

## MÁS ALLÁ DEL SÍNDROME METABÓLICO

Marco Antonio Pérez, MSc, MD.<sup>1</sup> 

### Resumen

A partir de los primeros hallazgos de los estudios poblacionales de Framingham, la comunidad médica ha puesto gran interés en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y ha evidenciado la coexistencia de estos padecimientos. Oficialmente, el síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven llamó "síndrome X" a la agrupación de resistencia a la insulina-hiperinsulinemia (disglucemia), dislipidemia e hipertensión, "nueva" entidad nosológica que en 1999 la Organización Mundial de la Salud denominó "síndrome metabólico". De hecho, la agrupación de estos factores de riesgo cardiovascular se reconoció desde épocas antiguas y a lo largo de la historia ha recibido diferentes nombres, como "síndrome hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia", "síndrome plurimetabólico", "obesidad diabetógena", etc. Múltiples asociaciones internacionales han buscado establecer definiciones operacionales, modificando la importancia o los valores de corte de determinadas variables. Este artículo describe los antecedentes históricos y los avances científicos que permitieron llegar a compilar el síndrome, así como las diferentes definiciones operativas y variables que se han utilizado para diagnosticarlo. Hoy en día se enfoca en su prevención antes que el tratamiento y resaltar el control de los factores de riesgo con diferentes abordajes interdisciplinarios con el objetivo de reducir la obesidad abdominal y mejorar el perfil bioquímico a la vez que esto contribuye a reducir el riesgo cardiovascular. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 114-128.*

**Palabras clave:** Síndrome metabólico, diabetes mellitus 2, dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad.

## BEYOND THE METABOLIC SYNDROME

### Abstract

Based on the first findings of the Framingham population studies, the medical community has placed great interest in the risk factors for cardiovascular diseases and has shown the coexistence of these conditions. Officially, metabolic syndrome emerged in 1988, when Gerald Reaven called it "metabolic syndrome". In fact, the grouping of these cardiovascular risk factors has been recognized since ancient times and throughout history has received different names, such as "hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome," "plurimetabolic syndrome," "diabetogenic obesity," etc. Multiple international associations have sought to establish operational definitions, modifying the importance or cut-off values of certain variables. This article describes the historical background and scientific advances that allowed the syndrome to be compiled, as well as the different operational definitions and variables that have been used to diagnose it. Today it focuses on prevention rather than treatment and highlighting the control of risk factors with different interdisciplinary approaches with the aim of reducing abdominal obesity and improving the biochemical profile while contributing to reducing cardiovascular risk. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 114-128.*

**Keywords:** Metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, insulin resistance, obesity.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es una compleja interrelación de factores de riesgo cardiometabólicos, que se asocia con un

incremento entre dos y seis veces el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y muerte por todas las causas<sup>1,2</sup>. Su alta prevalencia, morbilidad y costos asociados al sistema de salud a nivel mundial, ocasionan un

<sup>1</sup>Asociación Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado  
Correo de correspondencia: Marco Antonio Pérez, e-mail: [perezcanizalezma@gmail.com](mailto:perezcanizalezma@gmail.com)  
Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



problema de salud pública<sup>3</sup>, al igual que en el resto del mundo, lo cual justifica su estudio. El diagnóstico de SM se realiza en quienes tengan al menos tres de cinco criterios: obesidad central, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia y bajos valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>4-5</sup>.

## Historia de las definiciones

En 1999, el grupo dedicado a la investigación en diabetes mellitus de la Organización Mundial de la Salud, al publicar su definición funcional, decidió usar el nombre de "síndrome metabólico"<sup>6</sup> para el síndrome X de Reaven publicado en 1989<sup>7</sup>. La definición de la Organización Mundial de la Salud considera que hay evidencia que la resistencia a la insulina como el factor causal común de los componentes individuales del síndrome metabólico<sup>8-11</sup>; aunque, aparentemente, hay una discrepancia en que solo sea la resistencia a la insulina la causante de los diferentes componentes; cada uno es un factor de riesgo cardiovascular por sí mismo, pero en combinación son mucho más letales, según Kaplan 1982<sup>12</sup> lo que indica que el tratamiento no debe enfocarse únicamente al control de la glucosa, sino incluir también estrategias para reducir los factores de riesgo cardiovascular<sup>13</sup>, porque está bien documentado que las características del síndrome metabólico pueden existir incluso 10 años antes del diagnóstico de alteraciones glucémicas<sup>14</sup>. Por ello, aunque poco habitual es encontrar pacientes con síndrome metabólico con tolerancia normal a la glucosa, lo cual debería permitir a nivel clínico identificar tempranamente a sujetos en un grupo de riesgo muy alto de padecer diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), por lo que el tratamiento enérgico temprano puede repercutir en la prevención de la diabetes mellitus 2 y la enfermedad cardiovascular.

Además, con el paso del tiempo se han ampliado los componentes del síndrome metabólico, como

hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y aumento de PAI-1 (activador tisular del plasminogeno), pero no son necesarios para reconocer la afección. Aun así, se reconoce que se necesita una descripción clara de los componentes esenciales en el futuro, junto con datos para apoyar la importancia relativa de cada uno, como criterios internacionalmente aceptados para definir obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La definición más ampliamente utilizada por su sencillez es la de la NCEP-ATP III (del inglés, "*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*") homogenizando los criterios diagnósticos, en este sentido también lo hicieron otras sociedades científicas, enfocándose en dos o más componentes, por ello se describirán los más importantes y su relación con la enfermedad cardiovascular, así como otros trastornos asociados que sin ser parte de los criterios diagnósticos base aumentan la mortalidad en los individuos que presentan este complejo síndrome.

## Obesidad

La obesidad es tan antigua como la humanidad, durante la era de piedra, cuando las causas de muerte eran pestes y hambrunas, los individuos que podían acumular la mayor cantidad de grasa corporal solían preservarse mejor ante tales circunstancias, esto puede evidenciarse en las figuras de la Edad Lítica, como la Venus de Willendorf<sup>15</sup> y de Hohle Fels; ambas exhiben un fenotipo obeso, que los expertos creen no ser compatibles con el embarazo<sup>16</sup>. El paso de la caza y la recolección a los albores de la agricultura permitió mayor disponibilidad de alimentos<sup>15-16</sup>, incluso conceptos prereligiosos ante las desgracias y las hambrunas permitió que la obesidad se considerara bendecida, deseable y símbolo de estatus, ejemplos más actuales se observan en las descripciones graficas de los monarcas de la europeos de la edad media<sup>15-17</sup>, sin embargo no fue hasta el año 600 AC que Sushruta, un médico

hindú, reconoció a la obesidad como un problema y consideró que se debía a la vida sedentaria<sup>18,19</sup>, el célebre Hipócrates reportó que "la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos"<sup>6</sup>. Durante el siglo XIX y principios del XX, la opinión médica era que tener exceso de peso era saludable, pues proveía una reserva de "vitalidad" para soportar una enfermedad, mientras que ser delgado no era sano y se atribuía a malnutrición<sup>15</sup>. Las primeras alarmas del sobrepeso sonaron gracias a las compañías de seguros, porque estudios actuariales lo ligaron con aumento en la mortalidad; para el decenio de 1930, la comunidad médica lo aceptó como un problema, pero fue en la década de los sesenta donde empezó el estudio de la obesidad y la grasa corporal se describió como un órgano con su propia biología celular<sup>15,19</sup>.

## **Diabetes mellitus**

El primer registro que se tiene acerca de la diabetes mellitus data de 1552 AC y se encuentra en el Papiro de Ebers, donde se describió "orinar en exceso con pérdida de peso"<sup>20-22</sup>. En 600 AC Sushruta la explicó como una enfermedad con producción de orina dulce en exceso y la llamó "madhumeha", que significa "miel como orina"<sup>23-24</sup>. Alrededor de 120 DC, Areteo de Capadocia proporcionó la primera descripción médica completa de diabetes mellitus, a la que equiparó con "el derretimiento de la carne y las extremidades hacia la orina"; la palabra diabetes proviene del griego "diabaino", que significa "a través" o "sifón". En 1798 John Rollo añadió el término "mellitus" para diferenciarlo de otras formas de diabetes, en las que la orina no tenía sabor<sup>24</sup>. Minkowski y Von Mering (1889) demostraron que extirpar el páncreas causa diabetes mellitus y en 1901 Opie estableció una conexión con insuficiencia de los islotes de Langerhans<sup>24</sup>. En 1921 Banting y Best descubrieron la "isletina";<sup>12</sup> el término "insulina" fue usado por primera vez en 1922,

cuando Macleod se presentó ante la Asociación de Médicos Americanos y en 1923, Banting y Macleod fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina, que compartieron con Best y Collip<sup>25-26</sup>. Para finalizar, en 1936 Himsworth publicó que la diabetes mellitus se divide con base en "insensibilidad a insulina", lo que llevó a su clasificación en tipos 1 y 2<sup>27</sup>.

## **Hipertensión**

La "enfermedad del pulso fuerte" era tratada mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas desde 2600 AC. La historia moderna empezó cuando en 1628 William Harvey describió al sistema circulatorio y en 1733 Stephen Hales hizo la primera medición de presión arterial<sup>28-29</sup>. En 1896 se reconoció como una entidad clínica, gracias al invento del esfigmomanómetro por Riva-Rocci<sup>27</sup> y en 1913 Janeway acuñó el término "enfermedad vascular hipertensiva"<sup>28</sup>.

Existe una clara interacción entre la hipertensión y el síndrome metabólico, además de formar uno de sus componentes, la obesidad y la resistencia a la insulina son los desencadenantes de la liberación de sustancias proinflamatorias y protombóticas como el activador tisular del plasminogeno y un aumento sérico de las concentraciones de resistina, un polipéptido vinculado con la resistencia a la insulina que incrementa la expresión de varias citoquinas proinflamatorias, incluyendo la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina-12 (IL-12) y el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral mediado NF- $\kappa$ B.<sup>29-30</sup> También, se ha demostrado que la resistina regula la molécula-1 de adhesión intracelular (ICAM1), la molécula de adhesión vascular (VCAM1) y la citoquina CCL2, las cuales se ocupan de las vías quimiotácticas implicadas en el reclutamiento de leucocitos para los puntos de infección<sup>31</sup>. La misma resistina puede ser regulada por interleucinas y

también por antígenos microbianos como los lipopolisacáridos<sup>32</sup>, que son reconocidos por los leucocitos. El conjunto de todos los resultados mencionados sugiere que la resistencia puede ser una conexión la bien entre la inflamación y la resistencia a la insulina todo esto contribuye con un ambiente bioquímico para la disfunción endotelial y el aumento de la resistencia de la microcirculación, generando con el tiempo hipertensión.

### **Dislipidemia**

En una condición bioquímica que está definida como un aumento de triglicéridos plasmáticos (TG) y la disminución del colesterol de alta densidad (HDL) y es un criterio importante para el diagnóstico de SM<sup>33</sup>. El incremento del aporte de ácidos grasos libres (AGL) de regreso al hígado, aumenta la síntesis de triglicéridos y de apolipoproteína B (ApoB), y se promueve el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), asimismo, estas VLDL ricas en TG incrementan la expresión de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP, *Cholesteryl Ester Transfer Protein*), que aumenta el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a lipoproteínas ricas en Apo B (VLDL y LDL), y de manera opuesta, de TG desde las VLDL a las HDL, resultando en una reducción de las HDL<sup>34,35</sup>.

Se ha descrito que ciertos tipos de ácidos grasos (AG), como los ácidos grasos saturados entre los cuales los principales son los ácidos palmítico y esteárico están asociados con el aumento del colesterol total, los TG en plasma y con la DM2; por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados como el linoleico y el eicosapentaenoico, están inversamente relacionados con el colesterol total y las LDL. De esta forma, el perfil lipídico con sus respectivas lipoproteínas ha sido propuesto como un indicador potencial de las alteraciones

asociadas al SM, incluida la dislipidemia aterogénica<sup>36</sup>.

### **Síndrome de ovario poliquístico.**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno puede afectar mujeres con obesidad y se caracteriza por hiperandrogenismo y resistencia a la insulina. Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de SM independientemente de la obesidad o la resistencia a la insulina<sup>37</sup>. La combinación de SOP y SM incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y DM2, además, existe evidencia de su presentación familiar, siendo mucho más frecuente la presencia de SM, dislipidemia e hipertensión en los familiares de mujeres con SOP<sup>38-39</sup>. Las mujeres jóvenes con SOP deben someterse a exámenes de tamizaje para la detección de los componentes del SM dada su fuerte correlación, así como el abordaje clínico en pacientes con resistencia a la insulina incluso sin obesidad<sup>40</sup>.

### **Enfermedad por hígado graso no alcohólico**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una importante complicación metabólica en la población con obesidad, e incluye un amplio espectro de afecciones hepáticas desde esteatosis asintomática, esteatohepatitis no alcohólica a fibrosis avanzada con cirrosis<sup>41</sup>. La acumulación de grasa intrahepática está directamente asociada a la resistencia insulínica y, por tanto, también con el SM<sup>42,43</sup>. Un estudio de corte transversal realizado en población mexicana con SM, documentó una prevalencia de EHGNA del 82,9% (IC95% 77,6-88,2), siendo mayor en los hombres (86,9%; IC95% 80,9-92,9) acompañándose de síndrome metabólico con respecto a las mujeres (76,1%; IC95% 66,1- 86,0)<sup>44</sup>. En un estudio español, la prevalencia de EHGNA entre pacientes con SM varió dependiendo de

los criterios utilizados para su definición; fue del 43% de acuerdo con los criterios de International Diabetes Federation (IDF), 53% con los *National Cholesterol Education Program* (NCEP) y 64% con los de la OMS<sup>45</sup>. Estos valores en la prevalencia de EHGNA entre los sujetos con SM es alarmante, y esta asociación puede presentarse tanto en individuos con y sin obesidad<sup>46</sup> por eso se considera urgente el cribado paraclínico e imagenológico en los pacientes con elementos de riesgo para EHGNA.

### **Síndrome Metabólico y su evolución**

La correlación entre la obesidad con la respuesta bioquímica del tejido graso y la resistencia a la insulina con disglucemia, así como el favorecimiento del estado protrombótico e inflamatorio vascular que genera hipertensión, generando mayor riesgo cardiovascular que se está incrementando ferozmente en la población mundial de países en vías de desarrollo con hábitos dietéticos poco saludables y altas tasas de sedentarismo.

A partir de los primeros hallazgos de los estudios Framingham<sup>47</sup> llevado a cabo en Massachussetts, se ha volcado el interés hacia los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como productores de muerte y discapacidad; es así que, desde un principio del estudio, se observaron que las enfermedades que podían coexistir. Oficialmente, el término síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven<sup>48</sup>, llamó "síndrome X" a la frecuente asociación de hipertensión arterial, alteración en la tolerancia la glucosa, trastorno en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina y adjudicó a ésta ser el mecanismo fisiopatológico común<sup>49</sup>. Sin embargo, esta asociación se conoce desde hace siglos; el análisis de la momia de Hatshepsut reveló que la reina-faraón de Egipto (1490-1468 AC) padeció diabetes mellitus, obesidad y cáncer.<sup>50</sup>

En la India, Sushruta (600 AC) asoció la diabetes mellitus con obesidad y alteraciones cardíacas y recomendó la práctica del ejercicio físico para tratarlas. Morgagni en el siglo XVII, describió la asociación de obesidad con datos altamente sugerentes de hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus e hiperuricemia<sup>51</sup>. En la época moderna, la primera referencia a la asociación de diabetes mellitus quizá se debe a Apollinaire Bouchardat en 1875 y en 1910 cuando Neubauer describió la asociación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus<sup>52</sup>.

El médico sueco Kylin en 1921<sup>52</sup> y el español Gregorio Marañón en 1922<sup>53</sup> publicaron, en alemán y en la misma revista, dos artículos de título idéntico: "Hipertensión arterial y diabetes mellitus"; En 1947, Jean Vague<sup>54</sup> dio a conocer la diferencia entre la obesidad androide y ginecoide asociando la obesidad androide con diabetes mellitus, aterosclerosis, gota y formación de cálculos de ácido úrico<sup>55</sup>. Durante la década de 1960, Albrink y Meigs<sup>56</sup> reconocieron que el tipo de obesidad es un factor decisivo con la dislipidemia e hiperglucemia. Welborn<sup>57</sup> relacionó la hiperinsulinemia con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, mientras que Reaven<sup>58</sup> detectó asociaciones entre intolerancia a carbohidratos, hiperlipidemia e infarto agudo de miocardio<sup>59</sup>. En esta década inició la serie de denominaciones para síndrome metabólico; una de ellas fue la de Camus<sup>60</sup>, quien llamó "tri-síndrome metabólico" a la asociación de gota, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Avogaro y Crepaldi decidieron que la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad recibiera el nombre de "síndrome plurimetabólico"<sup>61,62</sup>. En el decenio de 1970 aparecieron publicaciones que confirmaron las asociaciones, pero no fueron uniformes en sus definiciones<sup>63</sup>. Entonces fue en 1980 cuando; Ruderman<sup>64</sup> reportó que existen sujetos con peso normal, pero "metabólicamente obesos", porque padecen hiperinsulinemia, por otro lado, el grupo de trabajo de Kissebah<sup>65</sup> reveló que la

obesidad central es un marcador pronóstico de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Modan y colaboradores<sup>66</sup> publicaron que el vínculo entre hipertensión arterial, obesidad e intolerancia a la glucosa es la hiperinsulinemia, además de añadir elevación de ácido úrico<sup>67-70</sup>.

En el rubro de las denominaciones, Hanefeld y Leonhardt<sup>71</sup> acuñaron el término "síndrome metabólico" en 1981 y Vague<sup>72</sup> utilizó el término "obesidad diabetógena" y 1988 Reaven propuso el término "síndrome X", y el cuarteto de la muerte por Kaplan y Serjeantson<sup>73</sup> El término "síndrome de resistencia a la insulina" es la recomendación de DeFronzo y Ferrannini<sup>74</sup>.

A partir de este punto los diversos nombres empezaron a entrar en conflicto, donde el debate se centraba en que existe un mecanismo fisiopatológico común para el "síndrome X plus", teniendo como telón de fondo la resistencia a la insulina, Desprès<sup>75</sup> destacó el papel de la obesidad visceral como un componente del síndrome de resistencia a la insulina.

### **La unificación de los criterios**

Si bien es cierto la OMS en 1999 globalizó los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, no obstante fueron conscientes de sus limitaciones, y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina sugiere una definición para individuos no diabéticos<sup>76</sup>, en los que el síndrome se distingue por resistencia a la insulina en ayuno y dos de los siguientes parámetros: hiperglucemia (glucosa en ayuno  $\geq 6,1$  mmol/L), hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento); dislipidemia (triglicéridos  $> 2,0$  mmol/L o colesterol HDL  $< 1,0$  mmol/L o en tratamiento) y obesidad central (circunferencia de la cintura  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en

mujeres). Los autores basaron estas sugerencias en los valores recomendados de presión arterial, triglicéridos y colesterol HDL por parte de la Segunda Fuerza de Tarea Conjunta Europea y de otras asociaciones de prevención coronaria<sup>77-78</sup>.

Posteriormente, el Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre, propuesto por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol (ATP III), que fue divulgado en 2001 y la publicación final de los criterios apareció en 2002<sup>79</sup>, se conocieron como criterios ATP III; el panel comentó la alta prevalencia del síndrome, la ausencia de criterios bien aceptados para su diagnóstico y que los factores generalmente aceptados para constituirlo eran obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, aumento de la presión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o ambas, estado protrombótico y estado proinflamatorio.

Al comparar las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y de ATP III pueden identificarse varias diferencias. ATP III no consideró necesario recomendar una medición rutinaria de resistencia a la insulina, pues asumen que la mayor parte de los sujetos que cumplan tres o más criterios la padecerán y no consideran la microalbuminuria de la Organización Mundial de la Salud<sup>79</sup>. Independientemente de las diferencias, ambas definiciones incluyen las cuatro características mayores del síndrome metabólico y su uso clínico no debe ocasionar conflictos para identificar individuos con síndrome metabólico, hecho que fue apoyado por los hallazgos de la Encuesta Nacional de Valoración de Salud y Nutrición (NHANES III), en la que la prevalencia de síndrome metabólico en individuos mayores de 20 años fue de 25% con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de 24% con los de ATP III, lo que expresa que no importa los criterios que se elijan sino la relevancia clínica de los mismos al momento de abordar al paciente<sup>80</sup>.

## En la actualidad

Sabiendo que la obesidad es el pivote del síndrome metabólico el grupo polaco de Dobrowolski<sup>81</sup>, intentó enfatizar los factores de riesgo cardiovascular incluyendo, aunque no de forma absoluta, otras patologías que lleven a padecer de síndrome metabólico, entre ellas se resalta la prevención así como el mayor acercamiento clínico cuando se observa en el sujeto obeso disfunción renal reciente, hígado graso no alcohólico, falla cardiaca con fracción de eyección preservada, apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico, activación simpática excesiva con taquicardia, hiperuricemia y cualquier marcador crónico de inflamación, que aunque no son los criterios clásicos se deben ser tomados en cuenta con la finalidad de evitar un evento cardiovascular fatal o discapacidad.

## Otros componentes del síndrome metabólico

### El deterioro de la función renal

Función renal deteriorada sumada al aumento de peso corporal provoca inicialmente un incremento de la reabsorción de sodio en los

túbulos renales. Esto, a su vez, conduce a una recuperación compensatoria, dilatación final de los lechos renales y un aumento estimado tasa de filtración glomerular (TFGe), sin embargo, esto en el tiempo, eventualmente disminuye como resultado del daño renal y pérdida de nefronas. El aumento de la albuminuria puede predecir la reducción de la TFGe incluso por muchos años, sin embargo, los mecanismos de daño a la nefrona relacionados con la obesidad no se conocen del todo. Los mecanismos postulados incluyeron una combinación de hemodinámica, anomalías metabólicas e inflamatorias, estimulación simpática excesiva y activación del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) lo que puede contribuir a la hipertensión, que, junto con los trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes, infiltración linfocitaria glomerular e inflamación) pueden causar lesión renal<sup>82,83</sup>. Por ello la función renal, incluida la TFGe, la albumina y creatinina, deben evaluarse en cada paciente con síndrome metabólico<sup>84</sup>.

Las pautas actuales recomiendan la ecuación CKD-EPI para estimar la tasa de filtración glomerular (TFGe). Si bien existe una importante correlación entre albuminuria y el riesgo cardiovascular, la correlación entre La TFGe y el riesgo cardiovascular solo es significativa para valores de TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Puntos de corte para definir obesidad según criterios unificados.

Población/etnia	Perímetro abdominal (cm)	
	Hombre	Mujer
Norteamericanos (EE. UU.)	≥102	≥88
Europeos	≥94	≥80
Surasiáticos y chinos	≥90	≥80
Japoneses	≥90	≥90
Centroamericanos y suramericanos	Criterios surasiáticos y chinos	Criterios surasiáticos y chinos
Africanos y árabes	Criterios europeos	Criterios europeos

Tomado de: Fragozo-Ramos; Medicina & Laboratorio 2022; 26:47-62. <https://doi.org/10.36384/01232576.559>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de síndrome propuestos por diferentes organizaciones.

Medida clínica	EGIR	OMS	NCEP ATP III	AACE	IDF	AHA	Criterios unificados
Año	1989	1998	2001	2003	2005	2005	2009
Resistencia a la insulina	Insulina plasmática >percentil 75	DM2, GAA, ITG	Ninguno	GAA, ITG	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Criterios	RI más otros 2 criterios	RI más otros 2 criterios	3 de 5	RI más otro criterio	↑ PA más otros 2 criterios	3 de 5	3 de 5
Razón cintura/cadera:							
Obesidad central	PA ≥90 cm en hombres	Hombres >0,9	PA ≥102 cm en hombres	-	PA ≥90 cm en hombres	PA >102 cm en hombres	Según área geográfica y etnia
	PA ≥80 cm en mujeres	Mujeres >0,84	PA ≥88 cm en mujeres	-	PA ≥80 cm en mujeres	PA >88 cm en mujeres	
	-	IMC >30	-	IMC ≥25	-	-	
TG	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL (o en tratamiento)	≥150 mg/dL (o en tratamiento)	≥150 mg/dL
HDL (hombres)	<39 mg/dL	<35 mg/dL	<40 mg/dL	<40 mg/dL	<40 mg/dL (o en tratamiento)	<40 mg/dL (o en tratamiento)	<40 mg/dL
HDL (mujeres)	<39 mg/dL	<39 mg/dL	<50 mg/dL	<50 mg/dL	<50 mg/dL (o en tratamiento)	<50 mg/dL (o en tratamiento)	<50 mg/dL
Presión arterial (mmHg)	≥140/90 (o en tratamiento)	≥140/90	≥130/85	≥130/85	≥130/85 mg/dL (o en tratamiento)	≥130/85 (o en tratamiento)	≥130/85 (o en tratamiento)
Glucosa	GAA, ITG	GAA, ITG, DM2	>110 mg/dL (incluida DM2)*	GAA, ITG	Glicemia en ayunas >100 mg/dL, DM2 previamente diagnosticada	>100 mg/dL (o en tratamiento)	>100 mg/dL (o en tratamiento)

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: Grupo Europeo de la Resistencia a la Insulina; NCEP ATP III: Panel de Tratamiento del Adulto III; AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; IDF: Federación Internacional de la Diabetes; AHA: Asociación Americana del Corazón; RI: insulinoresistencia; GAA: glicemia en ayunas alterada; ITG: intolerancia a la glucosa; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteína de alta densidad; T: tratamiento; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal. \* Modificado posteriormente por AHA/NHLBI a >100 mg/dL.

Tomado de: Fragozo-Ramos; Medicina & Laboratorio 2022; 26:47-62. <https://doi.org/10.36384/01232576.559>

### Insuficiencia cardíaca con fracción eyección preservada (HFpEF)

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) es una afección en la que la disfunción ventricular izquierda condiciona el menor llenado diastólico y aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo dando como resultado el aumento de la presión en la aurícula izquierda y, a través de transmisión retrógrada, también en el aumento de la presión capilar pulmonar, causando síntomas típicos de la insuficiencia cardíaca como la disnea de esfuerzo, fatiga, malestar general, palpitaciones y edema. La HFpEF se asocia con un mayor riesgo de muerte e ingreso hospitalario<sup>85</sup>. El síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para HFpEF: la hipertensión causa hipertrofia concéntrica ventricular izquierda y disfunción diastólica, mientras que la obesidad reduce el volumen de dicho ventrículo lo que lleva invariablemente a través de procesos

de remodelado e inflamación al deterioro microcirculación coronaria y detrimento de la función contráctil<sup>86</sup>.

La obesidad y la resistencia a la insulina están íntimamente correlacionadas con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y esta asociación se ve más pronunciada en mujeres<sup>87</sup>. Se debe sospechar HFpEF en pacientes con intolerancia al ejercicio y una clínica típica en pacientes con perfil de riesgo cardíaco elevado (edad avanzada, hipertensión, en particular larga evolución y mal controlada), obesidad, intolerancia a actividades inferiores a los 7 MetS y fibrilación auricular<sup>88</sup>. La HFpEF sólo puede esclarecerse en un paciente con disnea de esfuerzo y FE ≥ 50% cuando investigaciones adicionales demuestran la disfunción diastólica mediante la evidencia de presiones ventriculares elevadas (por ejemplo, niveles elevados de péptidos natriuréticos, hipertrofia concéntrica y aumento de la cavidad

auricular izquierda o presión pulmonar elevadas mediante ecografía transtorácica)<sup>89,90</sup>.

Sin embargo, los niveles de péptido natriurético pueden también ser normales, particularmente en pacientes obesos en quienes debe tenerse especial atención con las concentraciones de estos péptidos, por otro lado, se encuentran elevadas en personas mayores de 60 años, pacientes con fibrilación auricular o enfermedad renal crónica sin insuficiencia cardiaca concomitante.

### **La apnea obstructiva del sueño**

La prevalencia estimada del Apnea obstructiva del sueño (AOS) es aproximadamente del 28%<sup>91</sup>. La obesidad es el principal factor de riesgo ambiental para la AOS, y la gravedad de la AOS está relacionada con la cantidad de grasa visceral<sup>92</sup>. Los Cambios en el peso corporal afectan la gravedad de la AOS, quedando demostrado mediante cirugía bariátrica que conduce a la remisión.

La AOS se diagnostica 2,5 veces más a menudo en hombres que en las mujeres, sin embargo, esta diferencia desaparece en la población mayor de 50 años, donde los porcentajes son comparables para ambos sexos, los factores de riesgo reversibles para la AOS son alteración de la permeabilidad de las vías respiratorias superiores, alergias, pólipos, desviación del tabique nasal y consumo de alcohol, los síntomas son ronquidos, nicturia y somnolencia diurna. El tratamiento implica Pérdida de peso, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), cirugía otorrinolaringológica y tratamiento de alergias<sup>93,94</sup>. La AOS es la causa de hipertensión secundaria y daño orgánico como infarto de miocardio y evento neurovascular lo que aumenta riesgo de mortalidad cardiovascular, no obstante puede hacerse mucho por estos pacientes optando

por ejemplo por un mejor control de la presión arterial, glucemia, lípidos y facilitando la pérdida de peso con ejercicio y cambios en la dieta<sup>95,96</sup>.

### **La hiperuricemia**

Los estudios experimentales y clínicos han identificado el papel del ácido úrico en el desarrollo de diferentes componentes del síndrome metabólico: hipertensión, diabetes, enfermedad del hígado graso y enfermedad renal crónica. El ácido úrico se ha postulado reacciona irreversiblemente con el óxido nítrico, provocando disfunción endotelial y desarrollo de hipertensión. La deficiencia de óxido nítrico provoca la reducción del flujo sanguíneo a los tejidos sensibles a la insulina lo que exacerba la resistencia a la insulina y esto se asocia con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular que en aquellos con niveles más bajos de ácido úrico en suero. Sin embargo, no existen grandes estudios clínicos aleatorizados prospectivos que demuestran la reducción del riesgo CV con reducción de los niveles séricos de ácido úrico<sup>97,98</sup>. El estudio ALL-HEART no pudo determinar que el Alopurinol fuera útil en la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con cardiopatía isquémica en un seguimiento a 4 años.

La hiperuricemia se define como un nivel elevado de secreción de ácido úrico > 7 mg/dl (420  $\mu$ mol/l). Las pautas de la Sociedad Española de Hipertensión, basadas en estudios epidemiológicos, consideran los niveles séricos > 5-6 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o con riesgo particular elevado<sup>99</sup>. El Tratamiento de hiperuricemia comienza con cambios en la dieta: reducción ingesta de fructosa, purinas y alcohol, así como el aumento de la actividad física. La Administración de fármacos uricosuricos en pacientes asintomáticos con hiperuricemia sigue siendo controvertida,

aunque algunos expertos no consideran su uso, otros apuntan claramente a posibles beneficios potenciales al reducir el nivel de ácido úrico en suero < 5 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o portadores de alto riesgo cardiovascular.

### **Inflamación oculta**

La obesidad es el principal contribuyente a la producción de resistencia insulina, que a su vez conduce a la producción de adiponectina, leptina y resistina además de otras sustancias que ejercen un efecto metabólico dentro y alrededor del tejido adiposo<sup>100</sup>. Estos incluyen, los niveles más altos de leptina que se correlacionan con aterogénesis e inflamación<sup>100</sup>. En cuanto a la señalización infamatoria juega un rol crucial la Proteína C Reactiva (PCR) que interfiere con la vía con la utilización y disponibilidad de insulina, alterando su efecto metabólico, también se ha reportado que los aumentos discretos y sostenidos de la PCR y enfermedad coronaria, IMC elevado y resistencia a la insulina elevan el riesgo de mortalidad cardiovascular. El papel de la PCR en la patogénesis de esas condiciones aun no es del todo claro, por ello vale la pena agotar las analíticas de aquellos pacientes en quienes sospechemos posean estados proinflamatorios<sup>101</sup>.

### **Nuevas perspectivas**

En cuanto al futuro del síndrome metabólico, el enfoque terapéutico se basa en la prevención de los factores de riesgo que lo conforman por ello Wang H en 2023<sup>102</sup> dando una visión preventiva demostró con su metanálisis aquellas intervenciones como cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio regular y ayuno intermitente como estrategias claves para la corrección de los factores de riesgo observándose que al reducir el progreso de estos con las intervenciones mencionadas.

En el presente las estrategias deben enfocarse en la educación y en la prevención, siendo esencial un cribado más exhaustivo de los pacientes con factores de riesgo para síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular dado que estos interactúan estrechamente, por esto es necesario el asesoramiento de los pacientes en riesgo y el estímulo necesario para reducir la obesidad mediante cualquiera de los planes de intervención ya conocidos.

### **CONCLUSIONES**

El síndrome metabólico es y ha sido una entidad compleja con muchos matices y nombres que no le restan su importancia cardinal como productor de riesgo cardiovascular, discapacidad y muerte. Si bien es cierto no está exento de revisión constante, actualmente contamos con diversos criterios que han demostrado utilidad y cercanía diagnóstica entre las diferentes sociedades científicas lo que mejora su precisión, así mismo, no se debe dejar por fuera las nuevas investigaciones en patologías que no forman parte de sus criterios primordiales, pero que, por sí mismas son contribuyentes al aumento del riesgo cardiovascular aislado o en conjunto al síndrome metabólico, por ellos deben tomarse en cuenta estos nuevos componentes a fin de soportar una mejor terapéutica y tratamiento enfocándose primeramente en la educación y prevención, lo que permitirá elevar la atención sanitaria y reducir los eventos cardiovasculares a largo plazo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization

- definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13. <https://doi.org/10.2337/dc06-1414>.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>.
  3. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>.
  4. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.385>.
  5. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30:1219-1225. <https://doi.org/10.2337/dc06-2484>.
  6. World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999.
  7. Cheng TO. The metabolic syndrome, formerly called metabolic "syndrome X". *Am J Cardiol* 2004;94:148-149.
  8. Kemp HG. Left ventricular function in patients with angina syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376.
  9. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-722.
  10. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-252.
  11. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1997;255-283.
  12. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
  13. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region. A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:611-621.
  14. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36:553-559.
  15. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:421-427.
  16. Haslam D. A long look at obesity. *Lancet* 2010;376:85-86.
  17. Burowski O. Eat, drink and be merry. The Mediterranean diet. *Near Eastern Archeology* 2004;67:96-107.
  18. Dwivedi G, Dwivedi S. Sushruta—the ancient clinician and teacher par excellence-500 BC Indian. *J Chest Dis Allied Sci* 2007;49:243-244.
  19. Tipton CM. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol* 2008;104:1553-1556.
  20. Gilman SL. *Fat boys in the cultural history of the west*. 1a ed. University of Nebraska Press, 2004.
  21. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003;12:1091-1095.
  22. Polonski KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:1332-1340.
  23. Bhattacharya S. Sushruta-our proud heritage. *Indian J Plast Surg* 2009;42:223-225.
  24. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *SQU Medical J* 2013;13:368-370.
  25. Laios K, Karamanou M, Saradiki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones* 2012;11:109-113.

26. Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Canad MedAss J* 1962;87:1046-1051.
27. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Diabet Med* 2011;28:1440-1444
28. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med* 1991;84:621.
29. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. (noviembre de 2002). «Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss». *Obes. Res.* 10 (11): 1095-103. PMID 12429872. doi:10.1038/oby.2002.149.
30. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, et al. (septiembre de 2005). «Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 334 (4): 1092-101. PMID 16039994. doi:10.1016/j.bbrc.2005.06.202.
31. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. (agosto de 2003). «Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction». *Circulation* 108 (6): 736-40. PMID 12874180. doi:10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49.
32. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL (octubre de 2002). «Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro». *FEBS Lett.* 530 (1-3): 158-62. PMID 12387885. doi:10.1016/S0014-5793(02)03450-6.
33. Takahara M, Shimomura I. Metabolic syndrome and lifestyle modification. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:317-327. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9294-8>.
34. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-366. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025601>.
35. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic syndrome, dyslipidemia and regulation of lipoprotein metabolism. *Curr Diabetes Rev* 2018;14:427-433. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170705161039>
36. Dai L, Gonçalves CM, Lin Z, Huang J, Lu H, Yi L, et al. Exploring metabolic syndrome serum free fatty acid profiles based on GC-SIM-MS combined with random forests and canonical correlation analysis. *Talanta* 2015;135:108-114. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.12.039>.
37. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab* 2020;35:100937. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>
38. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109:356-364. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.018>.
39. Kazemi M, Pierson RA, Lujan ME, Chilibeck PD, McBreaity LE, Gordon JJ, et al. Comprehensive evaluation of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk profiles in reproductive-age women with polycystic ovary syndrome: A large Canadian cohort. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:1453-1460. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.11.026>
40. Meyer ML, Sotres-Alvarez D, Steiner AZ, Cousins L, Talavera GA, Cai J, et al. Polycystic ovary syndrome signs and metabolic syndrome in premenopausal Hispanic/Latina women: The HCHS/SOL study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e447-456. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa012>.
41. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017;15:45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>.
42. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eu J Clin Invest* 2015;45:1209-1217. <https://doi.org/10.1111/eci.12519>.
43. Perry RJ, Camporez JG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell* 2015;160:745-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.012>.
44. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, Escobedo-de la Peña J. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir* 2012;80:128-133.
45. Caballería L, Pera G, Rodríguez L, Auladell MA, Bernad J, Canut S, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1007-1011.://

- doi.org/10.1097/MEG.0b013e328355b87f
46. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1852-1858. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.314>.
  47. <http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>
  48. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
  49. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol* 2012;49:89-95.
  50. Hatchepsut BL. The female pharaoh: Joyce Tyldesley. *Domes* 1997;6:68-71
  51. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity. In: Ioannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:534-535
  52. Gries FA, Liebermeister H. The metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:299.
  53. Kylin E. Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921;42:873-877
  54. Marañón G: Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922;43:169-176
  55. Vague J. La différentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;55:339-341
  56. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34
  57. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr* 1964;15:255-261
  58. Welborn TA et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-1337.
  59. Reaven G, Calciano A, Cody R, Lucas C, Millar R. Carbohydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1013-1023.
  60. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789
  61. Camus JP. Goutte, diabetes, hyperlipemie: un trisyndromemetabolique. *Rev Rhum* 1966;33:10 15
  62. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137.
  63. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-580
  64. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und diabetes mellitus. *Dtsch Med J* 1968;19:567-571
  65. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-1621.
  66. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
  67. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817
  68. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713-718
  69. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;6:1081-1090
  70. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-59
  71. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
  72. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrome. *Dt Gesundh Wesen* 1981;36:545-551
  73. Vague J, Vague P, Jubelin J. A 35-year follow up of diabetogenic obesity. *Int J Obes* 1987;11:38
  74. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520
  75. Serjeantson SW, Zimmet P. Genetics of non-insulin

- dependent diabetes mellitus in 1990. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5:477-493
76. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
77. Desprès JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-459
78. Shafir, E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes Metab* 1996;22:122-131
79. Matsuzawa YM. Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:3-13
80. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of the recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-1414
81. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-43
82. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438
83. P. Dobrowolski, A. Prejbisz, A. Kuryłowicz, A. Baska, P. Burchardt, K. Chlebus, et al. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons
84. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J* 2021; 28: 1-14. 83.
85. Inoue T, Iseki K, Iseki C. Effect of heart rate on the risk of developing metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2009; 32: 801-6.
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 3: 1-150.
87. Packer M, Lam CSP, Lund LH. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1551-67.
88. Patel RB, Lam CSP, Svedlund S. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018; 39: 3439-50.
89. Savji N, Meijers WC, Bartz TM. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 701-9.
90. Kapłon-Cieślicka A, Kupczyńska K, Dobrowolski P, et al. On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J* 2020; 27: 449-68
91. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726. 70.
92. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFAPEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-317.
93. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res* 2008; 17: 73-81. 72.
94. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-8.

95. Stefan M, Ludger G. Sleep-related breathing disorders. 3. Clinical picture and diagnosis. European Sleep Research Society; 2016. 74.
96. Pevernagie D, Sastry M, Van Maanen PD. Sleep-related breathing disorders. 5. Treatment. European Sleep Research Society; 2021.
97. Zhao X, Zhang W, Xin S. Effect of CPAP on blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2022 doi: 10.1007/s11325-021-02556-0. 76.
98. Chasens ER, Korytkowski M, Burke LE. Effect of treatment of OSA with CPAP on glycemic control in adults with type 2 diabetes: the Diabetes Sleep Treatment Trial (DSTT). *Endocr Pract* 2022; 28: 364-71.
99. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 175-81. 80.
100. Kanbay M, Jensen T, Solak Y. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29: 3-8.
101. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A. 2019 guidelines for the management of hypertension – part 1–7. *Arterial Hypertension*. 2019; 23: 41-87
102. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 34(1), doi: 10.1515/hmbci-2017-0031.
103. Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *The Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 1019–1025. doi:10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
104. Wang H, Dai Y, Huang S, Rong S, Qi Y and Li B (2023) A new perspective on special effective interventions for metabolic syndrome risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health* 11:1133614. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133614.

Recibido: 25/06/2024  
Aceptado: 05/08/2024