de obesidad y síndrome metabólico, como por ejemplo los japoneses, la prevalencia de síndrome metabólico entre la población diabética baja a menos del 50%[176, 195].

Los datos recogidos acerca de la relación entre regulación alterada de la glucosa y síndrome metabólico han sido más variables, dependiendo, lógicamente, de la definición escogida para el diagnóstico, y de la utilización o no de la sobrecarga oral de glucosa como criterio computable para el mismo. Los subgrupos con diferentes categorías de regulación alterada de la glucosa fueron objeto de un análisis específico en una publicación previa del Estudio Telde[385]. Como reiteran los resultados aquí expuestos, la prevalencia fue mayor entre aquellos que combinaban la presencia de glucemia alterada de ayunas e intolerancia a la glucosa, que entre los que sólo presentaban uno de ambos trastornos aisladamente, hallazgos que se encuadran dentro de la evidencia que señala al primer grupo como aquel con un peor perfil de riesgo cardiovascular[385].

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según las definiciones del NCEP-ATP III, la OMS y el EGIR

Como se ha mencionado arriba, durante los últimos años, y antes de la aparición del consenso de la IDF, se publicaron una verdadera infinidad de estudios epidemiológicos dirigidos a estimar la prevalencia del síndrome metabólico en diferentes áreas geográficas de todo el mundo. El diseño de los trabajos, la selección de la muestra y la edad de los participantes difiere considerablemente de unos a otros casos.

Respecto a los criterios para el diagnóstico, un mayor número de estudios eligió la definición del NCEP-ATP III, mientras que los datos basados en las definiciones de la OMS y del EGIR proceden, en su mayor parte, de dos trabajos europeos[192, 386, 387], que hicieron un análisis retrospectivo de diferentes cohortes del continente. La comparación de los resultados se complica, en estos dos últimos casos, por el hecho de que, no inusualmente, se hicieron modificaciones de los criterios diagnósticos, debido a la carencia de algunos de los parámetros requeridos en las definiciones originales. Esta circunstancia sucede más a menudo en estudios que utilizaron la definición de la OMS, para la cual muchos trabajos omitieron el criterio de la microalbuminuria, o sustituyeron la medida de la cintura por la determinación del IMC.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según la definición del NCEP-ATP III

En una exhaustiva revisión sobre la prevalencia del síndrome metabólico, Cameron et al[388] recopilaron todos los estudios epidemiológicos publicados en lengua inglesa hasta el año 2003. Del análisis de estos autores, y de aportaciones posteriores procedentes de varios países de Europa[389-391], se desprende que, mediante el empleo de la definición original del NCEP-ATP III, y considerando estudios que incluyen muestras poblacionales de 20-30 años de edad en adelante, la prevalencia del síndrome es mucho más elevada en Estados Unidos, donde se sitúa alrededor del 25%, que en Europa, donde, por lo general, no suele alcanzar el 20%.

La prevalencia observada en nuestro estudio, que, tras ajuste por la pirámide poblacional del municipio de Telde, asciende al 23,2%, se sitúa entre las más altas del mundo, con unos índices similares a los de Estados Unidos, y claramente por encima de los estimados para la mayor parte de las poblaciones europeas. Probablemente las más significativas excepciones a esta tendencia corresponden a los resultados de estudios poblacionales realizados en países del Sur de Europa, como Portugal[392] y Grecia[352], que han ofrecido estimaciones próximas al 25%.

Respecto a los datos referentes a España, dos estudios previos, de índole poblacional, efectuados en nuestra comunidad, confirman nuestros resultados, si tenemos en cuenta que el rango de edad de sus participantes fue más amplio, abarcando grupos más jóvenes de población, en los que la prevalencia es menor. En el estudio ENCA, la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios del NCEP-ATP III fue del 24,4%[372, 393]. El examen de las índices por grupos etarios permite calcular que la proporción de individuos de 35 ó más años de edad con síndrome metabólico fue del 31% en el estudio ENCA, muy similar, por tanto, al 28,2% registrado en Telde. Estos porcentajes fueron también muy próximos a los observados en el estudio Cáncer-Diabetes-Cardiovascular (CDC-Canarias)[394], sobre una cohorte de 4269 individuos adultos de toda la comunidad, donde la

prevalencia del síndrome fue del 24,0%. Esta concordancia sólo se rompe con el Estudio Guía, dirigido también inicialmente a estudiar la epidemiología de la diabetes mellitus. El estudio Guía encontró una prevalencia del síndrome metabólico del 44,3% entre 666 residentes mayores de 30 años del municipio de Santa María de Guía, en Gran Canaria[395]. No obstante, los datos presentados por los autores no fueron ajustados por edad, y es posible que la elevada prevalencia obedezca a la avanzada edad de la muestra, por la baja participación de individuos pertenecientes a los estratos más jóvenes de la población.

Los estudios poblacionales realizados en otras áreas de España sugieren una progresión geográfica del síndrome en sentido Norte a Sur. Por lo general, los estudios realizados en el Norte de España ofrecen cifras similares a las observadas en la mayor parte de los países europeos. Por ejemplo, en la Encuesta de Salud de Cataluña (ESCA) la prevalencia del síndrome fue de 11,1% sobre una muestra de 1157 individuos de 18 a 74 años, seleccionados en el ámbito de toda la comunidad[396]. Del mismo modo, en el estudio *Registre Gironí del Cor* (REGICOR), la prevalencia del síndrome, ajustada por la edad, fue del 16% entre habitantes de más de 25 años de la provincia de Gerona[397]. En Castilla León, un estudio promovido por la Consejería de Sanidad de la Junta[398] arrojó una prevalencia del 14,5% entre individuos de 15 ó más años de toda la comunidad. Finalmente, en un pequeño trabajo realizado en el municipio de Ventanielles-Colloto (Asturias)[399], sobre un universo de 2143 personas con tarjeta sanitaria, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 23,5% entre 358 participantes. Aunque esta cifra puede parecer más alta que las anteriores, la edad media de la muestra de esta localidad rural asturiana fue de 56 años, aproximadamente 10 años por encima de la de los participantes en los estudios anteriores, lo que indica que las diferencias serían mucho menores si las prevalencias se ajustaran por la edad.

Por el contrario, dos estudios realizados en Murcia presentan cifras más cercanas a las de la Comunidad Canaria. En una muestra representativa de la población adulta de toda la región de Murcia, compuesta por 2562 personas mayores de 19 años, la prevalencia del síndrome fue del 18%[400].

Por su parte, en el municipio de Yecla, y sobre una muestra de 317 personas de 30 ó más años de edad, seleccionadas al azar a partir de la base de datos de tarjetas sanitarias, el síndrome metabólico estuvo presente en el 20,2% de los participantes[401]. En la Comunidad Valenciana, entre 799 individuos de edad mayor de 18 años, la prevalencia fue mucho más elevada que en Murcia, y ascendió al 30%[371].

Recientemente se han dado a conocer algunos resultados del estudio Desire, un proyecto destinado a conocer la prevalencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y diferentes estados prediabéticos entre población asignada a consultas de Atención Primaria de Salud. El estudio es de ámbito nacional, y en él participan 70 hospitales de toda España[402]. Entre una muestra de individuos con una edad mínima de 45 años (globalmente, por tanto, mayor que la población del Estudio Telde y que la mayoría de los arriba citados), el estudio Desire encontró una prevalencia del síndrome metabólico del 22,6%[403], evidentemente más baja que la recogida en Canarias.

El conjunto de estos datos reproduce, por tanto, aunque de manera aún más contundente, merced a la mayor abundancia de datos, lo ya reflejado en la discusión sobre la prevalencia del síndrome según los criterios de la IDF. Es decir, las Islas Canarias, junto a otras comunidades del Sur de España, y de modo similar a otros países meridionales de Europa, presenta una de las cifras más elevadas de síndrome metabólico de todo el continente. Como ya han señalado otros autores[352], una de las posibles explicaciones a este fenómeno puede derivarse de la rápida transformación del estilo de vida de distintos países o comunidades del Sur del continente, entre los que sin duda se encuentran las Islas Canarias, cuyos habitantes han experimentado una dramática reducción en el ejercicio físico y un abandono de la dieta mediterránea, lo que ha motivado una rápida propagación de la obesidad y de sus complicaciones.

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según la versión revisada de la definición del NCEP-ATP III

La principal modificación que el NHLBI y la AHA hicieron de la definición del síndrome metabólico elaborada por el NCEP-ATP III concernió al punto de corte para establecer el criterio de hiperglucemia basal, reduciéndolo a un valor de 100 mg/dl. Esta variación se adoptó de acuerdo con las últimas recomendaciones de la ADA para definir la glucemia alterada de ayunas, basada en estudios epidemiológicos en distintas poblaciones, que sugerían que disminuir el límite para el diagnóstico de esta categoría podría optimizar su sensibilidad y especificidad para la predicción de futura diabetes[329].

El impacto del nuevo criterio de la ADA se ha evaluado profusamente en lo que respecta a la prevalencia de la glucemia alterada de ayunas[404, 405], permitiendo comprobar que su aplicación puede generar una auténtica pandemia de prediabetes[405]. Sin embargo, el efecto del nuevo criterio sobre la prevalencia del síndrome metabólico aún no ha sido objeto de suficiente investigación. Sin duda, el estudio más significativo en este sentido se llevó a cabo con las bases de datos del NHANES, en Estados Unidos. Tanto en el NHANES III como en el NHANES 1999-2000, la utilización del criterio revisado del NCEP-ATP III supuso un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico de un 5% con respecto a la prevalencia estimada con la definición original[406]. Investigaciones en otros países han ofrecido resultados similares, e indican que la diferencia entre la prevalencia ofrecida por ambas versiones de esta definición oscila entre un 5,5 y un 6,5%[192, 359]. Estos datos coinciden de manera casi exacta con los extraídos del Estudio Telde, según los cuales la prevalencia del síndrome metabólico ascendió del 23,2% con la definición inicial del NCEP-ATP III, al 28,6% con la definición actualizada según el nuevo criterio de glucemia basal.

En España no hay antecedentes de estudios que permitan evaluar el efecto de la modificación en la definición del NCEP-ATP III. Hasta ahora, sólo Martínez Larrad et al[407] han hecho uso de los nuevos criterios para estimar la prevalencia de síndrome metabólico en nuestro país, aplicándolos a un estudio transversal de base poblacional para conocer la prevalencia de sín-

drome metabólico en la provincia de Segovia. A pesar de la utilización de la nueva definición, la prevalencia ajustada del síndrome fue llamativamente baja (17%)[407], en concordancia con los hallazgos del estudio en la Comunidad de Castilla León anteriormente citado[398].

## Prevalencia del Síndrome Metabólico según la OMS y el EGIR

Como ya se dijo anteriormente, los dos principales estudios epidemiológicos basados en las definiciones de la OMS y el EGIR corresponden a dos trabajos de colaboración realizados en Europa.

El primero de ellos es el ya mencionado estudio DECODE, que, en una primera comunicación[386], presentó la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios OMS en individuos no diabéticos, a partir de la compilación de los datos de 11 cohortes de cinco países diferentes (Finlandia, Polonia, Holanda, Reino Unido e Italia). Utilizando información de los ocho estudios que incluían participantes con rangos de edad más amplios, los investigadores reportaron la prevalencia del síndrome por grupos de edad y sexo, que, en hombres y mujeres respectivamente, variaba desde el 12,8% y el 7,9% entre los 40 y los 49 años, hasta el 17,9% y el 21,1% entre los individuos de 70 ó más años.

El segundo estudio fue elaborado por miembros del EGIR[387], y utilizó datos de otras ocho cohortes, entre ellas la del denominado estudio VIVA (*Variable Incidence of Visceral Adiposity*), realizado en nueve ciudades de distintas zonas geográficas de la España peninsular. Incluyendo en este caso tanto a población diabética como no diabética, la prevalencia del síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS ascendió, en hombres, al 14, 23 y 41%, según su edad fuera de menos de 40, de 40 a 55, o de más de 55 años. Entre las mujeres las cifras fueron más bajas y, para los mismos grupos de edad, se situaron en el 4, 13 y 26%. Los autores de este trabajo también aplicaron los criterios del EGIR para estimar la prevalencia del síndrome entre la población no diabética de las cohortes eva-

luadas. Entre los hombres, la prevalencia conjunta fue del 10, 9 y 22%, para grupos de edad de <40, 40-55 y >55 años, mientras que las correspondientes cifras en mujeres fueron el 3, 7 y 17%

Como se desprende de las Tablas 19 y 20, nuestros porcentajes de síndrome metabólico por las definiciones de la OMS y el EGIR son mucho más altos que las prevalencias reflejadas en los estudios DECODE y EGIR. Las diferencias se hacen más evidentes con respecto al primero, pero hay que tener en cuenta que en él se excluyó a la población con diabetes.

Una vez más, las cifras encontradas en Telde son más equiparables a las registradas en Estados Unidos. Por ejemplo, según el NHANES III, la prevalencia ajustada del síndrome metabólico (OMS) entre la población estadounidense con edad ≥20 años es del 25,1%[408].

En nuestro país hay pocos datos comunicados de la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones de la OMS y el EGIR, y los disponibles son ciertamente dispares. En Asturias, la prevalencia, según criterios de la OMS, fue del 17,9% en el municipio de Ventanielles-Colloto[399], y del 30,6% en el estudio de Delgado et al[370], en el ámbito de toda la comunidad. Las diferencias entre ambos índices probablemente obedecen a las diferencias en las muestras analizadas, así como en posibles sesgos de selección, como se comentó anteriormente. En el estudio realizado en Yecla (Murcia), Martínez Candela et al.[401] encontraron una cifra elevada (35,3%), significativamente más alta que en Telde. Finalmente, en el estudio ENCA[372] la prevalencia fue del 22,1%.

## Prevalencia de los componentes del Síndrome Metabólico

Por el momento aún hay pocos estudios epidemiológicos que, haciendo uso de la definición de síndrome metabólico de la IDF, hayan reportado también la prevalencia de cada uno de sus componentes individuales. No obstante, dado que, a excepción del punto de corte para delimitar la exis-

tencia de obesidad abdominal, la definición de la IDF comparte sus criterios con la del NCEP-ATP III, distintos trabajos que utilizaron esta última pueden servir igualmente para establecer comparaciones con el nuestro.

La obesidad abdominal fue, entre las variables que definen el síndrome metabólico, la más frecuente en Telde, alcanzando proporciones notablemente elevadas (77,7% en hombres y 82,8% en mujeres). En poblaciones integradas por európidos, para los cuales la IDF establece un umbral de 94 cm de cintura para los varones y de 80 cm para las mujeres, la mayor parte de los escasos resultados disponibles coinciden con los nuestros en que la obesidad abdominal es el criterio diagnóstico que se da con más asiduidad, especialmente en la población femenina[192, 352, 354, 366, 372]. Sin embargo, en estos estudios la prevalencia de obesidad abdominal se sitúa entre el 50-65% para los varones[192, 354, 366, 372], y el 60-86% para las mujeres[178, 192, 354, 366, 372], cifras considerablemente más bajas que las de Telde. Conviene resaltar que, junto a los nuestros, los resultados más abultados corresponden, precisamente, a la población española (no diabética) del estudio SIRS, en el cual la obesidad abdominal fue del 85,6% entre las mujeres, y del 54,7% en los varones[366]. Dado que resulta obvio que estas cifras hubiesen sido aún más altas caso de no haberse excluido a los enfermos con diabetes, los resultados de dicho estudio, sumados a los nuestros, obligan a cuestionar la validez del criterio de obesidad abdominal entre la población española, especialmente en lo que respecta a las mujeres.

Las diferencias con respecto a resultados obtenidos en poblaciones de otras etnias son todavía más acentuadas, a pesar de la recomendación de usar puntos de corte específicos para cada raza. La IDF establece un valor normal de cintura de hasta 85 cm en varones y 90 cm en mujeres de raza japonesa, y de 90 cm en varones y 80 cm en mujeres en chinos e individuos de razas surasiáticas. Igualmente, aconseja adoptar estos mismos valores para sujetos originarios de América Central y América del Sur, mientras no se disponga de datos específicos para estos dos últimos grupos[49]. Sin embargo, la prevalencia de obesidad central utilizando tales cri-

terios es muy baja en asiáticos (36,7 y 9,7%, respectivamente, en hombres y mujeres con diabetes mellitus en Japón[195], 30% en Corea[358] y Taiwan[361], 49% en Chennai, India[362] y 42,3% en el Sur de China[364]), pero muy alta entre individuos originarios del continente americano (66% de los varones y 94% de las mujeres en Ciudad de México, 78% de los ciudadanos de origen latino en San Antonio, y 63% de los varones y 85% de las mujeres en Lima)[366]. De nuevo, la disparidad de los resultados sugiere que los límites para demarcar la obesidad abdominal precisan refinarse más. Un estudio japonés, utilizando curvas ROC, ha sugerido ya que el criterio de obesidad abdominal de la IDF es erróneo y ha propuesto reducirlo a 85 cm en varones y 78 cm en mujeres[409]. Datos preliminares sugieren que estos puntos de corte podrían mejorar la capacidad del síndrome metabólico como instrumento para pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular[410].

Los criterios diagnósticos del resto de los componentes del síndrome son, actualmente, idénticos para las definiciones de la IDF y del NCEP-ATP III. La hipertensión arterial suele ser el más frecuente de todos ellos, al menos en poblaciones de nuestro entorno cultural más próximo, y, por lo general, su prevalencia en distintos estudios previos, tanto realizados en Canarias[393, 394], como en el resto de España[366, 401, 407] y en otros países europeos[175, 192, 355, 357], se sitúa en torno al 40-65%. La prevalencia observada en Telde (40%), se encuentra, por tanto, dentro de la parte más baja de ese rango. La frecuencia de este componente es más baja en países asiáticos[358, 361, 363, 364] y en Estados Unidos[173, 366, 411, 412], donde no suele alcanzar el 40%. Estos datos son concordantes con aquellos que previamente habían demostrado mayor prevalencia de hipertensión arterial, diagnosticada según los puntos de corte vigentemente establecidos (presión arterial ≥140/90 mmHg)[330, 413], en Europa que en Estados Unidos y Canadá[414]. El mayor número de casos de hipertensión en hombres que en mujeres representa un hallazgo universal, y confirma el mayor predominio de la hipertensión entre la población masculina hasta fases avanzadas de la vida[415].

Respecto a las alteraciones lipídicas, la prevalencia global de hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol HDL fue también compatible con

los resultados de otros estudios nacionales[366, 373, 393, 394, 407] y europeos[175, 192, 352, 392]. En todos ellos, cada una de los dos posibles rasgos indicadores de dislipemia estuvo presente en un porcentaje que osciló entre el 20 y el 30% de la población analizada, tal y como sucedió en el Estudio Telde. Nuestros datos también coinciden con los citados estudios en lo que respecta a las divergencias en la frecuencia de cada una de las dos anormalidades lipídicas en función del género. La hipertrigliceridemia es siempre más común que la presencia de bajos niveles de colesterol HDL entre los varones, mientras que en las mujeres sucede lo contrario. Adicionalmente, los índices de hipertrigliceridemia son más altos entre los hombres que entre las mujeres, mientras el descenso de las concentraciones de colesterol HDL generalmente se da con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres[175, 192, 373, 392, 394, 401]. En Estados Unidos, a diferencia de lo mencionado con respecto a la hipertensión arterial, la prevalencia de los criterios lipídicos suele ser más elevada que en Europa, especialmente en lo que respecta a los niveles de colesterol HDL, para los cuales no se aprecia un distinto patrón entre hombres y mujeres[173, 366, 373, 411, 412].

Finalmente, ya se ha comentado que la modificación del punto de corte para el diagnóstico de glucemia alterada de ayunas puede conducir a una pandemia de prediabetes. Lógicamente, la incorporación de este nuevo criterio a las definiciones del síndrome metabólico va a afectar sensiblemente a su epidemiología. Mientras el NCEP-ATP III mantuvo el valor de 110 mg/dl como límite para el diagnóstico de hiperglucemia basal, éste era el menos común de todos los componentes del síndrome metabólico en la mayoría de los más significativos estudios epidemiológicos sobre síndrome metabólico[173, 373, 392, 409, 412], incluyendo los realizados en España[393, 394]. Actualmente, sin embargo, se ha estimado que, aceptando la reducción del umbral para el diagnóstico de hiperglucemia basal hasta 100 mg/dl, hasta una tercera parte de la población adulta de diferentes países del mundo presenta glucemia alterada de ayunas[405]. En consecuencia, la hiperglucemia se ha convertido en uno de los criterios más frecuentes del síndrome metabólico, alcanzando una prevalencia del 30-40% en la mayoría de los estudios que han adoptado las nuevas recomendaciones diagnósticas[192, 354, 358, 416]. Nuestro estudio ofrece resultados en el límite inferior

de ese rango (38,2% en varones y 23,5% en mujeres), y confirma la mayor disposición de los varones a sufrir glucemia alterada de ayunas[192, 354, 358, 393, 394, 416, 417].

## Comparación y concordancia entre la definición de la IDF y otros criterios para diagnosticar el Síndrome Metabólico

La Tabla 33 permite establecer una comparación entre la prevalencia del síndrome metabólico según la definición de la IDF y la prevalencia según otros criterios diagnósticos diferentes, en distintos estudios basados en la población general de los cinco continentes. El examen de estos datos permite apreciar, en primer lugar, que la definición de la IDF es la que identifica un mayor número de individuos con síndrome metabólico. Las únicas excepciones a este fenómeno corresponden a algunos países de extremo Oriente, como Corea[358], Hong Kong[360] y Taiwan[361], lo que viene a reforzar la impresión de que el criterio de obesidad abdominal asignado a estas etnias, imprescindible para el diagnóstico, resulta excesivamente restrictivo (aún siendo más bajo que en otras razas), y deja escapar individuos que reúnen varios de los demás elementos asociados a la resistencia a la insulina.

Otros estudios que aplicaron diferentes definiciones del síndrome metabólico sobre series seleccionadas de pacientes con diferentes patologías, tales como diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2[418], hipertensión arterial[419] o enfermedad coronaria tratada con revascularización[420], han reproducido los mismos resultados observados en la población general.

## Concordancia entre el criterio de la IDF y los criterios del NCEP-ATP III

En el Estudio Telde la prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo con la IDF superó en un 3,3% a la estimada según la versión revisada del

NCEP-ATP III (31,9% versus 28,6%). Estas diferencias se aproximan a las observadas en algunos de los estudios epidemiológicos más representativos previamente publicados. Por ejemplo, en España, de acuerdo con los datos del SIRS[366], la desviación entre ambas definiciones fue, aproximadamente, del 4%. Con respecto a otros países de Europa, la diferencia registrada en el estudio DECODE[192] fue del 4,7% y, finalmente, en Estados Unidos, según el NHANES 1.999-2.002[365], del 4,5%.

Como ya se discutió anteriormente, las recientes modificaciones de la definición del NCEP-ATP III se traducen en un incremento en la prevalencia del síndrome de alrededor de un 5% con respecto a la propuesta inicial, por lo que las diferencias entre la definición de la IDF y la definición original del NCEP-ATP III son más pronunciadas que con la versión actualizada. De acuerdo con los datos aquí presentados, un 8,7% de la población de Telde mayor de 30 años sería clasificado de distinto modo según se utilizase uno u otro criterio.

Cabe destacar que, en el Estudio Telde, la disparidad entre la propuesta de la IDF y la del NCEP-ATP III, en cualquiera de sus dos versiones, fue mucho más acentuada entre la población masculina que entre la femenina. La diferencia entre la prevalencia suministrada por la definición de la IDF y la definición actualizada del NCEP-ATP III fue del 5,5% en varones, por sólo el 1,7% entre las mujeres. Esto concuerda con algunos de los estudios realizados en España[366, 370] y en distintos países del continente americano[365, 366], en los que la diferencia entre ambas definiciones llega a ser entre 3 y 7 veces mayor en hombres que en mujeres[366]. Los resultados en Europa, sin embargo, son discordantes en este sentido[192, 353, 354, 356]. El efecto del género sobre la aplicación de la nueva definición en distintas regiones geográficas debe ser objeto, por tanto, de estudios adicionales.
Sin embargo, el dato probablemente más relevante de nuestro trabajo, por lo que respecta a la confrontación de ambas definiciones, corresponde a la muy alta concordancia diagnóstica observada entre las mismas. Tan sólo seis individuos, de entre el total de los 1030 participantes (0,6%) cumplían los criterios del NCEP-ATP III sin hacer lo propio con los de la IDF. La

definición de la IDF y la nueva definición del NCEP-ATP III coincidieron en la evaluación de 987 individuos (95,8% del total de la muestra; $\kappa$ = 0,901 ± 0,015).

Resulta muy significativo que en el estudio NHANES 1.999-2.002 el porcentaje de acuerdo entre ambas definiciones fuera también muy elevado (89,8%)[365]. Un 5,8% de sus participantes presentaban el síndrome metabólico por los criterios IDF, pero no lo hacían por los criterios revisados del NCEP-ATP III, mientras que sólo el 1,3% tenían síndrome metabólico por el NCEP, pero no por la IDF. Otros dos estudios españoles que han comparado ambas definiciones obtuvieron resultados muy semejantes. En el estudio SIRS[366] ambas definiciones fueron concordantes en el 86,4% de los hombres y en el 96,3% de las mujeres ($\kappa$ = 0,64 y 0,93, respectivamente), y sólo el 4,1% de los hombres y el 0,2% de las mujeres de la cohorte presentaban síndrome metabólico según el NCEP-ATP III, pero no según la IDF. En un pequeño estudio realizado sobre el área de un centro de salud urbano de la ciudad de Murcia[421], la prevalencia de síndrome metabólico entre 235 pacientes atendidos en consultas de patologías crónicas fue de 77,4% según la IDF y de 69,1% según el NCEP-ATP III. Ambas definiciones convinieron en la clasificación del 83% de la muestra, y sólo tres participantes (1,3%) tuvieron síndrome metabólico según el NCEP-ATP III sin tenerlo también según la IDF.

La elevada concordancia entre ambas definiciones no es sorprendente, dado que comparten la mayoría de sus criterios definitorios. Sin embargo, es de reseñar que, en nuestro medio, la definición de la IDF identifica a prácticamente todos los pacientes diagnosticados por el criterio del NCEP-ATP III, junto a un pequeño grupo adicional de personas que, ponderando nuestros datos con los del SIRS[366], podría abarcar al 3-6% de la población general mayor de 30 años. Será necesario esperar resultados de estudios prospectivos para poder determinar si el subgrupo de individuos incorporados por la definición de la IDF comparte el mismo riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes que aquellos diagnosticados por ambos criterios.

## Concordancia entre el criterio de la IDF y los criterios de la OMS y el EGIR

El grado de concordancia entre la definición de la OMS y la de la IDF fue también bueno de acuerdo con el valor del estadístico κ, aunque menor que en el caso de los criterios del NCEP-ATP III. La prevalencia determinada por la definición de la OMS fue sensiblemente más baja que la ofrecida por la de la IDF. Sin embargo, hasta un 23% de los participantes con síndrome metabólico según la OMS (el 6,4% del total de la muestra) no cumplían los criterios de la IDF. Las diferencias más notables entre ambas propuestas derivan de la inclusión de la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y el IMC entre los elementos para establecer el diagnóstico según la OMS. Puesto que es altamente improbable que un individuo presente un IMC superior a 30 $kg/m^2$ sin sobrepasar también los límites de obesidad abdominal impuestos por la IDF, es obvio que el mayor número de casos discordantes obedece al efecto de la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

La concordancia entre la definición de la IDF y la del EGIR fue sensiblemente más baja que la del resto de comparaciones. El hecho de que los individuos con diabetes fuesen excluidos de este análisis, siguiendo las indicaciones del EGIR, sin duda contribuyó a que la concordancia fuese menor, ya que éste es un grupo en el que todas las definiciones coinciden en una muy alta prevalencia.

# 2 Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

Un creciente número de investigaciones efectuadas durante los últimos años ha sugerido que distintos marcadores de inflamación sistémica y disfunción endotelial, así como ciertos componentes del sistema hemostático, podrían ser utilizados como nuevos indicadores del riesgo de arteriosclerosis. Como se señaló en la introducción al presente trabajo, prácticamente todos estos biomarcadores, de un modo más o menos consistente según los casos, se han asociado con la resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico o sus componentes individuales. De hecho, varios estudios prospectivos han comprobado que algunos de ellos pueden predecir, de modo independiente, el riesgo futuro de desarrollar diabetes mellitus.

A la luz de estas evidencias, todas las organizaciones promotoras de su utilización como una entidad clínica han reconocido la estrecha relación entre el síndrome metabólico y la existencia de un estado proinflamatorio y protrombótico. Hasta ahora, sin embargo, y a pesar de la opinión de algunos expertos, ninguna de ellas se ha decidido a incorporar el uso de variables que informen sobre la situación de estas alteraciones entre los criterios diagnósticos del síndrome. Sin duda, buena parte de estas reticencias se debe a que la mayor parte de los nuevos biomarcadores identificados no son de uso común en la práctica clínica, su determinación bioquímica resulta económicamente costosa y, además, no está bien estandarizada. Pero, adicionalmente, hay que tener en cuenta que la mayor parte de estos parámetros tiende a agregarse entre los mismos individuos y, por tanto, todos ellos muestran un alto grado de correlación[229, 236, 288]. Por esta razón es difícil dilucidar cuales de ellos se asocian con el síndrome metabólico de manera verdaderamente autónoma, siendo por tanto buenos candidatos para su aplicación diagnóstica.

A tal efecto, el segundo gran objetivo del presente trabajo es contribuir al esclarecimiento de la relación entre el síndrome metabólico y un amplio abanico de biomarcadores potencialmente asociados al mismo, tratando de determinar cuales de ellos podrían ser, de hecho, elementos integrantes del propio síndrome. Para ello, en una muestra representativa de la población general no diabética del municipio de Telde, se procedió a dos tipos de análisis consecutivos:

En primer lugar, mediante análisis de regresión multivariante en los que la variable respuesta fue la presencia o ausencia del síndrome metabólico, se identificaron los distintos factores emergentes que se asociaban de manera independiente con el síndrome.

En segundo lugar, utilizando técnicas de análisis factorial, se evaluó la estructura de la relación existente entre los factores emergentes seleccionados y los componentes ya reconocidos como parte sustancial del síndrome metabólico, con la última finalidad de comprobar si, tanto unos como otros, obedecen a un único factor común y, por tanto, pueden ser manifestación de un mismo proceso fisiopatológico subyacente

## Identificación de factores asociados al Síndrome Metabólico

### Asociación entre el Síndrome Metabólico y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular

En los análisis univariantes, además de presentar cifras previsiblemente más desfavorables de las distintas variables que definen el síndrome metabólico (colesterol HDL, triglicéridos, glucemia basal, presión arterial e indicadores de adiposidad corporal), los individuos afectos por el mismo se caracterizaron por su más avanzada edad, por tener mayores concentraciones séricas de colesterol total y colesterol LDL, y por presentar una mayor frecuencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus que aquellos participantes sin síndrome metabólico.

Los niveles de colesterol LDL ajustados por la edad dejaron de ser significativamente distintos entre ambos grupos, lo que indica que estas diferencias eran debidas a la mayor edad de los individuos con síndrome metabólico. Sin embargo, la desigualdad en lo que respecta al colesterol total persistió, aunque más discreta, incluso después de dicho ajuste.

Habitualmente se acepta que el síndrome metabólico no se acompaña de un incremento sustancial en las medidas de colesterol total y colesterol LDL medido por la fórmula de Friedewald, pero que este hecho no refleja que las partículas de colesterol LDL son más pequeñas y más densas, y que, en realidad, el número total de las mismas sí está incrementado[422, 423]. De hecho, en algunos estudios epidemiológicos en los que no hubo diferencias entre los niveles de colesterol total ni LDL entre individuos con y sin síndrome metabólico, las determinaciones de apoliproteína B, un indicador más preciso del número total de partículas aterogénicas, sí fue mayor entre los primeros[241, 423].

Sin embargo, un análisis minucioso de los datos descriptivos de distintas grandes cohortes en las que se reportaron las medidas de colesterol sérico en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico, permite apreciar que, en muchas de ellas, la población con síndrome metabólico se caracterizó por tener mayores concentraciones crudas de colesterol total[54, 158, 164, 172, 175, 181] y, menos frecuentemente, de colesterol LDL[172, 175, 381, 424]. En general se ha prestado muy poca atención a investigar si la coincidencia entre síndrome metabólico e hipercolesterolemia es el resultado de una asociación verdaderamente independiente entre ambos fenómenos. Una de las excepciones es el estudio ATTICA[424], realizado en Grecia, en el cual los niveles de colesterol LDL se mantuvieron como un factor independiente para la presencia de síndrome metabólico tras ajustar por la edad y el sexo, así como por distintos marcadores de inflamación, como la PCR y el recuento leucocitario. Nuestros resultados, sin embargo, podrían indicar que esta aparente relación es, en realidad, efecto de otras variables que no fueron controladas en el citado estudio, tales como el PAI-1, cuya inclusión eliminó al colesterol como variable significativa-

mente asociada con el síndrome metabólico. A este respecto cabe citar algunos indicios de una posible interrelación entre PAI-1 y colesterol. Por ejemplo, hay investigaciones que han encontrado una relación lineal entre PAI-1 y colesterol total[425]. Además, recientemente se ha sugerido que la homozigosidad para el alelo 4G del polimorfismo inserción/delección 4G/5G en la región promotora del gen del PAI-1, una variante genética relativamente común en la población general, y conocida por aumentar la expresión de PAI-1, también podría mediar la elevación de los niveles de colesterol entre los portadores[426].

A diferencia de lo referido en relación al colesterol total, el reconocimiento de antecedentes familiares de diabetes mellitus constituyó uno de los factores independientemente asociados con el síndrome metabólico en el estudio multivariante. Actualmente se acepta que la genética juega un papel preponderante en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2[427], y hay fuertes evidencias de que la resistencia a la insulina[428] y la obesidad abdominal[429] tienen un componente hereditario. En nuestro estudio evaluamos los antecedentes de diabetes mellitus entre los familiares de primer grado como un instrumento accesible para identificar a los individuos con un mayor potencial genético para el desarrollo de síndrome metabólico. Algunos estudios previos ya demostraron hace tiempo que la historia familiar de diabetes se relacionaba con la agregación de distintos rasgos clínicos y bioquímicos relacionados con la resistencia a la insulina[430, 431]. Un trabajo reciente señaló que los antecedentes familiares de diabetes podían también asociarse con un riesgo independiente de padecer síndrome metabólico, definido según los criterios del NCEP-ATP III, al menos entre las mujeres[432]. El presente trabajo añade que, en nuestra población esto podría ser cierto, incluso después de ajustar por el efecto de otras variables bioquímicas fuertemente ligadas al síndrome, que no fueron contempladas en otros estudios.

## Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

La comparación inicial entre grupos con y sin síndrome metabólico permitió comprobar que, entre todos los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular estudiados en nuestra población, y tras ajustar el efecto de la edad, sólo los niveles detectables de PCR, las medidas de HOMA, PAI-1, fibrinógeno y $HbA_{1c}$ se encontraban significativamente más elevadas entre los participantes con síndrome metabólico. Sin embargo, al introducir todas estas variables en un modelo multivariante, junto con la edad, los antecedentes familiares de diabetes y el colesterol total, los únicos biomarcadores que demostraron una asociación independiente con el síndrome metabólico fueron el HOMA, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$.

### HOMA

El parámetro HOMA, la medida utilizada por nosotros para cuantificar indirectamente la resistencia a la insulina, fue la variable más fuertemente asociada con el síndrome metabólico en el modelo multivariante. A priori esto podría no ser sorprendente, puesto que se admite que la resistencia a la insulina es el principal mecanismo fisiopatológico común sobre el que evolucionan los distintos componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, como ya se mencionó con anterioridad, existe una importante controversia sobre la capacidad de los actuales criterios diagnósticos del síndrome para identificar a los individuos con resistencia a la insulina, y la concordancia entre ambos fenómenos dista mucho de ser perfecta.

Cuatro estudios estadounidenses que determinaron la resistencia a la insulina mediante una estimación directa (*clamp* euglicémico hiperinsulinémico[47], modelo mínimo del metabolismo de la glucosa[382, 433] o prueba de supresión a la insulina modificada con octreótido[434]) entre población no diabética, comprobaron que la mayoría de los individuos con síndrome metabólico según el NCEP-ATP III presentan resistencia a la insulina. Sin embargo, los cuatro estudios coincidieron en que la sensibilidad de la definición

del síndrome metabólico para detectar al conjunto de la población con resistencia a la insulina era tan sólo del 40 al 50%. En un estudio más pequeño, realizado en España, y usando también el modelo mínimo para el diagnóstico de resistencia a la insulina, Ascaso et al.[435] registraron una sensibilidad notablemente más alta (66%) para los criterios del NCEP-ATP III, manteniendo el mismo nivel de especificidad (superior al 90%) que los estudios norteamericanos. Parece, por tanto, que se necesitan más estudios para averiguar si la correlación entre síndrome metabólico y resistencia a la insulina es mejor en unas poblaciones que en otras.

En línea con lo anterior, cuando se mide la resistencia a la insulina mediante métodos indirectos, el diagnóstico del síndrome metabólico, nuevamente según la definición del NCEP-ATP III, tan sólo es capaz de identificar al 45-58% de los individuos con un valor de HOMA superior al $P_{75}$ de la población general no diabética[401, 436, 437]. Esto no obsta para que, tal y como se observó en Telde, las personas con síndrome metabólico tengan, como grupo, niveles de HOMA claramente más elevados que aquellas no afectadas por el síndrome[159, 381, 412]. De hecho, varios trabajos han demostrado que la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa proporcionalmente según lo hacen los valores de HOMA de la población[438-440]. Tal vez, la consistencia de esta asociación pueda haberse visto reforzada, en el presente estudio, por la elección de la definición de la IDF para diagnosticar el síndrome, ya que, en nuestro medio, podría tener mayor sensibilidad que la del NCEP-ATP III para detectar resistencia a la insulina[441]. Por otro lado, en distintos estudios que, como el nuestro, realizaron análisis de regresión logística con el síndrome metabólico como variable dependiente, el HOMA se comportó como un factor independientemente asociado con su presencia, después de ajustar por edad, genero, IMC[438, 440, 442, 443], estatus menopáusico[440], microalbuminuria, homocisteína y PCR[443]. Nuestro estudio amplía estos últimos resultados, puesto que el modelo multivariante controló el efecto de otras variables fuertemente relacionadas con el síndrome metabólico, como son los antecedentes familiares de diabetes y otros marcadores bioquímicos de inflamación sistémica y diátesis trombótica, tales como el PAI-1, el factor de von Willebrand o el fibrinógeno.

Adicionalmente, nosotros aportamos la aplicación de modelos aditivos generalizados, que pusieron en evidencia que la relación entre el HOMA y el síndrome metabólico no es de carácter lineal, de modo que, al menos en nuestra población, la influencia del HOMA sobre el riesgo del síndrome metabólico empieza a aumentar desde valores próximos a 1. Este dato puede ayudar a delinear con más claridad cual es la relación entre la homeostasis de la insulina y el síndrome metabólico, puesto que revela que el riesgo de síndrome metabólico empieza a partir de valores de HOMA muy por debajo del valor del $P_{75}$, el punto de corte que por consenso se acepta para establecer la existencia de resistencia a la insulina en el ámbito poblacional, y que en nuestro caso se situaban en 2,36. En nuestro conocimiento, el uso de modelos aditivos generalizados, que ha resultado útil para esclarecer otros aspectos relacionados con el estudio de la diabetes, como, por ejemplo, el impacto de la $HbA_{1c}$ sobre la aparición de complicaciones metadiabéticas[444], no se había utilizado anteriormente en la investigación del síndrome metabólico.

## PAI-1

La relación entre el PAI-1 y distintas características del síndrome metabólico fue postulada por Juhan-Vague[445] hace ya más de 10 años. En adelante, muchos otros estudios han confirmado esta asociación[260-267] y nuestros resultados se suman, por tanto, a las evidencias de que los individuos que cumplen cualesquiera criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome metabólico se caracterizan por una mayor elevación de sus niveles de PAI-1 que los individuos sanos[268, 270].

Resulta de gran interés, sin embargo, el hecho de que el PAI-1 se mantuviera como uno de los factores independientemente asociados al síndrome metabólico en el análisis multivariante, lo que le afirma como un elemento con identidad propia dentro de la constelación de factores que rodean al síndrome. Un trabajo reciente reportó resultados similares, elaborando un modelo que incluyó otras variables hemostáticas e inflamatorias, tales como el factor de von Willebrand, el fibrinógeno o el recuento leucocitario[270]. Los autores de dicho estudio propugnaron que, entre los distintos

marcadores disponibles para la evaluación de la inflamación sistémica y la coagulación, sólo el PAI-1 podía ser aceptado como un verdadero componente del síndrome metabólico. Los datos aquí presentados apoyan más aún esa proposición, fundamentalmente porque, en nuestro caso, la relación entre el síndrome metabólico y el PAI-1 se sostuvo incluso tras ajustar por el HOMA; es decir, aún controlando el efecto de la resistencia a la insulina, que es presumiblemente el elemento determinante del síndrome metabólico.

La revisión de la literatura permite encontrar diferentes argumentos que refuerzan aún más la idea de que el PAI-1 es un componente autónomo del síndrome:

En primer lugar, un estudio[446] observó que una muestra de descendientes de diabéticos tipo 2 con tolerancia normal a la glucosa presentaba niveles más altos de PAI-1 que un grupo de sujetos control sin antecedentes familiares de diabetes. Aunque los primeros también se caracterizaron por exhibir un perfil más acorde a su menor grado de sensibilidad a la insulina (mayor índice cintura/cadera, mayores concentraciones de triglicéridos y menores de colesterol HDL), ninguno de estos rasgos guardaba correlación con el PAI-1. Esto sugiere que la elevación del PAI-1 surge muy precozmente en los individuos genéticamente predispuestos al síndrome metabólico y la diabetes mellitus, y su aparición no es resultado del establecimiento de la resistencia a la insulina.

También son congruentes con estos razonamientos los estudios prospectivos que han tratado de identificar los marcadores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. El PAI-1 ha emergido como el único factor de riesgo identificado en distintas cohortes, después de hacerse ajustes estadísticos por el IMC, la grasa visceral, la actividad física, la historia familiar de diabetes y los componentes cardinales del síndrome metabólico[272-274], así como tras ajustar por la resistencia a la insulina, por distintos marcadores de inflamación sistémica y hemostasia[273, 274] o por otras adipocitocinas implicadas en la patogénesis del síndrome[272]. De hecho, probablemente se puede afirmar que, entre todos los nuevos biomarcadores disponibles, el PAI-1 es el más útil para la predicción del riesgo de diabetes mellitus.

Hasta ahora, la relación entre el PAI-1 y el síndrome metabólico se ha explicado principalmente por la mayor producción de esta serpina por parte de los adipocitos del tejido graso visceral[258], lo que implicaría que su elevación es un proceso secundario al desarrollo de obesidad abdominal. Sin embargo, de lo expuesto anteriormente se podría sugerir que el PAI-1 puede desempeñar también un papel causal en el síndrome metabólico y la diabetes. A este respecto conviene citar algunos estudios de experimentación animal, que han demostrado que la inhibición del PAI-1 promueve la diferenciación de los adipocitos a través de la expresión de PPARγ[447]. Por tanto, la sobreexpresión de PAI-1 podría ser un elemento promotor de la acumulación ectópica de grasa y del incremento de ácidos grasos libres circulantes.

## $HbA_{1c}$

La potencial utilidad de la $HbA_{1c}$ en la evaluación del síndrome metabólico no ha sido, hasta el momento, objeto de gran atención. Puesto que todas las propuestas para su diagnóstico incluyen la diabetes mellitus y la hiperglucemia basal como uno de los criterios computables, podría parecer obvio que los individuos con síndrome metabólico presentaran, al menos como grupo, niveles más elevados de $HbA_{1c}$. Sin embargo, nuestro estudio reveló que, tras excluir a la población diabética, y analizando individuos con un valor de $HbA_{1c}$ claramente normal (< 6%), esta variable fue seleccionada en el estudio multivariante como uno de los factores independientemente asociados con el síndrome metabólico.

En consecuencia, la relación entre la $HbA_{1c}$ y el síndrome metabólico podría ir más allá del hecho de que los individuos portadores del mismo presenten anormalidades del metabolismo de la glucosa con mayor frecuencia que la población sana. De acuerdo con datos de grandes cohortes norteamericanas, como las que componen el NHANES[448] y el ARIC[449], la $HbA_{1c}$ se correlaciona positivamente, en la población general no diabética, con las medidas antropométricas de obesidad abdominal, los triglicéridos, la PAS o la PCR, y negativamente con el colesterol HDL. Por tanto, hay indicios a tener en cuenta de que la $HbA_{1c}$ y el síndrome metabólico

están ligados, no sólo en diabéticos, sino en el conjunto global de la población. Esta podría ser una de las posibles explicaciones a los estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto que este parámetro constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad de causa cardiovascular entre la población sin diabetes[320, 321]. En nuestro conocimiento, hasta el momento, sólo se ha publicado un estudio[322] dirigido específicamente a explorar la importancia de la $HbA_{1c}$ en el síndrome metabólico, más allá de su calidad para reflejar el estado glucémico. En él se investigó a 219 sujetos de raza afroamericana con glucemia basal <110 mg/dl, familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y, por tanto, predispuestos genéticamente a desarrollar la enfermedad. Aquellos que mostraban niveles más altos de $HbA_{1c}$ se caracterizaron por una mayor resistencia a la insulina (bien según el método del modelo mínimo de Bergman, bien por el cálculo del cociente HOMA), mayor IMC y circunferencia de cintura, y mayor presión arterial, tanto sistólica como diastólica. Los autores postularon que la $HbA_{1c}$ podría ser utilizada como un correlato del síndrome metabólico, y que sus concentraciones podrían reflejar la convergencia de múltiples defectos metabólicos[322].

Es posible que los nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares de los daños titulares inducidos por la glicación puedan elucidar en un futuro próximo como se articula la relación entre la $HbA_{1c}$ y el síndrome metabólico. La $HbA_{1c}$ es un producto intermedio de las reacciones de glicación, pero sus concentraciones en sangre se correlacionan positivamente con la de los metabolitos finales de este proceso bioquímico, globalmente denominados productos avanzados de glicación[450]. Por tanto, la importancia de la $HbA_{1c}$ en el síndrome metabólico podría derivar, en realidad, de su potencial para cuantificar la propensión del individuo hacia la acumulación de otras proteínas y lípidos glicooxidados, que, a diferencia de la $HbA_{1c}$, tienen verdadero potencial patógeno. Se sabe que los productos avanzados de glicación ejercen sus acciones deletéreas sobre las células después de unirse a un receptor situado en la membrana, señalizando la activación del factor nuclear κB, promoviendo la expresión de citocinas y moléculas de adhesión, y favoreciendo el estrés oxidativo[451]. Por otro lado, la $HbA_{1c}$ y los productos avanzados de glicación se correlacionan inversamente con

la forma soluble del mencionado receptor. Esta forma corresponde a una variante transcripcional del gen que lo codifica, y es estructuralmente equivalente a su dominio extracelular. Circula en plasma, donde tiene capacidad para unirse a los propios productos avanzados de glicación, bloqueando sus efectos titulares y, en consecuencia, ejerciendo efectos protectores. Estudios recientes han comprobado que ciertas variantes alélicas del gen del receptor de productos avanzados de glicación que se asocian con mayores cantidades de productos de glicación y menor concentración plasmática del receptor soluble, comportan también mayor resistencia a la insulina y elevación de marcadores de inflamación sistémica subclínica[452, 453]. Además, los niveles plasmáticos del receptor soluble también están significativa e inversamente correlacionados con varios componentes del síndrome metabólico, tanto en diabéticos como en no diabéticos[454]. En definitiva, la desregulación del sistema de los receptores de los productos de glicación, cuya función fisiológica se encuentra ligada a mecanismos de respuesta inmune, podría ser uno de los nuevos ejes en torno a los cuales se desenvuelva el ya amplio espectro patogénico del síndrome metabólico.

## PCR

La PCR es el parámetro inflamatorio más extensamente estudiado como potencial marcador de riesgo vascular. La estabilidad de sus concentraciones sanguíneas, sumada a su fácil disponibilidad para cualquier laboratorio bioquímico y su asequible coste económico, lo sitúan como el nuevo biomarcador de riesgo cardiocirculatorio con más posibilidades de ser aceptado para su uso en la práctica clínica. Numerosas investigaciones han demostrado que presenta una estrecha conexión con el diagnóstico de síndrome metabólico, tanto definido por los criterios de la OMS[231, 248] como por los del NCEP-ATP III[164, 238, 240, 248, 252]. Adicionalmente, varios estudios[132, 243-249] han observado que puede ser un indicador del futuro desarrollo de diabetes y, al menos, otros dos[54, 254] le han conferido valor pronóstico adicional al que proporciona el diagnóstico del síndrome metabólico para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares. Por todo ello, se ha sugerido la inclusión de la PCR como un criterio adicional para el diagnóstico del síndrome metabólico[255, 455].

En nuestra población no diabética la existencia de niveles detectables de PCR ocurrió con mayor frecuencia en el grupo con síndrome metabólico que en el grupo control. Las diferencias entre ambos grupos, en cambio, no fueron significativas al considerar la proporción de individuos con cifras de PCR superiores a 1 mg/l, tal vez reflejando el escaso número de participantes que superaban este punto de corte. No nos es posible determinar si en esta cuestión puede haber tenido alguna influencia el procedimiento técnico para la determinación de la PCR. La medición de este parámetro se llevó a cabo mediante un multiautoanalizador ampliamente difundido en laboratorios centrales (Dimension RxL, Dade Bering), al que se ha incorporado la PCR de alta sensibilidad. A concentraciones superiores a 3 mg/l, este sistema proporciona una buena concordancia con analizadores específicamente diseñados para la determinación de PCR. Sin embargo, su precisión disminuye por debajo de este límite[456], y ello puede haber mermado la capacidad de nuestro laboratorio para discriminar entre sujetos con niveles de PCR por encima de un punto de corte bajo, tal como es el de 1 mg/l.

Los resultados del análisis multivariante, sin embargo, demostraron que los niveles detectables de PCR no mantenían una relación independiente con el síndrome metabólico. Estos hallazgos pueden tener gran trascendencia desde un punto de vista fisiopatológico, pues revelan que la elevación de la PCR entre individuos con síndrome metabólico puede no ser sino un factor de confusión que acompaña a otras condiciones auténticamente asociadas al síndrome. A este respecto, conviene reseñar que, aunque la PCR se encuentra fuertemente ligada al síndrome metabólico, varios estudios han demostrado que esta relación es básicamente dependiente del exceso de adiposidad, especialmente de localización visceral[457-461]. Más aún, se ha comprobado que la asociación entre la PCR y los diferentes rasgos del síndrome metabólico disminuye sensiblemente o incluso deja de ser significativa cuando sus valores se ajustan por el IMC[459, 462]. Finalmente, y a diferencia de lo previamente expuesto con respecto al PAI-1, la PCR no constituyó un factor de riesgo independiente de diabetes en algunos estudios prospectivos cuando se ajustó por el IMC[243-245], ni en aquellos que

ajustaron por el HOMA u otras medidas de sensibilidad a la insulina[273, 274]. Todo esto podría implicar que la correlación entre la PCR y el síndrome metabólico se produce por vía indirecta, a través de otros factores, tales como la resistencia a la insulina, que está simultáneamente ligada con la obesidad abdominal[463] y con la inflamación sistémica[227, 232-235]. De hecho, en nuestro análisis, la PCR quedaba excluida del modelo logístico precisamente al introducir en el mismo a la variable HOMA.

## Fibrinógeno

La mayoría[223, 240-242], aunque no todos[270] los estudios que han usado las definiciones del NCEP-ATP III o la OMS han observado que los individuos con síndrome metabólico se caracterizan por presentar hiperfibrinogenemia. En nuestro estudio, de modo análogo a lo referido para la PCR, los niveles de fibrinógeno ajustados por edad fueron más altos en el grupo de participantes con síndrome metabólico, pero esta asociación perdió significación estadística al controlar el efecto de otras variables en el estudio multivariante. Por tanto, también para este caso puede ser válida la reflexión de que la relación del fibrinógeno con el síndrome metabólico es indirecta, y está mediada por otras variables verdaderamente asociadas con el síndrome. Entre ellas, nuevamente aparece como una de los más plausibles el HOMA, ya que es bien conocida la dependencia entre el fibrinógeno y la resistencia a la insulina[261, 263, 266, 289].

## Factor de von Willebrand y homocisteína

Destaca entre nuestros resultados la falta de asociación entre la presencia del síndrome metabólico y el factor de von Willebrand o la homocisteína, a las que previamente se ha evocado como correlatos del síndrome metabólico, y cuya asociación aparente con el mismo se descartó, en nuestro caso, tras controlar el efecto de la mayor edad de los individuos con el síndrome. Hay que recordar que es un hecho bien establecido que tanto el factor de von Willebrand[464] como la homocisteína[298, 299] aumentan progresivamente con la edad. En todo caso, de entre los biomarcadores

disponibles en el Estudio Telde, y a excepción de la Lp(a), estos dos son quizás aquellos en los que la evidencia previa de su relación con el síndrome metabólico resulta más endeble.

Existen datos experimentales[288] y epidemiológicos[261, 290] de que la resistencia a la insulina es uno de los determinantes de los niveles sanguíneos de factor de von Willebrand. Sin embargo, como ya se ha comentado, la concordancia entre la resistencia a la insulina y el diagnóstico clínico de síndrome metabólico no es, ni mucho menos, absoluta y, tal vez por eso, la relación entre el factor de von Willebrand y el síndrome metabólico es discutible, y existan datos contradictorios. En un estudio realizado sobre una serie de 161 pacientes seleccionados de una consulta de hipertensión[291], el factor de von Willebrand sí mostró una asociación independiente con la presencia de síndrome metabólico, diagnosticado por los criterios de la OMS o por una modificación de los criterios del NCEP-ATP III. Sin embargo, en estudios más amplios, realizados sobre individuos atendidos por obesidad, o, al igual que el nuestro, basados en población general, el factor de von Willebrand no se asoció con el síndrome metabólico[231, 268]. Por tanto, mientras este parámetro parece encontrarse elevado en ciertas patologías en las que el síndrome es común, tales como la hipertensión arterial[291] y la diabetes[337], su incremento podría no ser una característica propiamente inherente al mismo.

Por lo que atañe a la homocisteína, hay datos controvertidos respecto a su posible relación con la resistencia a la insulina. Entre los estudios epidemiológicos más relevantes, el NHANES III[313] no encontró una asociación consistente entre ambas en hombres de origen mejicano de 40 a 74 años. En el *Framingham Offspring Study*[310] la hiperhomocisteinemia se correlacionó con varios indicadores de resistencia a la insulina, aunque la estrecha relación entre la homocisteína y la microalbuminuria en esa población podría también indicar que esta relación en realidad reflejaba un sutil deterioro de la función renal entre individuos con resistencia a la insulina, tal y como sugirieron los propios autores. Al igual que sucedió en nuestro caso, otros estudios que compararon las cifras de homocisteína entre individuos

con o sin síndrome metabólico, conforme a las definiciones en uso, reportaron resultados negativos[465].

## Análisis factorial

Una vez identificados aquellos biomarcadores que se asocian al síndrome metabólico mediante estudios de regresión múltiple, nos planteamos investigar cual es su relación con los distintos elementos aceptados como partes integrantes del síndrome. El objetivo último de este capítulo del estudio sería establecer si tanto unos como otros obedecen a un único factor común, directamente no observable; es decir, el síndrome metabólico. Esta aproximación ayudaría a determinar si los nuevos marcadores de riesgo identificados son, por tanto, verdaderos componentes del síndrome, y fruto de la expresión del mismo proceso fisiopatológico que da lugar a las manifestaciones ya conocidas del mismo. Para ello recurrimos al uso de análisis de factores, técnicas matemáticas que explican la correlación (o covarianza) de una serie de variables, en términos de un grupo de variables no observadas, o latentes, conocidas como factores.

Los análisis factoriales fueron utilizados durante décadas para la investigación en el campo de la Psicología, principalmente para descubrir factores comunes a distintas aptitudes intelectuales, y también para evaluar dominios de la personalidad, las actitudes, creencias, etc. Hace doce años, sin embargo, Edwards et al.[466] hicieron uso de este método por primera vez para comprender las relaciones entre distintas alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina y, desde entonces, un número creciente de investigadores lo han aplicado al estudio del síndrome metabólico.

Recientemente, de hecho, y a raíz de la polémica en torno a la existencia del síndrome metabólico y la utilidad de su diagnóstico en el ámbito de la práctica clínica, este tipo de estudios ha cobrado mucha más relevancia, y, tanto los defensores como los detractores del síndrome metabólico los han esgrimido para argumentar sus posturas. Por ejemplo, en su documento unitario sobre el síndrome metabólico[53], la ADA y la EASD fundamentaron

la negación del síndrome metabólico como una entidad derivada de un solo proceso fisiopatológico común, citando diez estudios de análisis factorial que encontraron más de un factor latente a las variables del síndrome.

Por tanto, y tratándose de un asunto cuyo debate no ha concluido, antes de proceder al análisis factorial con los nuevos factores de riesgo vascular, también realizamos un estudio con las variables que indudablemente forman parte del síndrome metabólico.

## Análisis factorial con los componentes esenciales del Síndrome Metabólico

Como ya se mencionó anteriormente, existen dos tipos principales de análisis factoriales. Los análisis exploratorios se utilizan para establecer el número y la naturaleza de los factores que subyacen a una serie de variables de datos cuando el investigador no dispone, a priori, de evidencia suficiente para formar una hipótesis acerca del número de factores latentes. En los análisis confirmatorios, en cambio, el investigador debe validar una hipótesis teórica sobre el número exacto de factores que explican la correlación entre las variables.

La gran mayoría de los autores que aplicaron técnicas factoriales al campo del síndrome metabólico o la resistencia a la insulina se valieron de estudios exploratorios basados en la extracción de factores mediante análisis de componentes principales y posterior rotación ortogonal (Varimax) de los factores extraídos. En su extensa revisión de la literatura, Pladevall et al[66] recogieron hasta 30 artículos que siguieron esta metodología entre los años 1994 y 2004. En su inmensa mayoría, y tal y como ya habían notado otros autores anteriormente[53, 141, 467], estos trabajos coinciden en una serie de hallazgos. En primer lugar, la mayor parte de ellos encontró más de un factor latente a las alteraciones metabólicas analizadas, generalmente entre dos y cuatro. En segundo lugar, las variables más representativas de la resistencia a la insulina solían cargar sobre más de un factor, especialmente sobre aquellos relacionados con la obesidad y la glucemia. Finalmente,

era frecuente que las medidas de presión arterial quedaran agrupadas en un factor independiente del resto, sugiriendo que la hipertensión podría no ser una verdadera parte del síndrome. En una de estas revisiones[141], sin embargo, se alertó sobre el uso posiblemente inadecuado que hasta ese momento se estaba haciendo de los análisis de factores. Los autores propusieron el empleo de los análisis confirmatorios para demostrar si las variables relacionadas con el síndrome metabólico se ajustaban a un modelo de factores congruente con la evidencia biológica y, en concreto, sugirieron la posibilidad de que un solo factor debería explicar la covarianza de esas variables si se admitía que todas ellas respondían a un mismo proceso fisiopatológico. Adicionalmente, también cuestionaron la frecuente inclusión de distintas variables, muy fuertemente relacionadas entre sí, como si fueran independientes, cuando en realidad representaban diferentes formas de expresar un mismo trastorno. Esto podría dar lugar a que dichas variables se agruparan en un mismo factor sobre el que no cargaran otras que no estuviesen tan estrechamente asociadas, incrementando de manera espuria el número de factores extraídos. El ejemplo más evidente correspondería a la separación de la PAS y la PAD, cuando ambas tienden a reflejar un mismo proceso, es decir, la tendencia a la hipertensión arterial. La correlación entre ambas es tan intensa que tenderían a cargar, artificialmente, en un factor separado del resto, como efectivamente había ocurrido en muchos casos.

Estas sugerencias fueron llevadas a la práctica por Pladevall et al.[66], en un estudio multicéntrico que demostró, usando análisis confirmatorios realizados mediante método de estimación de máxima verosimilitud, que un modelo de un solo factor proporcionaba excelentes índices de ajuste a los datos de dos cohortes étnicamente no relacionadas (una de España y la otra de isla Mauricio). Los autores sólo consideraron una variable para cada uno de los rasgos del síndrome metabólico: circunferencia de la cintura, PAM, cociente triglicéridos/colesterol HDL y HOMA.

Nuestro trabajo, reproduciendo esta misma metodología, refrenda estos hallazgos también en la población de Telde, confirmando que los cuatro elementos más distintivos del síndrome metabólico están correlacionados

por la existencia de un único factor latente. El examen de los coeficientes estandarizados de regresión obtenidos en nuestra muestra, para hombres y mujeres, ofrece, además, notables coincidencias con los resultantes del análisis de la población española estudiada por el grupo de Pladevall. Esta cohorte estaba compuesta por individuos de entre 35 y 64 años, seleccionados aleatoriamente del censo de la comarca de Vic (Barcelona), y formaba parte del estudio SIRS[468]. Por tanto, se puede afirmar que, por sus características demográficas, presenta importantes similitudes con la población reclutada por nosotros para el presente trabajo. En ambos casos la cintura fue la variable que demostró una carga más fuerte con el factor síndrome metabólico, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la variable con un coeficiente de regresión más bajo fue el cociente triglicéridos/colesterol HDL en los varones, cuyo valor coincidió de modo exacto en ambos estudios (0,38).

Hay que reseñar, además, que previamente a la realización del análisis confirmatorio, el método de los componentes principales indicó que, en nuestra población, sólo había un único factor subyacente a las variables consideradas, el cual explicaba el 56% de su varianza. Este hallazgo es contrario a la inmensa mayoría de los estudios factoriales exploratorios que utilizaron una metodología similar para la extracción de factores, y probablemente refleja la importancia de la inclusión de una sola variable para expresar cada rasgo del síndrome. De hecho, los dos únicos estudios[469, 470] que identificaron un solo factor mediante análisis de componentes principales se basaron en modelos que incluían una sola medida de presión arterial (PAS o PAM, respectivamente) y una sola medida de glucemia (glucemia basal o glucemia a las 2 horas de la administración de una sobrecarga oral de glucosa). En uno de dichos trabajos[470], los autores comprobaron que si se modificaba el modelo, incluyendo separadamente PAS y PAD, el análisis resultaba en una solución de dos factores (sobre uno de los cuales sólo cargaban las medidas de presión arterial), y cuando se añadía, además, la glucemia basal a la glucemia post-carga, el análisis extraía hasta cuatro factores. Esta circunstancia no es exclusiva de los análisis exploratorios. Como se constató por Pladevall et al.[66], y por otro grupo con anterioridad a ellos[471], también los análisis confirmatorios ofrecen

pobres medidas de ajuste a modelos de un factor cuando se utilizan variables redundantes para definir a un mismo componente del síndrome.

## Análisis factorial incluyendo nuevos biomarcadores asociados al Síndrome Metabólico

Hasta la fecha, un número relativamente reducido de estudios ha examinado la dimensionalidad del síndrome metabólico mediante análisis exploratorios, introduciendo además variables bioquímicas alternativas a las que articulan las definiciones oficiales del síndrome metabólico. Entre ellos se ha investigado el papel del ácido úrico, la leptina, la adiponectina, ciertos marcadores de inflamación sistémica (fibrinógeno, PCR, Il-6 y recuento leucocitario) y distintos factores relacionados con la coagulación y la fibrinolisis[66].

En todos los casos, la elección de unas u otras variables fue arbitraria, basada en distintas evidencias que, en mayor o menor medida, han ligado a todos estos biomarcadores con el síndrome metabólico. Sin embargo, estos estudios no tuvieron en cuenta que muchos de estos parámetros están estrechamente relacionados entre sí, por lo que su alteración puede ser la manifestación reiterada de un mismo proceso. Como ya se mencionó anteriormente, la incorporación conjunta de variables con fuerte asociación puede inducir a la extracción de un número falsamente elevado de factores. Por ejemplo, a través del manejo de los datos del estudio IRAS[472] se obtuvieron tres factores latentes al síndrome metabólico; en uno de ellos, al que los autores llamaron "factor inflamación", se agruparon el fibrinógeno, la PCR, el IMC, la circunferencia de la cintura y la sensibilidad a la insulina, aún cuando los tres últimos también cargaron en otro factor, designado como "factor metabólico". Algo similar sucedió en el estudio *Hypercoagulability and Impaired Fibrinolitic function MECHanisms* (HIFMECH)[473], en el que también se extrajeron tres factores, en uno de los cuales sólo cargaron variables implicadas en la inflamación sistémica (fibrinógeno, PCR e Il-6). Parece factible pensar, en consecuencia, que la introducción en los modelos de dos distintos reactantes de fase aguda (PCR y fibrinógeno),

junto a la Il-6, todos los cuales están intrínsecamente relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica, favorece que tiendan a generar un factor independiente.

Todavía más evidente resulta el caso del estudio de Sakkinen et al.[267], en el que los autores evaluaron un gran número de variables hemostáticas e inflamatorias (PAI-1, plasmina-$\alpha_2$-antiplasmina, factores VII, VIII, IX y X de la coagulación, fragmento F1-2 de protrombina, fibrinopéptido A, dímero D, PCR y fibrinógeno). El resultado fue una solución de siete factores, entre los cuales apareció uno relacionado con la inflamación, otro con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y otro con un estado de "procoagulación" no relacionado con los factores vitamina K-dependientes.

Con el fin de evitar estas confusiones, nosotros efectuamos los análisis factoriales sólo con aquellos biomarcadores que habían demostrado una asociación estadística independiente con el síndrome metabólico en el análisis de regresión múltiple, en nuestro caso el PAI-1 y la $HbA_{1c}$.

Por lo que respecta al análisis de componentes principales, como era esperable, la varianza explicada por el componente principal fue menor en el modelo que incluía también al PAI-1 y la $HbA_{1c}$ que en el modelo con las cuatro variables esenciales del síndrome. Sin embargo, nuestros resultados señalan, por primera vez, que un único componente principal explica la relación entre la circunferencia de la cintura, el HOMA, el cociente entre los triglicéridos y el colesterol HDL, la PAM, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$.

Es justo señalar que los hallazgos referentes al PAI-1 no son inesperados. Aunque no hay ningún análisis factorial previo que lo haya agrupado junto a los componentes del síndrome metabólico en un factor único, todos los análisis exploratorios que lo han analizado hasta la fecha revelan que siempre carga hacia el mismo eje que la obesidad abdominal (cuantificada como la circunferencia de la cintura o índice cintura/cadera) y las medidas, directas o indirectas, de resistencia a la insulina[267, 472-474]. Hay que subrayar que estos resultados ocurrieron a pesar de que estos estudios también

consideraron otras variables ligadas a la hemostasia y la inflamación, que, a priori, podrían ser más afines al PAI-1. Puesto que la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina son, como también demuestran nuestros resultados, los dos elementos más consistentemente relacionados con el factor común "síndrome metabólico", y constituyen, por tanto, su núcleo fundamental, parece claro que el PAI-1 se comporta como un verdadero parámetro metabólico más que como un indicador de inflamación o diátesis trombótica.

No existen, por el contrario, antecedentes en la literatura que nos permitan discutir la situación de la $HbA_{1c}$ con respecto a su relación con las demás variables del síndrome metabólico, pues no se ha publicado ningún trabajo de análisis factorial con este marcador hasta la actualidad.

La investigación del síndrome metabólico mediante análisis factoriales confirmatorios con nuevos marcadores de riesgo asociados al síndrome metabólico está prácticamente inédita y, por tanto, nuestro estudio aporta datos en este sentido que pueden ser relevantes. Hasta ahora, sólo Pladevall et al[66], tras validar la hipótesis de la existencia de un solo factor común a los rasgos del síndrome metabólico, evaluaron un modelo ampliado de un solo factor, en el que incluyeron, además de los cuatro elementos fundamentales del síndrome, la leptina y el ácido úrico. Los índices de bondad de ajuste fueron, no obstante, más pobres para el modelo ampliado que para el modelo original con cuatro variables, tanto en la población española como en la mauriciana. Estos hallazgos pueden no ser sorprendentes, puesto que las medidas evaluadas por estos autores, la leptina y el ácido úrico, no figuran entre aquellas con un papel más sobresaliente dentro de la ordenación del síndrome metabólico y, probablemente, su elección sólo dependió de la disponibilidad de sus determinaciones previas en ambas cohortes.

Siguiendo la misma sistemática que en el citado estudio, nosotros comprobamos que un modelo de un único factor que incluía al PAI-1 y la $HbA_{1c}$, en cambio, obtenía índices de bondad de ajuste en conjunto superiores a los de un modelo diseñado sólo con los componentes esenciales del síndrome.

En concreto, mientras los valores de GFI fueron muy similares en ambos casos, el RMSEA sólo alcanzó valores indicativos de un buen ajuste (< 0,06) al considerar al PAI-1 y la $HbA_{1c}$, tanto en el conjunto global de la muestra como en el subgrupo constituido por mujeres. Entre los varones, igualmente, el RMSEA pasó de señalar un ajuste deficiente en el modelo de cuatro variables a un ajuste aceptable en el modelo de seis. La diferencia entre nuestros resultados y el de Pladevall et al[66] claramente refleja la mejor selección de las variables de nuestro modelo expandido, basada en los resultados de los estudios de regresión múltiple, que aseguraban la asociación independiente del PAI-1 y la $HbA_{1c}$ con el síndrome en nuestra población.

Conviene finalmente recalcar que, mientras el peso de la $HbA_{1c}$ sobre el factor latente fue bajo, especialmente entre los varones, los coeficientes de regresión estandarizados del PAI-1 fueron altos, y muy cercanos a los de otras variables claves del síndrome para el conjunto de la muestra. De hecho, entre los varones, el coeficiente del PAI-1 superó al de la PAM y al del cociente triglicéridos/colesterol HDL. Estos resultados parecen ratificar, en consecuencia, las evidencias de que el incremento del PAI-1 representa un elemento con un gran peso específico en el conjunto de anomalías que conforman el síndrome metabólico, pero denotan, además, que su elevación es una diferente expresión del mismo proceso que da lugar al resto de manifestaciones del síndrome. Todo ello, probablemente, lo convierte en un excelente candidato para ser incluido en la lista de criterios diagnósticos del síndrome metabólico.

# Conclusiones

# I Prevalencia del Síndrome Metabólico

1. La prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta del municipio de Telde, según la nueva definición de la IDF, es del 31,4%.

2. El síndrome metabólico tiende a ser más frecuente entre los varones, en los que su prevalencia alcanza el 33,3%, que entre las mujeres, en las que se sitúa en el 30,2%.

3. La inclusión de los resultados de la sobrecarga oral de glucosa entre los criterios diagnósticos incrementa la prevalencia del síndrome metabólico en un 3,5%.

4. La obesidad abdominal es el componente más frecuente de todos los que definen el síndrome metabólico según la nueva definición y, en nuestro entorno, afecta hasta al 80% de la población.

5. La definición de la IDF es la que proporciona una prevalencia más elevada del síndrome metabólico, superando en un 4% las estimaciones ofrecidas por la definición de la OMS y en un 3% a las de la versión revisada de los criterios del NCEP-ATP III.

6. La concordancia entre los criterios de la IDF y los del NCEP-ATP III es muy alta, y prácticamente todos los individuos detectados por

esta última también satisfacen los criterios de la IDF. En cambio, las definiciones de la IDF y la OMS difieren en la clasificación de un 16,6% de la población.

## 2 Asociación entre el Síndrome Metabólico y los nuevos factores de riesgo cardiovascular

1. En la población no diabética, el HOMA, el PAI-1 y la $HbA_{1c}$ se asocian, de manera independiente, con la presencia del síndrome metabólico.

2. La relación entre el riesgo de presentar síndrome metabólico y los valores de HOMA no es lineal. Empieza a partir de valores de HOMA próximos a 1, e incrementa progresivamente para estabilizarse en un valor cercano a 7,4.

3. Otros nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, como la PCR, el fibrinógeno, la homocisteína y el factor de von Willebrand, se encuentran comúnmente elevados entre individuos no diabéticos con síndrome metabólico, pero esta relación es consecuencia de la mayor edad de la población afecta por el síndrome o de otros factores de confusión.

4. Las características de la relación entre el PAI-1 y la $HbA_{1c}$ y los componentes ya conocidos del síndrome metabólico (obesidad abdominal, hiperglucemia/resistencia a la insulina, dislipemia aterógena e hipertensión arterial) sugieren que todos ellos son expresión de un único factor latente.

5. Estos resultados avalan la teoría de la existencia del síndrome metabólico como una entidad resultante de un proceso fisiopatológico

singular, y sugieren que la elevación de la $HbA_{1c}$ y, especialmente, el PAI-1, podrían ser utilizados como criterios para su diagnóstico clínico.

# Bibliografía


1. Reaven GM. Syndrome X. En: Becker KL, editor. Principles and practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 1365-1368.
2. Ruderman N, Shulman G. The Metabolic Syndrome. En: DeGroot L, Jameson J, editores. Endocrinology. Philadelphia: Elsevier, 2001; p. 1149-1166.
3. Meigs JB. The metabolic syndrome [consultado 07-05-07]. Disponible en: http://www.uptodate.com.
4. Diabetes Care [consultado 07-05-07]. Disponible en: http//care.diabetesjournals.org.
5. Metabolic Syndrome and Related Disorders [Consultado 07-05-07]. Disponible en: http://www.liebertpub.com/publication.aspx?pub_id=115.
6. Segal P, Zimmet P. The 1st Internacional Congress on Prediabetes and the Metabolic Síndrome. Diabetes Voice 2005; 50: 45-48.
7. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. Nature Med 2006; 12: 62-66.
8. Erkelens DW, de Bruin TW, Castro Cabezas M. Tulp syndrome. Lancet 1993; 342: 1536-1537.
9. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 534-535.
10. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. Presse Med 1947; 30: 339-340.

11. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.
12. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. Am J Clin Nutr 1964; 15: 255-261.
13. Kissebah AH, Videlyngun N, Murray RN, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982; 34: 254-260.
14. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntörp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution in the Study of Men Born in 1913. Br Med J 1984; 288:1401-1404.
15. Kylin E. Hypertonie und zuckerkrankheit. Zentralblatt f Innere Medizin 1921; 42: 873-877.
16. Marañón G. Über Hypertonie und zuckerkrankheit. Zentralblatt f Innere Medizin 1922; 43: 169-176.
17. Serrano Ríos M, Iancu S. La diabetes mellitus en la obra del Dr. Gregorio Marañón. En: Fundación Gregorio Marañón. Revisión de la obra médica de Gregorio Marañón. Puertollano (Ciudad Real): Ediciones Puertollano, S.L., 2003; p. 229-259.
18. Kylin E. Studien ubre das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämie syndrom. Zentralblatt f. Innere Medizin 1923; 44: 105-127.
19. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. Am J Med 2005; 118: 939-947.
20. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. Acta Diabetol Lat 1967; 4: 36-41.
21. Dieterle P, Fehm H, Stroder W, Henner J, Bottermann P, Scwarz K. Asymptomatic diabetes mellitus in normal weight subjects with hypertension. Studies on glucose tolerance, serum insulin and non-esterified fatty acids in essential hypertension. Dtsch Med Wochenschr 1967; 92: 2376-2381.
22. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. Z Gesante Inn Med 1977; 15: 124-128.

23. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrome. Dt Gesundh-Wesen 1981; 36: 545-551.
24. Himsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet 1936; 1: 127-130.
25. Himsworth HP. Mechanisms of diabetes mellitus (the Goulstonian Lecture). Lancet 1939; 65: 118-171.
26. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39:1157-1175.
27. Yalow RS, Glick SM, Roth J, Berson SA. Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. Ann N Y Acad Sci 1965; 131:357-373.
28. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: E214-E223.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-419.
30. Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA.Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type II diabetes mellitus. Am J Physiol 1982; 243: E15-E30.
31. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuschs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. J Clin Invest 1985; 75: 809-817.
32. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-357.
33. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. Metabolism 1981; 30: 165-171.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
35. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia,

and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.
36. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-1520.
37. Zimmet PZ. Challenges in diabetes epidemiology – from West to the rest. Diabetes Care 1992; 15: 232-252.
38. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553.
39. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance síndrome. The Framingham Offspring Study. Diabetes 1997; 46: 1594-1600.
40. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41: 715-722.
41. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharret AR, Brancati FL, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. Diabetes Care 1996; 19: 414-418.
42. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneve: WHO; 1999.
43. WHO Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
44. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. Diabet Med 1999; 16: 442-443.
45. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of the recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. 1988.

46. 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: 2486-2487.
47. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of Adult Treatment Panel III Criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. Diabetes Care 2004; 27: 978-983.
48. American College of Endocrinology: insulin resistance syndrome (Position Statement). Endocr Pract 2003; 9 (Suppl. 2): 9-21.
49. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. Lancet 2005; 366: 1059-1062.
50. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nardeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation 2000; 102: 179-184.
51. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate BMI for Asian populations. Lancet 2004; 363: 157-163.
52. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza P, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-3167.
53. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Diabetes Care 2005; 28: 2289-2304.
54. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108: 414-419.

55. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
56. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, the 4SGroup, the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 2004; 93: 136-141.
57. Zimmet PZ, Alberti G, The metabolic syndrome: perhaps an etiologic mistery but far from a myth. Where does the International Diabetes Federation Stand? [Consultado 07-05-07]. Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/514211.
58. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
59. Mitka M. Does the metabolic syndrome really exist? JAMA 2005; 294: 2010-2013.
60. Laakso M, Kovanen PT. Metabolic syndrome: to be or not to be? Ann Med 2006; 38: 32-33.
61. Kahn R. The metabolic syndrome (emperor) wears no clothes. Diabetes Care 2006; 29: 1693-1696.
62. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005; 51: 931-938.
63. Grundy SM. Point: the metabolic syndrome still lives. Clin Chem 2005; 51: 1352-1354.
64. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care 2006; 29: 1689-1692.
65. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, Watanabe T, Kurashina Y. Cardiovascular risk factors are

really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. Int J Cardiol 2006; 109: 213-218.
66. Pladevall M, Singal B, Williams LK, Brotons C, Guyer H, Sadurni J, Falces C, Serrano-Ríos M, Gabriel R, Shaw J, Zimmet PZ, Haffner S. A single factor underlies the metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 113-122.
67. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 7-18.
68. Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Ballantyne CM, Couper DJ, Hoogeveen RC, Golden SH, Atherosclerosis Risk in Communities Study. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2004; 27: 77-82.
69. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997; 46: 3-10.
70. Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. Magn Reson Med 1993; 29: 158-167.
71. Luzi L, Perseghin G, Tambussi G, Meneghini E, Scifo P, Pagliato E, Del Maschio A, Testolin G, Lazzarin A. Intramyocellular lipid accumulation and reduced whole body lipid oxidation in HIV lipodystrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284: E274-E280.
72. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med 2004; 350: 1220-34.
73. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Saraye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes 2002; 51: 1022-1027.
74. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev 2002; 23: 201-223.

75. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia 2000; 43: 1498-1506.
76. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 473-481.
77. Rask E, Walker BR, Soderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3330-3336.
78. Jacob S, Machann J, Rett K, Bretchel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. Diabetes 1999; 48: 1113-1119.
79. Eriksson JW, Smith U, Waagstein F, Wysocki M, Jansson PA. Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin-resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance a secondary phenomenon? Diabetes 1999; 48: 1572-1578.
80. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Takinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 1999; 131: 27-31.
81. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. FASEB J 1999; 13: 2051-2060.
82. Blaak EE, Aggel-Leijssen DP, Wagenmakers AJ, Saris WH, van Baak MA. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. Diabetes 2000; 49: 2102-2107.
83. Ruderman NB, Cacicedo J, Itani S, Yagihashi N, Saha AK, Ye J, Chen K, Zou M, Carling D, Cohen RA, Keaney JF Jr, Kraegen EW,

Ido Y. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. Biochem Soc Trans 2003; 31: 202-206.

84. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, García R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 350: 664-671.
85. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1: 785-789.
86. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996; 97: 2859-2865.
87. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. Diabet Med 2005; 22: 674-682.
88. Staehr P, Hother-Nielsen O, Landau BR, Chandramouli V, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. Diabetes 2003; 52: 260-267.
89. Boden G, She P, Mozzoli M, Cheung P, Gumireddy K, Reddy P, Xiang X, Luo Z, Ruderman N. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-?B pathway in rat liver. Diabetes 2005; 54: 3458-3465.
90. Neel JV. Diabetes Mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? Am J Hum Genet 1962; 14: 353-362.
91. Stannard SR, Johnson NA. Insulin resistance and elevated triglyceride in muscle: more important for survival than 'thrifty' genes? J Physiol 2003; 554: 595-607.
92. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, Quiñones MJ, Saad MF, Yang H, Hsueh WA, Rotter JI. Lipoprotein Lipase Is a Gene for Insulin Resistance in Mexican Americans. Diabetes 2004; 53: 214-220.
93. Gertow K, Bellanda M, Eriksson P, Boquist S, Hamsten A, Sunnerhagen M, Fisher RM. Genetic and structural evaluation of fatty acid transport protein-4 in relation to markers of the insulin resistance syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 392-399.

94. Sztalrydc C, Xu G, Dorward H, Tansey JT, Contreras JA, Kimmel AR, Londos C. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic action. J Cell Biol 2003; 161: 1093-1103.
95. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, Corella D, Ordovas JM. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. Obes Res 2004; 12: 1758-1765.
96. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferators-activated receptor ? and its therapeutic modulation. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2412-2421.
97. C. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor? calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. Endocr Rev 2004; 25: 899-918.
98. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2000; 26: 76-80.
99. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Tuomilehto J. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2002; 51: 2581-2586.
100. Muller YL, Bogardus C, Pedersen O, Baier L. A Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians. Diabetes 2003; 52: 895-898.
101. Cho YM, Shin HD, Park BL, Kim JH, Park KS, Kim SY, Lee HK. Association between polymorphisms in the nuclear respiratory factor 1 and type 2 diabetes mellitus in the Korean population. Diabetologia 2005; 48: 2033-2038.

102. D'Adamo M, Perego L, Cardellini M, Marini MA, Fronton S, Andreozzi F, Sciacqua A, Lauro D, Sbraccia P, Federico M, Paganelli M, Pontiroli AE, Lauro R, Perticone F, Folli F, Sesti G. The –866A/A Genotype in the Promoter of the Human Uncoupling Protein 2 Gene Is Associated With Insulin Resistance and Increased Risk of Type 2 Diabetes. Diabetes 2004; 53: 1905-1910.
103. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin- journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Intern Med 2005; 257: 167-175.
104. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1930-1935.
105. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003; 46: 459-469.
106. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 627-633.
107. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest 2001; 108: 1875-1881.
108. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. Diabetes Care. 2003; 26: 3315-3319.
109. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2764-2769.
110. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the Development of

Type 2 Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes 2004; 53: 2473-2478.
111. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 799-800.
112. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu F. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1680-1687.
113. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi Y, Kihara S, Kawamoto T, Somotuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. Diabetes 2002; 51: 2325-2328.
114. Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M, and the STOP-NIDDM Study Group. The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. Diabetes 2005; 54: 893-899.
115. Damcott CM, Ott SH, Pollin TI, Reinhart LJ, Wang J, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the old order Amish. Diabetes 2005; 54: 2245-2250.
116. Yamauchi T, Kamon J, Kaki H,Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T,Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001; 7: 941-946.
117. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med 1999; 130: 671-680.
118. Sahu A. A Hypothalamic Role in Energy Balance with Special Emphasis on Leptin. Endocrinology 2004; 145: 2613-2620.

119. Considine RV, Sinha MK, Heiman, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, Mckee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292-295.
120. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian J, Opentanova I, Goldman W, Lynn R, Zhang P, Sinha M, Considine R. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet 1996; 348: 159-161.
121. Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, Trussell RA. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the ?133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4821-4826.
122. Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, Alberti GK, Tuomilehto J, Hemraj F, Gareeboo H, Chitson P, Fareed D. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 171-177.
123. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409:307-312.
124. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. J Clin Invest 2004; 114: 232-239.
125. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1844-1848.
126. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, Xiao Q, Mistry JS, Retzlaff BM, Knopp RH, Kahn SE. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. Diabetologia 2005; 48: 2330-2333.

127. Kern P, Saghizadeh M, Oug J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. J Clin Invest 1995; 95: 2111-2119.
128. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3847-3850.
129. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen TM. Interleukin-6 and diabetes. The good, the bad, or the indifferent? Diabetes 2005; 54 (suppl.2): S114-S124.
130. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-? and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1199-1202.
131. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 148: 209-214.
132. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes 2004, 53: 693-700.
133. Springer J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergman MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. Diabetes 2003; 52: 812-817.
134. Kubaszek A, Pihlajamäki J, Komarovski V, Lindi V, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M. Promoter Polymorphisms of the TNF-? (G-308A) and IL-6 (C-174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. Diabetes 2003; 52: 1872-1876.
135. Esteve E, Villuendas G, Mallolas J, Vendrell J, López-Bermejo A, Rodríguez M, Recasens M, Ricart W, San Millán JL, Escobar-Morreale H, Richart C, Fernández-Real JM. Polymorphisms in the

interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 88-91.
136. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106: 453-458.
137. Ginsberg HN. Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 383-392.
138. Lee JY, Parks JS. ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 19-25.
139. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischaemic heart disease. JAMA 1997; 279: 1955-1961.
140. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoprotein to oxidative modification in subjects with the atherogenic phenotype, pattern B. Am J Med 1993; 94: 350-356.
141. Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Smith GD. (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. Am J Epidemiol 2004; 159: 1013-1018.
142. Shinozaki K, Ayajiki K, Kashiwagi A, Masada M, Okumura T. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: mechanisms underlying endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. J Pharmacol Sci 2004; 96: 401-405.
143. Endre T, Mattiasson J, Berglund G, Hulthen UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. Hypertension 1994; 23: 313-319.
144. Frontoni S, Bracaglia D, Baroni A, Pellegrini F, Perna M, Cicconetti E, Ciampittiello G, Menzinger G, Gambardella S. Early Autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. Hypertension 2003; 41: 1223-1227.
145. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LMS. Human adipose tissue expresses angiotensinogen

and enzymes required for its conversion to angiotensin II. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3925-3929.
146. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes 2004; 53: S16-S21.
147. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. ß-Cell deficit and increased ß-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52:102-110.
148. Prentki M, Corkey BE. Are the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? Diabetes 1996; 45: 273-283.
149. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo R, Cusi K. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52: 2461-2474.
150. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, Patané G, Boggi U, Piro S, Anello M, Bergamini E, Mosca F, Di Mario H, Del Prato S, Marchetti P. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets. Diabetes 2002; 51: 1437-1442.
151. Chan CB, Saleh MC, Koshkin V, Wheeler MB. Uncoupling protein 2 and islet function. Diabetes 2004; 53: S136-S142.
152. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. Diabetes 2003; 52: 581-587.
153. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet Amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3629-3643.
154. Trevisan M, Liu J, Bashas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study: Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Am J Epidemiol 1998; 148: 958-966.
155. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1104-1109.

156. Isomaa B, Almgren P, Tuomi P, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-689.
157. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic síndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-2716.
158. Onat A, Ceyhan K, Ba?ar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major on coronary risk in a population with low cholesterol levels: a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-292.
159. Bonora E, Kiechi S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M. Carothid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome. Prospective data from the Bruneck Study. Diabetes Care 2003; 26: 1251-1257.
160. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians. Diabetes Care 2003; 26: 861-867.
161. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. Arch Intern Med 2004; 164: 1092-1097.
162. G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetics European men and women. Arch Intern Med 2004; 164: 1066-1076.
163. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004; 110: 1251-1257.
164. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams R. Impact of the metabolic syndrome on mortality from

coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110: 1245-1250.

165. Anderson JL, Horne BD, Jones HU, Reyna SP, Carlquist JP, Bair TL, Pearson RR, Lappé DL, Muhlestein JB. Which features of the metabolic syndrome predict the prevalence and clinical outcomes of angiographic coronary artery disease? Cardiology 2004; 101: 185-193.
166. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz N, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. Circulation 2004; 109: 714-721.
167. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli F, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabet Med 2004; 21: 52-58.
168. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, Cerai SP, Pagano G, Cavallo-Perin P. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2689-2694.
169. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic síndrome in essential hipertensión. J Am Coll Cardiol 2004; 19: 1817-1822.
170. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men. The Tanno and Sobetsu Study. Hypertens Res 2005; 28: 203-208.
171. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba DP. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 507-513.

172. Wilson PWF, 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: 3066-3072.
173. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Scmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk in incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2005; 28: 385-390.
174. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care 2005; 28: 882-887.
175. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005; 112: 666-673.
176. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Diabetes Care 2005; 28: 1463-1471.
177. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5698-5703.
178. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabetologia 2006; 49: 41-48.
179. Wannamethee G, Shaper G, 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: 2644-2650.
180. Eberly LE, Prineas RP, Cohen JD, Vázquez G, Zhi X, Neaton JD, Kuller LH. Metabolic syndrome. Risk factor distribution and 18-

year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 2006; 29: 123-130.
181. Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, Guertin MC, Tardif JC. The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease. Am Heart J 2006; 151: 514-521.
182. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetologia 2006; 49: 49-55.
183. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of the metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 1060-1064.
184. Najarian RM, Sullivan LM, Kaunnel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. Arch Intern Med 2006; 166: 106-111.
185. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. BMJ 2006; 332: 878-882.
186. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, Satterfield S, Newman AB, Goodpaster B, Bauer DC, Holvoet P, Harris TB, de Rekeneire N, Rubin S, Ding J, Kritchevsky SB. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1595-1602.
187. Wang J, Li H, Kinnunen L, Hu G, Järvinen TM, Miettinen ME, Yuan S, Tuomilehto J. How well does the metabolic syndrome defined by five definitions predict incident diabetes and incident coronary heart disease in a Chinese population? Atherosclerosis 2007; 192: 161-168.
188. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all cause mortality in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 350-353.

189. 0Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome. Role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. Diabetes Care 2006; 29: 1363-1369.
190. Aguilar D, Fisher MR. O'Connor CM, Dunne MW, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, Benner RJ, Cook TD, Edwards D, Pfeffer MA. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and prognosis in patients with established coronary artery disease. Am Heart J 2006; 152: 298-304.
191. Cabrera MAS, Gebara OCE, Diament J, Nussbacher A, Rosano G, Wajngarten M. Metabolic síndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. Int J Cardiol 2006; 114: 224-229.
192. The DECODE Study Group, Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia 2006; 49: 2837-2846.
193. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119: 812-819.
194. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, Hoefle G, Drexel H. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. Diabetes Care 2006; 29: 901-907.
195. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Diabetes Care 2006; 29: 145-147.
196. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 404-409.
197. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2005; 28: 1769-1778.

198. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne B, Lind L, Ingelsson E. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. Diabetes Care 2006; 29: 1673-1674.
199. 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: 1070-1077.
200. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3153-3159.
201. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004; 27: 2676-2681.
202. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 2005; 112: 3713-3721.
203. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis. Curr Opin Endocrinol Metab 2006; 13: 119-126.
204. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1578-1582.
205. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 2005; 28: 1222-1224.
206. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor

alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48: 206-211.
207. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774-800.
208. Barber M, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf)2006; 65: 137-145.
209. Apridonidze T, Essah P, Iourno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1929-1935.
210. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004; 4: 579-591.
211. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. Nutr Cancer 2002; 44: 127-138.
212. Richardson LC, Pollack A. Influence of type II diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2: 48-53.
213. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 279-292.
214. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. Am J Epidemiol 1979; 110: 281-290.
215. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
216. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
217. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Matucci Cerinic M, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112: 3337-3347.
218. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J. Impact of viral and bacterial

infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104: 25-31.
219. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1535-1542.
220. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. Stroke 2001; 32: 133-138.
221. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. Am J Cardiol 1999; 84: 459-461.
222. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 839-846.
223. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.
224. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.
225. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. BMJ 2000; 321: 199-204.
226. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the

Centres for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
227. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality. An individual participant meta-analysis. JAMA 2005; 294: 1799-1809.
228. Acevedo M, Pearce GL, Kotte-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. Arteriocler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1042-1045.
229. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 972-978.
230. Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, Hofman A, Witteman JCM. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1986-1991.
231. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. Diabetes Care 1998; 21: 649-654.
232. Raynaud E, Pérez-Martín A, Brun JF, Aïsa-Benhaddad A, Fédou C, Mercier J. Relationships between fibrinogen and insulin resistance. Atherosclerosis 2000; 150: 365-370.
233. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrières J. Prevalence of insulin resistance syndrome in Southwestern France an its relationship with inflammatory and hemostatic markers. Diabetes Care 2002; 25: 1371-1377.
234. Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, He J. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults. Diabetes Care 2004; 27: 2960-2968.
235. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. Int J Cardiol 2004; 97: 101-106.

236. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. Atherosclerosis 2005; 181: 101-108.
237. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Myyänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. Circulation 2000; 102: 42-47.
238. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino R, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. Circulation 2003; 108: 1822-1830.
239. Frölich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. Diabetes Care 2000; 23: 1835-1839.
240. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 2003; 168: 351-358.
241. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadona RC, Muggeo M. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 1283-1289.
242. Muntner P, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Ann Epidemiol 2004; 14: 686-695.
243. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Arteriosclerosis Study. Diabetes 2002; 51: 1131-1137.
244. Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to

the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 2002; 25: 2016-2021.

245. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, Koenig W.. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1988. Arch Intern Med 2003; 163: 93-99.
246. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. Diabetes Care 2003; 26: 1745-1751.
247. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286: 327-334.
248. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, O'Reilly DStJ, Packard CJ, Sattar N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2002; 51: 1596-1600.
249. Brazilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Diabetes 2001; 50: 2384-2389.
250. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetologia 2004; 47: 1403-1410.
251. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tatarani PA. High white cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes 2002: 51: 455-461.
252. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G, for the ARIC investigators. Markers of inflammation and prediction of diabetes

mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. Lancet 1999; 353: 1649-1652.
253. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52: 1799-1805.
254. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. Circulation 2003; 107: 391-397.
255. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109: 2818-2825.
256. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 1792-1801.
257. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endotelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 168-175.
258. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes (Lond) 2004; 28: 1357-1364.
259. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meiders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. Metabolism 1993; 42: 945-949.
260. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lindahl B, Lundblad D. Hyperinsulinemia predicts low tissue plasminogen activator activity in a healthy population. Metabolism 1994; 12: 1579-1586.
261. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheeny PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PWF. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. JAMA 2000; 283: 221-228.
262. Pannacciulli N, De Mitrio V, Marino R, Giorgino R, De Pergola G. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects. Obes Res 2002; 10: 717-725.

263. Festa A, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different status of glucose tolerance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 562-568.
264. Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Stevenson JC. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 190-197.
265. Romano M, Guagnano MT, Pacini G, Vigneri S, Falco A, Marinopiccoli M, Manigrasso MR, Basili S, Davì G. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5321-5326.
266. Agewall S. Insulin sensitivity and haemostatic factors in men at high and low cardiovascular risk. J Intern Med 1999; 246: 489-495.
267. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. Am J Epidemiol 2000; 152: 897-907.
268. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. Circulation 2003; 108: 420-425.
269. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsumoto R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2211-2216.
270. Mertens I, Verrijken A, Miciels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 1308-1314.
271. Eliasson MCE, Jansson JH, Lindahl B, Stegmayr B. High levels of tissue plasminogen activator (tPA) antigen precede the development

of type 2 diabetes in a longitudinal population study. The Northern Sweden MONICA Study. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 19-25.
272. Kanaya AM, Fyr CW, Vittinghoff E, Harris TB, Park SW, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults. Arch Intern Med 2006; 166: 350-356.
273. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55: 530-537.
274. Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 1131-1137.
275. Festa A, Williams K, Tracy RP, Wagenknecht LE, Haffner SM. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. Circulation 2006; 113: 1753-1759.
276. Chong AY, Blann AD, Lip GYH. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. Q J Med 2003; 96: 253-267.
277. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Millller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
278. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med. 1995; 332: 635-641.
279. Morange PE, Simon C, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Ducimetiere P, Juhan-Vague I. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. Circulation 2004; 109: 1343-1348.

280. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. Circulation 1999; 100: 736-742.
281. Pager A, van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. The Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 3071-3078.
282. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P, Rumley A, Lowe GDO. Von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. Eur Heart J 2002; 23: 1728-1730.
283. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. N Engl J Med 325: 997-1001, 1991.
284. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 170: 191-203.
285. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Circulation 2006; 113: 1888-1904.
286. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97: 2601-2610.
287. Lteif AA, Han K, Mather LJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Determinants of endothelial dysfunction in white and blacks. Circulation 2005; 112: 32-38.
288. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. Atherosclerosis 2002; 161: 232-242.
289. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor, and features of insulin

resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. Circulation 1996; 94: 2171-2176.
290. Conlan MG, Folson AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Thromb Hemost 1993; 70: 380-385.
291. Lim HS, Lip GYH, Blann AD. Plasma von Willebrand factor and the development of the metabolic syndrome in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5377-5381.
292. Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults. Diabetes Care 1999; 22: 767-772.
293. Miller GJ, Bauer KA, Barzegar S, Cooper JA, Rosenberg RD. Increased activation of the haemostatic system in men at high risk of fatal coronary heart disease. Thromb Haemost 1996; 75: 767-771.
294. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 1997; 96: 1102-1108.
295. Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, Morrissey JH, Meade TW, Howarth DJ, Barzegar S, Mitchell JP, Rosenberg RD. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. Circulation 2000; 102: 2816-2822.
296. Lowe GDO, Rumley A, McMahon AD, Ford I, O'Reilly DStJ, Packard CJ. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1529-1534.
297. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. Circulation 2005; 112: 3080-3087.
298. Llevadot J, Blanco Vaca F, González Sastre F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. Med Clin (Barc) 2005; 124: 544-553.

299. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygård O, Vollset SE. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. J Nutr 2006; 136 (Suppl 6): 1731S-1740S.
300. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic Herat disease and stroke: a meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2015-2022.
301. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on casualty from meta-analysis. Br Med J 2002; 325: 1202.
302. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmölzer I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A, Malinow MR, Wascher TC, Pachinger O, Cooke JP. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia. The role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003; 108: 933-938
303. Loscalzo J. Homocysteine trials. Clear outcomes for complex reasons. N Engl J Med 2006; 354: 1629-1632.
304. Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, Fink LM, Kern PA, Henry RR. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not in type 2 diabetic subjects. Metabolism 1998; 47: 686-689.
305. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehower CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. Atherosclerosis 1998; 139: 197-198.
306. Abbassi f, Facchini F, Humphreys MH, Reaven GM. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. Atherosclerosis 1999; 146: 175-178.
307. Rosolová H, ?imon J, Mayer Jr O, Racek J, Dieres T, Jacobsen DW. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocysteine in healthy subjects. Physiol Res 2002; 51: 93-98.

308. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 719-723.
309. Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. Atherosclerosis 2003; 167: 105-119.
310. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino R, Wilson PWF. Fasting plasma homocystein levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2001; 24: 1403-1410.
311. Sánchez Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascón F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. J Nutr Biochem 2002; 13: 75-79.
312. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilán MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. Metabolism 2006; 55: 72-77.
313. Gillum R. Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr J 2003; 2: 6.
314. Bar-On H, Kidron M, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Rosenberg H, Friedman G. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. J Intern Med 2000; 247: 287-294.
315. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31 (Suppl): S3-13.
316. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
317. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1965-1973.

318. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
319. The DECODE Study Group and on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia 2004; 47: 2118-2128.
320. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 21: 413-420.
321. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 2005; 165: 1910-1916.
322. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Is glycosylated hemoglobin A1c a surrogate for metabolic syndrome in nondiabetic, first-degree relatives of African-American patients with type 2 diabetes? J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4596-4601.
323. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. Diabet Med 2006; 23: 148-155.
324. Instituto Nacional de Estadística. Revisión del Padrón municipal 1998. Datos por municipios. [Consultado 07-05-07]. Disponible en: http://www.ine.es/inebase/cgi/um?L=0&N=&O=pcaxis&M=%2Ft20%2Fe245%2Fp05%2Fa1998.
325. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1381-1395.
326. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, Kriska A, Leon AS,

Marcus BH, Morris J, Paffenbarger RS Jr, Patrick K, Pollock ML, Rippe JM, Sallis J, Wilmore J. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-407.

327. de Vegt F, Dekker JM, Groeneveld W-JA, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study. Diabetes Res Clin Pract 2002; 57: 53-60.
328. WHO MONICA project. WHO MONICA project: risk factors. Int J Epidemiol 1989; 18 (Supl 1): 46-55.
329. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-3167.
330. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
331. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical report series 916. WHO: Geneva; 2003.
332. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
333. Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-174.
334. Meigs JB. Definitions and mechanisms of the metabolic syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2006; 13: 103-110.
335. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 Diabetes as a "Coronary Heart Disease Equivalent". An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care 2005; 28: 2901-2907.
336. Lormeau B, Aurousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR. Hyperinsulinemia and hypofibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic

control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. Metabolism 1997; 46: 1074-1079.
337. Lim HS, Chong AY, Freestone B, Blann AD, Lip GYH. The effect of multi-factorial intervention on plasma von Willebrand factor, soluble E-selectin and tissue factor in diabetes mellitus: implications for atherosclerotic vascular disease. Diabet Med 2005; 22: 249-255.
338. Tan KCB, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge J. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 223-228.
339. Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y. Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria. Horm Metab Res 2004; 36: 116-118.
340. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. The clot thickens. Circulation. 2001; 103: 1718-1720.
341. Yu Y, Suo L, Yu H, Wang C, Tang H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria. Diabetes Res Clin Pract 2004; 65: 95-104.
342. González-Clemente M, Mauricio D, Richart C, Broch M, Caixàs A, Megia A, Giménez-Palop M, Simón I, Martínez-Riquelme A, Giménez-Pérez G, Vendrell J. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63: 525-529.
343. Dominguez L, Sowers JR. Metabolic syndrome therapy: prevention of vascular injury by antidiabetic agents. Curr Hypertens Rep 2005; 7: 110-116.
344. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Glynn RJ. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. Hypertension 2000; 36: 801-807.
345. Hu L, Bentler P. Evaluating model fit. En: Hoyle R. Structural equation modelling: concepts, issues and applications. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 1995; p. 76-99.

346. Kao WHL, Hsueh WC, Rainwater DL, O'Leary DH, Imumorin IG, Stern MP, Mitchell BD. Family history of type 2 diabetes is associated with increased carotid artery intimal-medial thickness in Mexican Americans. Diabetes Care 2005; 28: 1882-1889.
347. Goday A, Delgado E, Díaz Cadórniga F, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. Endocrinol Nutr 2002; 49: 113-126.
348. de Ferranti SD, 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.
349. Serra Majem L, Navarro Rodríguez MC, Lainez Sevillano P, Ribas Barba L, en nombre del equipo investigador ENCA (1997-1998). Encuesta Nutricional de Canarias. Vol 2. Factores de riesgo cardiovascular. Santa Cruz de Tenerife, Servicio Canario de Salud, 1999; pp 1-95. [Consultado 07-05-07]. Disponible en: www.gobcan.es/sanidad/scs/1/plansalud/enca/ppal_enca.htm.
350. Eaker S, Bergström R, Bergström A. Response rate to mailed epidemiologic questionnaires: a population-based randomized trial of variations in design and mailing routines. Am J Epidemiol 1998; 147: 74-82.
351. Stang A , Moebus S, Dragano N, Beck EM, Möhlenkamp S, Schmermund A, Siegrist J, Erbel R, Jöckel KH. Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf recall study: Identifiability of phone numbers as the major determinant of response. Eur J Epidemiol 2005; 20: 489-496.
352. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, Papathanasiou A, Kakafika AI, Mikhailidis DP, Elisaf M. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentric Greek study. Hell J Cardiol 2005; 46: 380-386.
353. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Holle R, Koenig W, Löwel H, Meisinger C. Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO, NCEP definitions and

associations with C-reactive protein. The Kora Survey 2000. Diabetes Care 2006; 29: 461.

354. Császár A, Kékes E, Abel T, Papp R, Kiss I, Balog S. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. Blood Pressure 2006; 15: 101-106.
355. Gustiene O, Slapikas R, Klumbiene J, Sakalauskiene G, Kubilius R, Bagdzeviciute S, Zaliunas R. The prevalence of metabolic syndrome in middle-aged in Kaunas population. Medicina (Kaunas) 2005; 41: 867-876.
356. Hirsso PK, Timonen MJ, Jokelainen JJ, Hiltunen LA, Laakso MA, Hedberg PSM, Ruokonen AO, Koskela P, Härkönen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Rajala UM. Association between high-sensitive measurement of C-reactive protein and metabolic syndrome as defined by International Diabetes Federation, National Cholesterol Education Program, and World Health Organization criteria in a population-based cohort of 55-year-old Finnish individuals. Diabetes Care 2006; 29: 2177-2178.
357. Mikkola I, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Meyer-Rochow VB, Juuti AK, Peitso A, Timonen M. Metabolic syndrome in connection with BMI in young Finnish adults. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 404-409.
358. Yoon YS, Lee ES, Park C, Oh SW. The new definition of the metabolic syndrome by International Diabetes Federation is less likely to identify metabolically abnormal but non-obese individuals than the definition by the revised national Cholesterol Education Program: the Korea NHANES Study. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 528-534.
359. He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, Li X, Hu FB. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1588-1594.
360. Ko GTC, Cockram CS, Chow CC, Yeung VTF, Chan WB, So WY, Chan NN, Chan JCN. Metabolic syndrome by the International Diabetes Federation in Hong Kong Chinese. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73: 58-64.

361. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. J Formos Med Assoc 2006; 105: 626-635.
362. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 127-134.
363. DECODA Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in populations of Asian origin. Comparison of the IDF definition with the NCEP definition. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 57-67.
364. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, Zhang WS, Yin P, Adab P, Lam TH, Cheng KK. Association of the metabolic syndrome with vascular disease in an older Chinese population: Guangzhou Biobank Cohort Study. J Endocrinol Invest 2006; 29: 989-996.
365. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745-2749.
366. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, Seclén S, Villena A, González-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. Diabetes Care 2006; 29; 685-691.
367. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation Definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. Diabetes Care 2005; 28: 2588-2589.
368. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, Gill T, Ruffin R. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome. Implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. Diabetes Care 2005; 28: 2777-2779.
369. Harzallah F, Alberti H, Ben Khalifa F. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria. Diabet Med 2006; 23: 441-444.

370. Delgado Álvarez E, Valdés Hernández S, Botas Cervero P, Díaz Cadórniga FJ, Álvarez Menéndez F. Prevalencia de síndrome metabólico en Asturias. Endocrinol Nutr 2006; 53 (Espec Congr): 86.
371. Catalá-Pascual MJ, Girbés J, Catalá M, Lluch-Verdú I, Sanz J, Bataller A, Sáez S. Prevalencia del síndrome metabólico en la Comunidad Valenciana. Relación con la edad. Endrocrinol Nutr 2006; 53 (Espec Congr): 86-87.
372. Alvarez León EE. Síndrome metabólico y hábitos alimentarios en Canarias: un estudio transversal. Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas, Enero 2006.
373. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, González-Villalpando C, Stern MP, Hazuda HP, Haffner SM. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations? Diabetes Care 2001; 24: 2059-2064.
374. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, Díaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Díaz Cadórniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. Rev Clin Esp 2002; 202: 421-429.
375. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Consultado 07-05-07]. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf.
376. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, 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: 433-438.
377. DECODA Study Group; International Diabetes Epidemiology Group. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals – an evaluation of the World Health Organization two-step strategy: the DECODA Study (Diabetes Epidemiology:

Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia). Diabet Med 2002; 19: 549-557.

378. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadórniga F J. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). Diabet Med 2003; 20: 904-908.
379. Sargeant LA, Boyne MS, Bennett FI, Forrester TE, Cooper RS, Wilks RJ. Impaired glucose regulation in adults in Jamaica: who should have the oral glucose tolerance test? Rev Panam Salud Publica 2004; 16: 35-42.
380. Meigs JB, Williams K, Sullivan LM, Hunt KJ, Haffner SM, Stern MP, González Villalpando C, Perhanidis JS, Nathan DM, D'Agostino RB Jr, D'Agostino RB Sr, Wilson PWF. Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2004; 27: 1417-1426.
381. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52: 1210-1214.
382. Hanley AJG, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Zinman B, Haffner SM. Identification of subjects with insulin resistance and ?-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. Diabetes 2003; 52: 2740-2747.
383. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Sundvall J, Valle T, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevalence of the metabolic syndrome and its components. Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. Diabetes Care 2004; 27: 2135-2140.
384. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, Ermini G, Savorani G, Zocchi D, Melchionda N. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 2004; 21: 383-387.

385. Nóvoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Díaz-Cremades J, Varillas F, LaRoche F, Alberiche MP, Carrillo A. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose torerance and impaired glucose regulation. Diabetes Care 2005; 28: 2388-2393.
386. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 164: 1066-1076.
387. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabet Med 2002; 28: 364-376.
388. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 351-375.
389. Maumus S, Marie B, Siest G, Visvikis-Siest S. A prospective study on the prevalence of metabolic syndrome among healthy French families. Diabetes Care 2005; 28: 675-682.
390. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti M, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15: 250-254.
391. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4004-4010.
392. Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. Rev Port Cardiol 2004; 23: 45-52.
393. Alvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. Med Clin (Barc) 2003; 120: 172-174.

394. Rodríguez Alvarez C, Cabrera de León A, Hernández Díaz FJ. Prevalencia y características del síndrome metabólico en las Islas Canarias. Nutr Hosp 2005; 20 (Supl 1): 98.
395. de Pablos Velasco P, Macías Batista A, Rodríguez Rosas H, Peiro Martínez I, Soriano Perera P, Martínez Martín FJ, Martínez Murado MP, Sánchez Moro V, Santana Acosta C, García Puente I. Prevalencia del síndrome metabólico en una comunidad canaria (Sta. María de Guía) según las definiciones de la OMS (1998) y del ATP-III (2001). Endocrinol Nutr 2005; 52 (Espec Congr): 84-85.
396. García-Lorda P, Bulló M, Balanza R, Salas-Salvadó J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 468-474.
397. Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masiá R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5422-5426.
398. Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León, p: 101-103. [Consultado 07-05-07]. Disponible en: www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales.
399. Alvarez Cosmea A, López Fernández V, Suárez García S, Arias García T, Prieto Díaz MA, Díaz González L. Diferencias en la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones del ATP-III y la OMS. Med Clin (Barc) 2005; 124: 368-370.
400. Tormo Díaz MJ, Rodríguez Barranco M, Ortolá Devesa J, Navarro Sánchez C, Cerezo Valverde J. Prevalencia del síndrome metabólico en la Región de Murcia: resultados de un estudio poblacional en adultos. Comunicación presentada en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Murcia, 2004.
401. Martínez Candela JM, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, Páez Pérez M. Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta de Yecla (Murcia). Grado de acuerdo entre tres definiciones. Aten Primaria 2006; 38: 72-81.
402. Goday Amo A, Carrera Santiliestra MJ, Puig de Dou J, Flores le Roux J, Chillaron JJ, Cano Pérez JF. Magnitud del problema: epide-

miología del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2 en España. Av Diabetol 2005; 21: 63-70.
403. Ascaso Gimilio JF, Gabriel Sánchez R, Franch Nadal J, Goday Amo A, Fernández de Bobadilla Osorio J, Ortega Basagoiti R, Palomo Jiménez PI, Del-Ré Saavedra R. Grado de concordancia de los distintos criterios que definen el síndrome metabólico en el Estudio Desire. Av Diabetol 2004; 20 (Supl 1): 23.
404. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. Diabetes Care 2005; 28: 1786-1788.
405. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. Diabetologia 2004; 47: 1396-1402.
406. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care 2004; 27: 2444-2449.
407. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, Serrano-Ríos M. 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: 481-486.
408. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care 2003; 26: 575-581.
409. Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cut-off point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. Diabetes Care 2006; 29: 1123-1124.
410. Oda E. Cut points of waist circumference for Japanese people. Diabet Med 2006; 23: 1385-1385.
411. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-359.
412. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB Sr., Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic

syndrome in th San Antonio Heart and Framingham Offspring studies. Diabetes 2003; 52: 2160-2167.,

413. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
414. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363-2369.
415. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37: 1199-1208.
416. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Diabetes Care 2006; 29: 1263-1268.
417. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002; 19: 708-723.
418. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 2701-2707.
419. de la Sierra A, Romero R, Bonet J, Pérez M, López JS, Ravella R, Aguilera MT. Prevalencia y características del síndrome metabólico en la población hipertensa española. Med Clin (Barc) 2006; 126: 406-409.
420. Hu R, Ma CS, Nie SP, Lü Q, Kang JP, Du X, Zhang Y, Gao YC, He LQ, Jia CQ, Liu XM, Dong JZ, Liu XH, Chen F, Zhou YJ, Lü SZ, Wu XS. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. Chin Med J 2006; 119: 1871-1876.

421. Ferre Larrosa F, Gutiérrez Gabriel S, Fernández Herráez E. Síndrome metabólico en un centro de atención primaria urbano. Análisis comparativo con los criterios del ATP-III y la IDF. Aten Primaria 2006; 38: 364-365.
422. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation 2006; 113: 20-29.
423. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentrations and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic síndrome defined according to the Nacional Colesterol Education Program criteria. Metabolism 2006; 55: 885-891.
424. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Crysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among greek adults from the ATTICA study. Am Heart J 2004; 147: 106-112.
425. Giardina EG, Chen HJ, Sciacca RR, Rabbani LE. Dynamic variability of hemostatic and fibrinolytic factors in young women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 6179-6184.
426. Boncoraglio GB, Bodini A, Brambilla C, Carriero MR, Ciusani E, Parati EA. An effect of the PAI-1 4G/5G polymorphism on cholesterol levels may explain conflicting associations with myocardial infarction and stroke. Cerebrovasc Dis 2006; 22: 191-195.
427. Doria A. Genetics of type 2 diabetes 2. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ editores. Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005; p. 371-397.
428. Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. Diabetologia 2000; 43: 285-293.
429. Carey DPG, Nguyen TV, Campbell LV, Chisholm DJ, Kelly P. Genetic influences on central abdominal fat: a twin study. Int J Obes Relat Dis 1999; 20: 722-726.

430. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC Study. Diabetologia 1997; 40: 963-970.
431. Mitchell BD, Almasy LA, Rainwater DL, Schneider JL, Blangero J, Stern MP, MacCluer JW. Diabetes and hypertension in Mexican American families: relation to cardiovascular risk. Am J Epidemiol 1999; 149: 1047-1056.
432. Paek KW, Chun KH, Lee KW. Relationship between metabolic syndrome and familial history of hypertension/stroke, diabetes, and cardiovascular disease.J Korean Med Sci 2006; 21: 701-708.
433. 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: 668-672.
434. Cheal KL, 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: 1195-1200.
435. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucosa metabolism. Diabetes Care 2003; 26: 3320-3325.
436. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. Circulation 2004; 110: 803-809.
437. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazici M, Sari I, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. Metabolism 2006; 55: 445-452.
438. Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. J Atheroscler Thromb 2005; 12: 284-288.

439. Park SH, Lee WY, Rhee EJ, Jeon WK, Kim BI, Ryu SH, Kim SW. Relative risks of the metabolic syndrome according to the degree of insulin resistance in apparently healthy Korean adults. Clin Sci 2005; 108: 553-559.
440. Lin WY, Yang WS, Lee LT, Chen CY, Liu CS, Lin CC, Huang KC. Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among non-diabetic pre- and post-menopausal women in North Taiwan. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 912-917.
441. Meriño Ibarra E, Cenarro A, Martín P, García Otín AL, Goicoechea J, Guallar A, Calvo L, Civeira F. Sensibilidad y especificidad de los criterios del síndrome metabólico para el diagnóstico de insulinorresistencia en la población española. Med Clin (Barc) 2007; 128: 168-171.
442. Tull ES, Thurland A, LaPorte RE. Metabolic syndrome among Caribbean-born persons living in the U.S. Virgin Islands. Rev Panam Salud Publica 2005; 18: 418-426.
443. Rosenbaum P, Gimeno SGA, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SRG, for the Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 352-359.
444. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LMB, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes 2001; 50: 2842-2849.
445. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherotrombosis. Diabetologia 1991; 34: 457-462.
446. Gürlek A, Bayraktar M, Kirazli S. Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients. Lack of association with plasma insulin levels. Diabetes Care 2000; 23: 88-92.
447. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, Hao CM, Tang YW, Declerck PJ, Hasty AH, Wasserman DH, Fogo AB, Ma LJ. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: E103-E113.

448. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, DeSalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between $HbA_{1c}$ level and peripheral arterial disease. Diabetes Care 2005; 28: 1981-1987.
449. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005; 28: 1965-1973.
450. Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and *N*?-(carboxymethyl)lysine ELISA. Diabetes Care 2003; 26: 2609-2615.
451. Cooper ME. Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease. Am J Hypertens 2004; 17: 31S-38S.
452. Sullivan CM, Futers TS, Barrett JH, Hudson BI, Freeman MS, Grant PJ. RAGE polymorphisms and the heritability of insulin resistance: the Leeds family study. Diab Vasc Dis Res 2005; 2: 42-44.
453. Jang Y, Kim J, Kang S, Kim J, Chae J, Kim O, Koh S, Lee H, Ahn C, Song Y. Association of the Gly82Ser polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating levels of soluble RAGE and inflammatory markers in nondiabetic and nonobese Koreans. Metabolism 2007; 56: 199-205.
454. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Emoto M, Shoji T, Tamei H, Matsuki H, Sakurai S, Yamamoto Y, Yonekura H, Watanabe T, Yamamoto H, Nishizawa Y. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2587-2593.
455. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006; 97 [suppl]: 3A-11A.

456. De BK, Smith LG, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay on the Dimension RXL analyzer. Clin Chim Acta 2002; 323: 151-155.
457. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Després JP. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. Arterioscler Throm Vasc Biol 2001; 21: 961-967.
458. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: the ATTICA study. Atherosclerosis 2005; 183: 308-315.
459. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. Int J Obes Relat Dis 2001; 25: 1327-1331.
460. Santos AC, Lopes C, Guimaraes JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic síndrome. Int J Obes (Lond) 2005; 29: 1452-1456.
461. Choi EY, Park EH, Cheong YS, Rheem I, Park SG, Yoo S. Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans. Metabolism 2006; 55: 415-421.
462. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Lachin JM, Viberti GC, and the ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55: 2357-2364.
463. Evans DJ, Murray R, Kissebah AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography. J Clin Invest 1984; 74: 1515-1525.
464. Aillaud MF, Pignol F, Alessi MC, Harle JR, Escande M, Mongin M, Juhan-Vague I. Increase in plasma concentration of plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII:C

and in erythrocyte sedimentation rate with age. Thromb Haemost 1986; 55: 330-332.
465. Bauduceau B, Baigts F, Bordier L, Burnat P, Ceppa F, Dumenil V, Dupuy O, Le Berre JP, Mayaudon H, Paillasson S, for the Epimil group. Epidemiology of the metabolic syndrome in 2045 French military personnel (EPIMIL study). Diabetes Metab 2005; 31: 353-359.
466. Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV. Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1940-1945.
467. Meigs JB. Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 2000; 152: 908-911.
468. Pladevall M, Williams K, Guyer H, Sadurní J, Falces C, Ribes A, Paré C, Brotons C, Gabriel R, Serrano-Ríos M, Haffner S. The association between leptin and left ventricular hypertrophy;: a population-based cross-sectional study. J Hypertens 2003; 21: 1467-1473.
469. Hillier TA, Rousseau A, Lange C, Lépinay P, Cailleau M, Novak M, Calliez E, Ducimetière P, Balkau B. Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal component analysis. The D.E.S.I.R. Cohort. Diabetologia 2006; 49: 1528-1535.
470. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, Vanninen E, Laakso M. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation 2004; 110: 3842-3848.
471. Shen JJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro III A, Ward KD. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. Am J Epidemiol 2003; 157: 701-711.
472. Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, Saad MF, Haffner SM. Metabolic and inflammation variable

clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. Diabetes 2004; 53: 1773-1781.

473. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humpries SE, di Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A, on behalf of the HIFMECH Study Group. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH Study. Metabolism 2004; 53: 852-857.

474. Tang W, Miller MB, Rich SS, North KE, Pankow JS, Borecki IB, Myers RH, Hopkins PN, Leppert M, Arnett DK. Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Diabetes 2003; 52: 2840-2847.