

La cintura hipertrigliceridémica

J.F. Ascaso

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

La definición clínica de obesidad abdominal está en revisión. En la sociedad occidental se define clínicamente por el aumento del perímetro o diámetro de la cintura, considerando patológico cuando es ≥ 94 cm en el hombre o ≥ 80 cm en la mujer. El aumento de la cintura es un parámetro fundamental para definir el síndrome metabólico y se correlaciona con hipertriglyceridemia, que es la alteración metabólica más precoz y consistente del síndrome metabólico. La prevalencia de la obesidad abdominal o cintura patológica y su asociación a hipertriglyceridemia y el resto de las alteraciones metabólicas relacionadas está aumentando en las sociedades occidentales y en los países en vías de desarrollo.

La asociación de cintura patológica e hipertriglyceridemia indica, con alta probabilidad, la presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Además, la cintura patológica, clasifica independientemente del peso total, estas alteraciones descritas, definiendo una situación de alto riesgo de desarrollar, en los próximos años, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

Los sujetos con cintura patológica y alteraciones metabólicas, es decir con síndrome metabólico, representan un porcentaje importante en la población general adulta, aproximadamente el 20-30% y en los sujetos con diabetes tipo 2 alcanza el 80%.

La prevención de la obesidad en general y de la obesidad abdominal es fundamental para luchar contra la alta prevalencia de SM, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular que caracteriza a las sociedades desarrolladas. Además, es necesario

establecer programas para detectar precozmente los sujetos con obesidad abdominal y SM y tratar energicamente esta situación para disminuir la alta morbilidad que conlleva.

Palabras clave:
Obesidad abdominal. Insulinorresistencia. Síndrome metabólico.

THE HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST

The clinical definition of abdominal obesity is currently under review. In Western societies abdominal obesity is clinically defined by increased waist circumference or diameter, and measurements of ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women are considered pathological. Increased waist circumference is a fundamental parameter for defining metabolic syndrome and is correlated with hypertriglyceridemia, which is the earliest and most consistent metabolic alteration in metabolic syndrome. The prevalence of abdominal obesity and its association with hypertriglyceridemia and related metabolic alterations is increasing in Western societies and in developing countries.

The association of abdominal obesity and hypertriglyceridemia most probably indicates the presence of insulin resistance and metabolic syndrome. Moreover, abdominal obesity classifies the described alterations independently from body weight and indicates a high risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes in the next few years.

Individuals with abdominal obesity and metabolic alterations, that is, with metabolic syndrome, constitute a substantial percentage of the general adult population, approximately 20-30%, and 80% of the population with type 2 diabetes.

Prevention of obesity in general and of abdominal obesity in particular is fundamental to

Correspondencia: Dr. J.F. Ascaso.
Departamento de Medicina. Universidad de Valencia.
Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: ascaso@uv.es

Recibido el 30 de mayo de 2005 y aceptado el 30 de mayo de 2005.

combatting the high prevalence of metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease, which characterizes developed countries. Moreover, programs for the early detection of individuals with abdominal obesity and metabolic syndrome should be established and aggressive treatment should be provided to reduce the high associated morbidity and mortality.

Key words:
Abdominal obesity. Insulin resistance. Metabolic syndrome.

Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados¹ y conlleva una importante tasa de mortalidad cardiovascular y global, bien directamente o por su asociación a múltiples factores de riesgo cardiovascular². Diversos estudios han demostrado esta relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular y se ha estimado que el 20-30% de la mortalidad cardiovascular global es atribuible al exceso de peso corporal³. Por todo ello, constituye un importante motivo de preocupación desde el punto de vista sociosanitario.

La prevalencia de la obesidad, definida por el índice de masa corporal (kg/m^2) o IMC ≥ 30 , para el conjunto de la población española entre 25 y 60 años es, según la SEEDO⁴, del 14,5% (13,4% en varones y 15,7% en mujeres) y la prevalencia de sujetos con sobrepeso (IMC, 25-29,9) es del 40% (45% varones y 32% mujeres); por lo que más del 50% de la población adulta tiene un peso por encima del considerado normal. Además, el problema de la obesidad se ha universalizado en toda la población; así en la población española de entre 2 y 24 años la incidencia de sobrepeso es del 12,4% y la de obesidad del 13,9%⁵.

La obesidad, y fundamentalmente la obesidad abdominal, induce o agrava una situación de insulinorresistencia (IR), caracterizada por una respuesta defectuosa o anormal de la insulina en los tejidos periféricos: músculo esquelético, hígado y tejido adiposo; donde la insulina no ejerce correctamente sus acciones biológicas. Entre otras alteraciones conduce a una defectuosa captación y utilización de glucosa y como mecanismo compensador al aumento de la secreción de insulina o hiperinsulinismo^{6,7}, además produce dislipemia, hipertensión, estado inflamatorio y aterogénico⁸; este conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares se conoce como síndrome metabólico (SM).

Asociación entre grasa visceral, insulinorresistencia y síndrome metabólico

La obesidad visceral o intraabdominal, definida clínicamente por el cociente cintura cadera (≥ 1 en el varón o $\geq 0,90$ en la mujer) o mejor por la circunferencia de la cintura > 88 cm en la mujer y > 102 cm en el varón^{9,10}, se relaciona fundamentalmente con las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que forman parte del SM o de IR¹¹. La importancia del SM, caracterizado por obesidad abdominal, dislipoproteinemia, hiperglucemias o intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, inflamación crónica, disfunción endotelial, hiperuricemias o gota, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis, alteraciones que coexisten con un aumento de la prevalencia de hígado graso no alcohólico e hiperandrogenismo (tabla 1), se debe a la elevada incidencia de enfermedad cardiovascular y riesgo de desarrollar diabetes tipo 2¹².

La cuantificación clínica del depósito de grasa intraabdominal o visceral, relacionado con la IR y el SM, se basa en la medida del perímetro o circunferencia de la cintura, medido en el punto medio entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca anterior, y según este parámetro podemos establecer el grado de adiposidad y el riesgo metabólico (IR y SM) y vascular (enfermedad cardiovascular):

- Obesidad abdominal y alto riesgo cardiovascular y de SM: > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.
- Depósito abdominal excesivo o límite y moderado riesgo cardiovascular y alto de SM: 94-102 cm en varones y 80-88 cm en mujeres.
- Normal con bajo riesgo cardiovascular y de SM: < 94 cm en varones y < 80 cm en mujeres.

Tabla 1. Principales componentes del síndrome metabólico

Obesidad abdominal o visceral
Dislipemia: hipertrigliceridemia, descenso del chDL, presencia de LDL tipo B (pequeñas y densas), aumento de apo B y lipemia posprandial
Glucemias anormales en ayunas o intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2
Hipertensión arterial
Hiperuricemia o gota
Hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis
Inflamación crónica (aumento de la PCR, fibrinógeno, IL y otras citocinas)
Microalbuminuria
Otros: hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares, osteoporosis
Elevada incidencia de enfermedad cardiovascular

apo B: apolipoproteína B; chDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina.

En algunos casos, podemos encontrar sujetos, con o sin sobrepeso según el IMC, con cintura patológica, y que en el estudio con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) se encuentra un aumento de grasa subcutánea abdominal y no intraabdominal o perivisceral; en estos casos tendremos bajo riesgo metabólico y cardiovascular. Por ello, el diagnóstico de obesidad abdominal o visceral debería basarse en el área de la grasa perivisceral y no subcutánea, medida por un corte con TC o RM realizado en la zona de la cuarta vértebra lumbar; los hallazgos se relacionan con las alteraciones del SM¹³. Despres y Lamarche¹⁴ demuestran con RM o TC que el área de grasa intraabdominal $\geq 130 \text{ cm}^2$ se relaciona con una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina. Otros autores¹⁵, en población japonesa demuestran que el punto de corte en el área de grasa abdominal, para la aparición de IR y SM, es de 100 cm^2 , demostrando diferencias según razas para el depósito de grasa abdominal necesario para desarrollar IR y SM en la población general.

Pero en la clínica diaria el perímetro de cintura es un método diagnóstico ideal, sencillo, barato y útil en la mayoría de los sujetos. Diversos autores piensan que el perímetro de la cintura es un adecuado indicador de acumulación de grasa abdominal y un factor de riesgo cardiovascular^{16,17}. El grupo IRAS (grupo internacional de estudio de insulinorresistencia) ha encontrado que los mejores predictores de IR son el perímetro de cintura y el IMC. En el estudio prospectivo a 5 años, con sujetos con sobrepeso y no diabéticos, demostraron que el perímetro de cintura es el principal indicador predictivo de la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina. Así, el IRAS considera que el perímetro de la cintura es el mejor parámetro para identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes o síndrome de IR¹⁸.

Además, en aquellos sujetos con un perímetro patológico la presencia de alteraciones metabólicas, fundamentalmente la hipertrigliceridemia, nos

indicará la alta probabilidad de IR y SM; así el concepto de cintura hipertigliceridémica sería un indicador muy importante de IR y SM.

Tipos de obesidad

De esta manera, dependiendo de la asociación entre la obesidad global, el depósito de grasa intraabdominal, la IR, el SM y el riesgo de enfermedad cardiovascular, podemos dividir a los sujetos en obesos y no obesos, con y sin alteraciones metabólicas¹⁹ (tabla 2):

1. Obesos con IR y SM. Son el grupo de sujetos con obesidad, incremento del peso con $\text{IMC} \geq 30$, con aumento de la grasa visceral o intraabdominal; tienen IR y SM y alto riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular (ECV).

2. Obesos metabólicamente sanos, sin IR ni SM. Son el grupo de sujetos obesos ($\text{IMC} \geq 30$) que no han desarrollado IR ni SM. La sensibilidad a la insulina es normal y no hay alteración de la glucosa, dislipemia, hipertensión, ni otros componentes del SM; la proporción de obesos metabólicamente normales puede ser del 20% de los obesos²⁰. Diversos estudios han demostrado en estos sujetos una baja proporción de grasa visceral y un aumento de la grasa subcutánea y en estudios con "clamp euglucémico hiperinsulinémico" han demostrado sensibilidad normal a la insulina²¹. Estos hallazgos han sido también demostrados en población japonesa obesa con grasa visceral normal donde no existe IR ni SM¹⁵.

3. No obesos con alteraciones metabólicas típicas de la obesidad o "metabólicamente obesos". Desde hace unos años, cada vez se da más importancia a la IR, que aparece frecuentemente en la población general no obesa, caracterizándose este subgrupo de la población por presentar IR y complicaciones metabólicas asociadas (SM) con peso corporal normal. Son sujetos con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$) o incluso con peso normal ($\text{IMC} < 25$) que tienen un aumento del perímetro de la cintura

Tabla 2. Tipos de obesidad

Tipo de obesidad	$\text{IMC} \geq 30$	Aumento grasa abdominal (perímetro cintura*)	Hipertrigliceridemia	IR-SM	Alto riesgo de ECV y de DM tipo 2
Obeso con SM	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Obeso metabólicamente normal	Sí	No	No	No	No
No obeso "metabólicamente obeso"	No	Sí	Sí	Sí	Sí
No obeso metabólicamente normal	No	No	No	No	No

SM: síndrome metabólico; IR: insulinorresistencia; IMC: índice de masa corporal (peso [kg]/talla [m^2]); DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

*Perímetro de cintura $\geq 94 \text{ cm}$ en varones y $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres.

(que indica un acumulo patológico de grasa abdominal). Se ha demostrado que pequeños aumentos de grasa intraabdominal se relacionan con IR y SM y en la clínica diaria la circunferencia de la cintura es el mejor marcador de riesgo²², y es un indicador especialmente importante en sujetos con normopeso.

Prevalencia de la obesidad abdominal

La prevalencia de obesidad abdominal o perímetro de cintura > 102 cm en varones y 88 cm en mujeres no está bien establecida; en nuestra experiencia puede ser alrededor del 34% de la población adulta. En sujetos con obesidad o IMC ≥ 30 el 93% tenía obesidad abdominal, mientras que en el grupo de sujetos con sobrepeso (IMC, 25 a 29,9) el 31% tenía cintura patológica y en sujetos con IMC < 25 o normopeso sólo el 3% tenía obesidad abdominal. La proporción de sujetos adultos con obesidad abdominal aumenta con la edad y pasa del 10% a los 25 años a más del 50% a los 55 años²³.

En los EE.UU. se ha observado un incremento de la obesidad abdominal, medida por el perímetro de cintura, que en varones ha pasado del 12,7 al 29,0 y al 38,3% en 1960-1962, 1988-1994 y 1999-2000, respectivamente. En mujeres los valores para los mismos períodos fueron del 19,4, el 38,8 y el 59,9%. Esta tendencia al aumento del perímetro de la cintura se observó en sujetos con peso normal, con sobrepeso y con obesidad según el IMC²⁴. La cifras actuales del período 1999-2000 son coincidentes con las publicadas por nosotros en nuestra población²³. En EE.UU. en mayores de 24 años la prevalencia de SM según criterios de ATP III es del 23,7%, aumentando hasta un 45% a los 60 años²⁵.

Incluso en países no desarrollados como la India la prevalencia de cintura patológica (> 102 cm y > 88 cm en varones y mujeres, respectivamente) fue del 34,5% en varones y 55,6% en mujeres, y se relacionó con una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de SM²⁶.

En un estudio prospectivo con 27.270 varones (Health Professionals Follow-Up Study) seguidos durante 13 años se encontró que el principal parámetro predictivo para el desarrollo de una diabetes tipo 2 fue el perímetro de la cintura y el IMC. Sin embargo, el nivel de corte predictivo para la cintura fue 94 cm, planteándose el problema general de que hay que redefinir los niveles de corte para el diagnóstico de cintura patológica²⁷. Recientemente (IDF 2005) se define la obesidad abdominal por el perímetro de cintura mayor o igual a 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres²⁸.

Mecanismos de la obesidad abdominal, insulinorresistencia y síndrome metabólico

La IR viene condicionada por factores genéticos y ambientales. Sin embargo, los defectos genéticos y moleculares donde se inician las alteraciones que conducen a la IR no son bien conocidos. Existen diferencias raciales, que conllevan diferente expresividad clínica de los componentes del SM³⁰⁻³³. Por otro lado, hay una serie de factores exógenos o ambientales que inducen IR y son causantes del desarrollo y el agravamiento de este síndrome y de la expresión del SM. Los principales factores implicados en la IR son la obesidad abdominal, la inactividad física, la dieta hipercalórica y el tabaco³⁴.

La obesidad intraabdominal (visceral), como hemos comentado, se relaciona con el desarrollo de IR y forma parte de la definición de SM³⁵. Entre los factores que inducen IR en la obesidad abdominal se encuentran factores propios del tejido adiposo y de hormonas gastrointestinales.

El aumento plasmático de los ácidos grasos libres (AGL), procedentes de la lipólisis aumentada en la obesidad, es un importante nexo entre obesidad abdominal e IR. Los AGL desempeñan un importante papel en el desarrollo de IR periférica y hepática y sobre la alteración de la secreción de insulina por las células betapáncreáticas³⁶. El aumento de los AGL puede causar IR por varios mecanismos, entre ellos, disminuyen la captación de glucosa por el tejido muscular y hepático e inhiben la oxidación muscular de la glucosa^{37,38}; estas alteraciones ocurren también con modificaciones agudas de los AGL plasmáticos, el aumento conduce a IR y su disminución aumenta la captación periférica de glucosa³⁹. Los AGL son tan importantes en la patogenia de la IR y del SM, que algunos autores piensan que las primeras alteraciones en la IR están localizadas en el tejido adiposo y se caracterizan por un aumento del flujo de AGL al hígado y los músculos⁴⁰.

Además, los AGL, en el hígado, aumentan la producción de glucosa y estimulan la síntesis de triglicéridos, apolipoproteína B (apo B) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, en los islotes pancreáticos aumentan la secreción basal de insulina y potencian la producción y liberación de insulina estimulada por la glucosa; a largo plazo, tienen también un efecto tóxico sobre las células betapáncreáticas⁴¹. Estas alteraciones son tan importantes que incluso en el sujeto metabólicamente obeso con peso normal y aumento de la grasa intraabdominal hay un importante aumento de los AGL³⁴. Algunos datos demuestran que la obesidad intraabdominal disminuye más rápidamente que la

periférica o subcutánea, esto explicaría los importantes cambios de los parámetros del SM en respuesta a moderadas disminuciones de peso corporal. Así, en sujetos con sobrepeso u obesidad, pérdidas de un 5-10% del peso corporal pueden modificar significativamente las alteraciones metabólicas características del SM^{42,43}.

En la obesidad visceral humana y en diferentes modelos animales de obesidad está aumentada la expresión de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , tanto en adipocitos, como en células musculares; sus valores son directamente proporcionales al grado de obesidad. Además el TNF- α estimula en los adipocitos la secreción de leptina y AGL, y hemos de recordar que ambos tienen importancia en el desarrollo de la IR. El TNF- α tiene un efecto directo en la cascada posreceptor, disminuyendo la autofosforilación del receptor y la actividad tirosincinasa, con disminución de PI3-K y del transporte de la glucosa.

La adiponectina, proteína del adipocito, desempeña un importante papel en el desarrollo de la IR. Los valores plasmáticos de adiponectina se relacionan inversamente con el área de grasa visceral⁴⁴ y están disminuidos en los sujetos con obesidad, SM y ECV⁴⁵. La administración de adiponectina disminuye la dislipemia y el acúmulo de lípidos en músculo e hígado y aumenta la sensibilidad periférica a la insulina^{46,47}, estimulando la activación de la proteincinasa C. También tiene efectos beneficiosos en la función endotelial, disminuye la inflamación crónica y la producción de moléculas de adhesión endotelial, inhibe la formación de células espumosas y por todo ello tiene efectos antiaterogénicos⁴⁴.

Los receptores nucleares PPAR γ , muy abundantes en las células grasas y también, aunque en menor proporción, en las células hepáticas y musculares, tras su unión al receptor X de los retinoides (RXR) activa una serie de genes implicados en la adipogénesis y en la acción de la insulina por lo que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la obesidad, la IR y la diabetes tipo 2⁴⁸.

Otras hormonas del adipocito y del tubo digestivo como ASP (proteína estimulante de la acilación), leptina, resistina y ghrelina también intervienen en la regulación y en el grado de sensibilidad a la insulina⁴⁹. Así la ghrelina procedente del estómago y la adiponectina del adipocito (ya mencionada) se relacionan inversamente con la resistencia a la insulina y ambas hormonas disminuyen con la obesidad abdominal^{50,51}. Por otro lado, los valores de leptina, resistina y ASP se relacionan directamente con el grado de resistencia a la insulina⁵².

Cintura y síndrome metabólico

Es bien conocido que el perímetro o la circunferencia de la cintura se relacionan significativamente con la edad, las cifras de presión arterial, los triglicéridos plasmáticos, los niveles de glucosa plasmática, la insulina plasmática y los índices de IR y de forma inversamente proporcional a la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), es decir con la IR y el SM. El depósito de grasa visceral o intraabdominal y la edad de aparición de este depósito podrían explicar el 35% de la variabilidad de la sensibilidad periférica a la insulina⁵³.

En nuestra experiencia, al comparar sujetos con perímetro de cintura patológico con sujetos con perímetro de cintura normal, encontramos diferencias significativas en el porcentaje de sujetos con IR del 54 y el 31%, respectivamente, y SM en el 48 y el 18%, respectivamente²³. Además, el análisis de regresión logística demostró una correlación significativa ($p < 0,0001$) del la IR con el perímetro de cintura y los triglicéridos plasmáticos. La presencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura) indica una probabilidad de IR de 2,4 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-4,0) y la presencia de triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl de 2,7 (IC del 95%, 1,6-4,5); de nuevo este hallazgo de cintura hipertrigliceridémica tiene un alto riesgo de IR. Para el SM se encontró una correlación independiente con la edad ($p < 0,0001$) y el perímetro de la cintura con una probabilidad de 3,5 (IC del 95%, 1,3-4,5)²³.

Por ello, la medida de la circunferencia de la cintura se ha considerado como un excelente marcador de riesgo del SM y de ECV, como recientemente se ha demostrado en diferentes grupos étnicos⁵⁴. Esto tiene una especial importancia, como hemos comentado, sobre todo en sujetos con peso normal y no obesos. También han reportado estos hallazgos diferentes autores que demuestran que la grasa intraabdominal es el principal determinante para la aparición de SM según criterios NCEP-ATPIII⁵⁵. Además, otros autores proponen que la circunferencia de la cintura y los triglicéridos plasmáticos son los principales determinantes para identificar a sujetos con IR y con glucosa plasmática normal⁵⁶.

Los sujetos con obesidad intraabdominal tienen marcadores biológicos, entre ellos los que forman parte del SM, como el aumento de los triglicéridos plasmáticos y de los AGL, posiblemente las alteraciones metabólicas más precoces y fácilmente utilizadas en clínica. Por otro lado, estos marcadores biológicos pueden ser dianas terapéuticas, la inves-

tigación actual va por las posibilidades de aumentar el atrapamiento de los AGL o regular su transporte, depósito o utilización. También se estudia modificar el descenso de adiponectina, el aumento de TNF- α , y de otros marcadores de obesidad y alteraciones metabólicas asociadas; sin embargo, su utilización y utilidad futura en la clínica diaria no está establecida.

Definición del síndrome metabólico

El SM se caracteriza por la aparición y coincidencia de diferentes componentes bioquímicos y metabólicos, antes mencionados, y que a continuación vamos a revisar⁵⁷.

1. Obesidad abdominal. Es un factor fundamental en la IR y el SM; sin obesidad abdominal no existe IR ni SM.

2. Dislipemia. Las alteraciones lipídicas son una constante relacionada con la obesidad abdominal y por ello con la IR y el SM; la alteración más precoz y característica es el aumento de los triglicéridos plasmáticos y la disminución del cHDL. La hipertrigliceridemia tiene un doble mecanismo: aumento de la síntesis y liberación a la circulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) por aumento del flujo de los AGL al hígado y el defecto funcional de las enzimas lipolíticas, disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y activación de la lipasa hepática (LH). El aumento de las LRT lleva a un anormal intercambio de lípidos y proteínas entre diferentes lipoproteínas y esto explica el descenso del cHDL y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tipo B (pequeñas y densas), alteraciones que acompañan y son proporcionales al aumento de los triglicéridos plasmáticos.

También diversos autores⁵⁸⁻⁶⁰ han considerado la hipertrigliceridemia como un factor independiente de riesgo cardiovascular, aunque otros piensan que la relación entre hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular es indirecta, y estaría relacionada con las alteraciones del metabolismo lipídico relacionadas: alteración de la composición y el tamaño de las LDL y reducción de la concentración de HDL. Sin embargo, a favor del potencial aterogénico directo de las LRT (remanentes de quilomicrones y VLDL) está una serie de mecanismos bien conocidos como la penetración y contribución al depósito de colesterol en la pared arterial, la hipertrigliceridemia también estimula la síntesis y secreción de PAI-1 por las células endoteliales y del factor VIIa, que intervienen en los mecanismos aterogénicos⁶¹. Otras alteraciones li-

pídicas, utilizadas en clínica, son: aumento del índice colesterol (CT)/cHDL, aumento del colesterol no HDL o diferencia entre CT y HDL (c-no-HDL)⁶² y aumento de los valores plasmáticos de apo B^{63,64}, parámetros que identifican a sujetos con alto riesgo cardiovascular⁶⁵.

3. Hipertensión arterial. Es muy prevalente en sujetos con IR y es un componente importante del SM⁶⁶. Además, la microalbuminuria, que puede aparecer en hipertensos no diabéticos, está considerada como un factor mayor de riesgo cardiovascular, independientemente de la hipertensión o las alteraciones lipídicas. Los sujetos con microalbuminuria tienen un riesgo relativo de infarto agudo de miocardio de 2,3⁶⁷.

4. Intolerancia a la glucosa y diabetes. En la evolución del síndrome de insulinorresistencia con hiperinsulinismo compensador, puede aparecer una glucemia anormal en ayunas (glucemia basal 100-125 mg/dl) y posteriormente, por factores metabólicos, aumento de los AGL (lipotoxicidad) y de la glucemia (glucotoxicidad), y por predisposición genética podrá desarrollar una diabetes. La hiper glucemia es causante de la glucosilación de las proteínas y de un importante aumento del estrés oxidativo, que facilita la oxidación de las lipoproteínas y la aterogénesis.

5. Hipercoagulabilidad, inflamación crónica y disfunción abdominal. La obesidad abdominal y la hipertriglyceridemia se relacionan con la disminución de la producción de óxido nítrico (NO) y el aumento de la endotelina; con una situación de inflamación crónica caracterizada clínicamente por aumento de las citocinas y la proteína C reactiva (PCR) y por un estado procoagulante con trombosis y aumento del riesgo de fisuración de la placa⁶⁸⁻⁷⁰.

Diferentes sociedades científicas han definido el SM (tabla 3). Actualmente, la presencia de obesidad abdominal y dos alteraciones metabólicas pueden definir el SM²⁸.

Enfermedad cardiovascular

La obesidad intraabdominal con IR y SM tiene un alto riesgo cardiovascular, y sus mecanismos son múltiples.

En condiciones normales o fisiológicas la insulina circulante interacciona con el receptor de la insulina situado en las membranas celulares y se activan los sustratos del receptor de insulina tipo 1 y 2 (IRS-1 y IRS2); como consecuencia se produce una cascada de señales proteínicas, a través de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K), que lleva a la traslocación de los GLUT4 a la membrana celular (transportador de glucosa expresado en las células

Tabla 3. Diagnóstico del síndrome metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005
Criterios diagnósticos	3 de los criterios abajo mencionados	Hiperglucemia o IR (HOMA) más 2 criterios de los abajo mencionados	Obesidad abdominal más 2 criterios
Obesidad	PC > 102 V y > 88 M	ICC > 0,9 V o 0,85 M o IMC ≥ 30	Criterio mayor PC ≥ 94 V o ≥ 80 M
Glucosa plasmática	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl o IR	≥ 100 mg/dl o previamente diagnosticado de DM tipo 2
TG cHDL, mg/dl	≥ 150 mg/dl < 40 en V o < 50 en M	≥ 150 mg/dl < 35 en V o < 39 en M	≥ 150 mg/dl o en tratamiento específico < 40 en V o < 50 en M o en tratamiento específico
PA, mmHg	≥ 130/85	≥ 140/90	≥ 130/85 o tratado por diagnóstico previo de HTA
Microalbuminuria	No incluido	Alb/creatinina > 30	No incluido

Alb: albuminuria; TG: triglicéridos plasmáticos; V: varones; M: mujeres; IR: insulinorresistencia; HOMA: modelo de homeostasis de la glucosa-insulinorresistencia; ICC: índice cintura cadera; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adults Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: Federación Internacional de Diabetes; PC: perímetro o circunferencia de la cintura; PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad

musculares y grasas), al estímulo de la síntesis de glucógeno y del metabolismo lipídico⁷¹ e inhibe la vía MAK cinasa (proteína activadora de la mitogénesis) que conduce a un aumento de la mitogénesis, producción de moléculas inflamatorias y procoagulantes. En la IR la vía metabólica PI3-K está inhibida y predomina la vía MAK, por ello aparecen alteraciones metabólicas (SM) y un estado aterogénico⁷². El SM es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular pero además hay efectos aterogénicos directos en la pared endotelial.

La obesidad abdominal y el SM se asocian a ECV. Esta relación se basa en:

1. Estudios prospectivos, que han demostrado relación entre hiperinsulinismo y ECV⁷³⁻⁷⁵.

2. Estudios que demuestran la relación existente entre el SM y la ECV. El SM y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad cardiovascular entre un 15 y un 54%⁷⁶. En un trabajo de Isomaa et al⁷⁷ los sujetos con SM tienen un riesgo relativo de ECV entre 1,2 y 1,7, manteniéndose este aumento de riesgo relacionado con la presencia de SM en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa y diabéticos. Otros estudios de cohortes encuentran un riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 4,26 para SM según criterios NCEP ATPIII y de 2,83 para sujetos con SM según criterios de la OMS⁷⁸. En un metaanálisis⁷⁹, se encuentra que los sujetos con SM tienen un riesgo relativo (RR) para episodios cardíacos entre 1,3 y 3,4 y para ictus de 1,5 y 2,6. Sin embargo, hacen falta estudios prospectivos prolongados para establecer definitivamente estos conceptos.

Prevención y tratamiento de la obesidad abdominal, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

El alto riesgo de ECV en los sujetos con obesidad abdominal y SM hace necesario adoptar programas enérgicos de control de los factores que producen o facilitan la IR y el SM. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la IR y el SM, por ello su modificación es necesaria para disminuir estas alteraciones metabólicas y el alto riesgo cardiovascular que tienen estos sujetos. La dieta hipocalórica y baja en grasas saturadas y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para actuar en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa⁸⁰. Los efectos de la pérdida moderada de peso sobre la IR y el SM han sido ampliamente demostrados. El ejercicio físico aeróbico programado, regularmente sostenido e individualizado en tipo e intensidad, ofrece también beneficios^{81,82}.

El tratamiento se establecerá en sujetos con IR-SM; debemos sospechar su existencia en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) y con aumento de la grasa abdominal (perímetro de cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres), en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional y en cualquier sujeto con hiperglucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión, y fundamentalmente en sujetos con obesidad abdominal e hipertriglyceridemia. El SM es frecuente (el 80-85% de los diabéticos tipo 2 y aproximadamente el 20-30% de la

población general en los países desarrollados); su tratamiento se puede enfocar desde 2 puntos de vista:

El tratamiento del síndrome metabólico consiste en el control y tratamiento individualizado de los diferentes componentes de éste

Para el control de la obesidad o sobrepeso, junto a los cambios en el estilo de vida, la investigación busca nuevos fármacos que disminuyan el apetito y aumenten el gasto energético. Un ejemplo de este grupo son los agonistas de los receptores de la melanocortina; se ha demostrado que las mutaciones con pérdida de estos receptores llevan a obesidad y al SM⁸³.

El control de la dislipemia se relaciona con una reducción de la morbimortalidad por arteriosclerosis en el sujeto con SM y alto riesgo cardiovascular. Los valores deseables y por ello objetivos a conseguir son: cLDL < 130 mg/dl, c-no-HDL < 160 mg/dl y CT/cHDL < 5, cHDL > 40 mg/dl en el hombre y > 50 en la mujer y triglicéridos < 150 mg/dl^{84,85}. Si existe diabetes o cardiopatía isquémica los objetivos serán CT/cHDL < 3,5, cLDL < 100 mg/dl (idealmente < 70 mg/dl) y el c-no-HDL < 130 (idealmente < 100 mg/dl). El tratamiento consiste en medidas higiénico-dietéticas y añadir fármacos hipolipemiantes cuando sea necesario, estatinas, fibratos, ezetimiba o asociaciones. Fármacos que han demostrado su utilidad en el control de la dislipemia y en la disminución de la incidencia de ECV⁸⁶. Nuevos fármacos que aumenten las HDL están en investigación.

La disminución de las cifras de presión arterial y de microalbuminuria se relaciona también con una reducción de la morbimortalidad por ECV⁸⁷, el objetivo terapéutico fundamental es mantener la presión arterial < 130/85 mmHg en sujetos con SM. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el SM con microalbuminuria o diabetes son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA-II)⁸⁸. Los IECA y los ARA-II han demostrado un efecto beneficioso en la reducción de las complicaciones cardiovasculares mayor del esperado por la reducción de las cifras de presión arterial, especulando que existen efectos vasculoprotectores y renoprotectores, lo que indicaría su uso en sujetos con diabetes tipo 2 con ECV establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular; frecuentemente se necesita asociación con otros fármacos hipotensores.

En el control de la hiperglucemia, el tratamiento farmacológico incluye la utilización de antidiabéti-

cos orales en monoterapia o combinaciones e insulina cuando sea necesaria. Los insulinosensibilizadores, como metformina y glitazonas, disminuyen la insulinorresistencia, mejoran el control metabólico, la hipertensión, la dislipemia y otros componentes del SM, y son fundamentales en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En el enfoque global, obviamente, tendremos que corregir otros factores de riesgo cardiovascular como el consumo de tabaco.

Tratamiento global del síndrome metabólico

Se debe disminuir la obesidad abdominal. Las personas con IR y SM deben recibir recomendaciones individualizadas sobre dieta y ejercicio. Los objetivos son disminuir el peso global y la grasa abdominal y aumentar el ejercicio físico, para reducir la IR, la hiperglucemia, la dislipemia, etc.; es decir, los principales componentes del SM. Se recomienda modificar la dieta y el estilo de vida, teniendo en cuenta las preferencias culturales, los deseos del individuo y su actitud psicológica ante el cambio. La dieta será equilibrada y debe proporcionar la energía necesaria para la edad, el sexo, el peso previo, el ejercicio físico y el trabajo, situación económica y otros factores. Una disminución moderada del aporte calórico diario (500-1.000 kcal) lleva a una lenta pero progresiva reducción del peso. Debido a la complejidad que representa cambiar los hábitos de vida, puede ser necesaria la colaboración de diferentes equipos sanitarios, dietistas, psicólogos, etc.

La actividad física es un componente importante añadido a una dieta hipocalórica; el ejercicio debe ser regular, la intensidad calculada para la edad y la situación cardiovascular y osteoarticular del sujeto. La actividad moderada mejora la sensibilidad de la insulina y los factores de riesgo cardiovascular. La recomendación general son 30-40 min de actividad física moderada al día durante 4-5 días por semana.

La dieta hipocalórica y baja en grasas y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para actuar en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa. El estudio de Da Qing 1997⁸⁹ demuestra que la dieta y el ejercicio pueden prevenir el desarrollo de diabetes; en este estudio tras un seguimiento de 110.660 sujetos (varones y mujeres) durante un período de 2-6 años, se demostró que la incidencia de diabetes en el grupo control fue del 67%, en el grupo que siguió dieta del 43%, en el grupo que realizó ejercicio físico del 41% y en el grupo de dieta y ejercicio

del 46%; la reducción en la incidencia de diabetes fue similar en sujetos con normopeso que en obesos, tras ajustar por el IMC la reducción del riesgo de diabetes fue del 31, el 46 y el 42%, para la intervención con dieta, ejercicio o ambas, respectivamente, demostrando la importancia de estas medidas en la prevención de la diabetes.

La metformina y la actuación sobre los receptores intranucleares PPAR con agonistas de los PPAR γ (tiazolidinedionas o glitazonas) y de los PPAR α (fibratos) tienen efectos beneficiosos en la IR y el SM⁹⁰.

Los agonistas PPAR γ tienen acciones hipoglucemiantes aumentando la sensibilidad periférica a la insulina junto a un importante conjunto de acciones pleiotrópicas: disminuyen los AGL, el acúmulo de lípidos en el hígado y el músculo, la expresión de TNF- α en los adipocitos, inducen la expresión de adiponectina⁹⁰ y revierten diferentes alteraciones del SM, así como el componente inflamatorio y la disfunción endotelial⁹¹. La excesiva activación de los PPAR γ en respuesta a las glitazonas aumenta el contenido de triglicéridos en el tejido adiposo y disminuye los valores en hígado y el músculo, protegiendo del desarrollo de IR, a expensas del aumento del depósito de grasa subcutánea. Actualmente se estudia la respuesta de sujetos con diferentes mutaciones de los PPAR⁹². Los agonistas PPAR- α , fundamentalmente en el hígado hepático y muscular, aumentan la captación de AGL, las LPL e inhiben la síntesis de apo CIII y por ello disminuyen los triglicéridos plasmáticos, aumentan la síntesis de apo A-I y apo A-II, de ABC1 y SR-B1, es decir, de las proteínas que intervienen en el aumento de las HDL y el aumento de la extracción y eliminación de colesterol⁹⁰.

El rimonabant, molécula aún en fase III de investigación, puede desempeñar un papel importante en el control de la obesidad abdominal y el SM; su acción la ejerce como antagonista de los receptores cannabinoides CB 1 (RCB1) a nivel central (sistema nervioso central) y periférico (tejido adiposo)⁹³. A nivel central modula la ingesta alimentaria, y ayuda a la deshabituación tabáquica, contribuyendo así a mejorar el control sobre otro importante factor asociado (tabaco) de riesgo cardiovascular. A nivel periférico se han descrito múltiples efectos beneficiosos, como aumento de los valores plasmáticos de adiponectina y por ello disminución de la resistencia a la insulina. Además modifica favorablemente los diferentes componentes del SM: disminuye los triglicéridos plasmáticos, aumenta el cHDL y disminuye la glucemia basal. En el estudio RIO-Europa basado en el bloqueo de RCB1 con 20 mg de rimo-

nabant combinado con dieta hipocalórica se encontró una reducción significativa del peso, de la circunferencia de la cintura y del SM y por ello del riesgo cardiovascular⁹⁴. La disminución de SM fue mayor del 50% de los sujetos tratados, mientras que en los controles sólo hubo reducción del porcentaje de sujetos con SM en un 20%; las diferencias fueron significativas ($p < 0,001$).

Conclusiones

La definición clínica de obesidad abdominal está en revisión; en la sociedad occidental se puede definir por el perímetro de la cintura ≥ 94 cm en el varón y ≥ 80 cm en la mujer; es un parámetro fundamental para definir el SM. Su prevalencia está aumentando en las sociedades occidentales y en los países en vías de desarrollo. Su asociación con hipertrigliceridemia y otras alteraciones metabólicas indica, con alta probabilidad, un SM y una situación de alto riesgo de desarrollar, en los próximos años, diabetes tipo 2 y de ECV.

La prevención y reducción de la obesidad abdominal es fundamental para luchar contra la alta prevalencia de IR y SM. Además, es necesario establecer programas para detectar precozmente a los sujetos con obesidad abdominal y SM y tratar enérgicamente esta situación para disminuir la alta morbilidad que conlleva y el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Bibliografía

- Gutiérrez-Fisac JL, Banegas-Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1677-82.
- Whitelaw DC, O'Kane M, Wales JK, Barth JH. Risk factors for coronary heart disease in obese non diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1042-6.
- Seidell JC, Verschuren WM, Van Leer EM, Kromhout D. 1996 Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. *Arch Intern Med*. 1996;156:958-63.
- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Viopque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEE-DO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:608-12.
- Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725-32.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia*. 2000;43:1476-83.
- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
- Lean ME, Hnas TH, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;15:158-61.
- World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneve, WHO, 1998.

11. Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol.* 2001;26:273-90.
12. Hanefeld M. The Metabolic Syndrome: roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W, editors. *The Metabolic Syndrome*. Jena: Gustav Fischer; 1997. p. 13-24.
13. Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2001;117:366-9.
14. Despres JP, Lamarche B. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med.* 1994;236:7-22.
15. Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan. New criteria for obesity disease in Japan. *Circ J.* 2002;66:987-92.
16. Pounder D, Carson D, Davison M, Orihara Y. Evaluation of indices of obesity in men: descriptive study. *BMJ.* 1998;316:1428-9.
17. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moosajani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-8.
18. Karter AJ, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Wagenknecht LE, Hanley AJG, Hamman RF, et al, for the IRAS investigators. Abdominal obesity predicts declining insulin sensitivity in nonobese normoglycaemics: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:230-8.
19. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;98:2569-75.
20. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997;100:1166-73.
21. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1020-5.
22. Osokun IK, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt E, Cooper RS. Abdominal Adiposity and Clustering of Multiple Metabolic Syndrome in White, Black and Hispanic Americans. *Ann Epidemiol.* 2000;10:263-70.
23. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmen R. Abdominal adiposity (waist circumference) and its relation to insulin resistance and the metabolic syndrome in a South European Population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.
24. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Prev Med.* 2004;39:197-206.
25. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
26. Gupta R, Sarna M, Thanvi J, Rastogi P, Kaul V, Gupta VP. High prevalence of multiple coronary risk factors in Punjabi Bhatia community: Jaipur Heart Watch-3. *Indian Heart J.* 2004;56:646-52.
27. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutrition.* 2005;81:555-63.
28. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: www.idf.org
29. Busch CP, Hegele RA. Genetic determinants of type 2 diabetes. *Clinical Genetics.* 2001;60:243-54.
30. Balkau B, Charles MA, for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine.* 1999;16:442-3.
31. Imamura M, Kishitani Y, Saika T, Iio K, Ikami H, Kagita A, et al. Epidemiological Investigation of Insulin Resistance Syndrome (Syndrome X) in a City in Japan. *Clin Exp Pharm Physiol.* 1995;22:S30-S1.
32. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner SM, Selby J, Burke GM, et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): objectives, design and recruitment results. *Ann Epidemiol.* 1995;5:464-71.
33. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmen R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc).* 2001;117:530-3.
34. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The Metabolically Obese, Normal-Weight Individual Revisited. *Diabetes.* 1998;47:699-713.
35. Bouchard C, Despres J-P, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev.* 1993;14:72-93.
36. Despres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol.* 1991;2:5-15.
37. 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;1:785-9.
38. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3-10.
39. Santomauro A, Boden G, Silva M, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes.* 1999;48:1836-41.
40. Björntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? *Current Opin Lipidol.* 1994;5:166-74.
41. Boden G. Free fatty acids - The link between obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2001;7:44-51.
42. Carmen R, Ascaso JF, Tebar J, Soriano J. Changes in Plasma High Density Lipoprotein after Body Weight Reduction in Obese Women. *Internat J Obesity.* 1984;8:135-40.
43. Grundy S, Hansen B, Smith S Jr, et al. AHA/NHLBI/ADA conference proceedings: clinical management of 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;109:551-6.
44. Matsuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements.* 2005;6:7-14.
45. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:29-33.
46. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic effects. *Nature.* 2003;423:762-9.
47. Berg A, Combs T, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7:947-53.
48. Auwerx J. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia.* 1999;42:1033-49.
49. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:51-9.
50. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayanan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50:707-9.
51. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res.* 2002;10:1095-103.
52. Dussere E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1500:88-96.
53. Albu JB, Curi M, Shur M, Murphy L, Matthews DE, Pi-Sunyer FX. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity. *Am J Physiol.* 1999;277:E551-60.
54. Festa A, D'Agostino R, Williams K, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obesity.* 2001;25:1407-15.
55. Carr BD, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2004;53:2087-94.

56. 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;53:1195-200.
57. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
58. Austin MA. Plasma triglycerides and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:2-14.
59. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999;83 Suppl 58:13-6F.
60. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:339-45.
61. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and Elevated Lipoprotein(a) Are Risk Factors for Major Coronary Events in Middle-Aged Men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-84.
62. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001;142:58:1108-16.
63. Ascaso JF, Real JT, Carmena R. Insulin resistance and Familial dyslipidaemias. *Diabetes Obesity Metab*. 1999;1:323-30.
64. Despres JP, Lamarche B, Maurige P, Cantin B, Dagenais GR, Morejani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-7.
65. Wágner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein(B) Identifies Dyslipidemic Phenotypes Associated With Cardiovascular Risk in Normocholesterolemic Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1999;22:812-7.
66. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanan A, Kesaniami YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med*. 1999;245:163-74.
67. Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigations. *Dan Med Bull*. 2000;47:63-78.
68. Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 1997;78:656-60.
69. Egido J, Hernández Presa A, Tuón J, Blanco-Colio LM, Suzuki Y, Plaza JJ, et al. El factor de transcripción B (NFkB) y las enfermedades cardiovasculares. *Cardiovascular Risk Factors* (ed. esp.). 2000;9:92-103.
70. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000;87:722-4.
71. Le Roith D, Zick Y. Recent Advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001;24:588-97.
72. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311-20.
73. Bartholomew HC, Knuiman MW. Longitudinal analysis of the effect of smoking cessation on cardiovascular risk factors in a community sample: the Busselton Study. *Cardiovasc Risk*. 1998;5:263-71.
74. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000;23:1097-102.
75. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warinet JM, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34:356-61.
76. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24:447-53.
77. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
78. Lakka HM, Laaksonen D, Lakka T, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
79. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology*. 2002;59:809-15.
80. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
81. Borghoustra H, Keizer A. Exercise and Insulin Sensitivity: A review. *Int J Sports Med*. 2000;21:1-12.
82. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
83. Flier J. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-50.
84. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
85. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An Evidence-Based Assessment of the NCEP Adult Treatment Panel II Guidelines. *JAMA*. 1999;282:2051-7.
86. American Diabetes Association. Management od Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care*. 2001; Supp 1:24:S58-61.
87. Kennon B, Fisher M. HOPE study. Practical consequences for diabetic patients. *Pract Diab Int*. 2000;17:191-4.
88. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and betablockers do not have adverse effects at 1 years on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 1999;159:551-8.
89. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
90. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35.
91. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Op Pharmacology*. 2005;5:135-14.
92. Gurnell M. PPAR γ and metabolism: insights from the study of human genetic variants. *Clin Endocrinology*. 2003;59:267-77.
93. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Pelegraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J*. 2005;19:1567-9.
94. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.