



Síndrome Metabólico

Definición. Epidemiología

Dr. Alfredo O. Wassermann

Médico Nefrólogo Universitario

Diplomado en Gestión de Calidad

Sección Nefrología y Comité de Hipertensión, Ex Jefe de Clínica Médica, Hospital Municipal de Vicente López “Prof. Dr. Bernardo A. Houssay”

Co-Director médico-científico de FEPREVA, Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascul Aterosclerótica.

Docente autorizado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Ex Coordinador del Grupo de Trabajo “Hipertensión Arterial” de la Sociedad Argentina de Nefrología.

Dra. Cristina P. Grosso

Servicio de Endocrinología y Nutrición y Comité de Hipertensión del Hospital “Prof. Dr. Bernardo A. Houssay”

Co-Directora médico-científico de FEPREVA, Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascul Aterosclerótica.

Objetivos

- Comprender el concepto de síndrome metabólico, analizando la diversidad de las definiciones.
- Integrar los conceptos que permiten decidir en situaciones asistenciales.
- Identificar las variables epidemiológicas de los componentes del síndrome metabólico.

Contenidos

Definición del síndrome metabólico	2
Introducción	2
Definición del síndrome metabólico	3
1. Organización Mundial de la Salud - OMS (WHO)	3
2. Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATP III) modificado..	4
3. Federación Internacional de Diabetes (IDF)	5
4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)	5
Conclusiones acerca de la definición de síndrome metabólico	7
Utilidad de considerar al síndrome metabólico como una entidad individualmente definida ..	8
Epidemiología del síndrome metabólico	11
Introducción	11
Factores que influyen en la prevalencia del síndrome metabólico.....	12
1. Edad.....	12
2. Género.....	13
3. Etnia	14
4. Obesidad y distribución del tejido adiposo	15
5. Dieta	15
6. Peso al nacer	15
7. Factores genéticos	15
8. Factores endócrinos	15
9. Inflamación	16
10. Comorbilidades	16
Bibliografía	20

Definición del síndrome metabólico

Introducción

En 1923 el Dr. Eskil Kylin, de Goteburgo, Suecia, publicó un trabajo cuyo título fue muy parecido a la descripción actual del síndrome metabólico: Síndrome de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia. Concentraba la atención en un grupo de enfermos que, además de tener la presión arterial elevada, también presentaban intolerancia a la glucosa o diabetes del adulto y otras alteraciones metabólicas. El autor sugería un posible origen común en el desarrollo de estas condiciones fisiopatológicas. De esta manera, Kylin y posteriormente Marañón, quién denomina a este conjunto como prediabetes, avanzaban una hipótesis básica sobre la patogenia del síndrome metabólico. Kylin reconoció también que la coronariopatía isquémica y la diabetes ocurrían más frecuentemente en personas con sobrepeso.

Casi 70 años más tarde se incorpora el concepto que la hiperinsulinemia, relacionada con una resistencia a la respuesta fisiológica a la insulina, se encuentra estrechamente vinculada a la hipertensión arterial, aún cuando la fisiopatología de esta relación permanece algo enigmática. En 1988 Gerald Reaven presenta en el Congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) el Síndrome de Insulinorresistencia, estableciendo vínculos entre la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, la glucemia, la dislipemia y la hipertensión arterial. Si bien Reaven no vinculó este síndrome al sobrepeso, despertando un prolongado debate, el consenso fue llevando progresivamente a la obesidad abdominal como eje central del fenotipo metabólico actualmente conocido como síndrome metabólico.

Años más tarde, Kaplan lo denominó “El Cuarteto Mortal”, destacando los componentes de este síndrome:

- Obesidad troncal
- Intolerancia a la glucosa
- Hipertrigliceridemia
- Hipertensión

DeFronzo hizo referencia a una posibilidad etiopatogénica al hablar de Síndrome de Resistencia Insulínica abarcando:

- Diabetes mellitus no insulino dependiente
- Obesidad
- Hipertensión
- Dislipidemia

y la consecuente enfermedad vascular aterosclerótica.

En los últimos 20 años, la prevalencia de este síndrome se ha incrementado en todo el mundo, asociada a la epidemia de obesidad y diabetes, comprobándose además que la prevalencia aumenta con la edad.

Debemos considerar que el síndrome metabólico puede estar presente en varias formas, acorde a los diferentes componentes, incluyendo cualquier tipo de intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, obesidad central, dislipemia aterogénica e hipertensión, todos ellos factores de riesgo vascular bien documentados.



La presencia de este síndrome triplica el riesgo de enfermedad vascular tanto coronaria como cerebral, incrementa el riesgo de deterioro de la función renal y quintuplica el riesgo de mortalidad cardiovascular.

Las anormalidades metabólicas y cardiovasculares asociadas con el síndrome metabólico contribuyen a enfermedad renal progresiva, siendo de particular importancia para esta complicación la hipertensión y el conjunto insulinorresistencia-hiperinsulinemia. La microalbuminuria, además de ser un marcador temprano de nefropatía, es un marcador establecido de aumento de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hiperinsulinemia e

hipertensión y es actualmente considerada como un marcador de daño endotelial. El síndrome metabólico se acompaña de incremento de las enzimas hepáticas, tanto en los niveles superiores del rango considerado normal como en valores que se aceptan como lesión crónica hepática en la esteatosis hepática no alcohólica.

Algunos individuos se encuentran predispuestos genéticamente a la insulinoresistencia; sin embargo, generalmente son los factores adquiridos, como el exceso de peso y el sedentarismo, los que permiten la manifestación clínica y bioquímica de la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.

Aún cuando la frecuencia del síndrome metabólico lo coloca entre las condiciones fisiopatológicas más prevalentes, persisten controversias acerca de:

1. La definición más apropiada para el síndrome metabólico
2. La utilidad de considerar al síndrome metabólico como una entidad individualmente definida

Definición del síndrome metabólico



Como producto de la controversia y la multiplicidad de entidades vinculadas al interés por esta condición, existen varias definiciones que actualmente se consideran simultáneamente. Esta coexistencia produce gran confusión en los médicos asistenciales, y genera dificultades al momento de intentar la formulación de guías de práctica clínica. Revisaremos las definiciones que alcanzaron mayor utilidad clínica.

Cada una de las definiciones considera:

1. Componentes para definir síndrome metabólico
2. Componentes imprescindibles y accesorios
3. Niveles de corte para cada uno de los componentes

Analizaremos las siguientes definiciones:

1. Organización Mundial de la Salud - OMS (WHO), 1999
2. Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATP III), 2001
3. Federación Internacional de Diabetes (IDF), 2005
4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), programa académico 2007-2010

En la Tabla 1 se puede apreciar una comparación de los componentes y puntos de corte para cada una de estas definiciones.

1. Organización Mundial de la Salud - OMS (WHO)

La definición de la OMS considera imprescindible:

- la presencia de intolerancia a la glucosa
- diabetes tipo 2
- insulinoresistencia definida por clamp euglicémico en el cuartil inferior para la población

y adicionalmente dos de los siguientes factores:

- Alteración antropométrica (uno de estos parámetros)
 - Relación cintura/cadera $\geq 0,90$ cm para el hombre o $\geq 0,85$ cm para la mujer
 - Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m²
- Alteración lipídica (uno o ambos de estos parámetros)
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
 - HDL < 35 mg/dl en el hombre o < 39 mg/dl en la mujer
- Presión arterial ≥ 140 mm Hg para la sistólica o ≥ 90 mm Hg para la diastólica
- Microalbuminuria > 20 μ g/min o relación albúmina/creatinina > 30 mg/g

Tabla 1
Diagnóstico de Síndrome Metabólico

Parámetro	1- OMS	2- ATP III modificado	3- IDF	4- ALAD
INSULINO RESISTENCIA	Requerido • Intolerancia a la glucosa • Diabetes tipo 2 • Captación de glucosa en cuartil inferior a la población (clamp euglicémico)} y 2 de lo siguientes	NO Requerido 3 de los siguientes 5	NO Requerido	NO Requerido
ANTROPOMETRÍA	Relación Cintura/Cadera Hombres $\geq 0,90$ Mujeres $\geq 0,85$ o IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$	Cintura > 102 cm > 88 cm	Requerido Cintura Aumentada según población y 2 de los siguientes	Requerido Cintura $\geq 94 \text{ cm}$ $\geq 88 \text{ cm}$ y 2 de los siguientes
LÍPIDOS				
Triglicéridos	$\geq 150 \text{ mg/dl}$	$\geq 150 \text{ mg/dl}$	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ o en tratamiento farmacológico	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ o en tratamiento farmacológico
HDL				
Hombres	$< 35 \text{ mg/dl}$	$< 40 \text{ mg/dl}$	$< 40 \text{ mg/dl}$	$< 40 \text{ mg/dl}$
Mujeres	$< 39 \text{ mg/dl}$	$< 50 \text{ mg/dl}$	$< 50 \text{ mg/dl}$ o en tratamiento farmacológico	$< 50 \text{ mg/dl}$ o en tratamiento farmacológico
PRESIÓN ARTERIAL	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o en tratamiento farmacológico	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o en tratamiento farmacológico
GLUCOSA	Intolerancia a la glucosa o DBT tipo 2	Glucemia en ayunas 100-125 mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq 100 \text{ mg/dl}$	Glucemia en ayunas $\geq 100 \text{ mg/dl}$, Intolerancia a la glucosa o DBT
OTROS	Microalbuminuria $> 20 \mu\text{g/min}$			



Destacamos que la definición de la OMS **requiere** la alteración en el metabolismo de la glucosa, más otros 2 componentes entre los que se incluye la **presencia de microalbuminuria**, siendo actualmente la única organización que incluye este último parámetro. Veremos en las unidades temáticas específicas que la microalbuminuria es considerada cada vez más un marcador mayor de riesgo para enfermedad vascular, cardíaca, renal e inclusive predictor de diabetes, por cuanto consideramos muy relevante la inclusión de este parámetro en los procesos diagnósticos y de evaluación terapéutica.



Aunque algunas publicaciones utilizan esta definición para evaluaciones epidemiológicas, la necesidad de determinar intolerancia a la glucosa o insulinoresistencia restringe esta definición a su uso en investigación y no se utiliza en la práctica clínica.

2. Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATP III) modificado

La definición del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATP III), modificado en 2005, en una declaración conjunta con la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre (NHLBI), no establece un parámetro requerido, sino la coexistencia de al menos tres de los siguientes:

- Circunferencia de Cintura $\geq 102 \text{ cm}$ en el hombre o $\geq 94 \text{ cm}$ en la mujer
- Triglicéridos $> 150 \text{ mg/dl}$, o en tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia

- Colesterol HDL < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer, o en tratamiento farmacológico para nivel de colesterol HDL bajo
- Presión arterial sistólica \geq 130 mm Hg o diastólica \geq 85 mm Hg, o en tratamiento farmacológico para hipertensión
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl, o en tratamiento para hiperglucemia



Podríamos considerar que el agregado “o en tratamiento para... (la condición referida)” es muy importante, ya que incluye a todos los pacientes en tratamiento para cada uno de los parámetros constitutivos de la definición. Pero es más importante aún el cambio en la definición del parámetro referido al metabolismo de la glucosa, ya que por un lado desciende el valor de corte, y por otro incluye todos los niveles superiores o en tratamiento abarcando a los pacientes con diabetes, que estaban excluidos en la versión inicial del ATP III. De esta manera, la población diagnosticable como portadora de síndrome metabólico aumentará significativamente al utilizar esta modificación.

La Sociedad Argentina de Diabetes no acuerda con el descenso de 110 a 100 mg/dl como valor de corte para definir glucemia elevada en ayunas, coincidiendo con el criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

3. Federación Internacional de Diabetes (IDF)

La definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) tiene un parámetro **requerido** que es:

- Obesidad central definida como la Circunferencia de la Cintura \geq a 94 cm en el hombre y \geq 80 cm en la mujer para los europeos, con ajustes para otras poblaciones étnicamente diferentes (ver tabla 2).

y adicionalmente dos de los siguientes factores:

- Triglicéridos > 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer o en tratamiento farmacológico para colesterol HDL bajo
- Presión arterial sistólica \geq 130 mm Hg o diastólica \geq 85 mm Hg, o en tratamiento farmacológico para hipertensión
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada

4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

Recientemente finalizó el estudio del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), grupo de trabajo de la ALAD, que determinó mediante curvas ROC la circunferencia de cintura que mejor discrimina el exceso de grasa visceral medida como área en un corte de tomografía computada abdominal, resultando 94 cm para hombres y 90 cm para mujeres, homologándose esta última en 88 cm para consensuar con el ATP III.

La ALAD tiene un parámetro requerido que es:

- Obesidad central definida como la Circunferencia de la Cintura \geq 94 cm en el hombre y \geq 88 cm en la mujer para los latinoamericanos.

y adicionalmente dos de los siguientes factores:

- Triglicéridos > 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer o en tratamiento farmacológico para colesterol HDL bajo
- Presión arterial sistólica \geq 130 mm Hg o diastólica \geq 85 mm Hg, o en tratamiento farmacológico para hipertensión
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada

Destacamos que el ATP III es la combinación de 3 parámetros cualesquiera de 5 aspectos medidos, en tanto IDF y ALAD **requieren alteración de la circunferencia de cintura**. La ALAD recomienda para la práctica clínica la definición de la IDF con los nuevos criterios latinoamericanos para establecer los puntos de corte de la circunferencia de cintura.



Actividades

1. ¿Cuáles de los siguientes parámetros tienen el mismo valor de corte en todas las definiciones de síndrome metabólico?

- a) Circunferencia de la cintura
- b) Triglicéridos
- c) HDL-colesterol
- d) Presión arterial
- e) Todos
- f) Ninguno

2. Existen varias definiciones para síndrome metabólico. Señale como Verdadero o Falso cuáles de los siguientes criterios forman parte al menos de una de las definiciones mencionadas en el texto

Criterio	Verdadero	Falso
Microalbuminuria		
Hiperuricemia		
Colesterol HDL bajo		
Hipertrigliceridemia		
Gota		
Aumento de la producción hepática de glucosa		
Obesidad central		
Hiperinsulinemia		
Insulinorresistencia		
Hiperglucemia		
Hipertensión arterial		

3. Actividad de campo: ¿Cuál es la definición de síndrome metabólico que más se utiliza en el medio en que desarrolla su actividad profesional?

- a) OMS
- b) ATP III
- c) IDF
- d) ALAD

Tabla 2: IDF: Circunferencia de la Cintura de acuerdo a consideraciones étnico-poblacionales

Grupos étnico o poblacionales		Circunferencia de Cintura (cm)
Europeos En EEUU los valores ATP III (≥ 102 cm; ≥ 88 cm) deben seguir usándose en la clínica	Hombres	≥ 94
	Mujeres	≥ 80
Sur-asiáticos Basado en poblaciones chinas, malayas e hindúes	Hombres	≥ 90
	Mujeres	≥ 80
Chinos	Hombres	≥ 90
	Mujeres	≥ 80
Japoneses	Hombres	≥ 85
	Mujeres	≥ 90
Etnias sur y centro americanas	Utilizar recomendación para sur-asiáticos hasta disponibilidad de datos más específicos	
Africanos sub-saharianos	Utilizar recomendación para europeos hasta disponibilidad de datos más específicos	
Mediterráneos orientales y mediorientales	Utilizar recomendación para europeos hasta disponibilidad de datos más específicos	

Conclusiones acerca de la definición de síndrome metabólico



La obtención de coincidencias es difícil cuando las entidades que deben guiar las conductas médicas no logran un acuerdo.

El corrimiento del nivel de corte de un factor de riesgo tiene grandes consecuencias en las políticas sanitarias y en las consideraciones de la práctica clínica cotidiana. Existen publicaciones que documentan el incremento del riesgo de la cifras de presión arterial por encima de 115 mm Hg de sistólica y 75 mm Hg de diastólica, cifras que deberían ser considerados los niveles sin riesgo y por consiguiente los niveles ideales, así como se ha determinado que los valores por encima de 90 mg/dl de glucemia en ayunas ya muestran mayor progresión a diabetes. La aceptación de los niveles propuestos por IDF para la circunferencia de la cintura en europeos parece demasiado estricta en la población Argentina. La fijación de estos niveles de corte implicaría que una enorme fracción de la población debería considerarse como “enfermos”, con las consecuentes implicancias para los sistemas de salud tanto públicos como privados que deberían prepararse para incrementar grandemente su capacidad de atención, acompañado de una tendencia a la medicalización de la sociedad y probablemente también a la sobremedicación, superando las indicaciones que derivan de la evidencia del tratamiento de estas condiciones.

Todas las definiciones poseen aspectos destacables. Probablemente una combinación de las definiciones permitiría obtener una referencia práctica adaptable a todas las poblaciones y características asistenciales.



Actividades

4. Considerando los siguientes valores de corte de trigliceridemia, ¿cuál de los grupos tendría mayor cantidad de individuos?

- a) 150 mg/dl
- b) 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico
- c) 178 mg/dl
- d) 178 mg/dl o en tratamiento farmacológico

5. ¿Cuáles serían los efectos más probables al descender arbitrariamente el valor de corte de un factor de riesgo?

- a) Incrementar la población considerada expuesta
- b) Aumentar los requerimientos terapéuticos en la población
- c) Indicar tratamientos farmacológicos a individuos sin evidencia de resultados favorables
- d) Todos los anteriores

Una larga lista de alteraciones metabólicas no constituyen actualmente criterios diagnósticos en ninguna de las definiciones de síndrome metabólico, aunque son hallazgos frecuentes en los pacientes afectados. Los estudios epidemiológicos podrán confirmar la conveniencia para considerar a estas alteraciones como constitutivos del síndrome metabólico en el futuro, muchas de estas condiciones son reconocidas como factores o marcadores de riesgo vascular en la actualidad.

- Hiperuricemia
- Hiperleptinemia
- Hipercoagulabilidad
- Hiperfibrinogenemia
- Aumento de PCR
- Aumento de PAI 1
- Aumento de Apolipoproteína B
- Aumento de VLDL
- Aumento de los ácidos grasos libres
- Aumento de LDL pequeñas y densas
- Alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- Aumento del tono simpático

Por otro lado, continuamente se describen alteraciones en órganos o sistemas que ocurren con mayor frecuencia en personas con síndrome metabólico:

- Esteatosis hepática no alcohólica
- Alteraciones tiroideas
- Alteraciones prostáticas
- Incremento de patología tumoral

Adicionalmente, debemos incluir en la integración del mapa conceptual de los factores de riesgo, aquellos que no causan alteraciones metabólicas pero son altamente predictivos de lesión vascular como el tabaquismo.

Utilidad de considerar al síndrome metabólico como una entidad individualmente definida

En septiembre de 2005 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) conjuntamente con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) publicaron una declaración titulada “El síndrome metabólico: tiempo para una apreciación crítica”.

En esta publicación el concepto “síndrome metabólico” se refiere al agrupamiento de factores de riesgo específicos para enfermedad cardiovascular, cuya fisiopatología subyacente se piensa que está relacionada a la resistencia insulínica.

Una revisión realizada por estas entidades obtuvo las siguientes conclusiones:

- Los factores de riesgo cardiovasculares tienen tendencia a agruparse
- El síndrome metabólico tiene definición imprecisa
- Los niveles de los factores de riesgo son definidos inadecuadamente
- El valor de incluir la diabetes en la definición es cuestionable
- No existe certeza acerca de su fisiopatología
- No hay evidencias claras para incluir o excluir otros factores de riesgo
- La magnitud del riesgo cardiovascular es variable y depende de los factores específicos que están presentes
- Existe considerable duda acerca de su valor como marcador de riesgo, significando que el conjunto sea superior como marcador a la sumatoria de los riesgos de cada uno de los elementos
- El tratamiento del síndrome es igual al tratamiento de cada uno de los componentes
- El valor médico de diagnosticar el síndrome no está claro

Esta declaración concluyó que mientras no se completara la investigación que permitiera definir mejor el conjunto como un síndrome, los médicos deberían tratar todos los factores de riesgo sin considerar si el paciente reúne las condiciones para diagnosticar “síndrome metabólico”.

Pocos días después la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre (NHLBI) publicaron la contrapartida en una declaración conjunta afirmando que:

- El síndrome metabólico consiste en la asociación de factores de riesgo interrelacionados de origen metabólico que promueven la enfermedad vascular aterosclerótica
- Los aspectos más importantes son la obesidad abdominal y la resistencia a la Insulina
- Estudios prospectivos demuestran que el síndrome metabólico duplica el riesgo para enfermedad cardiovascular y quintuplica el riesgo para diabetes tipo 2
- Para la IDF la obesidad abdominal es un requisito fundamental pero el ATP III considera suficientes 3 factores de riesgo aún en ausencia de obesidad abdominal
- Existe consenso confirmando que el adipocito visceral se asocia más a insulinoresistencia que los adipocitos de otros compartimientos grasos
- La crítica ADA-EASD está excesivamente centrada en la discusión semántica

Los factores de riesgo que integran esta constelación son (Figura 1):

Constelación Dismetabólica Clínica	Disglucemia	Dislipemia Aterogénica ↑ Triglicéridos ↓ HDL-colesterol ↑ Apolipoproteína B ↑ LDL pequeñas densas	Presión Arterial Elevada
Factores de Riesgo Subyacentes		Obesidad Central	Insulinoresistencia
Condiciones Asociadas y Predisponentes	Sedentarismo	Incremento de la edad	Disbalance hormonal
	Predisposición genética		Predisposición étnica

Conceptos de Circulation 2005; 112: 2735

- Dislipidemia aterogénica consistente en:
 - Hipertrigliceridemia
 - Aumento de apolipoproteína B
 - Aumento de LDL pequeñas densas
 - Disminución de colesterol HDL
- Presión arterial elevada
- Glucemia elevada
- Estado protrombótico
- Estado proinflamatorio

La declaración deja establecido que no existe una etiología clara y única para el síndrome metabólico, pero que los factores subyacentes que permitirían la manifestación de los factores de riesgo serían la obesidad abdominal y la insulinoresistencia.

Otras condiciones asociadas incluyen:

- Sedentarismo
- Incremento de la edad
- Desequilibrio hormonal
- Predisposición genética
- Predisposición étnica

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) también respondió a las observaciones de la ADA-EASD a través de diversas publicaciones. El criterio de la IDF es que **el síndrome metabólico es una herramienta clínica de gran valor para el médico que permite la identificación de pacientes en riesgo para padecer Diabetes o Enfermedad Cardiovascular**. Aunque sus mecanismos causales no están del todo dilucidados, la obesidad central y la insulinoresistencia son condiciones frecuentes.

Uno de los aspectos relevantes del concepto “síndrome metabólico” es la capacidad predictiva para diabetes o enfermedad vascular de cada una de las definiciones. Diversos trabajos han hallado diferencias que dependen aparentemente de las características étnicas y poblacionales, siendo la definición de ATP III superior a la de la OMS en el estudio de San Antonio, pero superior la de la OMS en los estudios finlandeses.

Las principales conclusiones de los documentos de la IDF son:

- La IDF considera que la definición de síndrome metabólico es el precursor de las 2 epidemias globales: diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- La prevalencia del síndrome metabólico se halla entre el 20 y 25% de la población. Quienes presentan síndrome metabólico tienen el doble de riesgo de mortalidad y el triple de morbilidad para ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares con respecto a quienes no poseen este conjunto de factores de riesgo. Adicionalmente 20 millones de personas en el mundo presentan diabetes, y el 80% de ellas morirán por enfermedad vascular. Por estos motivos constituye un imperativo moral, médico y económico identificar las personas con síndrome metabólico en forma temprana, ya que las intervenciones sobre sus hábitos de vida y el tratamiento farmacológico podrían prevenir el desarrollo de diabetes o enfermedad vascular.
- Las guías de la OMS y el ATP III no conllevan la intención de brindar criterios diagnósticos exactos.
- Existe necesidad perentoria para obtener una herramienta diagnóstica fácil de utilizar en la práctica clínica, que no dependa en la obtención de parámetros sólo disponibles en áreas de investigación.
- La existencia de varias definiciones causa confusión, incluyendo la realización de varios estudios para determinar la más conveniente. Resulta difícil comparar los estudios que utilizan distintos criterios para identificar el síndrome.
- La nueva definición de la IDF (ver antes) considera las necesidades clínicas y de investigación, proveyendo una herramienta de diagnóstico utilizable en todo el mundo, estableciendo un listado que (según la IDF) es el “estándar de platino” de los criterios adicionales que deberían ser incluidos en los estudios epidemiológicos y otras investigaciones del síndrome metabólico.

La principal consideración global de los criterios de la IDF reside en la adaptación étnico-poblacional del perímetro de la cintura, como se aprecia en la Tabla 2.



Podemos finalizar citando a Sir George Alberti, coautor del Consenso de la IDF: “Cualesquiera sean la definición usada y la variación en las cifras ocasionadas por la utilización de diferentes criterios, cuando se observan los datos de prevalencia del síndrome metabólico en diferentes países y grupos étnicos, un concepto resulta claro: universalmente, el síndrome metabólico es un enorme problema y está creciendo en proporciones alarmantes.”



Actividad

6. Actividad de campo: ¿Cuál es la asociación de factores de riesgo más frecuente en su práctica habitual? Como orientación podría revisar las historias clínicas de los últimos 20 pacientes que atendió.

Epidemiología del síndrome metabólico

Introducción

Comparar la prevalencia del síndrome metabólico en distintas poblaciones es difícil porque existen varias definiciones que determinan prevalencias diferentes aún en la misma muestra.

El aumento de la prevalencia de obesidad en todo el mundo resulta en un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico y posee importantes implicancias para el incremento de los patrones de la prevalencia de diabetes y enfermedad vascular, así como sus complicaciones a largo plazo. Esto ocurre tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Muchos estudios sugieren una prevalencia global del síndrome metabólico del 15 al 30% en la población adulta en regiones urbanas de países desarrollados.

La mayor parte de los estudios han utilizado los criterios del ATP III y algunos estudios han comparado la prevalencia del síndrome metabólico con más de una definición. En general la prevalencia fue similar o ligeramente mayor cuando se utilizaron los criterios de la OMS comparados con los del ATP III, excepto en un estudio Mexicano en el cual la prevalencia fue mayor utilizando los criterios del ATP III.

Cuando se incluye la intolerancia a la glucosa como una alternativa a la glucemia alterada en ayunas, los criterios del ATP III aumentan la prevalencia en un 5%. Ford y col. han demostrado que utilizando los criterios del ATP III, la prevalencia de síndrome metabólico en la población adulta de EEUU es de aproximadamente 22% (24% ajustada por edad).

En América Latina el estudio NAVIGATOR utilizó los criterios de ATP III e incluyó 37.963 individuos, con una edad media de 63 años. El 14% de los individuos incluidos eran

latinoamericanos, demostrándose una prevalencia de 57% de síndrome metabólico, constituyendo la más alta del mundo en este grupo etario. Este subgrupo de individuos latinoamericanos incluyó a su vez un 70% de argentinos.

En Argentina otros dos estudios han demostrado prevalencias similares:

- En la ciudad de La Plata utilizando criterios del ATP III y en un grupo etario de 31 a 53 años la prevalencia fue del 24 % en los hombres y del 8 % en las mujeres
- En las ciudades de Oncativo y Deán Funes, Provincia de Córdoba, se utilizaron comparativamente criterios del ATP III y de la OMS en un grupo etario de 20 a 70 años de ambos géneros, la prevalencia fue de 21,4 % y 19,4 % respectivamente



En conclusión, la prevalencia de éste síndrome oscila entre el 20 al 40%, dependiendo del género, edad, etnia y criterios diagnósticos utilizados para definirlo.

Factores que influyen en la prevalencia del síndrome metabólico

La prevalencia del síndrome metabólico se encuentra influida por una serie de factores, algunos de ellos modificables. Muchos de estos factores se encuentran relacionados entre sí e incluyen:

1. Edad
2. Género
3. Etnia
4. Obesidad y distribución del tejido adiposo
5. Dieta
6. Peso al nacer
7. Factores genéticos
8. Factores endocrinos
9. Factores inflamatorios
10. Comorbilidades

1. Edad

La prevalencia de muchos factores incluidos en el síndrome metabólico aumentan con la edad con el consecuente incremento en la prevalencia. Por ejemplo, el estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) de EEUU, cuyos datos fueron obtenidos entre 1988 y 1994, halló una prevalencia de síndrome metabólico del 24 % en los adultos mayores de 20 años, similar en ambos géneros, definido con los criterios del ATP III. El rango aumentaba con la edad:

- 6,7 % en los adultos de 20 a 29 años
- 43,5 % en los 60 a 69 años
- 42 % en los mayores de 70 años

Un estudio realizado en Grecia que incluyó 4.153 adultos demostró una prevalencia y una distribución etaria similar. Recientemente estos datos fueron modificados por el NHANES III-2 abarcando el período 1999-2002, comparando las definiciones del ATP III y la IDF. La concordancia entre ambas definiciones fue del 92,9% aunque la prevalencia según IDF fue algo mayor ($39,9 \pm 1,7\%$ vs $33,6 \pm 1,6\%$). Probablemente este aumento se deba a que en la última década se ha incrementado la prevalencia de obesidad.



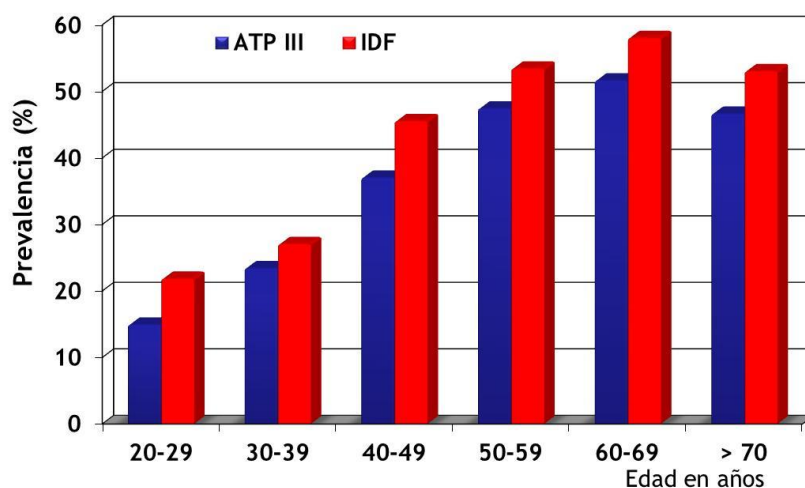
Teniendo en cuenta la importancia de la edad como factor de riesgo para síndrome metabólico, la comparación de la prevalencia entre diferentes poblaciones debería realizarse solamente ajustando la misma por edad. En las Figuras 1 y 2 se observan las prevalencias de síndrome metabólico acorde a género y edad según el NHANES 1999-2002.

Los datos de prevalencia de síndrome metabólico en niños son limitados, pero en estudios realizados en Hong Kong y EEUU se ve incrementada en niños obesos entre los 9 y 12 años de edad.

2. Género

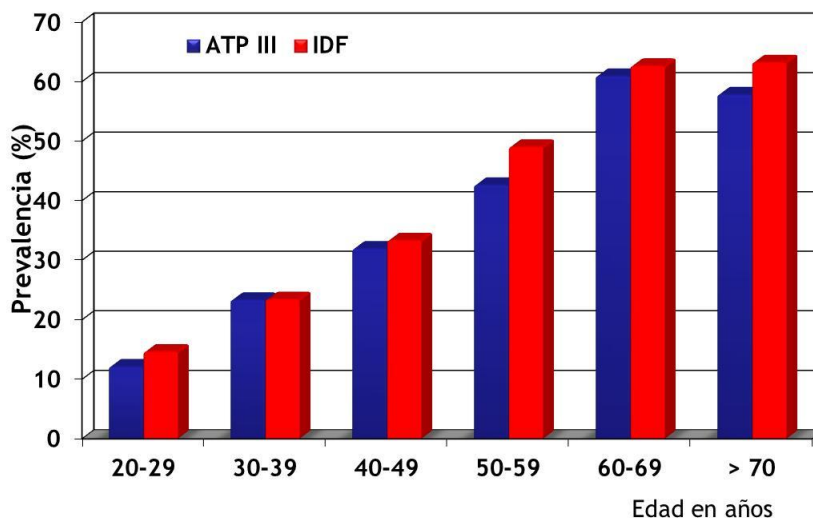
La prevalencia de síndrome metabólico es en general mayor en los hombres porque suelen tener obesidad central más frecuentemente. En estudios realizados en ocho poblaciones europeas con los criterios de la OMS en hombres y mujeres sin diabetes, la prevalencia de síndrome metabólico fue en general mayor en los hombres. La influencia de la obesidad central es de marcada importancia, motivo por el cual en aquellas poblaciones en las que la obesidad central era mayor en las mujeres, también en ellas era mayor la prevalencia de síndrome metabólico. (Figuras 1, 2 y 3).

Figura 2
Prevalencia de síndrome metabólico en el género masculino según datos obtenidos de NHANES 1999-2002



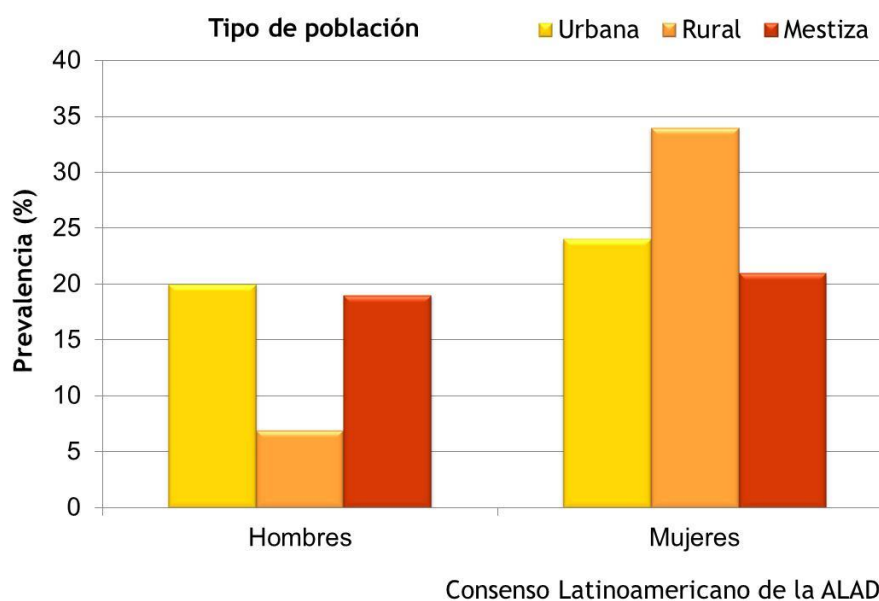
Modificado de Diabetes Care 2005;28(11):2745-2749

Figura 3
Prevalencia de síndrome metabólico en el género femenino según datos obtenidos de NHANES 1999-2002



Modificado de Diabetes Care 2005;28(11):2745-2749

Figura 4
Prevalencia promedio del síndrome metabólico por género, tipo de población y grupos mestizos en América Latina



En estudios realizados en Francia se constató que el exceso de peso así como el aumento del perímetro de cintura y el descenso del colesterol HDL contribuyeron más significativamente con la prevalencia de síndrome metabólico en las mujeres, en tanto que la hipertensión arterial contribuyó más significativamente con la prevalencia de síndrome metabólico en los hombres. Las concentraciones de insulina, glucemia y triglicéridos contribuyeron en forma similar en ambos géneros.

3. Etnia

Algunos grupos étnicos presentan mayor predisposición a la distribución central del tejido adiposo. Este tipo de distribución es más frecuente entre los asiáticos del sur respecto de los europeos, y en éstos respecto de los africanos y caribeños. La prevalencia de otros componentes del síndrome metabólico varía con la etnia: la prevalencia de hipertensión es mayor en los africanos y caribeños respecto de otros grupos étnicos.

La prevalencia de síndrome metabólico en las poblaciones asiáticas es mayor que en las europeas; en las de origen africano que se encuentran radicadas en EEUU y el Reino Unido la prevalencia es similar a la de las poblaciones blancas radicadas en esos mismos países. Así mismo, la prevalencia de síndrome metabólico en poblaciones hispanas radicadas en EEUU parece ser mayor que en las poblaciones blancas no hispanas (Tabla 1).

Tabla 1 Prevalencia de Síndrome Metabólico en diferentes grupos étnicos. NHANES III. Modificado de Am J Sci 2005;330(6):273-279			
Prevalencia	Afroamericanos	Mexicoamericanos	Blancos
Hombres	16.4	28.3	24.8
Mujeres	25.7	35.6	22.8
Total	21.6	31.9	23.8

4. Obesidad y distribución del tejido adiposo

La prevalencia de obesidad es un factor de importancia que modifica la del síndrome metabólico. La asociación entre obesidad central y síndrome metabólico varía acorde al género. El NHANES III demostró que la prevalencia de síndrome metabólico, según los criterios del ATP III, aumentaba del 0,9-3,0 % cuando el IMC se hallaba en el rango de 18,5 a 20,9 Kg/m², al 9,6-22,5 % cuando el IMC alcanzaba el rango de 25,0 a 26,9 Kg/m², dependiendo del género y el grupo étnico. Estos datos indican que este síndrome no afecta solamente a las personas obesas. En efecto por cada aumento de 0,5 del IMC el riesgo se incrementa con una relación de probabilidad de 1,55, desde los niveles de sobrepeso. También se ha observado la influencia de la obesidad sobre la prevalencia de síndrome metabólico en niños: el estudio NHANES III utilizó los criterios del ATP III para evaluar niños y adolescentes entre 12 y 19 años, mostrando que la prevalencia de síndrome metabólico variaba entre el 0.1 % en aquellos cuyo IMC era menor al percentilo 85 a 29 % en aquellos cuyo IMC era mayor al percentilo 95.

5. Dieta

Existe evidencia que sugiere que la dieta también puede tener efecto sobre la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico independientemente de la obesidad. En el Framingham Offspring Study (Estudio de los descendientes de los individuos del Estudio Framingham), la mayor ingesta de granos y fibra mostró asociación con menor frecuencia de síndrome metabólico, en tanto que la ingesta de alimentos poseedores de índices glucémicos elevados mostró asociación con mayor frecuencia, independientemente de otros factores confusores relacionados con el estilo de vida.

6. Peso al nacer

Algunos estudios han sugerido que el bajo peso al nacer en embarazos a término se asocia con mayor prevalencia de síndrome metabólico en la edad adulta, en especial cuando se relaciona con obesidad.

7. Factores genéticos

Cada criterio incluido en el síndrome metabólico está determinado por complejas interacciones genéticas y ambientales. En las poblaciones de alto riesgo como familiares de pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia aumenta hasta casi un 50%.

8. Factores endócrinos

Varios factores endócrinos tienen importante influencia sobre la prevalencia de síndrome metabólico, en especial la hiperandrogenemia y el síndrome de ovario poliquístico. Se ha observado que la menopausia, el descenso de la testosterona total y de la globulina transportadora de hormonas sexuales, los corticoides, la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar insulina también pueden influir el desarrollo de síndrome metabólico.



Actividad

7. Señale la opción **incorrecta**: Entre los factores endócrinos que aumentan la prevalencia del síndrome metabólico se encuentran:

- a) Hiperandrogenemia
- b) Síndrome de Ovario Poliquístico
- c) Aumento de la testosterona total
- d) Corticoides
- e) Hormona de crecimiento

9. Inflamación

Existe cada vez mayor evidencia que sugiere que la inflamación crónica se asocia con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. La mayor parte de los componentes del síndrome metabólico se asocia positivamente con parámetros inflamatorios y esta relación sería independiente de la edad, el género, la actividad física, el IMC y el hábito de fumar.

10. Comorbilidades

La prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con diabetes, hipertensión o enfermedad vascular es considerablemente mayor respecto de la población general. Algo similar sucede en los individuos con enfermedades mentales, tales como la esquizofrenia y la depresión, HIV positivos y quienes se encuentran en tratamiento con antirretrovirales.



Actividades

8. Señale con V (verdadero) o F (Falso) según corresponda a la siguiente afirmación: Los siguientes factores aumentan la prevalencia de síndrome metabólico.

Factor	Verdadero	Falso
Envejecimiento		
Género masculino		
Distribución central del tejido adiposo		
Etnia mexicoamericana		
Ingesta de granos enteros y fibra		
Ingesta de alimentos con alto índice glucémico		
Antecedentes de familiares con diabetes tipo 2		
Premenopausia		
Actividad física		

9. Señale con V (verdadero) o F (Falso) según corresponda: Las siguientes comorbilidades aumentan la prevalencia de síndrome metabólico

Comorbilidades	Verdadero	Falso
Diabetes		
Hipertensión arterial		
Manía		
Esquizofrenia		
Hepatitis B		
Uso de antirretrovirales		
Depresión		

10. Trabajo de campo: Averigüe la **tasa de prevalencia de síndrome metabólico** en su área de trabajo (estudios locales o nacionales) y comente sus hallazgos junto a la definición utilizada (OMS - EGIR - ATP III - IDF). Aporte sus conclusiones al foro de discusión "Contenido médico y actividades del curso".

Conclusión



En resumen, todos los datos que han sido publicados hasta la actualidad sugieren que la prevalencia de síndrome metabólico en el mundo oscila entre el 20 y el 40 %, con variaciones considerables en las diferentes regiones. En la Figura 3 se observan las prevalencias de síndrome metabólico en los países de habla hispana. Los estudios realizados para evaluar dichas prevalencias utilizaron criterios diagnósticos de OMS, ATP III o IDF.

Figura 5
Prevalencia de Síndrome Metabólico en países de habla hispana



Tasas según criterios de ATP III

*ATP III - Estudio CARMELA

** IDF



Actividad. Caso clínico de integración

Un paciente de género masculino, 47 años de edad, consulta porque le hallaron niveles elevados de presión arterial y en análisis de laboratorio realizados en un examen de salud encontraron:

- 1) Colesterol total 220 mg/dl
- 2) Triglicéridos 198 mg/dl

a) ¿Con estos datos podría Usted considerar que el paciente tiene un síndrome metabólico?

- a) Sí
- b) No

En el examen clínico obtiene:

- Peso 92 kg
- Talla 178 cm

b) Calcule el IMC.

- 1) 47
- 2) 29
- 3) 21

Continuando con el examen se obtienen los siguientes resultados:

- Perímetro de la cintura 100 cm
- Presión arterial 138/80 mmHg

c) ¿Con estos datos podría Usted considerar que el paciente tiene un síndrome metabólico?

- 1) Sí
- 2) No

d) ¿Con cuál de las definiciones?

- | | | |
|------------|----|----|
| 1) OMS | Sí | No |
| 2) ATP-III | Sí | No |
| 3) IDF | Sí | No |
| 4) ALAD | Sí | No |

Para confirmar el diagnóstico usted solicita exámenes de laboratorio obteniendo los siguientes resultados:

Glucemia	115 mg/dl
Colesterol total	252 mg/dl
HDL-Colesterol	35 mg/dl
LDL-Colesterol	171 mg/dl
Triglicéridos	228 mg/dl
Microalbuminuria	25 µg/min

e) ¿Considerando estos nuevos datos, con cuáles definiciones podría Usted considerar que el paciente tiene un Síndrome Metabólico?

- | | | |
|------------|----|----|
| 1) OMS | Sí | No |
| 3) ATP-III | Sí | No |
| 4) IDF | Sí | No |
| 4) ALAD | Sí | No |



Clave de respuestas de las Actividades

1. f

2.

Criterio	Verdadero	Falso
Microalbuminuria	X	
Hiperuricemia		X
Colesterol HDL bajo	X	
Hipertrigliceridemia	X	
Gota		X
Aumento de la producción hepática de glucosa		X
Obesidad central	X	
Hiperinsulinemia		X
Insulinoresistencia	X	
Hiperglucemia	X	
Hipertensión arterial	X	

4. b

5. d

8. e

Factor	Verdadero	Falso
Envejecimiento	X	
Género masculino	X	
Distribución central del tejido adiposo	X	
Etnia mexicanoamericana	X	
Ingesta de granos enteros y fibra		X
Ingesta de alimentos con alto índice glucémico	X	
Antecedentes de familiares con diabetes tipo 2	X	
Premenopausia		X
Actividad física		X

9. c

Comorbilidades	Verdadero	Falso
Diabetes	X	
Hipertensión arterial	X	
Manía		X
Esquizofrenia	X	
Hepatitis B		X
Uso de antiretrovirales	X	
Depresión	X	

Caso clínico de integración

a)

La respuesta es "NO" debido a que se deben constatar los niveles de presión arterial, y por otro lado ninguna de las definiciones incluye el colesterol total, en tanto aún aceptando niveles de presión arterial y de triglicéridos elevados, esta asociación de 2 factores no es suficiente para ninguna de las definiciones de síndrome metabólico.

b)

La respuesta correcta es **29**

El cálculo del IMC es Peso/Talla^2 , y se expresa con las unidades kg/m^2 .

c)

La respuesta correcta es **Si**. Los parámetros son suficientes para diagnosticar **síndrome metabólico** por una de las definiciones

d)

1) OMS **NO**

Esta definición exige criterio de metabolismo alterado de la glucosa, no obtenido hasta ahora. Si bien el paciente presenta un IMC que indica sobrepeso, la única definición que incluye este parámetro es la de la OMS, pero requiere nivel de obesidad ($>30 \text{ kg/m}^2$). Para esta definición el paciente no alcanza el criterio antropométrico ni el de presión arterial.

2) ATP-III **NO**

No cumple con el criterio antropométrico, ni con el de la glucemia, desconocido hasta ahora.

Cumple con sólo 2 criterios de 3 necesarios:

- Triglicéridos $> 150 \text{ mg/dl}$
- Presión arterial $> 130/85 \text{ mmHg}$

3) IDF SÍ

Los parámetros alterados permiten diagnosticar síndrome metabólico sólo con la definición de IDF:

- Cintura > 90 cm en género masculino
- Triglicéridos > 150 mg/dl
- Presión Arterial > 130/85 mmHg.

4) ALAD SI

Los parámetros alterados permiten diagnosticar síndrome metabólico sólo con la definición de ALAD:

- Cintura > 90 cm en género masculino
- Triglicéridos > 150 mg/dl
- Presión Arterial > 130/85 mmHg.

e)

1) OMS NO.

Para la definición de OMS no cumple el criterio de insulinorresistencia ni de presión arterial.

2) ATP-III Sí.

El paciente cumple los criterios de ATP-III (parámetros alterados: glucemia, triglicéridos y presión arterial)

3) IDF Sí.

El paciente cumple los criterios de IDF (parámetros alterados: perímetro de cintura, glucemia, triglicéridos y presión arterial)

4) ALAD Sí.

El paciente cumple los criterios de ALAD (parámetros alterados: perímetro de cintura, glucemia, triglicéridos y presión arterial)

Bibliografía

AHA/NHLBI SCIENTIFIC STATEMENT: Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J. Savage, Sidney C. Smith, Jr, John A. Spertus, and Fernando Costa. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, *Circulation* Oct 2005; 112: 2735-2752.

Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 2005; 366: 1059-1062.

Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Disponible en http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Último acceso 16 de julio de 2007.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-43.

Beckman J, Creager M, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology and management. JAMA.* 2002; 287: 2570-2581.

Byrne C, Wild S. The Global Burden of the Metabolic Syndrome and its Consequences for Diabetes and Cardiovascular Disease. En Byrne C, Wild S Eds. *The Metabolic Syndrome*. John Wiley and Sons Ltd. 2005. 1-32.

Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-375.

Cheung BM, Ong KL, Man LY, Lau CP, Lam KS. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Survey 1999-2002 according to different defining criteria. *J Clin Hypertens* 2006; 8:562-570.

Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. http://www.alad-latinoamerica.org/index.php?option=com_content&view=article&id=255&Itemid=106

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.

Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica. Síndrome Metabólico. Disponible en <http://escuela.med.puc.cl/deptos/saludpublica/ResultadoENS/CapIV206SindromeMetabolico.pdf> Última consulta el 30 de julio de 2007.

Estudio CARMELA. *Am J Med* 2008;121:58-65

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: 2486-97.

Ford E, Giles W, Diet W. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.

Grundey SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of the metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-56.

Guarnido Poma MF, Loayza Rivas G, Calvay Salinas M. Síndrome metabólico en una población pesquera y otra agropecuaria de la costa del Perú: Metabolic syndrome in a fishing population and another farming and cattle dealer one of the Coast of Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* 2006; 19:10-18.

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. 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.

International Diabetes Federation. Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic Syndrome. Disponible en http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_rationale.pdf. Último acceso 16 de julio de 2007.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, and Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.

Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.

Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923; 44: 105-27.

Luquez H, De Loredo L, Madoery R, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome Metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. *Ref Fed Arg Cardiol* 2005; 34: 80-95.

Marañón G. "Prädiabetische Zustände". *Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Secretion*. Wissenschaftliche Verlags Buchhandlung Rudolf Novak. 8 Co. Budapest: Leipzig; 1927. p. 12-42.

McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-546.

McMurray JJ, Califf R, Holman R *et al*. Cardiologists should care about glucose: most people with cardiovascular disease or risk factors have diabetes or significant glycaemic abnormalities. Results of screening over 39,000 subjects for NAVIGATOR [abstract]. *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl):239.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.

The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose Tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2 hours diagnostic criteria. *Arch Int Med* 2001; 161: 397-404.